

Aus dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

**Stellenwert der kontrastmittelfreien Nebennierenvenenblutentnahme  
(NNVBE) im Therapieregime des primären Hyperaldosteronismus**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Kira Wenker

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Lars Schimmöller

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Johannes Stegbauer

Meiner Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Boschheidgen M, Kantauskaite M, Stegbauer J, Wenker K, Dringenberg T, Radke KL, Ullrich T, Krieg A, Steuwe A, Minko P, Schott M, Rump LC, Antoch G, Schimmöller L, (2023), Contrast medium free selective adrenal vein sampling in the management of primary aldosteronism. Clin Imaging, (99) 25 – 30; Impact Factor: 2.1

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich gleichermaßen auf weibliche, männliche und diverse Personen. Auf Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten der besseren Lesbarkeit verzichtet.

# I. Zusammenfassung

Der primäre Hyperaldosteronismus (PAH) ist die häufigste Ursache der sekundären Hypertonie. Die autonome Hormonproduktion von Aldosteron wird hauptsächlich durch unilaterale Adenome (APA) oder bilaterale Hyperplasien (BAH) der Nebenniere verursacht. Screening- und Funktionstests führen zwar zur Diagnose, die für die Therapieentscheidung notwendige Differenzierung zwischen unilateraler und bilateraler Ursache erfordert jedoch weitere diagnostische Untersuchungen. Dazu zählen die Schnittbildgebung und die selektive Nebennierenvenenblutentnahme (NNVBE). Aufgrund niedriger Erfolgsquoten, der Invasivität und zusätzlicher Kontrastmittelgabe bei der NNVBE wird diskutiert, ob die alleinige Schnittbildgebung nicht ausreichend sensitiv ist. Die aktuelle S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Therapie von Nebennierentumoren empfiehlt die NNVBE, einzelne Studien fanden keinen signifikanten Unterschied zur Schnittbildgebung.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden alle Patienten erfasst, die zwischen 2015 und 2020 am Universitätsklinikum Düsseldorf eine kontrastmittelfreie NNVBE erhielten. Untersucht wurden die Erfolgsrate der NNVBE, die Übereinstimmung zwischen Schnittbildgebung und NNVBE sowie das *Outcome* nach Therapieanpassung. Hinsichtlich des Therapieerfolgs wurden Patienten mit unilateralem Adenom und anschließender Adrenalektomie mit Patienten verglichen, die aufgrund einer bilateralen Hyperplasie eine modifizierte Therapie mit Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) erhielten. Von insgesamt 186 Patienten wurde die NNVBE bei 88 % erfolgreich durchgeführt. Die Bildgebung zeigte eine Übereinstimmung von 60 % verglichen mit den Ergebnissen der NNVBE. Bei Patienten, bei denen die NNVBE eine Lateralisierung ergab, wurde in 62,5 % der Fälle ein entsprechendes Korrelat in der Bildgebung gefunden, in 5,6 % der Fälle wurde ein Adenom auf der kontralateralen Seite diagnostiziert. Bei 23 % der Patienten wurde ein Adenom ohne eine Lateralisierung in der NNVBE diagnostiziert. Nach Adrenalektomie wiesen 51 % der Patienten keine Hypertonie mehr auf (syst. RR  $\leq$  130 mmHg), 33 % hatten niedrigere Blutdruckwerte (Abfall syst. RR um  $\geq$  20 mmHg).

Für die selektive Nebennierenvenenblutentnahme konnte gezeigt werden, dass sie in Zentren mit hoher Expertise auch ohne Kontrastmittelapplikation ein sicheres und erfolgreiches Verfahren darstellt. Die Übereinstimmung von Bildgebung und NNVBE war mäßig. Patienten, die nach NNVBE und damit sicherer Lokalisation des Adenoms eine Adrenalektomie erhielten, konnten in über der Hälfte der Fälle kurativ behandelt werden.

## **II. Summary**

Primary hyperaldosteronism (PA) is the most common cause of secondary hypertension. The syndrome is characterized by autonomous aldosterone production due to unilateral adenoma (APA) or bilateral hyperplasia (BAH) of the adrenal gland. PA can be diagnosed by screening and diagnostic tests. To select the correct therapy a differentiation between unilateral and bilateral disease is necessary. Therefore, cross-sectional imaging (CSI) and adrenal vein sampling (AVS) are the next steps in the evaluation. Due to the fact that AVS is associated with low success rates, invasive procedures and the additional use of contrast medium, there is a discussion whether imaging alone is sufficient or not sensitive enough. Current German guidelines for the management of adrenal tumors recommend AVS, while some studies did not notify a significant difference between these two methods.

This retrospective study included a total of 186 patients with PA that received contrast medium free AVS between 2015 and 2020. The success rate of AVS was evaluated and the results were compared with the diagnosis by cross-sectional imaging (CSI) to analyze the diagnostic performance. In addition, treatment success rates were evaluated in the groups of patients who underwent adrenalectomy for APA and those treated with mineralocorticoid receptor antagonists for BAH. The success rate for bilateral catheterization was 88 %. CSI had an accuracy of 60 % in the detection of lateralization compared to AVS. When AVS detected lateralization, in 62.5 % of cases CSI showed a correlate at the same site and 5.6 % had a contralateral lesion. In 23 % an adenoma without lateralization in AVS was diagnosed. Patients with unilateral adenoma treated by adrenalectomy were cured (systolic blood pressure  $\leq 130$  mmHg) in 51 % of all cases and improved (decreased systolic blood pressure  $\geq 20$  mmHg) in 33 % of all cases.

In conclusion, adrenal vein sampling without contrast medium was shown to be a reliable procedure with a high technical success rate when performed by experienced radiologists. The accordance between CSI and AVS results was only moderate. Patients diagnosed with lateralization in AVS and treated with adrenalectomy were cured in more than half of the cases.

### **III. Abkürzungsverzeichnis**

<b>°C</b>	Grad Celsius
<b>ACE</b>	Angiotensin-konvertierendes Enzym ( <i>Angiotensin converting enzyme</i> )
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropes Hormon
<b>ADH</b>	Antidiuretisches Hormon
<b>AKQ</b>	Aldosteron-Kortisol-Quotient
<b>APA</b>	Aldosteron-produzierendes Adenom
<b>ARQ</b>	Aldosteron-Renin-Quotient
<b>AT1</b>	Angiotensin I
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>BAH</b>	Bilaterale adrenale Hyperplasie
<b>BWK</b>	Brustwirbelkörper
<b>C-1</b>	Cobra-1
<b>C-2</b>	Cobra-2
<b>cGy*cm<sup>2</sup></b>	Zenti-Gray in Bezug auf die Körperoberfläche in Quadratzentimeter
<b>CIRSE</b>	Europäische Gesellschaft für kardiovaskuläre und interventionelle Radiologie ( <i>Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe</i> )
<b>cm</b>	Zentimeter
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DFP</b>	Dosisflächenprodukt
<b>DLZ</b>	Durchleuchtungszeit
<b>DSA</b>	Digitale Subtraktions-Angiographie
<b>ED</b>	Effektive Dosis
<b>ENaC</b>	Epitheliale Natrium Kanäle ( <i>epithelial sodium channel</i> )
<b>ESC</b>	europäische Gesellschaft für Kardiologie ( <i>European Society of Cardiology</i> )
<b>et al.</b>	und andere ( <i>et alia</i> )
<b>F</b>	French
<b>FOV</b>	Sichtfeld ( <i>field of view</i> )
<b>HU</b>	Hounsfield

<b>IQR</b>	Interquartilsabstand
<b>LI</b>	Lateralisierungsindex
<b>LWK</b>	Lendenwirbelkörper
<b>MIK</b>	Mikaelsson
<b>min</b>	Minuten
<b>mm</b>	Millimeter
<b>mmHg</b>	Millimeter-Quecksilbersäule
<b>mmol/l</b>	Millimol pro Liter
<b>MR</b>	Mineralokortikoidrezeptor
<b>MRA</b>	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>mSv</b>	Milli-Sievert
<b>Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase</b>	Natrium-Kalium-Pumpe
<b>NNV</b>	Nebennierenvene
<b>NNVBE</b>	Nebennierenvenenblutentnahme
<b>PACS</b>	Picture Archiving and Communication System
<b>PAH</b>	Primärer Hyperaldosteronismus
<b>PASO</b>	Behandlungsergebnis nach Operation bei primärem Hyperaldosteronismus ( <i>The Primary Aldosteronism Surgical Outcome</i> )
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>pg/ml</b>	Pikogramm pro Milliliter
<b>PRA</b>	Plasma-Renin-Aktivität
<b>PRK</b>	Plasma-Renin-Konzentration
<b>RAAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
<b>RR</b>	Blutdruck
<b>SI</b>	Selektivitätsindex
<b>SIM-1</b>	Simmons-1
<b>SIM-2</b>	Simmons-2
<b>UKD</b>	Universitätsklinikum Düsseldorf
<b>V.</b>	Vena/Vene

# **IV. Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Primärer Hyperaldosteronismus.....</b>	<b>1</b>
1.1.1	Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie, Klinik .....	1
1.1.2	Diagnostik.....	5
<b>1.2</b>	<b>Nebennierenvenenblutabnahme.....</b>	<b>10</b>
1.2.1	Nebennierenvenenlage und Variationen .....	10
1.2.2	Technik .....	12
<b>1.3</b>	<b>Therapie des primären Hyperaldosteronismus .....</b>	<b>18</b>
1.3.1	Medikamentös.....	18
1.3.2	Operativ .....	19
<b>1.4</b>	<b>Ziele der Arbeit.....</b>	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1</b>	<b>Studiendesign .....</b>	<b>22</b>
2.1.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	22
2.1.2	Studienziele.....	23
<b>2.2</b>	<b>Untersuchungen .....</b>	<b>23</b>
2.2.1	CT/ MRT.....	23
2.2.2	Kontrastmittelfreie selektive Nebennierenvenenblutentnahme .....	25
<b>2.3</b>	<b>Dokumentation.....</b>	<b>31</b>
2.3.1	Klinische Parameter .....	31
2.3.2	Technische Parameter .....	32
<b>2.4</b>	<b>Auswertungen und Statistik.....</b>	<b>33</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>34</b>
<b>3.2</b>	<b>Kontrastmittelfreie NNVBE .....</b>	<b>35</b>
<b>3.3</b>	<b>Vergleich kontrastmittelfreie NNVBE und Schnittbildgebung .....</b>	<b>39</b>
<b>3.4</b>	<b>Therapieergebnisse in der Nachverfolgung (<i>Follow-Up</i>) .....</b>	<b>40</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1</b>	<b>Kontrastmittelfreie NNVBE .....</b>	<b>45</b>
4.1.1	Erfolgsquoten.....	45
4.1.2	Komplikationen.....	47
4.1.3	Angiographie-Parameter .....	49

<b>4.2</b>	<b>Stellenwert der NNVBE gegenüber der Schnittbildgebung.....</b>	<b>51</b>
4.2.1	Übereinstimmung NNVBE vs. CT .....	51
4.2.2	Einfluss der diagnostischen Mittel auf die Therapiekonsequenz .....	52
<b>4.3</b>	<b>Therapieergebnisse .....</b>	<b>57</b>
4.3.1	Klinischer Therapieerfolg .....	57
4.3.2	Biochemischer Therapieerfolg .....	60
<b>4.4</b>	<b>Limitationen .....</b>	<b>62</b>
<b>4.5</b>	<b>Schlussfolgerung und Ausblick .....</b>	<b>63</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>73</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Primärer Hyperaldosteronismus

### 1.1.1 Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie, Klinik

Der primäre Hyperaldosteronismus (PAH) wurde erstmals 1954 durch Jerome Conn beschrieben. Seine Patientin litt unter Symptomen wie Parästhesien, Muskelschwäche und arterieller Hypertonie und zeigte im Labor u.a. eine Hypokaliämie und Hypernatriämie. Als Ursache vermutete Conn eine erhöhte Menge eines „Natrium-zurückhaltenden Steroids“, des Aldosterons [1]. Das bis heute als Conn-Syndrom bekannte Krankheitsbild beruht auf einer Störung des endokrinen Systems verursacht, bei der es zu einer vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) entkoppelten Überproduktion des Hormons Aldosteron in den Nebennieren kommt. Typischerweise stellen sich die Patienten mit einem arteriellen Hypertonus vor, laborchemisch imponieren eine supprimierte Renin-Aktivität und erhöhte Aldosteronspiegel [2].

Die arterielle Hypertonie, durch die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) definiert als systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg und diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  mmHg [3], gilt dabei als einer der größten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und zählt weltweit zu den häufigsten Todesursachen [4]. Der frühzeitigen Erkennung und Behandlung dieser chronischen Erkrankung kommt daher eine große Bedeutung zu. Die arterielle Hypertonie lässt sich grundsätzlich in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilen. Mit ca. 90 % erkrankt die Mehrzahl aller Patienten an der primären Form, auch essentielle oder idiopathische Hypertonie genannt, die ohne erkennbare Ursache auftritt. Somit leiden ca. 10 % der Patienten unter der sogenannten sekundären Hypertonie, die durch potenziell behandelbare Ursachen gekennzeichnet ist. Dazu zählen z.B. das Schlafapnoe-Syndrom, eine Aortenisthmusstenose, renale Erkrankungen oder endokrine Ursachen. In der Kategorie der endokrin bedingten Hypertonien sind der Morbus Cushing, das Phäochromozytom, die Hyperthyreose, der primäre Hyperparathyreoidismus und schließlich der primäre Hyperaldosteronismus differentialdiagnostisch zu berücksichtigen. Der PAH ist dabei mit 5 – 15 % die häufigste Ursache aller sekundären Hypertonien [3]. Obwohl der PAH heute ein bekanntes Krankheitsbild ist, variiert die Prävalenz in Studien stark und liegt zwischen 5,9 % und 11,2 % bei Patienten mit bekanntem Bluthochdruck [5, 6]. Bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, d.h. bei denen trotz Therapie mit drei

oder mehr Medikamenten keine adäquate Blutdruckeinstellung von RR < 140/80 mmHg erreicht werden kann [3], liegt die Prävalenz sogar bei bis zu 23 % [7]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt zwischen 50 – 55 Jahren. Es erkranken sowohl Männer als auch Frauen, wobei laut Literatur mit 59 – 61 % Männer häufiger betroffen sind [8, 9].

## Ätiologie

Ursache der Symptome des PAH, insbesondere der Hypertonie, ist die vermehrte Produktion von Aldosteron aufgrund struktureller und funktioneller Veränderungen der Nebennierenrinde. In den meisten Fällen handelt es sich um einseitige Aldosteronproduzierende Adenome (APA) oder bilaterale Hyperplasien (BAH). Die BAH machen etwa 2/3 aller Erkrankungen aus, knapp 1/3 der Fälle werden durch APA verursacht [5]. Sehr selten lassen sich ein familiärer Hyperaldosteronismus, ein Aldosteronproduzierendes Nebennierenkarzinom oder ein ektope Aldosteron-produzierendes Adenom finden [7].

Neben der primären Form existiert auch eine sekundäre Form des Hyperaldosteronismus. Diese wird nicht durch eine autonome Überproduktion von Aldosteron verursacht, sondern durch andere Grunderkrankungen, die das RAAS beeinflussen. Dazu zählt zum Beispiel eine Nierenarterienstenose, bei der die Niere aufgrund niedriger Blutflussgeschwindigkeiten fälschlicherweise eine Hypotonie detektiert. Daraus resultiert eine erhöhte Freisetzung von Renin aus Zellen des juxtaglomerulären Apparates, was nachfolgend zu einer vermehrten Freisetzung von Aldosteron führt [10]. Auch bei Diuretika-einnahme kann es durch den Volumenverlust zu einer erhöhten Reninfreisetzung kommen. Des Weiteren kann z.B. durch eine chronische Niereninsuffizienz, eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz oder eine Leberfunktionsstörung bei Zirrhose eine vermehrte Reninausschüttung verursacht werden [3, 11].

Beim primären Hyperaldosteronismus liegt der Ort der überschüssigen Hormonproduktion größtenteils in den Nebennieren. Sie sind paarig angelegte, endokrine Drüsen, die den Nieren kranial aufliegen. Die Organe sind jeweils ca. 5 x 5 x 2 cm groß, die rechte Nebenniere hat dabei die Form eines Dreiecks, die linke die Form eines Halbmonds. Außen sind sie von einer dünnen Bindegewebeskapsel umgeben, weiterhin sind sie funktionell und morphologisch in die äußere Rinde und das innere Mark unterteilt. Das Mark dient der Produktion der Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin. Die Rinde ist wiederum in drei Zonen unterteilt, von zentral nach peripher zeigen sich die Zona

reticularis, die Zona fasciculata und die Zona glomerulosa. Hier werden verschiedene Steroidhormone gebildet, deren gemeinsame Vorstufe das Cholesterin ist. In der Zona reticularis werden Androgene produziert, u.a. Testosteron, in der Zona fasciculata Glukokortikoide, u.a. Kortisol. In der äußeren Zona glomerulosa entstehen Mineralokortikoide und somit das Aldosteron, welches Teil des RAAS ist [12].

Das RAAS ist ein hormoneller Regelkreis (s. Abb. 1) und dient im menschlichen Körper der mittelfristigen Regulation von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt. Renin ist ein proteolytisches Enzym, das von Zellen des juxtaglomerulären Apparats in den Glomeruli der Nieren gebildet wird. Sinkt der Blutdruck um mehr als 10 – 15 mmHg, wird dies über  $\alpha_1$ - und  $\beta_1$ -Rezeptoren in der Niere erkannt und Renin ins Blut abgegeben. Auch ein Natriumverlust mit konsekutiv reduziertem extrazellulärem Volumen führt zur Ausschüttung von Renin. Im Blut befindet sich das Zielprotein Angiotensinogen. Dieses wird von der Leber produziert und als inaktive Vorstufe freigesetzt. Renin spaltet Angiotensinogen proteolytisch in eine weitere Vorstufe, das Angiotensin I, das im Anschluss durch das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) in das aktive Angiotensin II gespalten wird. Das Angiotensin II kann auf verschiedenen Wegen wirken, jeweils mit dem Ziel, den Blutdruck zu erhöhen. An den Gefäßen bindet es an den Angiotensin-I-Rezeptor (AT1-Rezeptor) und führt zu einer Vasokonstriktion. Weiterhin stimuliert es die Sekretion des sogenannten antidiuretischen Hormons ADH aus der Hypophyse, das in der Niere zu einem vermehrten Einbau von Aquaporin-2-Kanälen in das Sammelrohr und damit zu einer stärkeren Rückresorption von Wasser führt. Gleichzeitig bedingt es im proximalen Tubulus der Niere eine erhöhte Natriumresorption, die mittels osmotischer Wirkweise Wasser mit sich zieht. Zentral führt Angiotensin II zu einem gesteigerten Durstgefühl und Salzappetit. In den Nebennieren führt Angiotensin II zur Freisetzung von Aldosteron, dem Schlüsselhormon des Krankheitsbilds des PAH. Der Anstieg des Blutdrucks führt letztlich zur Normalisierung des Reninspiegels. Darüber hinaus wirken sowohl Angiotensin II als auch Aldosteron negativ rückkoppelnd auf das Renin [13, 14]. Beim primären Hyperaldosteronismus sind die normalen homöostatischen Rückkopplungsschleifen zwischen Blutdruck, Natriumkonzentration und Aldosteronspiegel gestört, es zeigen sich inadäquat hohe Aldosteronmengen ohne vorherigen Blutdruckabfall oder Natriumverlust. Die Kombination von erhöhtem Aldosteron und supprimiertem Renin wird daher diagnostisch für Screeningtests bei Verdacht auf einen primären Hyperaldosteronismus eingesetzt (s. 1.1.2).

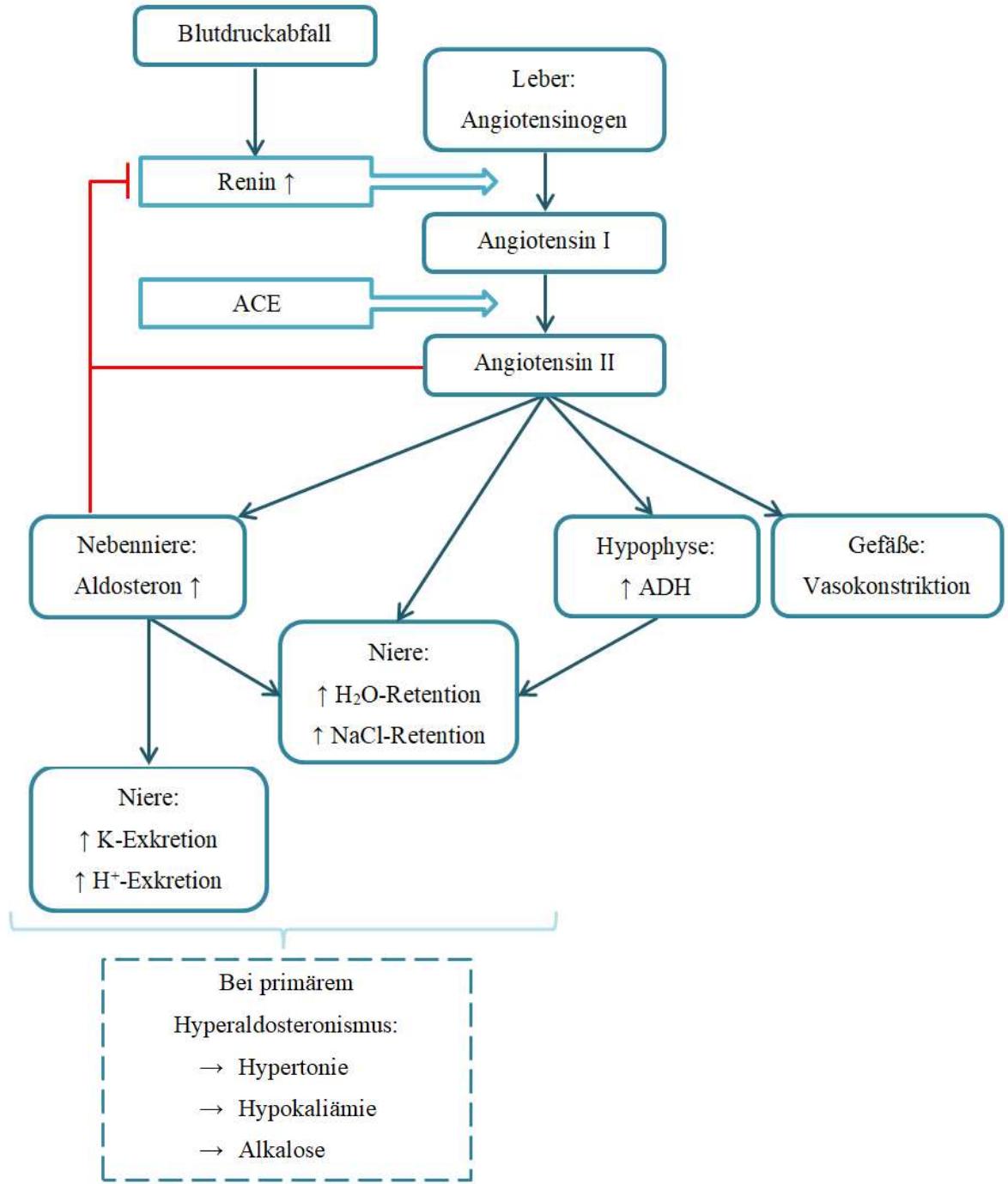


Abb. 1: **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System**, modifiziert nach [15]

ACE = Angiotensin-konvertierendes Enzym, ADH = Anti-diureisches Hormon,  $H^+$  = Wasserstoff-Kation,  $H_2O$  = Wasser, K = Kalium, NaCl = Natriumchlorid

Aldosteron beeinflusst über mehrere Wege die Salz- und Volumenregulation im Körper. In der kleinsten funktionellen Einheit der Niere, dem Glomerulus, bewirkt Aldosteron über Mineralokortikoidrezeptoren (MR) im Sammelrohr eine vermehrte Synthese von Natrium-Transportproteinen (ENaC) und der  $Na^+/K^+$ -ATPase. Durch die ENaC wird vermehrt Natrium rückresorbiert, was osmotisch bedingt zu einer gleichzeitigen Wasserrückresorption führt. Durch direkte und indirekte Wirkung des Aldosterons kommt

es zudem reflektorisch zu einer vermehrten Ausscheidung von Kalium- und Wasserstoffionen. In abgeschwächter Form wirken diese Mechanismen auch in den Epithelen der Schweiß- und Speicheldrüsen, der Gallenblase und im Kolon. Vor allem durch die renale Wirkung kommt es im Körper zu einer Volumenverschiebung in den Extrazellularraum mit Blutdruckanstieg sowie erniedrigter Kaliumkonzentration im Serum. Die damit verbundene erniedrigte Wasserstoffionenkonzentration im Serum führt zur Alkalose [15, 16].

Diese physiologischen Prozesse führen zu den klassischen klinischen Symptomen Hypertonie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose. Inzwischen ist bekannt, dass nicht alle Patienten von einer Hypokaliämie betroffen sind. Einige Studien ermittelten Prävalenzen von 56,1 % bzw. 57,1 % [17, 18]. Andere Studien kamen teilweise auf nur 9 – 37 % [19], sodass einige Autoren dies als Spätsymptom des PAH deuten bzw. eine normokaliämische Variante beschreiben [7]. Zahlreiche Studien belegen, dass PAH-Patienten ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben. Es konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen eines PAH im Vergleich zu Patienten mit essenzieller Hypertonie bei ähnlich hohen Blutdruckwerten das Risiko für Myokardinfarkt (Prävalenz 4,0 % vs. 0,6 %), Vorhofflimmern (Prävalenz 7,3 % vs. 0,6 %) und linksventrikuläre Hypertrophie (Prävalenz 32 % vs. 14 %) erhöht [20]. Darüber hinaus konnten direkte Effekte des Aldosterons nachgewiesen werden, das die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies sowie Entzündung und Fibrose im Gefäßsystem und in der Niere verursacht [21].

### 1.1.2 Diagnostik

Es gab lange Zeit kein einheitliches Konzept hinsichtlich Screening, Diagnostik und Behandlung von Patienten mit PAH. Im Jahr 2008 hat die Gesellschaft für Endokrinologie (*Endocrine Society*) dazu erstmals Leitlinien herausgegeben, die letzte Aktualisierung erfolgte 2016. Diese legen ein stufenweises Vorgehen bei Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus fest (s. Abb. 2).

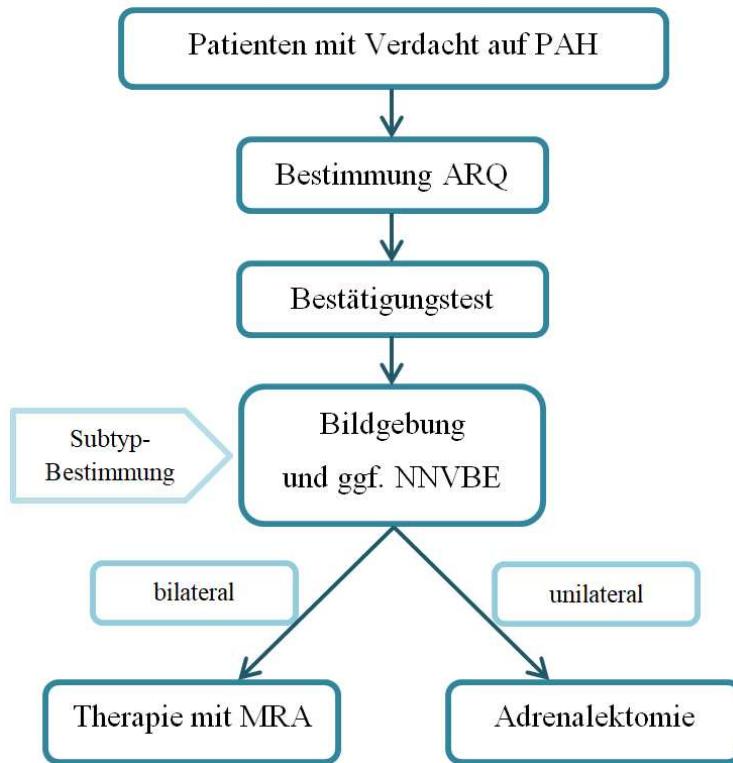


Abb. 2: **Diagnostik- und Therapieschema des primären Hyperaldosteronismus**, modifiziert nach [22]  
ARQ = Aldosteron-Renin-Quotient, ggf. = gegebenenfalls, MRA = Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten,  
NNVBE = Nebennierenvenenblutentnahme, PAH = primärer Hyperaldosteronismus

Aus den Leitlinien ergibt sich ebenfalls, dass ein Screening aller Hypertoniker zu aufwendig wäre. Empfohlen wird ein gezieltes Screening für Patienten mit folgenden Kriterien:

- dauerhaft erhöhter Blutdruck ( $RR > 150/100 \text{ mmHg}$ ) bei drei Blutdruckmessungen an verschiedenen Tagen
- therapieresistente arterielle Hypertonie ( $> 3$  Antihypertensiva inkl. Diuretikum und  $RR > 140/90 \text{ mmHg}$ )
- kontrollierte arterielle Hypertonie ( $\geq 4$  Antihypertensiva und  $RR < 140/90 \text{ mmHg}$ )
- Hypertonie mit spontaner oder durch Diuretika induzierter Hypokaliämie
- Hypertonie mit adrenalem Inzidentalom
- Hypertonie oder zerebrovaskuläre Ereignisse in jüngeren Jahren ( $< 40$  Jahre)
- Verwandte 1. Grades von Patienten mit diagnostiziertem PAH

[22]

## Labordiagnostik

Als Screeningtest wird die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) aus dem Blutplasma empfohlen [22]. Dabei wird das Verhältnis der Aldosteronkonzentration zur plasmatischen Reninkonzentration (PRK) bzw. Reninaktivität (PRA) ermittelt. Für den PAH ist eine erhöhte Aldosteronkonzentration bei gleichzeitig erniedrigter PRK typisch, sodass erhöhte ARQ-Werte hinweisgebend sind. Die Grenzwerte sind dabei laborspezifisch und hängen davon ab, ob die PRK oder PRA verwendet wird. Dementsprechend werden in der Literatur Werte von > 20 bis > 40 als auffälliges Ergebnis im Suchtest beschrieben [22, 23]. Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit, Reproduzierbarkeit und einfacheren Methodik wird häufig die PRK bevorzugt [7].

$$ARQ = \frac{\text{Plasmaldosteron}}{\text{Plasmarenin}}$$

Um eine mögliche Verfälschung der Werte zu vermeiden, sind folgende Punkte zu beachten. Die Blutentnahme sollte morgens zwischen 8 Uhr und 10 Uhr erfolgen, der Patient sollte zum Zeitpunkt der Abnahme bereits mindestens zwei Stunden in aufrechter Position gewesen sein. Zudem sollte der Patient unmittelbar vor der Entnahme mindestens 10 bis 15 min streng sitzen oder liegen und seine Position nicht verändern, um Blutdruckschwankungen zu vermeiden. Bei Patienten mit vorbestehender Hypokaliämie sollte diese vor der Bestimmung des ARQ ausgeglichen werden, um negative Auswirkungen auf die Aldosteronsekretion und falsch negative ARQ-Ergebnisse zu vermeiden. Zu den weiteren Einflussfaktoren zählen Medikamente, die auf das RAAS wirken. Vier Wochen vor der geplanten Blutentnahme sollten Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten wie Spironolacton und Eplerenon sowie kaliumsparende Diuretika wie Triamteren und Amilorid abgesetzt werden. Eine Woche vorher sollten  $\beta$ -Blocker, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Renin-Inhibitoren, Diuretika, Kalzium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ und zentrale  $\alpha_2$ -Antagonisten abgesetzt werden. Für diesen Zeitraum werden stattdessen Kalzium-Antagonisten wie Verapamil oder periphere  $\alpha_1$ -Rezeptor-Antagonisten wie Doxazosin zur blutdrucksenkenden Therapie empfohlen [23]. Bei korrekter Durchführung hat der Aldosteron-Renin-Quotient eine Sensitivität von 66 – 89 % und eine Spezifität von 67 – 100 %. Bei Aldosteronkonzentrationen oberhalb von 235 pg/ml, d.h. im oberen oder überschrittenen

Referenzbereich, werden in der Regel die höheren Prozentwerte für Sensitivität und Spezifität erzielt [11].

Ist der ARQ positiv, d.h. Werte  $> 20$ , wird ein Bestätigungstest empfohlen. Im Einzelfall kann bei spontaner Hypokaliämie, nicht nachweisbarem Renin und deutlich erhöhter Aldosteronkonzentration von über 200 pg/ml auf einen Bestätigungstest verzichtet werden [22]. Als mögliche Bestätigungstests stehen derzeit vier Varianten zur Verfügung: der orale oder intravenöse Kochsalz-Belastungstest, der Fludrocortison-Suppressionstest und der Captopril-Belastungstest. Die Wahl hängt u.a. von Grunderkrankungen der Patienten, deren Bereitschaft zum aktiven Mitwirken (*Compliance*) oder der Erfahrung der durchführenden Klinik ab. Ein negatives Ergebnis schließt das Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus mit hoher Wahrscheinlichkeit aus [7]. Fällt der Bestätigungstest jedoch positiv aus, sollte als nächster diagnostischer Schritt der Subtyp des PAH bestimmt werden. Hierbei gilt es vor allem, das Aldosteron-produzierende Adenom von einer bilateralen Hyperplasie abzugrenzen, da für das APA eine kurative Therapie existiert. Hierfür werden bei allen Patienten zunächst eine Bildgebung und anschließend eine selektive Nebennierenvenenblutentnahme empfohlen. Die Bildgebung dient dabei primär dem Ausschluss anderer Raumforderungen der Nebennieren [22].

## Bildgebung

Die Bildgebung erfolgt mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), wobei die CT aufgrund der besseren Verfügbarkeit bevorzugt wird [22]. Sie dient der Lokalisation und Differenzierung der Raumforderung sowie der Darstellung der Gefäßsituation für die anschließend empfohlene NNVBE. Vorliegende CT- oder MRT-Befunde erleichtern die NNVBE, da sie u.a. den Verlauf der Nebennierenvenen (NNV) darstellen [7]. Dazu sollte generell der Bereich vom kranialen Pol der Nebennieren bis kurz unterhalb der Nierenvenen dargestellt werden. Eine Kontrastmittelgabe ist bei CT-Untersuchungen dabei in der Regel nicht notwendig. Falls gewünscht, ist die venöse Phase ausreichend. Vor allem für die Lokalisation der rechten Nebennierenvene, die häufig schwierig aufzufinden ist, kann die Dünnschicht-CT in über 50 % der Fälle die Mündung in die untere Hohlvene (Vena cava inferior) identifizieren und somit die Untersuchungszeit in der NNVBE verkürzen. Bei MRT-Untersuchungen wird zusätzlich zu den regulären Sequenzen eine T1w-Sequenz nach Kontrastmittelgabe empfohlen, um die rechte Nebennierenvene und ggf. vorhandene Normvarianten zu identifizieren. Konnte die rechte NNV in der Bildgebung ausgemacht werden, sollte ihre

Lage als Orientierungshilfe für die Katheterplatzierung während der NNVBE in Relation zu den Wirbelkörpern bestimmt werden [24].

In der Bildgebung können verschiedene Arten von Raumforderungen differenziert werden. Dazu zählen vor allem Adenome, adrenale Hyperplasien, Phäochromozytome, Metastasen und selten hormonaktive adrenokortikale Karzinome [25, 26]. Grundsätzlich gibt es dabei mehrere Methoden zur Befundung, wobei allen voran die Differenzierung zwischen Adenom und Nebennierenkarzinom bedeutsam ist. Dafür kann die Dichte der Raumforderung mittels Hounsfield-Einheiten (HU) bestimmt werden. Da ca. 70 % der Adenome einen hohen Fettanteil aufweisen, können sie bei einer Röntgendichte von < 10 HU mit einer Spezifität von 100 % als Adenom identifiziert werden. Allerdings sind ca. 30 % der Adenome weniger lipidreich, sodass dieses Kriterium bei einer Dichte > 10 HU keine sichere Differenzierung zwischen maligner und benigner Entität zulässt. Als weiteres Verfahren zur Befundung dient die Histogramm-Analyse. Sind mehr als 10 % negative Pixel innerhalb der Raumforderung zu finden, so ist ebenfalls sicher von einem Adenom auszugehen [27]. Ist die Unterscheidung über den Fettgehalt nicht möglich, kann die Beurteilung des Auswaschens des Kontrastmittels (*Wash-Out*) nach dessen Gabe hilfreich sein. Adenome zeigen einen absoluten Auswaschen von mehr als 60 % nach 10 min, während sich Nicht-Adenome durch ein verzögertes Auswaschen auszeichnen [27]. Eine weitere Möglichkeit ist die *Chemical-Shift-MRT*. Sie nutzt die Zusammensetzung des Gewebes, misst gleich- und gegensinnige Schwingungen von Teilchen und erzeugt Bilder in der sogenannten *In-Phase-* und *Opposed-Phase*-Sequenz. Aus diesen Bildern wird ein Signalintensitätsindex zusammengesetzt. Liegt in einer verdächtigen Läsion im Vergleich zwischen *In-Phase-* und *Opposed-Phase* ein Signalabfall von > 16,5 % vor, spricht dies für einen hohen Fettanteil und es kann von einem Adenom ausgegangen werden [28].

Der PAH kann durch uni- oder bilaterale Hyperplasien sowie unilaterale Adenome der Nebennieren verursacht werden, weshalb die Befundung der Bildgebung relativ komplex ist. Klassische unilaterale Adenome stellen sich typischerweise als relativ kleine (< 2 cm), homogene Masse dar. Sie können jedoch teilweise innerhalb der Nebenniere nicht genau abgegrenzt werden oder sich mit knotigen Veränderungen darstellen [22]. Eine genaue Unterscheidung zwischen Hyperplasie und Adenom ist zudem nicht immer möglich, da hyperplastische Veränderungen abgekapselt sein können und in der Bildgebung einem knotigen Adenom ähneln [26]. Andererseits können Mikroadenome wie die knotige Veränderung einer Hyperplasie wirken. Eine weitere Problematik stellen inaktive

Adenome dar. Die Prävalenz nimmt mit steigendem Lebensalter, i.d.R. ab dem 40. Lebensjahr, zu und sie können nicht mittels CT von aktiven Adenomen unterschieden werden [22]. Weiterhin sind hormonaktive Mikroadenome < 1 cm bildmorphologisch häufig gar nicht erst nachweisbar [24]. Aufgrund dieser vielfältigen Probleme bei der Differenzierung wird derzeit die selektive Nebennierenvenenblutentnahme (NNVBE) als Goldstandard empfohlen [22, 25].

## 1.2 Nebennierenvenenblutabnahme

### 1.2.1 Nebennierenvenenlage und Variationen

Die Nebennierenvenenblutentnahme stellt ein minimalinvasives Verfahren dar, das eine sehr genaue Möglichkeit zur Differenzierung der PAH-Subtypen ermöglicht. Sie wird daher aktuell als Goldstandard in der Diagnostik empfohlen [22, 25]. Sie ist technisch höchst anspruchsvoll und wird daher an nur wenigen Standorten in Deutschland durchgeführt. Über eine Punktions der Vena femoralis in der Leiste wird ein Katheter bis zu den Nebennierenvenen vorgeschoben, um dort selektiv Blut zu entnehmen. Die Proben werden auf erhöhte Aldosteron- und Kortisolkonzentrationen untersucht, um z.B. eine einseitig erhöhte Hormonproduktion und damit ein funktionelles APA zu detektieren [7].

Wie unter 1.1.1 beschrieben, liegen die paarig angelegten Nebennieren den Oberpolen der Nieren auf. Arteriell werden die Nebennieren durch drei zuführende Gefäße versorgt, je eines für den Oberpol, den Mittelpol und den Unterpol [12]. Die venöse Drainage wird in den gängigen Anatomierwerken mit einer abführenden Vene (V.) als sehr einfach beschrieben. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass diese durchaus komplexer ist. Vor allem die rechte Nebennierenvene stellt eine große Herausforderung dar und bedingt den hohen technischen Anspruch der Nebennierenvenenblutentnahme [29]. Als typische Anatomie wird beschrieben, dass mehrere Zuflüsse aus Rinde und Mark der Nebenniere zusammenfließen und eine zentrale NNV bilden, die die Nebenniere nach medial verlässt. Auf der linken Seite nimmt die NNV (V. suprarenalis sinistra) eine Vene des Zwerchfells auf (V. phrenica inferior), bevor sie in die linke Nierenvene (V. renalis sinistra) mündet. Die rechte NNV (V. suprarenalis dextra) fließt direkt in die V. cava inferior, die Einmündung liegt etwa 3 – 5 cm oberhalb der Mündung der rechten Nierenvene (s. Abb. 3) [12, 30].

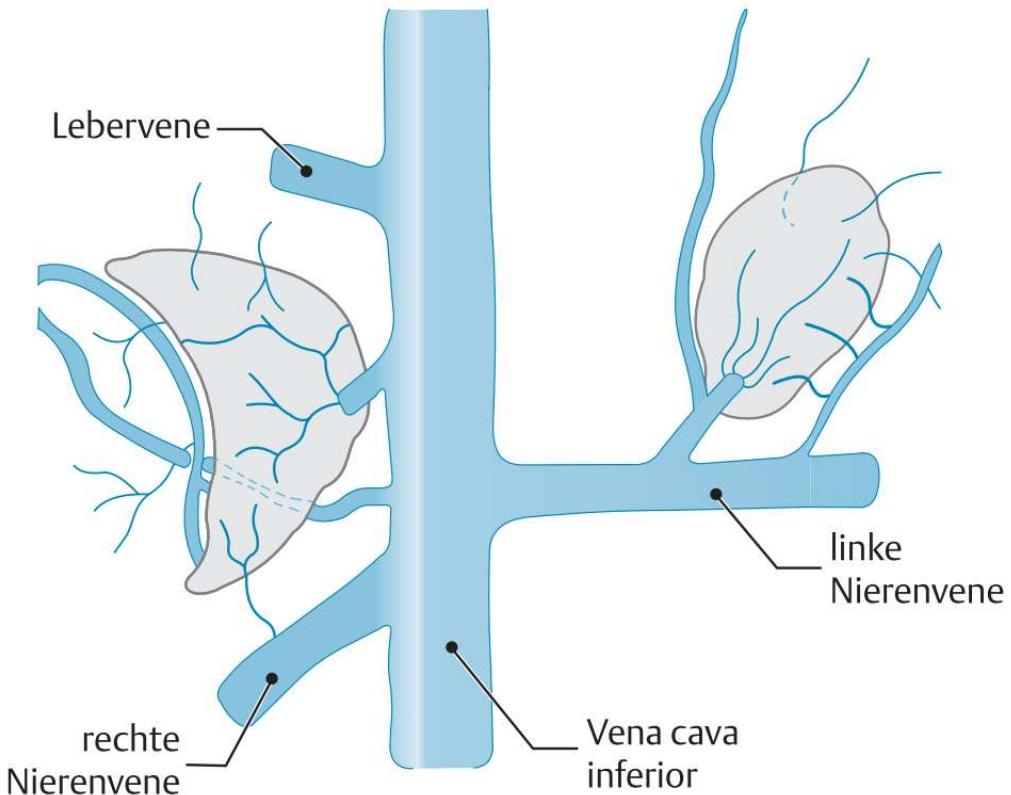


Abb. 3: Schematische Darstellung der venösen Abflüsse der Nebennieren [31]

Darüber hinaus weisen die linke und die rechte Nebennierenvene zahlreiche Unterschiede auf. Die linke NNV hat eine Gesamtlänge von 20 – 40 mm, die rechte nur 1 – 5 mm [30]. Außerdem ist häufig mehr als eine NNV in der CT nachweisbar. Links werden bis zu zwei, rechts bis zu drei angelegte Venen beschrieben. Dabei mündet eine der drei rechten Venen in der Regel in der unteren Hohlvene und ist somit für den Katheter zugänglich [29]. In den meisten Fällen erreicht sie die Vena cava inferior in einem spitzen Winkel von kaudal nach kranial an der rechten, dorsolateralen Wand. Die Mündung liegt dabei in der Regel auf Höhe des 11. bis 12. Brustwirbelkörpers (BWK). Auf der linken Seite wird die linke Nierenvene etwa auf Höhe des 12. BWK bzw. des 1. bis 2. Lendenwirbelkörpers (LWK) aufgesucht. Dort mündet die NNV in einem Winkel von etwas mehr als  $90^\circ$  in die Nierenvene [32]. Bezuglich der Einmündung in die V. cava bzw. V. renalis sinistra werden jedoch zahlreiche Varianten beschrieben (s. Abb. 4). Eine weitere Besonderheit sind zusätzliche venöse Verbindungen. Aus oberflächlichen Venen der Nebennierenkapsel werden rechtsseitig teilweise Verbindungen zu Lebervenen, linksseitig zu Azygosvenen beschrieben. Auf beiden Seiten können außerdem Verbindungen mit phrenischen oder interkostalen Venen vorkommen [30]. Weiterhin besteht vor allem auf der rechten Seite die Gefahr, dass die NNV mit anderen Zuflüssen in die V. cava inferior verwechselt wird. Insbesondere ist häufig die Differenzierung von akzessorischen Lebervenen erforderlich,

die direkt in die V. cava münden. Bei Applikation von Kontrastmittel lassen sich diese insoweit voneinander abgrenzen, als dass Lebervenen eine homogene Kontrastierung, die NNV hingegen ein deltaförmiges Bild mit einem zentralen Hauptgefäß zeigen [24].

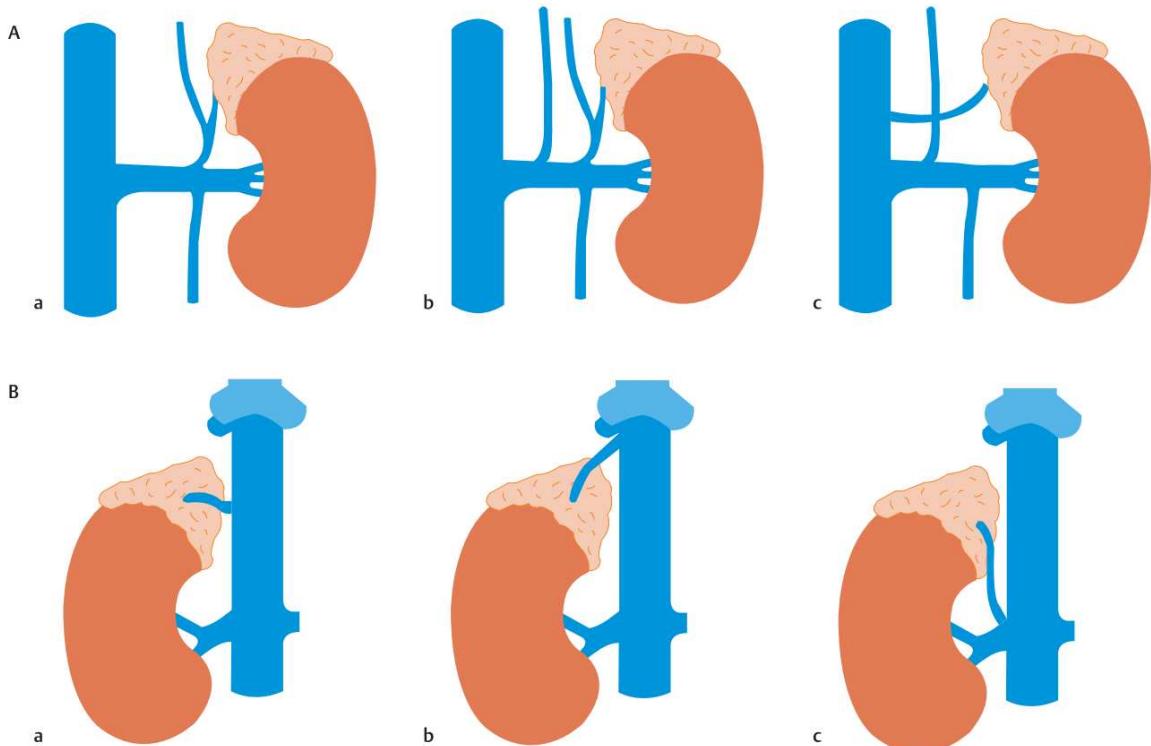


Abb. 4: Schematische Darstellung der variablen Anatomie der venösen Abflüsse der linken (A) und rechten (B) Nebenniere [33]

### 1.2.2 Technik

Vor jeder NNVBE sollten Einflussgrößen und Störfaktoren eliminiert werden, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden. Bei der Entnahme werden die Parameter Aldosteron und Kortisol bestimmt. Der größte Störfaktor sind hierbei Medikamente, die das RAAS beeinflussen. Diese sollten rechtzeitig abgesetzt werden, dabei wird die gleiche Vorgehensweise bezüglich des Zeitraums und der Ersatzpräparate empfohlen wie bei der Bestimmung des ARQ (s. 1.1.2). Die Tageszeit hat ebenfalls großen Einfluss auf die Kortisolkonzentration. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Kortisolausschüttung einer zirkadianen Rhythmik folgt und morgens zwischen 7 Uhr und 9 Uhr am höchsten ist (s. Abb. 5). Daher wird empfohlen, die Entnahme möglichst morgens durchzuführen. Außerdem sollte die Blutentnahme nicht postprandial erfolgen werden, da hierdurch eine Steigerung der Kortisolausschüttung um bis zu 90 % innerhalb der ersten Stunde

verursacht werden kann. Auch Stress in Form von körperlicher oder psychischer Belastung kann die Ausschüttung von Kortisol erhöhen [15, 23].

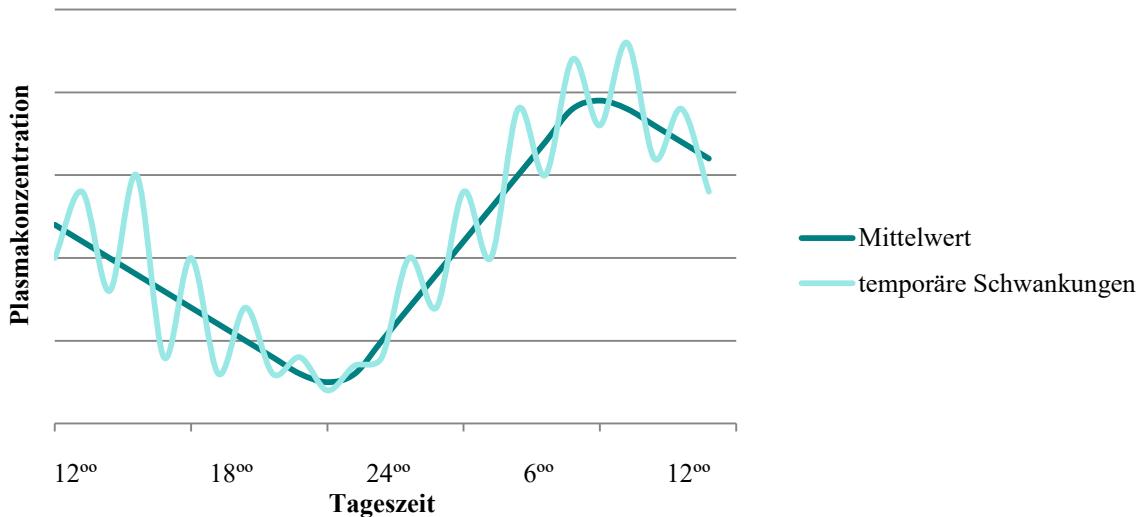


Abb. 5: **Kortisolkonzentration im Tagesverlauf**, modifiziert nach [15]

Der Zugang für die selektive Blutentnahme erfolgt i.d.R. über die V. femoralis der rechten Leiste. Nach Desinfektion, Lokalanästhesie und steriler Abdeckung des Gebiets wird die Arteria femoralis als Leitstruktur palpiert und medial davon eine Schleuse der Größe 6F (French) in Seldinger-Technik in die Vene eingebbracht. Um die Punktions zu erleichtern, kann die Füllung der Vene durch einen Valsalva-Manöver des Patienten verbessert werden. Nach Spülung der Schleuse wird unter Durchleuchtung ein hydrophil beschichteter Führungsdräht bis auf Höhe des Zwerchfells eingeführt. Darüber wird ein 4F oder 5F-Katheter vorgeschoben. Welcher Katheter verwendet wird, hängt von der Entnahmeseite, der Gefäßkonstellation und der Erfahrung des Radiologen ab. Häufig wird für die linke Seite ein Cobra-2(C-2)-Katheter, ein Simmons-2(SIM-2)-Katheter oder ein Vertebraliskatheter genutzt (s. Abb. 6). Für die rechte Seite werden wegen der häufig steilen Einmündung in die V. cava inferior inverse Katheter wie der Mikaelsson-(Mik) oder der Simmons-1(SIM-1)-Katheter empfohlen. Zusätzlich wird auf der rechten Seite zu Kathetern mit Seitenloch geraten. Dies verhindert einen Kollaps der kleinlumigen Venen bei Aspiration und somit die frustrane Blutentnahme [24].

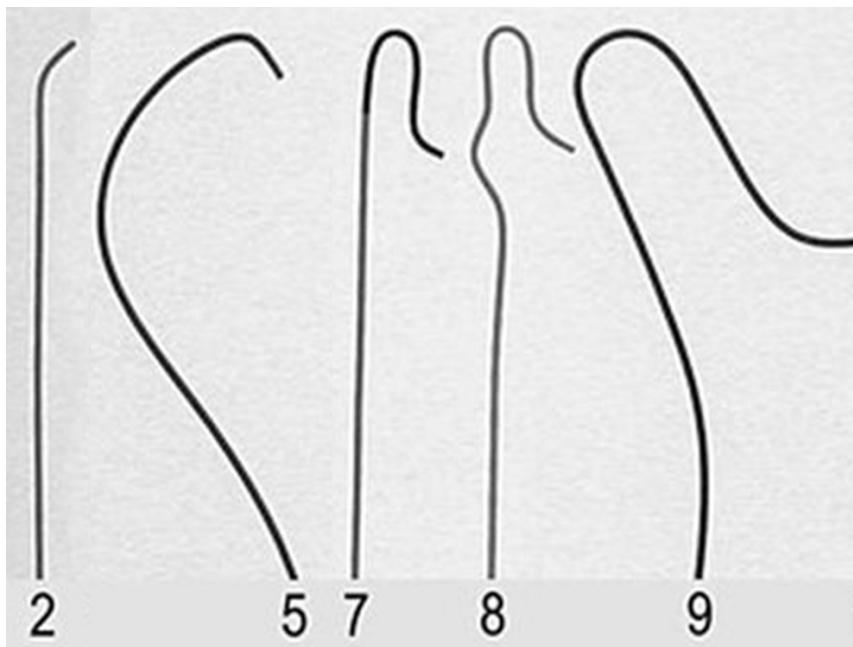


Abb. 6: Modelle verschiedener Angiographie-Katheter, modifiziert nach [34]

2 = Vertebralis, 5 = Cobra-2, 7 = Viszeral (ähnlich zu Simmons-1), 8 = Mikaelsson, 9= Simmons-2

Die Sondierung der linken Nebennierenvene gelingt i.d.R. zügig. Bei Nutzung eines SIM-2-Katheters muss dieser zunächst bis in den rechten Vorhof vorgeschoben und dort konfiguriert werden. Dazu wird die Spitze nach links ausgerichtet und der Katheter langsam in der V. cava inferior zurückgezogen, bis er in die linke Nierenvene gleitet. Durch weiteres Zurückziehen gelangt die Spitze meist automatisch in die linke Nebennierenvene. Werden C-2-Katheter oder Vertebraliskatheter genutzt, wird zunächst ein Führungsdräht in die linke Nierenvene vorgeschoben und darüber der Katheter eingeführt. Der Führungsdräht wird entfernt und der Katheter mit nach kranial gerichteter Spitze zurückgezogen, bis diese in die linke NNV rutscht. Die Sondierung der rechten Nebennierenvene ist aufgrund der anatomischen Variationen der Vene meist schwieriger, eine vorherige Bildgebung sollte genau ausgewertet werden. Kann die Vene dort identifiziert werden, sollte die Lokalisation in Projektion auf die Wirbelkörper bestimmt werden. Während der Intervention wird empfohlen, den Katheter ca. 1 cm kranialer zu platzieren, da die präinterventionelle Bildgebung i.d.R. in Inspiration erfolgt und sich die Lage entsprechend verschiebt. Ist die genaue Anatomie nicht bekannt, sollte die Katheterspitze die dorsale Wand der V. cava inferior von kranial nach kaudal abtasten. Die Schwierigkeit besteht in der Differenzierung der NNV von anderen einmündenden Venen. Die Gabe von Kontrastmittel kann helfen, kann jedoch auch zu Blutungen oder ungewollter Stimulation der Nebennieren führen. Die Kontrastmittalgabe sollte daher erst nach der Blutentnahme erfolgen, um Verfälschungen zu vermeiden. Zur Erhöhung der

Erfolgschancen wird generell empfohlen, mindestens drei Blutentnahmen aus verschiedenen, einmündenden Venen zu gewinnen [24]. Zur sofortigen Bestätigung der korrekten Entnahme und damit zur Erhöhung der Erfolgsrate können während des Eingriffs Kortisol-Schnelltests eingesetzt werden [35]. Es gibt dabei unterschiedliche Verfahren mit unterschiedlichem Zeitfaktor. Es wird u.a. beschrieben, dass die Verarbeitung der Proben im Labor bis zu 30 min benötigt. In diesen Fällen wird dazu geraten, zunächst die meist schwierigere, rechte Nebennierenvene zu sondieren, um während der Wartezeit auf das Laborergebnis die Proben der linken Seite zu entnehmen [36]. Mittlerweile stehen Testkits zur Verfügung, die eine Untersuchung der Probe direkt vor Ort ermöglichen. Dabei handelt es sich um Schnelltests mittels Immunchromatographie. Die entnommenen Blutproben werden 1 bis 2 min zentrifugiert und danach auf ein Schnelltest-Kit aufgetragen. Bei korrekter Durchführung zeigt sich auf dem Papier des Testkits ein gefärbter Kontrollstreifen. Ein weiterer Streifen, der Teststreifen, färbt sich je nach Höhe der Kortisolkonzentration unterschiedlich intensiv. Mit dieser Methode kann das Ergebnis bereits nach 2 min abgelesen werden [37, 38].

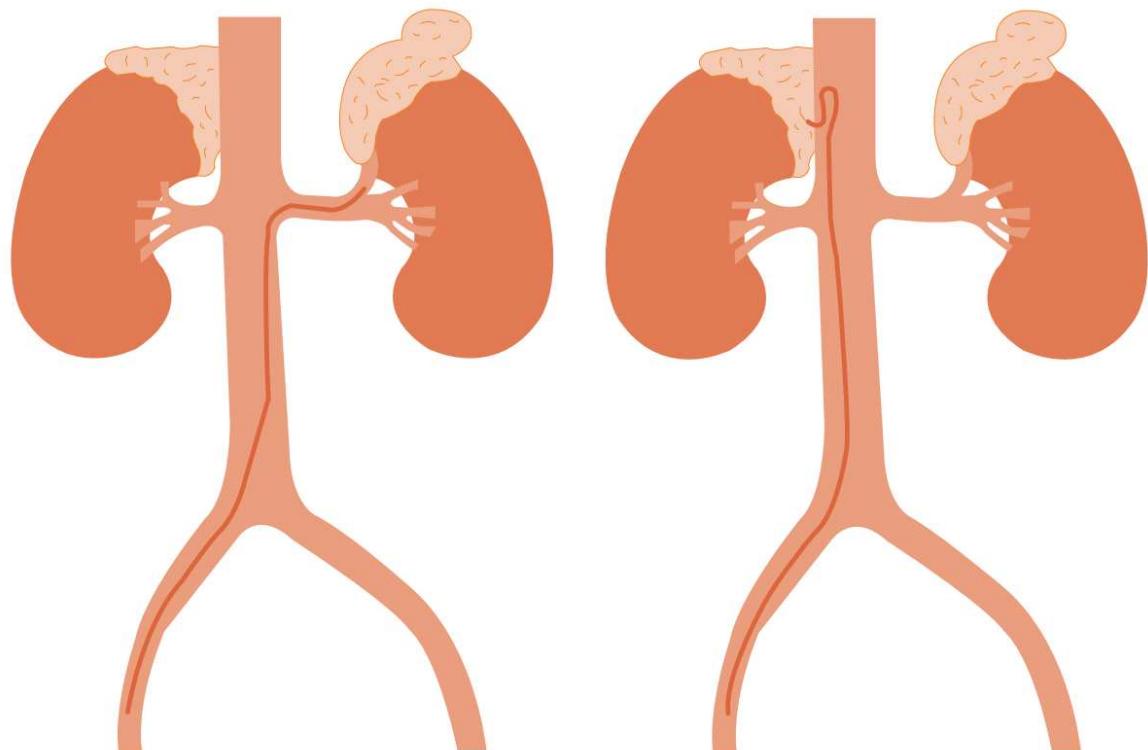


Abb. 7: **Sondierung der linken und rechten Nebennierenvene** mittels passender Angiographie-Katheter [33]

Für die Sondierung der Gefäße sind grundsätzlich verschiedene Vorgehensweisen möglich. Kortisol und Aldosteron werden pulsatil ausgeschüttet, sodass nacheinander abgenommene Blutproben durch Hormonschwankungen beeinflusst werden können. Dem kann entgegengewirkt werden, indem aus beiden Nebennierenvenen gleichzeitig Blut entnommen wird. Diese bilateral simultane Entnahme steht jedoch in der Kritik, da die exakte Positionierung beider Katheter in den Nebennierenvenen komplex und zeitintensiv ist, sodass das Risiko für Thrombosen erhöht wird. Daher erfolgt die Entnahme in den meisten Zentren nacheinander, d.h. sequentiell [39]. Eine weitere Möglichkeit, die Verzerrung durch hormonelle Schwankungen auszugleichen, ist die gezielte Stimulation der Nebennieren. Die Hormonproduktion der Nebenniere kann durch synthetisches adrenokortikotropes Hormon (ACTH, z.B. Synacthen, Cosyntropin) angeregt werden, indem das ACTH mittels Infusion kontinuierlich vor oder als Bolus während der Untersuchung verabreicht wird [40]. Einige Zentren nutzen dies, um stressbedingte Veränderungen der Aldosteronsekretion während der NNVBE zu vermeiden und einen größeren Gradienten zwischen zentraler und peripherer Kortisolkonzentration zu erzielen [22]. Außerdem wird vermutet, dass dadurch weniger Einflüsse durch die zirkadianen Schwankungen der Hormonkonzentration auftreten, sodass die Untersuchung auch nachmittags durchgeführt werden kann [24]. Nachteilig ist, dass das gesamte Nebennierengewebe auf die Stimulation reagiert und somit auch Aldosteron produziert, sodass eine Differenzierung zwischen uni- und bilateral Erkrankung verschleiert werden kann [22].

Für die Interpretation der Blutentnahmen werden anschließend der Selektivitätsindex (SI) und der Aldosteron-Kortisol-Quotient (AKQ) ermittelt. Der SI setzt die zentrale mit der peripheren Kortisolkonzentration ins Verhältnis. Er dient der Überprüfung der korrekten Entnahme der zentral gewonnenen Proben aus den Nebennierenvenen. Daher sollte mit jeder zentralen Blutentnahme eine periphere Entnahme von sogenanntem Schleusenblut erfolgen. Die Blutentnahme gilt als erfolgreich, wenn die zentrale Kortisolkonzentration höher ist als die periphere. Als Grenzwert für den Selektivitätsindex ohne ACTH-Stimulation wird ein Quotient von  $\geq 2,0$ , für die NNVBE unter ACTH-Stimulation ein Quotient von  $\geq 3,0$  empfohlen [39].

$$SI = \frac{\text{Kortisolkonzentration zentral}}{\text{Kortisolkonzentration peripher}}$$

Wurden die zentralen Proben korrekt gewonnen, wird aus diesen für jede Seite der Aldosteron-Kortisol-Quotient (AKQ) berechnet. Dieser Quotient soll eine übermäßige Aldosteronproduktion gegenüber der Kortisolproduktion innerhalb einer Nebenniere detektieren. Da die Aldosteronmengen nicht direkt miteinander verglichen werden, sondern ins Verhältnis zur Kortisolkonzentration gesetzt werden, werden Verdünnungseffekte durch Zuflüsse aus anderen Gefäßen korrigiert. Dies wird auch als Kortisol-korrigiertes Aldosteron-Verhältnis (*cortisol-corrected aldosterone ratio*) bezeichnet [22]. Aus den beiden Quotienten wird der sogenannte Lateralisierungsindex (LI) gebildet. Liegt der Index  $\geq 3,0$ , spricht dies laut Empfehlungen des deutschen Conn-Registers für ein Aldosteron-produzierendes Adenom. Liegt ein LI  $\geq 2,0$  vor, ist dies Hinweis auf eine asymmetrische Aldosteronproduktion, ein APA kann jedoch nicht sicher diagnostiziert werden [24]. Wird die NNVBE unter ACTH-Stimulation durchgeführt, gilt für den LI der Grenzwert  $\geq 4,0$  [39].

$$\text{Aldosteron} - \text{Kortisol} - \text{Quotient (AKQ)} = \frac{\text{Aldosteronkonzentration}}{\text{Kortisolkonzentration}}$$

$$LI = \frac{AKQ (\text{Seite 1})}{AKQ (\text{Seite 2})}$$

Die Erfolgsquoten der NNVBE variieren stark, sie liegen zwischen 74 % und bis zu 96 % in erfahrenen Zentren. Bei erfolgreicher Entnahme sind Sensitivität und Spezifität mit über 95 % sehr hoch [22].

Die Darstellung der Anatomie gelingt durch Angiographiesysteme mit digitalen *Flat-Panel*-Detektoren. Während der Untersuchung wird sowohl die herkömmliche Durchleuchtung (Fluoroskopie) als auch die digitale Subtraktions-Angiographie (DSA) genutzt, um die Position der Gefäße und Katheter darzustellen [24, 41]. Bei der DSA wird zunächst ein sogenanntes Leerbild aufgenommen, auf dem Strukturen wie Knochen sichtbar sind. Nach Gabe von Kontrastmittel wird das sogenannte Füllungsbild gemacht, auf dem alle Strukturen inklusive der mit Kontrastmittel gefüllten Gefäße zu sehen sind. Computergestützt werden Leerbild und Füllungsbild voneinander subtrahiert, sodass lediglich das Bild der gefüllten Gefäße bleibt, störende Informationen werden herausgefiltert. Bei jeder Untersuchung wird die dadurch entstandene Strahlenexposition für den Patienten gemessen und dokumentiert. Dazu gehören die Parameter

Durchleuchtungszeit (DLZ), Dosisflächenprodukt (DFP) und effektive Dosis (ED). Die DLZ beschreibt die Dauer der Strahlenexposition in Minuten. Das Dosisflächenprodukt erfasst Energiedosis Gray (Gy) bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten ( $\text{cGy} \cdot \text{cm}^2$ ) und lässt Rückschlüsse auf die Strahlenexposition zu. Die effektive Dosis, auch effektive Äquivalentdosis genannt, beschreibt die Strahlenexposition eines Menschen, die spezifisch für die Empfindlichkeit verschiedener Organe berechnet wird und wird in Milli-Sievert (mSv) angegeben [42].

Durch die Gefäßpunktion, die Katheterisierung und die Gabe von Kontrastmittel kann es während der NNVBE zu Komplikationen kommen. Dazu zählen z.B. arteriovenöse Fisteln oder Aneurysmen im Bereich der punktierten Gefäße. Verbleibt der Katheter zu lange in der dünnen Nebennierenvene, kann es zu Thrombosen dieser kommen. Das Kontrastmittel kann zu allergischen Reaktionen, Stimulation der Hormonproduktion in den Nebennieren und zu Blutungen der Nebennierenvenen führen [24, 39, 43]

## 1.3 Therapie des primären Hyperaldosteronismus

Der primäre Hyperaldosteronismus bringt als Hauptsymptom die arterielle Hypertonie mit sich. Diese, aber auch das erhöhte Aldosteron führen zu einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (s. 1.1.1), sodass eine adäquate Therapie einen hohen Stellenwert hat. Maßgeblich für die richtige Therapie ist der vorliegende Subtyp. Die bilaterale Hyperplasie wird medikamentös und somit symptomatisch behandelt. Ein Aldosteron-produzierendes Adenom bietet die Möglichkeit der chirurgischen Entfernung und damit einer kausalen und potenziell kurativen Behandlung.

### 1.3.1 Medikamentös

Die medikamentöse Therapie wird für alle Patienten mit bilateraler Hyperplasie empfohlen. Außerdem für alle Patienten mit APA, die eine Operation ablehnen. Dafür werden Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten eingesetzt, in erster Linie Spironolacton, alternativ Eplerenon. Spironolacton ist ein seit über 50 Jahren etabliertes, kaliumsparendes Diuretikum, das in der Therapie der Herzinsuffizienz und der Hypertonie, insbesondere im Bereich der therapieresistenten Hypertonie, zum Einsatz kommt. Es ist sicher in der Anwendung, weist aber einige unerwünschte Nebenwirkungen wie Gynäkomastie, vaginale Blutungen und Hyperkaliämie auf. Eplerenon bindet gezielter an den

Mineralokortikoidrezeptor und ist daher besser verträglich. Auch Hyperkaliämien treten unter Eplerenon seltener auf [44].

### 1.3.2 Operativ

Bei der Diagnose eines unilateralen Adenoms wird die chirurgische Entfernung empfohlen. Durch die Resektion des Aldosteron-produzierenden Adenoms kann einerseits in vielen Fällen die Hypertonie verbessert werden. Andererseits wird vermutet, dass das erhöhte Aldosteron für weitere kardiale Risiken verantwortlich ist (s. 1.1.1) und dass eine vollständige Unterdrückung seiner Wirkung durch die alleinige Blockade am Mineralokortikoidrezeptor nicht möglich ist. Heutzutage wird daher die minimal-invasive Entfernung des Adenoms empfohlen, die laparoskopisch transperitoneal oder retroperitoneal erfolgen kann. Ein offenes Verfahren sollte nur in Ausnahmefällen angewendet werden [25]. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Adrenalektomie im Vergleich zu einer lebenslangen, medikamentösen Therapie langfristig sogar die kostengünstigere Therapie darstellt. Potenzielle Folgekosten aufgrund höherer Aldosteronkonzentrationen und weniger effektiv gesenkter Blutdruckwerte sind darin noch nicht einbezogen [22].

Mögliche Kriterien für das Behandlungsergebnis (*Outcome*) nach Adrenalektomie wurden 2017 anhand der PASO-Studie (*The Primary Aldosteronism Surgical Outcome*) festgelegt. In Form einer internationalen Multi-Center-Studie wurden zwischen 1994 und 2015 Daten von insgesamt 705 Patienten mit PAH analysiert, die aufgrund eines APA adrenalektomiert wurden. Anhand standardisierter Kriterien wurden sechs Kategorien des Therapieerfolgs definiert, die den vollständigen, partiellen oder fehlenden klinischen (s. Tab. 1) und biochemischen (s. Tab. 2) Erfolg klassifizieren. Die Kriterien basieren auf den Parametern Blutdruck, Anzahl der Antihypertensiva, Kaliumkonzentration im Plasma, Aldosteronkonzentration im Plasma sowie Plasma-Renin-Aktivität bzw. Plasma-Renin-Konzentration. Die Erhebung der Ergebnisse wird für frühestens drei Monate postoperativ empfohlen. Eine finale Auswertung sollte für sechs bis zwölf Monate postoperativ geplant werden, weitere jährliche Kontrollen sollten sich anschließen [45]. Die Blutdruckziele der PASO-Kriterien orientieren sich dabei an den ESC-Leitlinien. Dort werden zunächst in der Praxis ermittelte Blutdruckwerte als Grenzwerte genannt, wobei systolische Werte zwischen 120 – 129 mmHg als „normal“, Werte zwischen 130 – 139 mmHg als „hoch-normal“ und Werte  $\geq 140$  mmHg als Hypertonie definiert werden. Die ESC-Leitlinien

unterscheiden im Verlauf die Art der Blutdruckmessung, da ambulant gemessene Blutdrücke erfahrungsgemäß niedriger sind. Demnach werden Praxis-Blutdrücke mit systolischen Werten von  $\geq 140$  mmHg weiterhin als Hypertonie definiert. Bei ambulanten Messungen werden bereits systolische Werte  $\geq 135$  mmHg, bei 24-Stunden-Messungen systolische Werte  $\geq 130$  mmHg als Hypertonie definiert [3].

<b>Klinischer Erfolg</b>	<b>Kriterien</b>
<b>vollständig</b>	normaler Blutdruck ohne antihypertensive Medikation (Definition nach ESC Leitlinien: Praxis-Blutdruck: syst. RR $< 140$ mmHg, diast. RR $< 90$ mmHg Ambulanter Blutdruck: syst. RR $< 135$ mmHg, diast. RR $< 85$ mmHg 24-Stunden-Blutdruck: syst. RR $< 130$ mmHg, diast. RR $< 80$ mmHg) [3]
<b>partiell</b>	gleicher Blutdruck wie präoperativ mit reduzierter antihypertensiver Medikation <u>oder</u> verringelter Blutdruck mit gleicher oder reduzierter Anzahl antihypertensiver Medikation
<b>fehlend</b>	unveränderter oder erhöhter Blutdruck mit gleicher oder erhöhter Anzahl antihypertensiver Medikation

Tabelle 1: Kriterien des klinischen Erfolgs nach PASO-Studie [45]

diast. = diastolisch, ESC = europäische Gesellschaft für Kardiologie, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, RR = Blutdruck, syst. = systolisch

<b>biochemischer Erfolg</b>	<b>Kriterien</b>
<b>vollständig</b>	Korrektur der Hypokaliämie (falls präoperativ vorhanden) und Normalisierung des ARQ
<b>partiell</b>	Korrektur der Hypokaliämie (falls präoperativ vorhanden), weiterhin erhöhter ARQ bei $\geq 50\%$ gesunkener Aldosteronkonzentration
<b>fehlend</b>	persistierende Hypokaliämie (falls präoperativ vorhanden) und/oder persistierend erhöhter ARQ

Tabelle 2: Kriterien des biochemischen Erfolgs nach PASO-Studie [45]

ARQ = Aldosteron-Renin-Quotient

## 1.4 Ziele der Arbeit

Der derzeitige Goldstandard zur Subtypisierung des primären Hyperaldosteronismus ist die selektive Nebennierenvenenblutentnahme [22]. Aufgrund des hohen technischen Anspruchs und der teils geringen Erfolgsraten wird dieses Verfahren jedoch immer wieder kritisch hinterfragt. Ebenso wird die Gabe von Kontrastmittel während der Untersuchung kritisiert, da es u.a. zu Gefäßrupturen oder allergischen Reaktionen und somit einem Risiko für den Patienten kommen kann. Mit einer Studie von Dekkers et al. aus dem Jahr 2016 [46] wurde der Nutzen der NNVBE erneut zur Diskussion gestellt. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass es unabhängig von der diagnostischen Maßnahme (Bildgebung vs. NNVBE) keinen signifikanten Unterschied im klinischen Ergebnis ein Jahr nach Therapieanpassung gab. Somit raten die Autoren von der NNVBE als zusätzlicher Maßnahme ab, was in Diskrepanz mit der aktuellen Leitlinienempfehlung der Gesellschaft für Endokrinologie aus 2016 steht [22]. Eine Studie von Kempers et al. aus dem Jahr 2009 unterstützt die aktuelle Leitlinienempfehlung. In einem systematischen Review stellten sie heraus, dass bei 37,8 % der Patienten das Ergebnis zwischen Bildgebung und NNVBE nicht übereinstimmte und somit die Ursache des PAH bei alleiniger Bildgebung falsch diagnostiziert und die Patienten dementsprechend falsch therapiert worden wären.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert der selektiven Nebennierenvenenblutentnahme zu stärken. Es soll gezeigt werden, dass bei Durchführung durch erfahrene Radiologen die Erfolgsraten des Verfahrens deutlich höher sind als in der aktuellen Literatur beschrieben. Weiterhin soll dargelegt werden, dass diese hohen Erfolgsquoten trotz kontrastmittelfreier Entnahme erreicht werden können. Ferner soll herausgestellt werden, dass eine korrekt durchgeführte NNVBE der Bildgebung bezüglich Sensitivität und Spezifität überlegen ist, da sie zwischen hormonaktiven und -inaktiven Adenomen unterscheiden und auch Mikroadenome detektieren kann. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, die therapeutischen Unterschiede für die Subtypen des PAH zu beleuchten. Es soll gezeigt werden, dass die korrekte Diagnose des Subtyps entscheidend für die Therapie und damit den Therapieerfolg der Patienten ist.

## **2 Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Im Rahmen dieser klinisch-retrospektiven Studie wurden im Zeitraum von April 2015 bis Dezember 2020 alle Patienten erfasst, die am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) eine selektive Nebennierenvenenblutentnahme zur Diagnostik eines PAH erhielten. Primär wurden diese Patienten durch die Klinik für Nephrologie oder die Klinik für Endokrinologie betreut, um vorab eine Stufendiagnostik mittels Aldosteronbestimmung, Kochsalz-Belastungstest und Bildgebung durchzuführen. Im weiteren Verlauf wurden die Patienten der Klinik für interventionelle Radiologie zur Nebennierenvenenblutentnahme zugewiesen. Die Ergebnisse der Entnahme wurden mit den Auswertungen der Bildgebung verglichen, um die Genauigkeit dieser im Hinblick auf die Detektion potenzieller Adenome zu überprüfen. Anschließend wurden die Patienten je nach Befund einer spezifischen Therapie zugeführt. Patienten mit unilateralem Adenom erhielten nach Aufklärung und Einwilligung eine laparoskopische Adrenalektomie als potenziell kurative Therapie. Patienten mit bilateraler Hyperplasie erhielten eine optimierte medikamentöse Einstellung der Hypertonie mit MRA. Die Patienten dieser Subgruppen wurden nach der Therapieumstellung erneut untersucht, um die klinischen Parameter zu ermitteln und mögliche Veränderungen zu erheben. Die Durchführung der Erhebung und Auswertung der Patientendaten wurde am 18.02.2022 von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf genehmigt (Studien-Nr.: 2021-1794).

#### **2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit PAH, bei denen nach Indikationsstellung eine selektive Nebennierenvenenblutentnahme im UKD durchgeführt wurde. Alle Patienten erhielten vor der NNVBE entweder extern oder im UKD eine Bildgebung der Nebennieren mittels CT oder MRT. Ausgeschlossen von der Nebennierenvenenblutentnahme wurden die Patienten, bei denen in der Bildgebung Raumforderungen im Sinne von z.B. Metastasen in den Nebennieren festgestellt wurden. Außerdem wurden keine Patienten erfasst, bei denen die NNVBE extern durchgeführt wurde. Für die Subgruppenanalyse wurden alle Patienten mit beidseitig erfolgreicher NNVBE eingeschlossen. Alle Patienten mit technisch nicht erfolgreicher NNVBE oder unklarer Lateralisierung wurden von der Nachbeobachtung ausgeschlossen.

## **2.1.2 Studienziele**

Das primäre Ziel der Studie war die technisch erfolgreiche, kontrastmittelfreie Nebennierenvenenblutentnahme. Definiert wurde diese als beidseitig gelungene Blutentnahme, bestätigt durch den Selektivitätsindex. Davon unabhängig war das Resultat, also das Vorliegen einer funktionellen Lateralisierung (s. 1.2.2) oder einer bilateralen Überproduktion. Als sekundäre Ziele wurden zum einen die Übereinstimmung zwischen Bildgebung und NNVBE festgelegt. Dabei wurden die in der Bildgebung entdeckten Befunde den Ergebnissen der NNVBE gegenübergestellt. Zum anderen wurden die klinischen Ergebnisse der zwei Subgruppen nach drei bis sechs Monaten verglichen. Es sollte ermittelt werden, ob es bezüglich der klinischen Parameter einen Unterschied nach Adrenalektomie bei unilateralem Adenom bzw. nach medikamentöser Therapie mit MRA bei bilateralen Hyperplasien gab.

## **2.2 Untersuchungen**

### **2.2.1 CT/ MRT**

Alle Patienten mit positivem Bestätigungstest erhielten eine Bildgebung mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie in einem fest definierten Nebennierenprogramm (s. Tab. 3 und 4). Grundsätzlich wurden alle Läsionen mit  $\geq 1$  cm Diameter als verdächtig auf ein Adenom gewertet. Zusätzlich wurde für die Befundung der CT-Bilder die Messung der Hounsfield-Einheiten genutzt (s. 1.1.2 und Abb. 8). Zur Beurteilung der MRT-Aufnahmen wurde zudem der Signalabfall zwischen *In-Phase-* und *Opposed-Phase*-Bildern bewertet (s. 1.1.2 und Abb. 9).

Parameter	Einstellungen am Gerät	Erklärung
Schichtdicke	1,0 mm	Erfasst auch kleine Raumforderungen
Sichtfeld (FOV)	Diaphragma bis Beckenkamm	Sichere Erfassung der Nebennieren
Patientenposition	<i>head first, supine</i>	Kopf zuerst, Rückenlage
Scanrichtung	kranio-kaudal	Kopfwärts Richtung fußwärts
Respiration	Inhalation, Atem anhalten	
Rekonstruktionen	WF 1 mm axial WF 3 mm koronal WF 3 mm sagittal	Erfassung der Läsionen in sämtlichen Raumrichtungen

Tabelle 3: Parameter der Computertomographie im Nebennieren-Programm am Universitätsklinikum Düsseldorf

FOV = *field of view*, mm = Millimeter, WF = Weichteilfenster



Abb. 8: Beispielhafte Computertomographie der Nebennieren im Axialschnitt mit Histogrammanalyse, der Mittelwert von 0,64 Hounsfield-Einheiten in der rechten Nebenniere (rot markiert) lässt auf ein Adenom schließen (s. 1.1.2) (Universitätsklinikum Düsseldorf)

Sequenz	Schichtdicke	Ausrichtung	Sichtfeld (FOV)	Erklärung
<b>T2_haste</b>	3,0 mm	koronal	Abdomen	Anatomische Übersicht
<b>T1_flash_2D in/opp</b>	4,0 mm	transversal	Oberbauch	Nachweis mikroskopisches Fett
<b>T2 blade_Fettsättigung</b>	4,0 mm	transversal	Oberbauch	Anatomische Struktur
<b>DWI</b>	5,0 mm	transversal	Oberbauch	Diffusion
<b>Ggf. zusätzlich T1_vibe_Fettsättigung Dynamik</b>	3,0 mm	transversal	Oberbauch	Kontrastmittel-aufnahme

Tabelle 4: Parameter der Magnetresonanztomographie im Nebennieren-Programm am Universitätsklinikum Düsseldorf

DWI = diffusionsgewichtete MRT, FOV = field of view, in/opp = In-Phase und Opposed-Phase, mm = Millimeter

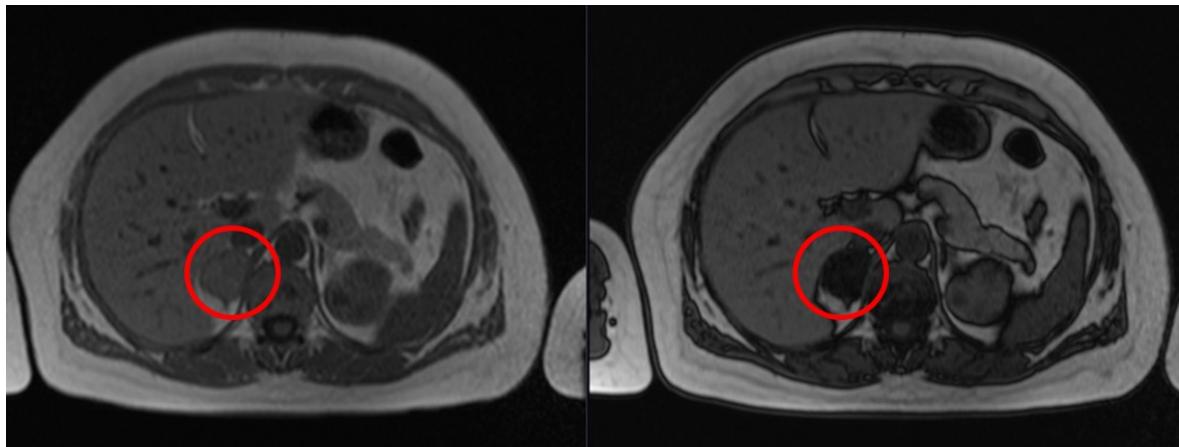


Abb. 9: Beispielhafte Magnetresonanztomographie der Nebennieren im Axialschnitt, links: In-Phase-Bild, rechts: Opposed-Phase-Bild. Deutlicher Signalabfall zwischen In- und Opposed-Phase-Bild in der rechten Nebenniere (rot markiert) entsprechend eines lipidreichen Adenoms (s. 1.1.2) (Universitätsklinikum Düsseldorf)

## 2.2.2 Kontrastmittelfreie selektive Nebennierenvenenblutentnahme

Die selektive Nebennierenvenenblutentnahme wurde im Zeitraum der Datenerhebung am Institut für interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durch zwei Radiologen durchgeführt. Diese hatten jeweils 10 bzw. 15 Jahre Erfahrung mit diesem Verfahren. Die Besonderheit am UKD ist die Entnahme der Proben ohne Kontrastmittel. Vor jedem Eingriff wurde die Gefäßanatomie in der zuvor durchgeführten Bildgebung

genau befundet, um Besonderheiten der venösen Zuflüsse zu erkennen. Während des Eingriffs wurde die korrekte Lage zusätzlich mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) eingeschätzt. Durch die häufige Durchführung konnte auch das Verhalten der Katheterspitze im Sinne eines haptischen Feedbacks während der Positionierung in den Gefäßen eingeschätzt werden. Bei allen NNVBE wurde auf die Gabe von ACTH und die Nutzung von Kortisol-Schnelltests verzichtet.

Vier Wochen vor dem Eingriff wurden bei allen Patienten MRA abgesetzt, eine Woche vorher zudem alle Medikamente, die das RAAS beeinflussen. Alternativ wurden Kalzium-Antagonisten,  $\alpha$ 1-Rezeptor-Antagonisten oder periphere Vasodilatatoren zur Blutdruckeinstellung durch den Hausarzt, die Abteilung für Endokrinologie oder die Abteilung für Nephrologie eingesetzt. Die NNVBE fand immer vormittags und am nüchternen Patienten statt, um Einflüsse durch tageszeitliche Hormonschwankungen auszuschließen (s. 1.2.2). Vor Beginn fand das *Team Time Out* zur Überprüfung des richtigen Patienten, der richtigen Prozedur etc. statt. Nach Lokalanästhesie und Prüfung auf Schmerzfreiheit erfolgte die Punktion der rechten V. femoralis unter Valsalva-Manöver. In Seldinger-Technik wurde eine 6F-Schleuse eingebracht. Die jeweiligen Katheter zur Sondierung der Nebennierenvenen wurden patientenabhängig in den Größen 4F oder 5F gewählt. Die Katheterisierung erfolgte sequentiell unter Verwendung digitaler Subtraktionsangiographie (Allura Xper FD20; Philips Healthcare, Best, Niederlande).

Zuerst wurde immer die linke Nebennierenvene sondiert, da diese in der Regel leichter aufzufinden ist. Im Vergleich zu den im Vorfeld angefertigten CT-Aufnahmen liegt die linke Nebennierenvene in der DSA ca. 1,5 cm höher. Für die linke Seite wurden standardmäßig Vertebraliskatheter genutzt, bei steileren Winkeln der Nebennierenvene auch SIM-2-Katheter. Bei Direktabgang wurden ggf. ein SIM-1-Katheter oder ein Mikrokatheter genutzt. Dafür wurde über die Schleuse ein beschichteter Führungsdraht mit abgewinkelte Spitze ca. bis Höhe LWK 1/2 eingeführt. Die Spitze zeigte in Richtung der V. renalis sinistra und wurde in diese vorgeschoben. Über den Führungsdraht wurde der Vertebraliskatheter eingeführt. Sobald dieser in der V. renalis sinistra lag, konnte der Führungsdraht entfernt werden. Die Katheterspitze wurde nach kranial ausgerichtet und langsam zurückgezogen, bis sie in die linke Nebennierenvene rutschte, welches als ein Zurückschnellen der Spitze in der Durchleuchtung zu erkennen war. Es wurden insgesamt drei Proben von links entnommen, jeweils mit radiologischer Bilddokumentation der Entnahmeposition.

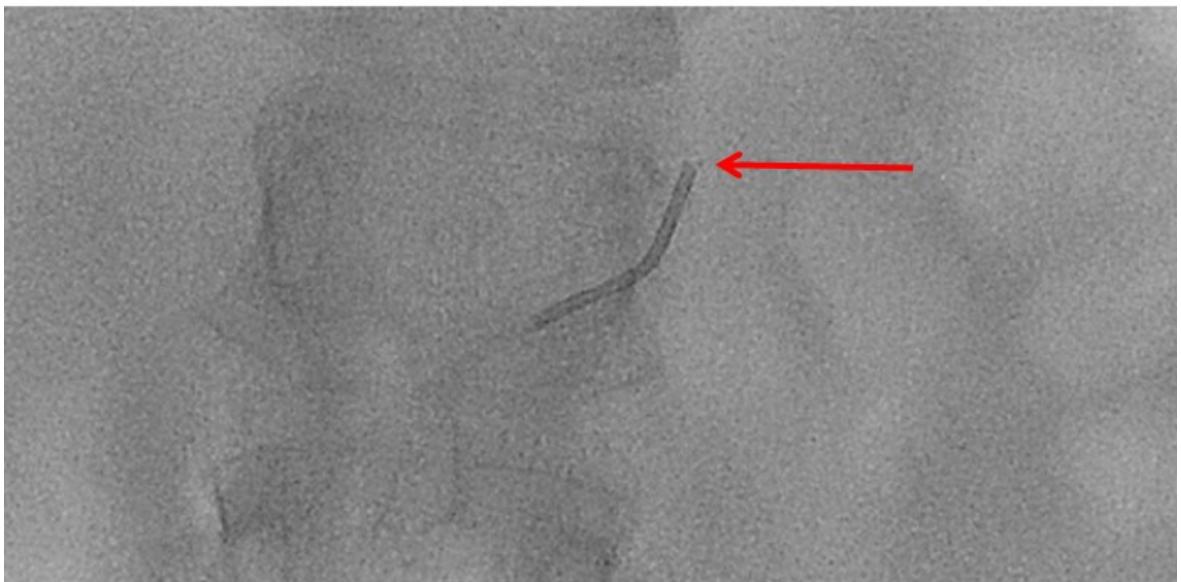


Abb. 10: **Darstellung und Sondierung der linken Nebennierenvene**, oben: parakoronale Computertomographie des Oberbauchs mit Darstellung des Zuflusses der Nebennierenvene in die Vena renalis sinistra (rot markiert). Unten: Koronalschnitt, Darstellung der Vertebralis-Katheterspitze (s. roter Pfeil) in der linken Nebennierenvene parallel zum Lendenwirbelkörper 2 unter digitaler Subtraktionsangiographie (Universitätsklinikum Düsseldorf)

Auf der rechten Seite münden die Venen meist direkt in die V. cava inferior (s. 1.2.1) und weisen daher ein kleineres Lumen auf, sodass andere Katheter verwendet wurden. Es wurde überwiegend mittels Mikaelsson-Katheter (MIK) sondiert, alternativ standen Cobra-1(C-1)-Katheter oder SIM-1-konfigurierte Katheter zur Verfügung. Diese wurden ebenfalls zunächst über einen Führungsdrähten in die V. cava inferior eingebbracht. Nach Entfernung des Führungsdrähten wurde die Wand der V. cava inferior mit der Katheterspitze systematisch von kranial, mit dem Oberrand der Leber als Grenze, nach kaudal bis Höhe LWK 1/2 nach Einmündungen abgesucht. Dabei wurde der Katheter in 15°-Schritten von

$30^\circ$  links-dorsal nach  $75^\circ$  rechts-dorsal rotiert. Dies wurde damit begründet, dass die rechte Vene erfahrungsgemäß bei  $30^\circ$  rechts dorsal in Höhe BWK 11/12 zu finden war (s. Abb. 11) [33]. Konnte in der Durchleuchtung und unter haptischem Feedback ein Einhaken in ein Gefäß registriert werden, wurde eine Probe entnommen. In schwierigen Fällen wurde bei Re-Interventionen die Entnahme durch Kontrastmittelgabe unterstützt, um die Dauer der Entnahme sowie die Strahlenexposition gering zu halten (s. Abb. 12). Insgesamt wurden rechts zur Erhöhung der Treffsicherheit sechs Proben gewonnen.

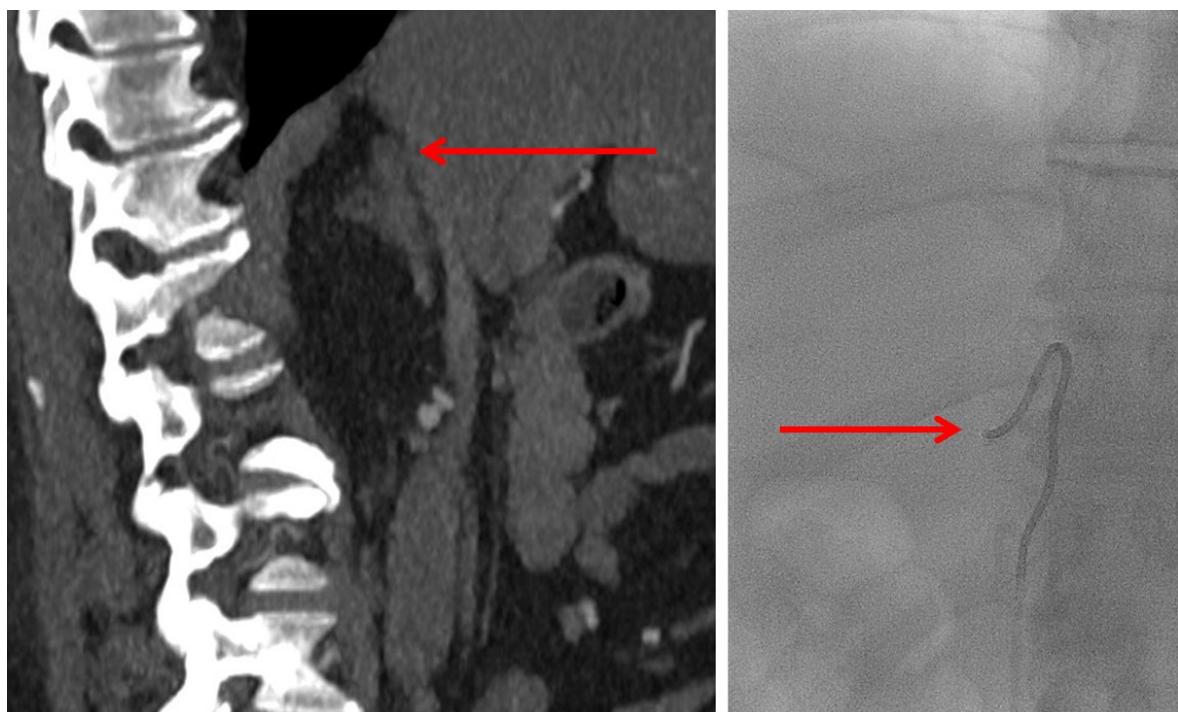


Abb. 11: **Darstellung und Sondierung der rechten Nebennierenvene**, links: parasagittale Computertomographie in Höhe der rechten Nebenniere mit Darstellung des Zuflusses der rechten Nebennierenvene in die Vena cava (s. roter Pfeil). Rechts: Koronalschnitt, Darstellung der Mikaelsson-Katheterspitze (s. roter Pfeil) in der rechten Nebennierenvene Höhe Brustwirbelkörper 11 unter digitaler Subtraktionsangiographie (Universitätsklinikum Düsseldorf)

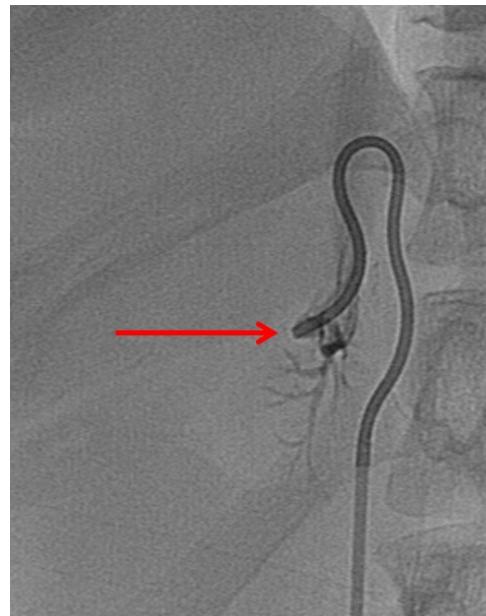


Abb. 12: **Sondierung und Darstellung der rechten Nebennierenvene im Koronalschnitt**, Darstellung der Mikaelsson-Katheterspitze (s. roter Pfeil) in der rechten Nebennierenvene Höhe Brustwirbelkörper 11, Venogramm mittels Kontrastmittelgabe unter digitaler Subtraktionsangiographie (Universitätsklinikum Düsseldorf)

Für die Entnahme auf der rechten Seite ergeben sich zwei Besonderheiten. Aufgrund der Mündung in die V. cava inferior wurde die Entnahme der Proben sehr langsam durchgeführt, um ein Ansaugen von Blut aus der V. cava und somit eine Verdünnung der Probe zu vermeiden. Außerdem wurde aufgrund des kleinen Gefäßlumens die Katheterspitze zuvor mit einem zusätzlichen Loch versehen (s. Abb. 13). So konnte ein Ansaugen der Venenwand bzw. ein Kollabieren der Vene vermieden werden. Dieser Schritt entfällt bei Verwendung eines SIM-1-Katheters, der standardmäßig über zusätzliche Löcher verfügt.

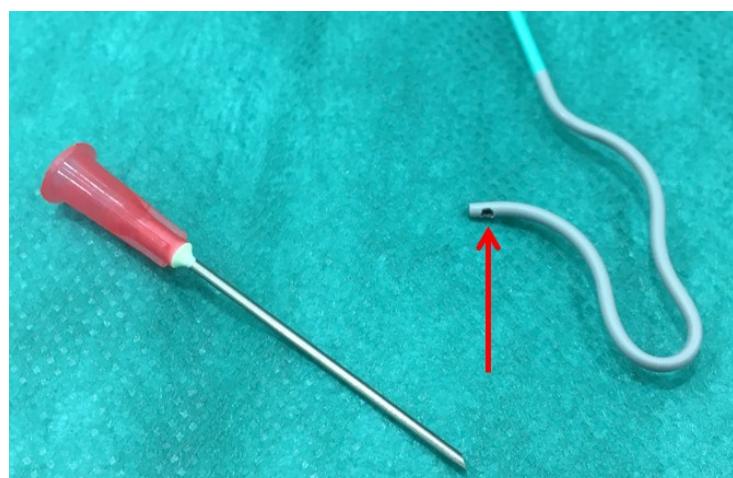


Abb. 13: **Darstellung eines modifizierten Mikaelsson-Katheters**, mit ausgestanztem Zusatzloch (s. roter Pfeil) mittels Punktionskanüle (Universitätsklinikum Düsseldorf)

Sowohl auf der linken als auch auf der rechten Seite wurde darauf geachtet, dass der Katheter nicht zu weit in die Nebennierenvene vorgeschoben wurde, um eine selektive Drainage eines einzelnen Nebennierenzweigs zu vermeiden. Abschließend wurden für die Ermittlung des Selektivitätsindexes zwei periphere Proben über die Schleuse an der V. femoralis entnommen. Nach Abschluss der Probenentnahme wurde die Schleuse entfernt, ein Druckverband an der Einstichstelle angelegt und der finale Check durchgeführt. Die Patienten mussten danach für vier Stunden Bettruhe einhalten. Die Blutproben wurden umgehend in das Zentrallabor des UKD transportiert.

Da die Bestimmung des Kortisols am UKD erfolgte, die des Aldosterons hingegen durch das Fremdlabor Limbach, wurden die Proben für den Lateralisierungsindex aloquiert und separat bearbeitet. Konnte die Messung des Aldosterons nicht zeitnah stattfinden, wurde die Probe tiefgekühlt (-20 °C) verschickt. Die Konzentration des Aldosterons wurde mittels Chemilumineszenz-Assay (CLIA) gemessen, die Menge des Kortisols mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECL). Die peripheren Proben wurden für den Selektivitätsindex (s. 1.2.2) entnommen, um das Verhältnis zwischen zentraler und peripherer Kortisolkonzentration zu bestimmen. Ein SI-Wert von  $\geq 2$  wurde als positiv und somit als erfolgreiche Sondierung der linken und rechten Seite gewertet. Die Proben der linken und rechten Seite wurden für den Lateralisierungsindex (s. 1.2.2) gewonnen. Bei einem Index von  $\geq 3$  wurde dies als Vorliegen eines unilateralen Adenoms auf der Seite der erhöhten Produktion gewertet.

## 2.3 Dokumentation

Für die Datenerhebung wurde eine Microsoft Excel-Tabelle (Version 2019; Microsoft, Redmond, WA, USA) erstellt, in der alle Daten anonymisiert erfasst wurden. Die Speicherung erfolgte auf einem passwortgeschützten Computer. Für alle Patienten wurden die technischen Parameter der NNVBE ermittelt. Für die Patienten der beiden Subgruppen wurden zusätzlich klinische Parameter vor und nach der NNVBE erfasst und dokumentiert.

### 2.3.1 Klinische Parameter

Alle klinischen Parameter wurden dem Krankenhaus-Informationssystem Medico (KIS, CGM Clinical Europe, Koblenz, Deutschland) entnommen. Als demographische Daten wurden das Alter in Jahren und das Geschlecht dokumentiert. Als Parameter bezüglich des primären Hyperaldosteronismus wurden der arterielle Blutdruck, die Anzahl antihypertensiver Medikamente und Laborparameter ermittelt. Als Laborparameter wurden die Werte für Aldosteron, Renin sowie Kalium erhoben. Bei mehreren Blutentnahmen wurde für Aldosteron der höchste, für Kalium und Renin jeweils der niedrigste Messwert dokumentiert. Für die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sowie die Anzahl der Medikamente wurden Ambulanzberichte und Arztbriefe gesichtet. Bei mehreren angegebenen Blutdruckmessungen wurden bevorzugt die Mittelwerte aus Langzeit-Blutdruckmessungen gewählt (i.d.R. über 24 Stunden), alternativ klinische Einzel-Blutdruckmessungen. Die Anzahl der antihypertensiven Medikamente wurde jeweils zum Zeitpunkt der Blutdruckmessungen ermittelt. Bei Kombinationspräparaten wurden die einzelnen Wirkstoffkomponenten separat gewertet.

Alle klinischen Werte wurden zu zwei Zeitpunkten aus dem Medico-System erfasst. Zunächst im Rahmen der Erstvorstellung am UKD und ein zweites Mal nach der Therapieanpassung, d.h. nach Adrenalektomie bzw. nach Modifikation der Medikation mit Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten. Zusätzlich wurden zur Beurteilung des Therapieerfolgs nach Adrenalektomie wurden die vier Kategorien „Geheilt“, „Verbessert“, „Unverändert“ und „Verschlechtert“ gebildet. Dafür wurden die Parameter Blutdruck und Anzahl der Medikamente in ihrer Veränderung diesen Kategorien zugeordnet (s. Tab. 5). Die Erstellung der Kategorien erfolgte in Anlehnung an die PASO-Kriterien [45]. Dabei entspricht beispielsweise die PASO-Kategorie „vollständiger klinischer Erfolg“ in dieser Arbeit der Kategorie „Geheilt“. In der PASO-Studie wurde für den vollständigen klinischen Erfolg als Blutdruckziel ein „normaler Blutdruck“ gewertet, der bei 24-Stunden-

Blutdruckmessungen strenger definiert wird als bei Praxismessungen (s. 1.3.2). In dieser Arbeit wurde die strengste Auslegung mit einem Zielwert von systolisch  $\leq 130$  mmHg gewählt, auch wenn nicht alle Patienten eine 24-Stunden-Blutdruckmessung erhielten.

Klinische Kategorie	Kriterien
<b>Geheilt</b>	syst. RR $\leq 130$ mmHg und keine antihypertensive Medikation
<b>Verbessert</b>	Abnahme syst. RR $\geq 20$ mmHg und verringerte Anzahl an antihypertensiver Medikation
<b>Unverändert</b>	fehlende Abnahme syst. RR <b>oder</b> Abnahme syst. RR $\leq 20$ mmHg mit erhöhter Anzahl antihypertensiver Medikation <b>oder</b> Zunahme des syst. RR $\leq 20$ mmHg mit verringrigerter Anzahl antihypertensiver Medikation
<b>Verschlechtert</b>	Zunahme syst. RR $\geq 20$ mmHg mit unveränderter oder erhöhter Anzahl an antihypertensiver Medikation

Tabelle 5: **Kategorien zur Bewertung des klinischen Therapieerfolgs**, modifiziert nach [47]

mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, RR = Blutdruck, syst. = systolisch

### 2.3.2 Technische Parameter

Als technische Parameter wurden die Durchleuchtungszeit (DLZ), das Dosisflächenprodukt (DFP) sowie die effektive Dosis (ED) festgehalten. Weiterhin wurden die erfolgreiche Punktionsbeider Seiten und die Feststellung einer Lateralisierung inklusive der Seite dokumentiert. Ebenso wurden die Befunde der Bildgebung vermerkt. Eine weitere Kategorie der technischen Parameter war das Auftreten möglicher Komplikationen.

Für jeden Patienten wurden während der NNVBE die Durchleuchtungszeit in Minuten, das Dosisflächenprodukt in cGy\*cm<sup>2</sup> und die effektive Dosis in mSv automatisch in einem Dosisprotokoll im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS (*Picture Archiving and Communication System*) gespeichert. Alle Werte wurden daraus entnommen und in der Excel-Tabelle dokumentiert. Ebenfalls wurden über das PACS die CT- bzw. MRT-Aufnahmen der Patienten gesichtet und beurteilt. Eine Läsion  $\geq 1$  cm und  $\leq 10$  HU wurde als Adenom gewertet und inklusive der Seitenlokalisation in der Excel-Tabelle festgehalten. Der Erfolg der NNVBE ließ sich anhand der Selektivität der untersuchten

Blutproben feststellen. Dazu wurde die Kortisolkonzentration jeder Probe der Nebennierenvenen mit der Kortisolkonzentration der zentral entnommenen Probe verglichen. Dabei galt die Entnahme bei einem Selektivitätsindex von  $\geq 2$  als erfolgreich. Außerdem wurde für jede Probe die Lateralisierung berechnet, indem Aldosteron und Kortisol im Nebennierenvenenblut ins Verhältnis gesetzt wurden. Eine Lateralisierung wurde bei einem Index von  $\geq 3$  festgelegt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Übereinstimmung bzw. Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der NNVBE und der Bildgebung als weiterer Punkt erfasst.

## 2.4 Auswertungen und Statistik

Mithilfe des Programms Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft, Redmond, WA, USA) wurden aus den gesammelten Daten die Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und Quartile berechnet. Um die Übereinstimmung bzw. Diskrepanz zwischen Bildgebung und NNVBE zu verdeutlichen, wurde eine Kreuztabelle erstellt. Zur Ermittlung der Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Bildgebung wurden die Ergebnisse der jeweiligen NNVBE als Goldstandard herangezogen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS® Statistics (Version 27 IBM Deutschland GmbH). Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Um die klinischen Resultate der beiden Subgruppen sowohl vor als auch nach Therapieanpassung zu beurteilen, wurde zu beiden Zeitpunkten ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Insgesamt wurde ein p-Wert von  $< 0,05$  als statistisch signifikant angesehen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Zwischen April 2015 und März 2020 wurden insgesamt 186 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten mit dem Verdacht auf einen PAH erhielten zur Bestätigung eine leitliniengerechte Stufendiagnostik. Nach bestätigter Diagnose erfolgte eine Bildgebung mittels CT oder MRT mit anschließender kontrastmittelfreier Nebennierenvenenblutentnahme. Die NNVBE verlief bei 163 Patienten erfolgreich. Sie erhielten je nach Ergebnis entweder die Empfehlung für eine angepasste medikamentöse Therapie oder für eine Adrenalektomie (s. Abb. 14).

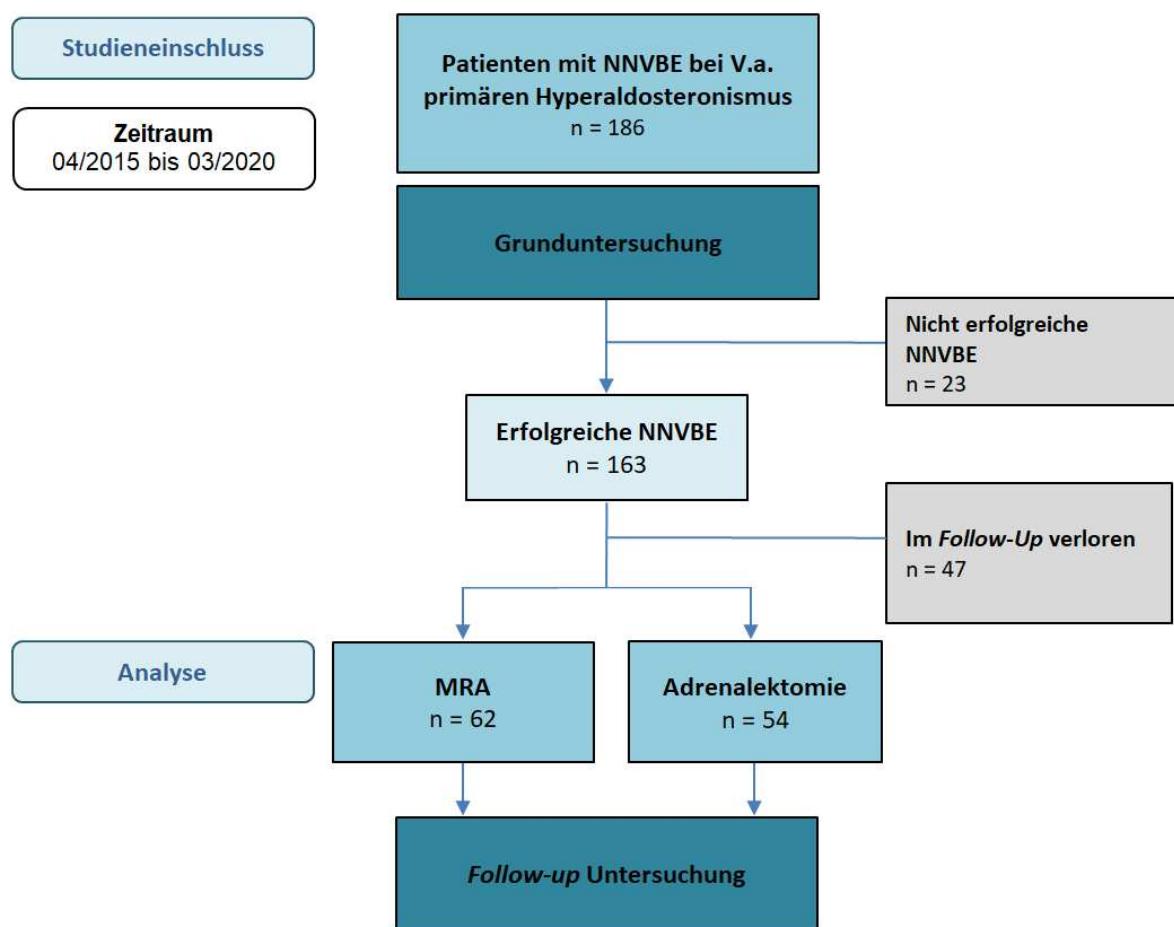


Abb. 14: Flussdiagramm der Patientenrekrutierung des Studiengesamtkollektivs, modifiziert nach [47]  
Follow-Up = geplante Kontrolluntersuchung, n = Anzahl, MRA = Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten,  
NNVBE = Nebennierenvenenblutentnahme, V.a. = Verdacht auf

Von den 186 Patienten waren 78 weiblich (41,9 %), und 108 männlich (58,1 %). Im Median lag das Alter bei 53 Jahren, der jüngste Patient war 17 Jahre, der älteste 79 Jahre.

### 3.2 Kontrastmittelfreie NNVBE

Insgesamt wurden 186 Nebennierenvenenblutentnahmen primär kontrastmittelfrei durchgeführt. Als erfolgreich wurde die Entnahme beider Seiten dann gewertet, wenn ein Selektivitätsindex von  $\geq 2$  erreicht wurde. Bei 163 der 186 Patienten konnten beide Seiten erfolgreich sondiert werden (87,6 %) (s. Tab. 6). Die linke Nebennierenvene wurde in 95,2 %, die rechte Nebennierenvene in 88,7 % aller Entnahmen getroffen. Anhand des Lateralisierungsindex ( $\geq 3$ ) wurde ermittelt, in wie vielen Fällen eine einseitig übermäßige Hormonproduktion vorlag. Es zeigte sich bei 44,2 % der Patienten eine Lateralisierung, wobei die linke Seite insgesamt häufiger betroffen war (48 vs. 25).

		Patienten (n = 186)
Erfolgsrate (SI $\geq 2$ )	Links	95,2 %
	Rechts	88,7 %
	Beidseits	87,6 %
Lateralisierung (LI $\geq 3$ )		44,2 %

Tabelle 6: Übersicht der Ergebnisse der Nebennierenvenenblutentnahme, modifiziert nach [47]  
n = Anzahl, LI = Lateralisierungsindex, SI = Selektivitätsindex

Bei den erfolglosen NNVBE konnte bei 15 von 23 Patienten nur die linke (65,2 %), bei zwei Patienten nur die rechte (8,7 %) und bei sechs Patienten keine der beiden Nebennierenvenen sondiert werden (26,9 %) (s. Abb. 15).

Als erfolgreiche NNVBE wurde auch die gelungene Entnahme nach einem zweiten und dritten Versuch gewertet. Bei 22 Patienten verlief die initiale NNVBE frustriert. Durch einmalige Wiederholung gelang bei zehn dieser Patienten eine erfolgreiche Entnahme. Zwei Patienten erhielten eine zweite Wiederholung die erfolgreich verlief (s. Abb. 16). In fünf dieser Fälle wurde bei der Wiederholung der NNVBE Kontrastmittel verwendet, um die Nebennierenvenen bei schwieriger Anatomie darzustellen und die Erfolgschancen zu erhöhen. Bei zehn Patienten verlief die Entnahme erfolglos und wurde aufgrund komplexer anatomischer Verhältnisse nicht wiederholt.

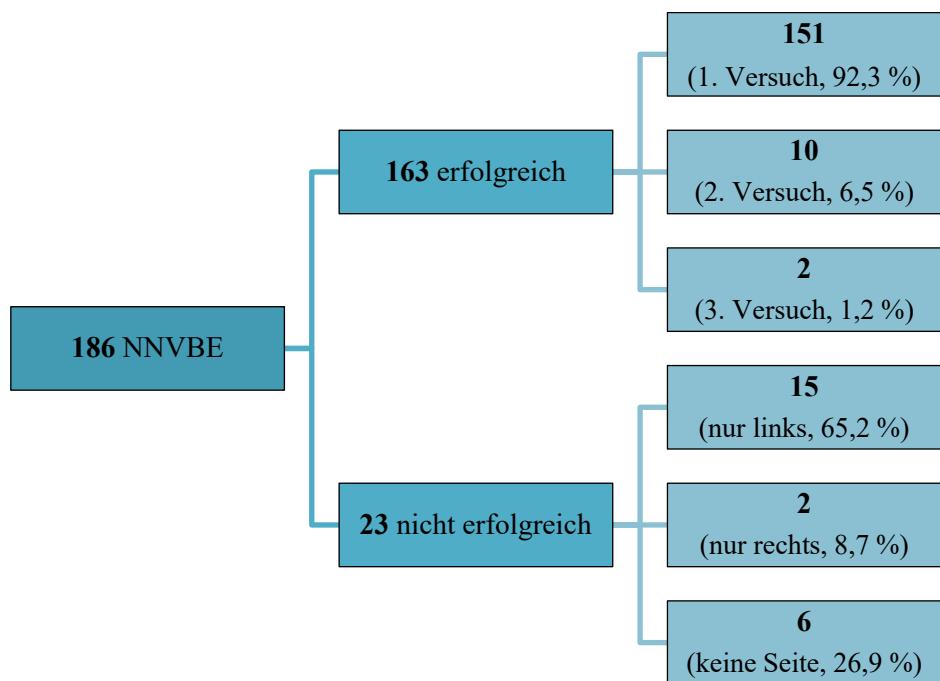


Abb. 15: **Ergebnisse der selektiven Nebennierenvenenblutentnahme**  
 NNVBE = Nebennierenvenenblutentnahme

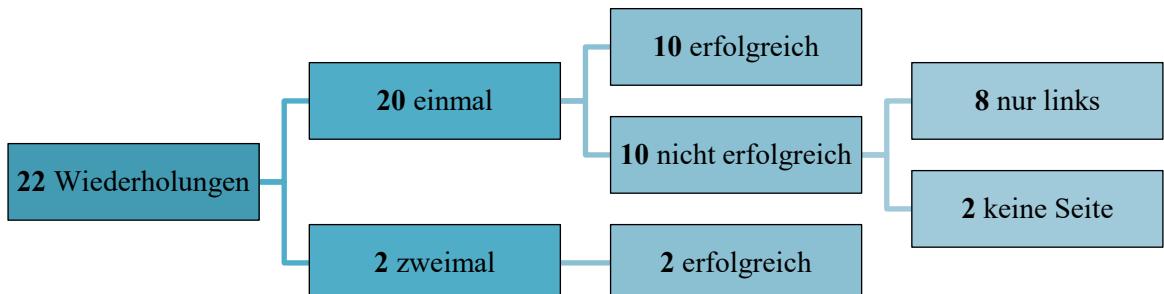


Abb.16: **Übersicht der Anzahl der Wiederholungen der Nebennierenvenenblutnahmen mit Ergebnissen**

Bei 91 der 163 erfolgreich durchgeföhrten Eingriffe (55,8 %) zeigte sich keine Lateralisierung. 27 dieser Patienten wurden in anderen Kliniken weiterbehandelt, sodass die Therapieanpassung nicht erfasst werden konnte. Die übrigen 64 Patienten erhielten eine Anpassung mit MRA, davon 58 Patienten mit Spironolacton (90,6 %) und sechs Patienten mit Eplerenon (9,4 %). Davon wurde jeweils ein Patient durch eine andere Klinik weiterbehandelt, sodass für insgesamt 62 Patienten in dieser Gruppe eine Nachbeobachtung (*Follow-Up*) geplant wurde. Eine funktionelle Lateralisierung im Sinne eines unilateralen Adenoms konnte bei 72 Patienten (44,2 %) nachgewiesen werden. Vier dieser Patienten lehnten eine Operation ab und entschieden sich für eine angepasste antihypertensive Therapie, zwei Patienten erhielten die Empfehlung zur OP doch stellten

sich nicht erneut am UKD vor. Insgesamt wurden 66 Patienten (90,3 %) adrenalektomiert. Zwölf Patienten wurden von anderen Kliniken weiterbetreut, sodass in dieser Gruppe 54 Patienten für das *Follow-Up* erfasst wurden (s. Abb. 17).

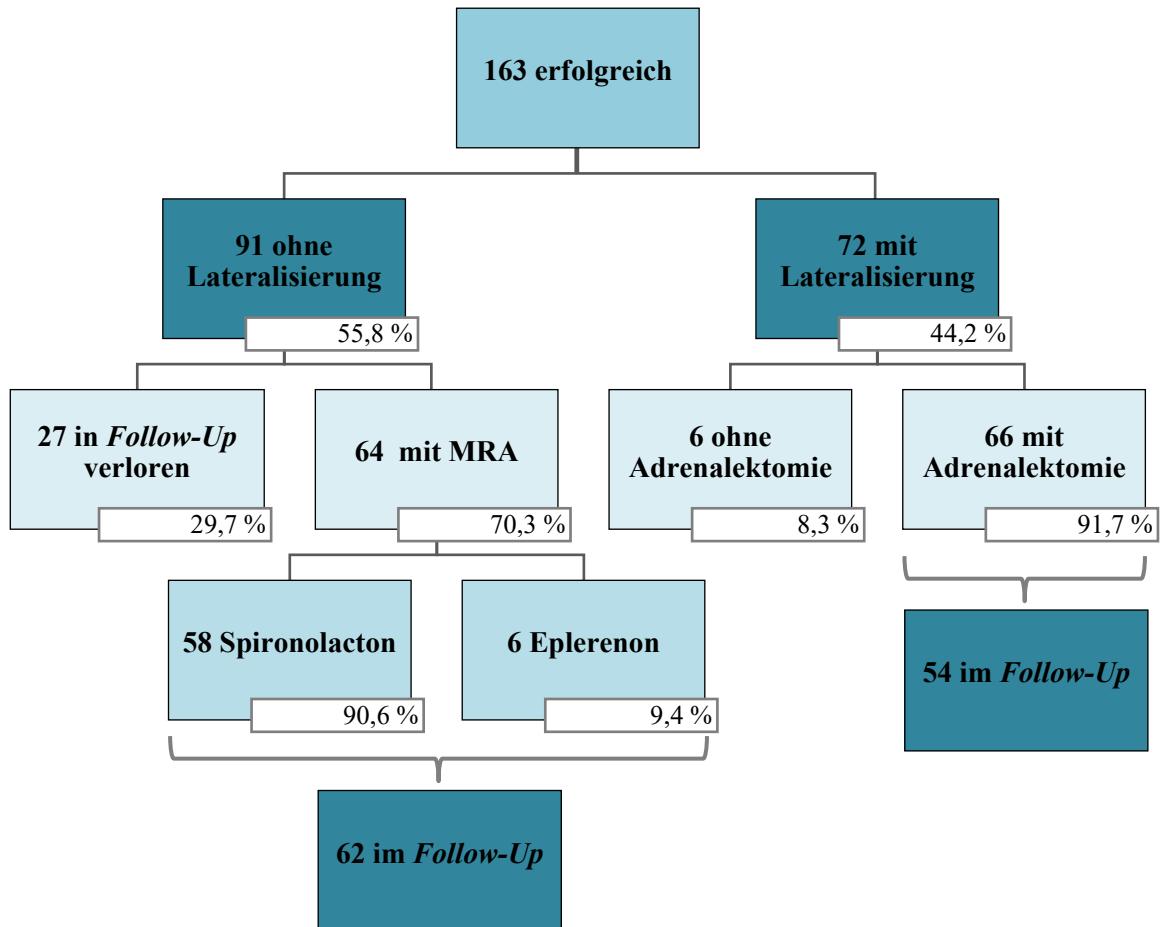


Abb. 17: Zuordnung der Patienten in die Subgruppen

*Follow-Up* = geplante Kontrolluntersuchung, MRA = Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten

Schwerwiegende Komplikationen traten weder während noch nach den Eingriffen auf. Dazu zählen Blutungen u.a. aus den Nebennierenvenen, postinterventionelle Thrombosen oder arteriovenöse Fisteln im Bereich der punktierten Leistenvene. Leichtere Komplikationen wie Hämatome an der Punktionsstelle wurden nicht erfasst.

Die technischen Parameter sind in Tabelle 7 dargestellt. Das Dosisflächenprodukt lag im Median bei 922 cGy\*cm<sup>2</sup>, die Spanne reichte von 52 cGy\*cm<sup>2</sup> bis 20678 cGy\*cm<sup>2</sup>. Die mediane Durchleuchtungszeit betrug 16,7 min, die kürzeste Zeit lag bei 6,3 min, die längste bei 62 min. Für die effektive Dosis wurden im Median Werte von 2,8 mSv gemessen, wobei die niedrigste Dosis 0,16 mSv und die höchste Dosis 62,03 mSv betrug. Dabei ist zu erwähnen, dass die erfolgreichen Fälle im Vergleich zu den Fällen mit nur

einseitiger bzw. fehlgeschlagener Entnahme insgesamt höhere Werte in der Durchleuchtungszeit, dem Dosisflächenprodukt und der effektiven Dosis zeigten (DLZ 17,7 min vs. 19,8 min, DFP 1623,8 cGy\*cm<sup>2</sup> vs. 1894,3 cGy\*cm<sup>2</sup>, ED 4,9 mSv vs. 5,7 mSv).

<b>Patienten (n = 186)</b>	
Dosisflächenprodukt [cGy*cm <sup>2</sup> ] <b>Median (IQR)</b>	922 (611 – 1876)
Durchleuchtungszeit [min] <b>Median (IQR)</b>	16,7 (13,0 – 20,5)
Effektive Dosis [mSv] <b>Median (IQR)</b>	2,8 (1,8 – 5,6)

Tabelle 7: **Technische Parameter der digitalen Subtraktionsangiographie während der NNVBE**  
cGy\*cm<sup>2</sup> = Zenti-Gray in Bezug auf die Körperoberfläche in Quadratzentimeter, IQR = Interquartilsabstand, min = Minuten, mSv = Milli-Sievert, n = Anzahl

### 3.3 Vergleich kontrastmittelfreie NNVBE und Schnittbildgebung

Bei allen 186 eingeschlossenen Patienten wurde initial ein bildgebendes Verfahren in Form einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. Diese wurden mit der Fragestellung auf uni- bzw. bilaterale Auffälligkeiten der Nebennieren untersucht. Im Anschluss wurde bei allen Patienten die NNVBE durchgeführt. Die Befunde beider Untersuchungen wurden gegenübergestellt, dabei galt das Ergebnis der NNVBE als Goldstandard (s. Tab. 8). Dies wurde insofern verifiziert, indem das während der Adrenalektomie entnommene Präparat histologisch aufgearbeitet und in allen Fällen ein hormonaktives Adenom bestätigt wurde.

		Ergebnis der NNVBE			
		Links	Rechts	Unauffällig	Gesamt
Ergebnis der Bildgebung	Links	31	1	24	<b>56</b>
	Rechts	3	14	14	<b>31</b>
	Bilateral	2	2	9	<b>13</b>
	Unauffällig	12	7	44	<b>63</b>
	Gesamt	<b>48</b>	<b>24</b>	<b>91</b>	<b>163</b>

Tabelle 8: Übereinstimmung der Ergebnisse der selektiven Nebennierenvenenblutentnahme gegenüber der Schnittbildgebung, modifiziert nach [47]

NNVBE = Nebennierenvenenblutentnahme

Die Übereinstimmung zwischen Bildgebung und NNVBE war insgesamt moderat. Lag laut NNVBE eine Lateralisierung vor, so stimmte dies in 45 von 72 Fällen (62,5 %) mit dem Befund der Bildgebung überein. Fand sich in der NNVBE eine Lateralisierung nach links, so entsprach das Ergebnis der Bildgebung diesem in 64,6 %. In 4,2 % dieser Fälle detektierte die Bildgebung eine bilaterale Hyperplasie, in 6,3 % der Fälle ein Adenom auf der kontralateralen Seite und in 25 % der Fälle war der Befund unauffällig. Bei einer Lateralisierung nach rechts in der NNVBE stimmte dies in 58,3 % der Fälle mit der Bildgebung überein. Bei 8,3 % wurde eine beidseitige Hyperplasie beschrieben, in einem Fall ein kontralaterales Adenom (4,2 %). In 29,2 % gab es keinen auffälligen Befund in der Bildgebung. Insgesamt zeigte sich die Lateralisierung nach links häufiger (48 vs. 24). Bei den 91 Patienten ohne Lateralisierung in der NNVBE wurde in der Bildgebung bei 24

Patienten (26,4 %) ein linksseitiges Adenom, bei 14 Patienten (15,4 %) ein rechtsseitiges Adenom und bei neun Patienten (9,9 %) eine beidseitige Hyperplasie beschrieben. In dieser Gruppe lag der Altersmedian der Patienten mit einseitigem Adenom bei 55 Jahren, bei den Patienten mit bilateraler Hyperplasie bei 61 Jahren (Altersmedian Gesamtkollektiv: 53 Jahre). In 48,4 % zeigte die Bildgebung wie die NNVBE einen unauffälligen Befund. In vier von 72 Fällen mit Lateralisierung in der NNVBE wurde bildgebend ein Adenom auf der kontralateralen Seite (5,6 %) diagnostiziert. Insgesamt betrug die Genauigkeit 60,1 %, die Sensitivität 62,5 % und die Spezifität 58,2 % (s. Tab. 9).

		<b>95 % – Konfidenzintervall</b>
Sensitivität	<b>0,625</b>	0,503 – 0,736
Spezifität	<b>0,582</b>	0,474 – 0,685
Genauigkeit	<b>0,601</b>	0,522 – 0,677

Tabelle 9: **Statistische Auswertung der Übereinstimmung von Nebennierenvenenblutentnahme vs. Bildgebung**, modifiziert nach [47]

### 3.4 Therapieergebnisse in der Nachverfolgung (*Follow-Up*)

Für die Nachverfolgung wurden die klinischen Daten der Patienten der Gruppe „Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten“, weiter auch „Kontrollgruppe“ genannt, mit denen der Gruppe „Adrenalektomie“ jeweils vor und nach Therapieumstellung verglichen. Die Entscheidung, auf welcher Seite die Adrenalektomie durchgeführt wurde, basierte auf den Ergebnissen der NNVBE. Die Patienten der Kontrollgruppe kamen durchschnittlich acht Monate nach der Umstellung zur Nachuntersuchung, die früheste Kontrolle erfolgte nach einem Monat, die späteste nach 27 Monaten. Die Patienten nach Adrenalektomie stellten sich im Durchschnitt vier Monate nach der Operation vor, wobei die Spanne zwischen einer Woche und 24 Monaten lag. Die klinischen und biochemischen Parameter sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

	<b>Kontrollgruppe (n = 62)</b>	<b>Adrenalektomie (n = 54)</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Baseline syst. RR, mmHg</i> Median (IQR)	160 (143 – 177)	160 (150 – 168)	0,63
<i>Follow-up syst. RR, mmHg</i> Median (IQR)	144 (132 – 154)	130 (120 – 140)	<b>0,04</b>
p-Wert	<b>&lt; 0,01</b>	<b>&lt; 0,01</b>	
<i>Baseline diast. RR, mmHg</i> Median (IQR)	94 (81 – 100)	92 (88 – 101)	0,47
<i>Follow-up diast. RR, mmHg</i> Median (IQR)	84 (80 – 92)	81 (75 – 87)	0,10
p-Wert	<b>&lt; 0,01</b>	<b>&lt; 0,01</b>	
<i>Baseline Anzahl Medikamente, n</i> Median (IQR)	2 (1 – 3)	2 (2 – 4)	0,11
<i>Follow-up Anzahl Medikamente, n</i> Median (IQR)	2 (2 – 4)	0 (0 – 1)	<b>&lt; 0,01</b>
p-Wert	<b>&lt; 0,01</b>	<b>&lt; 0,01</b>	
<i>Baseline Kalium, mmol/l</i> Median (IQR)	3,7 (3,5 – 3,9)	3,5 (3,1 – 3,9)	0,35
<i>Follow-up Kalium, mmol/l</i> Median (IQR)	4,2 (3,8 – 4,3)	4,2 (4,0 – 4,6)	<b>&lt; 0,01</b>
p-Wert	<b>&lt; 0,01</b>	<b>&lt; 0,01</b>	
<i>Baseline Plasmarenin, pg/ml</i> Median (IQR)	2,1 (1,0 – 5,3)	1,8 (1,0 – 2,8)	0,49
<i>Follow-up Plasmarenin, pg/ml</i> Median (IQR)	3,7 (2,0 – 19,0)	9,7 (4,1 – 18,3)	0,08
p-Wert	<b>&lt; 0,01</b>	<b>&lt; 0,01</b>	
<i>Baseline Plasmaaldosteron, pg/ml</i> Median (IQR)	189 (137 – 244)	278 (194 – 434)	<b>&lt; 0,01</b>
<i>Follow-up Plasmaaldosteron, pg/ml</i> Median (IQR)	279 (175 – 393)	92 (53 – 131)	<b>&lt; 0,01</b>
p-Wert	<b>&lt; 0,01</b>	<b>&lt; 0,01</b>	

Tabelle 10: Klinische Parameter der Subgruppen vor (*Baseline*, Ausgangsuntersuchung) und nach (*Follow-Up*, Kontrolluntersuchung) der Therapie, Bestimmung des p-Wertes mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, modifiziert nach [47]

diast. = diastolisch, IQR = Interquartilsabstand, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, mmol/l = Millimol pro Liter, n = Anzahl, p-Wert = Statistische Signifikanz, pg/ml = Pikogramm pro Milliliter, RR = Blutdruck, syst. = systolisch

Von 39 Patienten konnten vollständige Daten zu postoperativen Blutdruckwerten und antihypertensiver Medikation erhoben werden. Die systolischen Blutdruckwerte der Adrenalektomie-Gruppe sanken im Median signifikant von 160 mmHg auf 130 mmHg ( $p < 0,01$ ). Die diastolischen Werte reduzierten sich ebenfalls signifikant von im Median 92 mmHg auf 81 mmHg. Bei 20 dieser 39 Patienten lag der systolische Blutdruck unter 130 mmHg (51 %), 13 Patienten erreichten systolische Werte zwischen 131 mmHg und 140 mmHg (33 %) mit einer durchschnittlichen Reduktion um 23 mmHg und durchschnittlich zwei antihypertensiven Medikamenten weniger. Sechs Patienten wiesen weiterhin erhöhte Blutdruckwerte zwischen 148 mmHg und 162 mmHg auf. Im Vergleich zu den Vorwerten hatten sich diese jedoch um durchschnittlich 10 mmHg reduziert bei gleichzeitig je einem Antihypertensivum weniger. Insgesamt verringerte sich die Anzahl der antihypertensiven Medikamente signifikant von im Median zwei (IQR 2 – 4) auf null (IQR 0 – 1) ( $p < 0,01$ ). Bezogen auf die einzelnen Patienten galten somit insgesamt 51 % aller Patienten nach Adrenalektomie gemäß o.g. Definition (2.3.1) als geheilt und 33 % als verbessert. 16 % zeigten geringfügig verbesserte Blutdruckwerte unter reduzierter Medikation, sodass sie der o.g. Definition nicht vollständig entsprachen, aber der Übersicht halber der Kategorie „unverändert“ zugeordnet wurden (s. Abb. 18). Bei keinem Patienten hat sich das klinische Bild verschlechtert.

## Klinischer Therapieerfolg nach Adrenalektomie

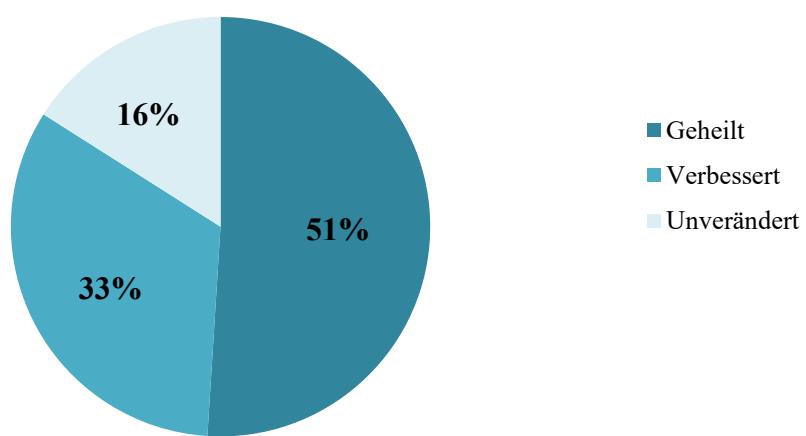


Abb. 18: **Darstellung der Ergebnisse der Adrenalektomie-Gruppe**, nach Kategorien der Tabelle 5 (s. 2.3.1)

Von 36 Patienten konnten vollständige Laborparameter erhoben werden. Dabei wurde ein signifikanter Anstieg des Kaliums von im Median 3,5 mmol/l auf 4,2 mmol/l verzeichnet ( $p < 0,01$ ). Alle Patienten wiesen postoperativ vollständig normalisierte Kaliumkonzentrationen auf. Das Plasmarenin stieg insgesamt signifikant von im Median 1,8 pg/ml auf 9,7 pg/ml ( $p < 0,01$ ). Das Plasmaaldosteron sank signifikant von durchschnittlich 278 pg/ml auf 92 pg/ml ( $p < 0,01$ ). Insgesamt zeigten 92 % Patienten ein normalisiertes Plasmaaldosteron, bei den restlichen drei Patienten wurden im Vergleich zu den präoperativen Werten reduzierte Konzentrationen gemessen. 72 % der Patienten wiesen neben der Normalisierung ihrer Hypokaliämie ebenfalls eine Normalisierung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ < 20) auf, sodass ein biochemischer Erfolg nach PASO-Kriterien erreicht wurde (s. 1.3.2). Die übrigen 28 % zeigten weiterhin einen erhöhten ARQ, jedoch haben sich bei diesen Patienten die Werte für Aldosteron reduziert bzw. die für Renin erhöht.

In der Kontrollgruppe konnten für 43 Patienten vollständige Daten zu Blutdruckwerten und antihypertensiver Medikation erhoben werden. In der Kontrollgruppe sank der systolische Blutdruck nach Anpassung der Medikation signifikant von im Median 160 mmHg auf 144 mmHg ( $p < 0,01$ ). Auch der diastolische Wert verminderte sich signifikant von 94 mmHg auf 84 mmHg ( $p < 0,01$ ). Insgesamt wiesen zwölf Patienten (28 %) bei der Nachuntersuchung einen systolischen Blutdruck von  $\leq 130$  mmHg auf. Ebenfalls 28 % der Patienten zeigten eine moderate Hypertonie mit systolischen Werten zwischen 131 mmHg und 140 mmHg. 44 % der Patienten (19/43) hatten weiterhin erhöhte Blutdruckwerte zwischen 144 und 237 mmHg. Da die o.g. Kategorien des Therapieerfolgs nur für Patienten nach Adrenalektomie galten, wurden die Patienten der Kontrollgruppe nicht nach diesen Kriterien bewertet. Bei insgesamt 22 Patienten bedeutete die Therapieanpassung eine signifikante Erhöhung der antihypertensiven Medikation ( $p < 0,01$ ). Durch die meist zusätzliche Gabe eines Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten stieg die Zahl der Medikamente in der Kontrollgruppe durchschnittlich von 2,4 auf 2,7. Für 40 Patienten konnten die definierten Laborparameter im *Follow-Up* erfasst werden. Bei diesen Patienten zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Kaliums von im Median 3,7 mmol/l auf 4,2 mmol/l ( $p < 0,01$ ). Außerdem stieg das Plasmarenin signifikant von im Schnitt 2,1 pg/ml auf 3,7 pg/ml ( $p < 0,01$ ). Gleichzeitig erhöhte sich das Plasmaaldosteron signifikant von durchschnittlich 189 pg/ml auf 279 pg/ml ( $p < 0,01$ ).

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte die Adrenalektomie-Gruppe einen signifikant stärkeren Abfall des systolischen Blutdrucks ( $p = 0,04$ ). Gleichermaßen galt für die Anzahl an Medikamenten, in der Adrenalektomie-Gruppe wurden durchschnittlich keine Medikamente mehr benötigt, in der Kontrollgruppe zwei Präparate ( $p < 0,01$ ). Betrachtet man die Kaliumwerte, so ist das Kalium der Adrenalektomie-Gruppe im Vergleich signifikant stärker angestiegen ( $p < 0,01$ ). Das Plasmaaldosteron zeigte in der primären Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen von im Median 189 pg/ml in der Kontrollgruppe vs. 278 pg/ml in der Adrenalektomie-Gruppe ( $p < 0,01$ ). Bei der Nachuntersuchung zeigte sich ein signifikanter Anstieg in der Kontrollgruppe, während das Plasmaaldosteron in der Adrenalektomie-Gruppe signifikant abfiel, sodass sich zwischen den Gruppen eine signifikante Differenz der Werte von im Median 279 pg/ml vs. 92 pg/ml ergab ( $p < 0,01$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Kontrastmittelfreie NNVBE

#### 4.1.1 Erfolgsquoten

Die selektive Nebennierenvenenblutentnahme wird in den Leitlinien als Teil der Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus als relevantes Verfahren empfohlen [22, 25]. In dieser Studie wurde die NNVBE in einem ausgewiesenen Zentrum mit erfahrenen Radiologen und dem speziellen Ansatz eines kontrastmittelfreien Vorgehens durchgeführt. Dabei konnten Erfolgsraten von insgesamt 87,6 % erreicht werden. Diese Trefferquoten werden jedoch nicht flächendeckend erzielt, weshalb die NNVBE u.a. wegen teils unzureichender Ergebnisse vielerorts nicht etabliert ist. Mögliche Ursachen für die regional eingeschränkte Genauigkeit sind vielfältig. Ein häufig genannter Grund ist die relativ geringe Prävalenz des Krankheitsbildes, sodass der Eingriff an vielen Krankenhäusern keine Standardprozedur darstellt. Dies hat u.a. zu wenig Erfahrung, eine nur langsam ansteigende Lernkurve und eine mangelnde Standardisierung in der Diagnostik von PAH-Patienten zur Folge. Vonend et al. analysierten dazu retrospektiv die Daten von fünf Conn-Zentren in Deutschland zwischen den Jahren 1990 und 2007. Dabei stellten sie heraus, dass Zentren mit weniger als 20 Eingriffen im Jahr Erfolgsquoten zwischen 8 % und 10 % aufwiesen. Diesem Argument kann jedoch entgegengesetzt werden, dass das Krankheitsbild des PAH inzwischen durch verbesserte Screeningmethoden häufiger diagnostiziert wird, sodass es zu mehr Patienten und mehr Entnahmen kommt [19]. Das resultiert in einem positiven Einfluss auf die Lernkurve. Eine retrospektive Studie von Jakobbsen et al. beschreibt die Lernkurve eines einzelnen Radiologen im Verlauf von 282 NNVBE in elf Jahren. Die erfolgreiche Durchführung gelang im ersten Jahr bei 63 % und im dritten Jahr bei 94 %, danach blieb die Rate konstant bei 95 % [48]. Die zum Teil noch fehlende Standardisierung äußert sich in den zahlreichen Varianten der NNVBE. Die Blutentnahmen werden teils sequenziell, teils simultan durchgeführt. Es werden verschiedene Indexgrenzen für den Selektivitäts- sowie Lateralisierungsindex benutzt. Die Nebenniere wird teilweise mit ACTH per Bolus oder kontinuierlicher Infusion stimuliert, was wiederum die Indexgrenzen verschiebt. Die bereits zitierte Studie von Vonend et al. zeigt, dass sich die Implementierung prozeduraler Standards vorteilhaft auf die Trefferquoten auswirkt. Die fünf Zentren der Studie wurden nach Einführung festgelegter Standards zwischen 2008 und 2009 prospektiv nachbeobachtet. Die Erfolgsraten konnten

dadurch auf bis zu 74 % erhöht werden [36]. Ein Beispiel ist der intraoperative Kortisol-Schnelltest, der z.B. von Betz et al. eingesetzt wird [49]. Der Test zeigt bei korrekt gewonnenen Proben innerhalb kürzester Zeit ein positives Ergebnis, sodass die gelungene Entnahme noch während des Eingriffs bestätigt wird (s. 1.2.2). Sollte der Test ein negatives Ergebnis zeigen, kann direkt ein erneuter Entnahmeversuch erfolgen. Page et. al beschreiben, dass sie mit diesem Vorgehen ihre Erfolgsquote von 63 % auf 90 % erhöhen konnten [38]. Manique et al. sprechen von einer Steigerung von 35 % auf 100 % nach Einführung dieses Verfahrens [50]. Ein weiteres Problem der teils niedrigen Trefferquoten stellt die Anatomie der Nebennierenvenen dar. Wie auch in dieser Arbeit wurde in den meisten Studien herausgestellt, dass insbesondere die Sondierung der rechten Nebennierenvene problematisch ist. Dies ist u.a. durch die komplexere Anatomie zu erklären, da die Nebennierenvene auf der rechten Seite direkt in die Vena Cava mündet und somit schwieriger von anderen Zuflüssen zu differenzieren ist. Auch für die linke Nebennierenvene werden zahlreiche Varianten beschrieben (s. 1.2.1). In einem Review von Cesmebasi et al. wurden als atypische Variationen unter anderem akzessorische linke Nebennierenvenen herausgestellt, aber auch die atypische Mündung der linken Nebennierenvene direkt in die Vena Cava [30]. Eine Studie von Kumasaka et al. hat unter 69 Patienten mit NNVBE retrospektiv schwierige Fälle evaluiert. Diese wurden ab einer Untersuchungsdauer von > 142 min als solche definiert. Unter anderem wurde herausgearbeitet, dass diese Patienten anatomisch eine vergleichbar weit kranial gelegene rechte Nebennierenvene aufwiesen [51]. Definiert wurde dies ab einer Höhe von BWK 11/12 und darüber, da die rechte Vene in den meisten Fällen auf Höhe BWK 11/12 beschrieben wird [33]. Gelingt die Entnahme nur auf einer Seite, empfehlen Rossi et al. grundsätzlich die Wiederholung der NNVBE [39]. In einigen Fällen kann jedoch der laterale Suppressionsindex helfen. Wird eine Seite getroffen und ist dessen Aldosteron-Kortisol-Quotient niedriger als der, der in der Peripherie entnommen wurde, so lässt dies auf ein Aldosteron-produzierendes Adenom auf der nicht getroffenen Seite schließen. Dieses Vorgehen wird von einigen Autoren empfohlen, um eine zweite NNVBE zu vermeiden [52]. Eine andere Möglichkeit zur Darstellung der Gefäße ist der Einsatz von Kontrastmittel, welches regelhaft bei der NNVBE genutzt wird. Aufgrund der möglichen Komplikationen wurde in dieser Arbeit zunächst auf die Gabe verzichtet. Ausschließlich nach primär frustranen Entnahmen wurde bei insgesamt fünf Re-Interventionen Kontrastmittel eingesetzt. Ein ähnliches Vorgehen wurde 2022 von Betz et al. beschrieben. Sie verwendeten in der Regel kein Kontrastmittel. Nur wenn bereits mehrere Proben

entnommen wurden und der Kortisol-Schnelltest die korrekte Entnahme nicht bestätigte, wurde Kontrastmittel verwendet. Dies ist vor allem bei der Darstellung und Differenzierung von anderen Zuflüssen rechtsseitig der Vena Cava hilfreich [49]. Das Argument, dass die selektive Nebennierenvenenblutentnahme zu niedrige Erfolgsraten aufweist, kann inzwischen entkräftet werden. In einem systematischen Review von Kempers et al. aus 2009 wurde bei 976 Patienten eine Trefferquote von 81,3 % ermittelt [53]. In einer weiteren Studie von Kaur et al. aus 2023 wurde von Erfolgsraten von bis zu 96,7 % berichtet [54]. Insgesamt lässt sich festhalten, dass ein hohes Maß an Standardisierung und Expertise notwendig ist, dann aber zu einer deutlichen Verbesserung der Erfolgschancen führen kann. Die Problematik der teilweise komplexen Anatomie muss berücksichtigt werden, sodass die präinterventionelle Bildgebung fast unerlässlich ist, um bereits vorher potenzielle anatomische Besonderheiten zu erkennen.

#### 4.1.2 Komplikationen

Alle selektiven Nebennierenvenenblutentnahmen in dieser Arbeit konnten ohne das Auftreten von Komplikationen durchgeführt werden. Als allgemeine Komplikationen von Interventionen an Gefäßen werden postinterventionelle Thrombosen oder arteriovenöse Fisteln im Bereich der punktierten Gefäße gewertet. Die meisten Komplikationen der NNVBE treten jedoch durch die Kontrastmittelinjektion auf, dazu zählen allergische Reaktionen, die Stimulation der Hormonproduktion in den Nebennieren und Blutungen der Nebennierenvenen [24, 43, 55].

Die häufigste Komplikation stellt eine Ruptur der Nebennierenvene dar. Ursächlich ist dabei die zu schnelle Injektion von Kontrastmittel, was eine große Spannung auf die dünnwandigen Nebennierenvenen ausübt [24]. In der Literatur wird die Häufigkeit mit 0,2 % bis 0,7 % angegeben und ist somit sehr gering [8, 41]. Die Europäische Gesellschaft für kardiovaskuläre und interventionelle Radiologie (*Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe*, CIRSE) hat eine Klassifikation zur Einschätzung des Blutungsrisikos für interventionelle Eingriffe etabliert. Die NNVBE als Venographie wird hier unter der ersten von insgesamt drei Kategorien eingeordnet und gehört somit zu den Eingriffen mit geringem Blutungsrisiko [56]. Obwohl die Komplikation der Nebennierenvenenruptur sehr selten auftritt, ist ihre vollständige Vermeidung wünschenswert. Der kontrastmittelfreie Ansatz der NNVBE schließt dieses Risiko nahezu aus, da durch den Verzicht auf die Injektion kein Druck auf die Venenwand ausgeübt wird.

Eine weitere mögliche Komplikation ist eine allergische Reaktion auf das Kontrastmittel. Bei bekannter Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel gibt es jedoch Möglichkeiten, die NNVBE trotzdem kontrastmittelgestützt durchzuführen. Younes et al. berichten von insgesamt sieben Patienten mit Kontrastmittelallergie, die eine NNVBE erhalten sollten. Diese wurden zuvor mit einer Kombination aus oralem Dexamethason und Antihistaminika behandelt. Danach konnte die NNVBE mit jodhaltigem Kontrastmittel ohne allergische Reaktionen erfolgreich durchgeführt werden [57]. Weiterhin gibt es Einzelfälle, in denen alternativ gadoliniumhaltige Kontrastmittel erfolgreich zum Einsatz kamen [58, 59]. Der Ansatz, jodhaltige durch gadoliniumhaltige Kontrastmittel zu ersetzen, verringert zwar das Risiko allergischer Reaktionen. Die Anwendung von Gadolinium geht jedoch mit der Gefahr einer nephrogenen systemischen Fibrose einher, insbesondere bei Verwendung größerer Mengen und bei eingeschränkter Nierenfunktion [60]. In einem systematischen Review von Lunyera et al. wurde festgestellt, dass neuere Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis ein geringeres Risiko für diese Nebenwirkungen aufweisen, allerdings war die Anzahl der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu gering, um eine Aussage treffen zu können. Daher sollte diese Alternative nur mit geringen Mengen Kontrastmittel und unter Kontrolle der Nierenfunktion angewandt werden [61]. Ein kompletter Verzicht auf Kontrastmittel wie in dieser Arbeit umgeht das Risiko allergischer Reaktionen vollständig.

Durch die Injektion des Kontrastmittels könnte neben einer Gefäßruptur auch die Sekretion der Nebennierenhormone beeinflusst werden. Diesen Zusammenhang haben Koike et al. in einer prospektiven Studie an 54 Patienten untersucht. Dazu wurden jeweils Blutproben aus den Nebennierenvenen vor und nach Gabe von Kontrastmittel entnommen und die Werte für Plasmaaldosteron und Plasmakortisol bestimmt. Entgegen der Erwartung, dass die Hormonproduktion stimuliert wird, waren die jeweiligen Konzentrationen nach Kontrastmittelgabe signifikant reduziert. Um mögliche Verdünnungseffekte der Proben auszuschließen, wurden vor jeder Entnahme wenige Milliliter aspiriert, sodass verbliebenes Kontrastmittel aus dem Katheter entfernt wurde. Diese Ergebnisse führten zu der Aussage, dass die Injektion von Kontrastmittel keinen Einfluss auf die Hormonproduktion der Nebennieren hat und somit keine Ergebnisse verfälscht. Jedoch war die Studienpopulation mit 54 Patienten gering. Eine weitere Limitation ergab sich aus der Durchführung der Studie, denn nach Kontrastmittelgabe wurde nur eine Blutprobe entnommen und zwar unmittelbar nach der Injektion. In dem Fall hätte die Nebenniere sofort mit einer gesteigerten Hormonproduktion reagieren müssen, um eine potenzielle

Stimulation in der Blutprobe nachzuweisen [43]. Das kontrastmittelfreie Verfahren bei der NNVBE wurde bisher kaum beschrieben. Auch wenn die Komplikationsrate bei diesem Eingriff grundsätzlich bereits gering ist, sollte sie möglichst niedrig gehalten werden. Die Durchführung der selektiven Nebennierenvenenblutentnahme ohne Kontrastmittel führte in dieser Arbeit zu einem Ausbleiben jeglicher Komplikationen bei weiterhin sehr hohen Erfolgsraten.

#### 4.1.3 Angiographie-Parameter

Ein weiterer Diskussionspunkt bei der selektiven Nebennierenvenenblutentnahme ist die damit einhergehende Strahlenexposition. Diese ist vorhanden, dennoch wird die NNVBE als Goldstandard in der Diagnostik des PAH empfohlen. Diskutiert werden sollten Möglichkeiten zur Reduktion der Strahlenexposition. In dieser Studie betrug die mediane Durchleuchtungszeit aller Fälle 16,7 min, das mediane Dosisflächenprodukt 922 cGy\*cm<sup>2</sup> und die mediane effektive Dosis 2,8 mSv. Zur Einordnung dieser Werte sind Referenzwerte hilfreich. Ein CT-Abdomen verursacht beispielsweise durchschnittlich eine effektive Dosis von 8 mSv, eine interventionelle, rein diagnostische Koronarangiographie 7 mSv [62]. Somit kann die mittlere effektive Dosis einer diagnostischen NNVBE von 2,8 mSv als gering eingestuft werden. In einer retrospektiven Analyse werteten Fuss et al. die radiologischen Parameter von 656 Patienten aus, die zwischen 1999 und 2017 an vier verschiedenen deutschen Universitätskliniken eine NNVBE erhielten. Dabei wurden eine mediane Durchleuchtungszeit von 18 min, ein medianes Dosisflächenprodukt von 3250 cGy\*cm<sup>2</sup> und eine mediane effektive Dosis von 6,5 mSv ermittelt. Außerdem zeigte sich, dass in dem Zentrum mit den meisten NNVBE (n = 400 vs. n = 52, n = 53, n = 151) deutlich niedrigere Werte erreicht wurden. So betrug hier die effektive Dosis im Median 3,2 mSv im Vergleich zu 29 mSv, 9,6 mSv und 29 mSv. Fuss et al. konnten zudem herausarbeiten, dass alle Parameter bei erfolgreichen NNVBE signifikant niedriger waren als bei fehlgeschlagenen Entnahmen [63]. Der gleiche Zusammenhang stellte sich in dieser Arbeit heraus und lässt darauf schließen, dass schwierigere oder erfolglose Entnahmen zu längeren Interventionszeiten führen. Im Vergleich zur Studie von Fuss et al. waren die Werte in dieser Arbeit sowohl für die Durchleuchtungszeit, das Dosisflächenprodukt als auch für die effektive Dosis deutlich niedriger. Besonders hervorzuheben ist, dass dies trotz des Verzichts auf Kontrastmittel, z.B. zur besseren Darstellung der rechten Nebennierenvene, erreicht wurde. Einen weiteren Einflussfaktor auf die Strahlenexposition stellen die genutzten Röntgensysteme dar. Neuere Geräte im Bereich der

Computertomographie haben in den letzten Jahren dazu geführt, dass die Strahlenexposition für die Patienten immer weiter reduziert werden konnte. Am effektivsten ist dabei die Möglichkeit, gepulste statt kontinuierliche Durchleuchtung zu verwenden [64]. Spink et al. untersuchten 2022 an 70 Patienten, wie sich ein Upgrade des Angiographiesystems Allura FD20 von "Allura Xper" auf "AlluraClarity" (beide Philips Healthcare, Best, Niederlande) ausgewirkt hat. Dazu wurde die NNVBE bei jeweils 35 Patienten mit dem Gerät Allura Xper bzw. mit dem neueren System AlluraClarity durchgeführt. Die Durchleuchtungszeit hat sich nicht signifikant geändert ( $36 \pm 18$  min vs.  $42 \pm 23$  min), jedoch konnte bei gleichbleibender Bildqualität das Dosisflächenprodukt signifikant um 28 % ( $p = 0,01$ ) gesenkt werden. Für diese Arbeit wurde das System Allura Xper genutzt. Im Vergleich zu den Werten von Spink et al. konnten jedoch auch mit diesem Gerät bereits deutlich niedrigere Werte im Dosisflächenprodukt beobachtet werden ( $922 \pm 2292$  cGy\*cm $^2$  vs.  $2351 \pm 1131$  cGy\*cm $^2$ ) [65]. Der bereits erwähnte Kortisol-Schnelltest kann ebenso zu einer reduzierten Strahlenexposition führen. Augustin et al. haben dazu eine retrospektive Studie durchgeführt, in der die angiographischen Parameter vor und nach Einführung eines Schnelltests während der NNVBE verglichen wurden. Insgesamt wurden 151 Patienten zwischen 2009 und 2020 berücksichtigt, die nacheinander in drei Subgruppen unterteilt wurden. Gruppe 1 (2009 – 2012) erhielt die NNVBE nach hausinternem Standard, d.h. inklusive einer Blutentnahme aus den Nierenvenen zur Berechnung des Aldosteron-Kortisol-Quotienten zwischen Nebennierenvenenblut und Nierenvenenblut. Gruppe 2 (2013 – 2018) erhielt die NNVBE nach internem Standard inklusive des Kortisol-Schnelltests. Gruppe 3 (2019 – 2020) erhielt die Entnahme mit Kortisol-Schnelltest, jedoch ohne zusätzliche Probe aus den Nierenvenen. Für alle 151 Patienten betrug die mediane Durchleuchtungszeit 14,9 min, das mediane Dosisflächenprodukt 6010 cGy\*cm $^2$  und die effektive Dosis 12,6 mSv. Neben einer steigenden Erfolgsrate konnte nach Einführung des Kortisol-Schnelltestes eine signifikante Reduktion aller Parameter beobachtet werden. Zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 2 sank das Dosisflächenprodukt um 57,94 %. Nach Verzicht auf Entnahme von Nierenvenenblut konnte zwischen Gruppe 2 und 3 eine weitere Reduktion des DFP um 40,44 % erreicht werden. In absoluten Zahlen wurde die DLZ von 25,2 min auf 8,9 min, das DFP von 14602 cGy\*cm $^2$  auf 3658 cGy\*cm $^2$  und die ED von 30,6 mSv auf 7,8 mSv reduziert [66]. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die intraprozedurale Strahlenexposition vergleichsweise gering ist. Eher hohe Werte wurden vor allem in Zentren mit wenig Erfahrung und bei Patienten mit schwieriger Entnahme festgestellt.

Patienten mit Verdacht auf schwierige Entnahme sollten daher direkt an Zentren mit hoher Expertise vermittelt werden. Darüber hinaus sollten möglichst moderne Angiographiesysteme zur Reduktion der Strahlenexposition eingesetzt werden, gleiches gilt für die Nutzung von Kortisol-Schnelltests.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die selektive Nebennierenvenenblutentnahme ein erfolgreiches Verfahren in der Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus sein kann. Die NNVBE ist technisch anspruchsvoll, aber mit langjähriger Erfahrung, regelmäßiger Durchführung und etablierten Standards können hohe Erfolgsraten erzielt werden. Zudem stellt sie als Verfahren der Kategorie 1 der CIRSE-Klassifikation eine sichere diagnostische Maßnahme dar. Diese Sicherheit wurde in der vorliegenden Arbeit durch den Verzicht auf Kontrastmittel zusätzlich erhöht. Auch wenn das Verfahren mit einer Strahlenexposition verbunden ist, so ist diese in Zentren mit hoher Expertise im Sinne einer korrekten Diagnosestellung vertretbar.

## 4.2 Stellenwert der NNVBE gegenüber der Schnittbildgebung

Die selektive Nebennierenvenenblutentnahme gilt bislang als Goldstandard, um zwischen den möglichen Ursachen eines primären Hyperaldosteronismus, dem APA oder der BAH, zu differenzieren [22, 25]. Da es sich hierbei jedoch um einen invasiven Eingriff mit den bereits erwähnten möglichen Komplikationen und teilweise niedrigen Erfolgsraten handelt, wird der Nutzen der NNVBE zunehmend diskutiert.

### 4.2.1 Übereinstimmung NNVBE vs. CT

In dieser Arbeit wurden die Befunde der selektiven NNVBE denen der Schnittbildgebung gegenübergestellt, dabei war das Resultat der NNVBE maßgebend. Die Patienten mit Lateralisierung in der selektiven Blutentnahme erhielten eine Adrenalektomie mit anschließend histopathologischer Aufarbeitung des Präparates. Diese bestätigte in allen Fällen das Vorliegen eines Hormon-produzierenden Adenoms. Gemessen an diesem Ergebnis war die Genauigkeit von Bildgebung und NNVBE mit 60 % lediglich moderat. Dabei ist hervorzuheben, dass die Bildgebung bei 38 Patienten (23,3 %) eine unilaterale Läsion beschrieb, die durch die NNVBE nicht bestätigt wurde. Bei vier Patienten wurde ein Adenom auf der kontralateralen Seite beschrieben, sodass diese Patienten allein auf Grundlage der Bildgebung auf der falschen Seite operiert worden wären. Auch andere Studien kamen zu dem Schluss, dass die Bildgebung in dieser Fragestellung nicht

ausreichend sensitiv ist. In einem systematischen Review aus dem Jahr 2009 fanden Kempers et al. ähnliche Diskrepanzen in 38 berücksichtigten Studien. Bei 359 von 950 Patienten (37,8 %) stimmte die Bildgebung nicht mit den Befunden der NNVBE überein, wenn das Ergebnis der NNVBE als Maßstab verwendet wurde. Wäre die Therapieentscheidung auf Basis der Bildgebung getroffen worden, wären 14,6 % der Patienten operiert worden, obwohl keine Lateralisierung in der NNVBE vorlag. 19,1 % der Patienten wären trotz Lateralisierung nicht operiert worden. Bei 3,9 % der Patienten wäre die Adrenalektomie auf der falschen Seite durchgeführt worden [53]. Eine retrospektive Auswertung des Conn-Registers Deutschland kam zu ähnlichen Ergebnissen. In nur 27 % der Fälle, in denen Bildgebung und NNVBE vorlagen, stimmten die Befunde überein [36]. Diese mangelnde Kongruenz hat verschiedene Ursachen. Dadurch, dass sich Nebennierenadenome häufig als Mikroadenome mit einem Durchmesser von < 5 mm darstellen, werden diese bei einer Schichtdicke von 1 mm im CT bzw. 3 mm im MRT teilweise nicht erfasst [9]. Weiterhin sind viele Adenome der Nebennieren, vor allem mit zunehmendem Alter der Patienten, hormoninaktiv und zeigen in der Bildgebung keinen Unterschied zu hormonaktiven Läsionen [22]. In einer retrospektiv angelegten Studie von Mantero et al. mit insgesamt 1013 Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom wurden 260 Patienten explorativ operiert, wobei in 138 Fällen ein Adenom gesichert wurde. Die histopathologische Aufarbeitung ergab, dass in 74% dieser Fälle die Adenome hormoninaktiv waren [67].

Die Übereinstimmung zwischen NNVBE und Bildgebung war sowohl in dieser Arbeit als auch in der Literatur unzureichend. Die Bildgebung ist insbesondere für hormoninaktive Läsionen als auch für Mikroadenome wenig sensitiv.

#### 4.2.2 Einfluss der diagnostischen Mittel auf die Therapiekonsequenz

Trotz dieser Erkenntnis wird diskutiert, ob die Schnittbilddiagnostik allein nicht ausreicht, um eine adäquate Therapieentscheidung zu treffen. Die Konsequenz der Therapie ist vor allem für die Patienten relevant, die durch Adrenalektomie eine potenziell kurative Therapie erhalten können. Zunächst gibt es Empfehlungen dazu, welche Patienten ohnehin keine NNVBE erhalten sollten. Dazu zählen Patienten, bei denen die Bildgebung Hinweise auf ein Karzinom der Nebenniere liefert. Hier wird in allen Fällen die Entfernung der Nebenniere empfohlen, die NNVBE hätte keine Konsequenz. Außerdem sollten Patienten ausgeschlossen werden, die aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Adrenalektomie in Frage kommen oder nicht einwilligen würden. Die Empfehlung zur NNVBE gilt auch

nicht für PAH-Patienten, die jünger als 40 Jahre sind und nachweislich eine unilaterale Raumforderung in der Bildgebung zeigen. In diesen Fällen wird aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit eines hormonaktiven Adenoms direkt die Adrenalektomie empfohlen [22, 39]. Diese Altersgrenze sollte jedoch kritisch hinterfragt werden. Gkaniatsa et al. werteten dazu 2021 retrospektiv Daten von Patienten unter 40 Jahren mit primärem Hyperaldosteronismus aus. Zwischen 2005 und 2019 wurde bei 45 Patienten im Alter zwischen 25 und 40 Jahren eine NNVBE durchgeführt und das Ergebnis mit dem Befund der Bildgebung verglichen. Bei insgesamt 20 % der Patienten wurden Diskrepanzen festgestellt. Beispielsweise zeigten sich bei drei Patienten bilaterale Auffälligkeiten im CT, während die NNVBE eine unilaterale Hormonproduktion nachwies. Nach Adrenalektomie der in der NNVBE auffälligen Nebenniere zeigten alle drei Patienten, die zwischen 34 und 40 Jahre alt waren, vollständige klinische Remission nach PASO-Kriterien (s. 1.3.2) [68]. Trotz der geringen Patientenzahl kann daraus geschlossen werden, dass auch jüngere Patienten von einer NNVBE profitieren.

Der grundsätzliche Zusatznutzen der Nebennierenvenenblutentnahme wurde 2016 durch eine Studie von Dekkers et al. in Frage gestellt und seither viel diskutiert [46]. In einer randomisiert-kontrollierten Studie verglichen sie die klinischen Ergebnisse zweier Gruppen, die zur Lokalisation eines potenziellen APA entweder eine Schnittbildgebung oder eine selektive NNVBE erhielten. Je nach Ergebnis wurde ein APA mittels Adrenalektomie bzw. eine BHA mittels Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten therapiert. Der primäre Endpunkt war die definierte Tagesdosis an Medikamenten (*defined daily dose*, DDD) für eine adäquate Blutdruckeinstellung nach Therapieanpassung. Hierbei stellte sich heraus, dass es keinen signifikanten Unterschied in den klinischen Ergebnissen der Gruppen gab. Dekkers et al. kamen zu dem Schluss, dass die NNVBE und die Schnittbildgebung als gleichwertige Verfahren zur Lokalisation eines APA gewertet werden können. Sowohl der Vergleich der gesamten Kohorte (CT-basierte Therapieentscheidung vs. NNVBE-basierte Therapieentscheidung) als auch der Vergleich der jeweiligen Therapien (Adrenalektomie vs. MRA) zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den primären Endpunkt. Zu Studienbeginn erhielten die Patienten der CT-Gruppe im Median zwei Antihypertensiva (IQR 1 – 3), die NNVBE-Gruppe ebenfalls zwei (IQR 1 – 2). Bei der Kontrolluntersuchung nach einem Jahr benötigten sowohl die Patienten der CT-Gruppe als auch die der NNVBE-Gruppe weiterhin zwei antihypertensive Medikamente (IQR 1 – 3). Vergleicht man die Patienten mit diagnostiziertem Adenom, so benötigten sowohl die CT-Gruppe als auch die NNVBE-

Gruppe nach der Operation im Median noch ein Medikament zur Blutdruckkontrolle (IQR 0 – 2, p = 0,31). Die Patienten, die aufgrund einer bilateralen Hyperplasie MRA erhalten, wiesen in der CT-Gruppe eine mediane Anzahl von zwei Medikamenten auf (IQR 2 – 3), die in der NNVBE-Gruppe drei (IQR 2 – 4, p = 0,39). Als sekundärer Endpunkt wurden u.a. die systolischen Blutdruckwerte ermittelt. Die medianen systolischen Werte lagen zu Beginn der Studie bei 147 mmHg in der CT-Gruppe und bei 153 mmHg in der NNVBE-Gruppe. Ein Jahr nach Therapieanpassung wurden systolische Werte von 127 mmHg in der CT-Gruppe und 128 mmHg in der NNVBE-Gruppe gemessen (p = 0,93). Die Patienten, die eine Adrenalektomie erhalten hatten, zeigten systolische Werte von 129 mmHg in der CT-Gruppe bzw. 128 mmHg in der NNVBE-Gruppe (p = 0,53). Bei den Patienten mit Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten in der Medikation wurden systolische Blutdruckwerte von 125 mmHg in der CT-Gruppe bzw. 128 mmHg in der NNVBE-Gruppe gemessen (p = 0,57). Insgesamt konnte somit kein signifikanter Unterschied bezüglich der klinischen Parameter gefunden werden. Ob die Aussagen von Dekkers et al. verallgemeinert werden können, wird aufgrund verschiedener Limitationen kritisch gesehen. Die Autoren konzentrierten sich nur auf ein kleines Profil von PAH-Patienten. In die Studie wurden nur Patienten mit gesichertem PAH und therapieresistenter Hypertonie oder Patienten mit vorliegender Hypertonie bei gleichzeitiger Hypokaliämie eingeschlossen. Wären andere Einschlusskriterien verwendet worden, z.B. die Screeningkriterien aus der Leitlinie zur Diagnostik des PAH der Gesellschaft für Endokrinologie (s. 1.1.2), wäre möglicherweise ein vielfältigerer Patientenpool erfasst worden [22]. Eine Studie von Monticone et al. fand beispielsweise bei nur etwa 1/3 ihrer Patienten mit PAH eine Hypokaliämie [5]. Rossi et al. stellten bei ca. der Hälfte aller Patienten mit unilateralem Adenom eine Hypokaliämie fest, aber nur bei etwa 16% der Patienten mit bilateralen Hyperplasie [6]. Dies würde von vornherein eine Verzerrung der Ergebnisse bedeuten, da möglicherweise Patienten vorab ausgeschlossen bzw. deutlich mehr Patienten mit unilateralem Adenom eingeschlossen wurden. Weiterhin wurde festgestellt, dass bei 45 von 90 Patienten (50 %), die sowohl CT als auch NNVBE erhalten haben, das Ergebnis bezüglich des Befundes diskreptant war. Dies entspricht den Feststellungen in 4.2.1. Zudem zeigten sich Unsicherheiten in der Befundung der Bildgebung. Diese wurde sowohl von lokalen Radiologen, als auch zusätzlich an einer zentralen Stelle durchgeführt. Bei 14 von 92 Patienten in der CT-Gruppe waren sich die Radiologen über den endgültigen Befund nicht einig [46]. Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob die allein auf der Bildgebung basierende Therapieentscheidung sinnvoll ist.

Eine Arbeit von Zarnegar et al. kam zu ähnlichen Ergebnissen wie Dekkers et al. [69]. In einer retrospektiven Studie wurden Daten von 59 Patienten ausgewertet, die entweder mittels Schnittbildgebung (CT) oder NNVBE subtypisiert wurden. Auf dieser Basis wurde jeweils die Indikation zur Adrenalektomie gestellt. Bei 100 % der Patienten der CT-Gruppe und bei 59 % der Patienten der NNVBE-Gruppe wurde ein Adenom diagnostiziert und operiert. Zwischen der CT-Gruppe und der NNVBE-Gruppe zeigten sich nach sechs Monaten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des systolischen Blutdrucks (Mittelwert  $126 \pm 20$  mmHg vs.  $130 \pm 14$  mmHg,  $p = 0,2$ ) oder der Anzahl der antihypertensiven Medikamente (Mittelwert  $n = 1,1 \pm 1,3$  vs.  $n = 1,2 \pm 1,1$ ,  $p = 0,4$ ). Allerdings haben auch diese Ergebnisse eine limitierte Aussagekraft. Dies liegt zum einen an der geringen Patientenzahl ( $n = 59$ ), die in die Auswertung eingeflossen ist. Zum anderen lässt diese niedrige Anzahl auf wenig Erfahrung in der Diagnostik und Therapie von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus schließen. Die Studie schloss im Zeitraum von 1996 bis 2005 insgesamt 110 Patienten mit PAH ein, die adrenalektomiert wurden, d.h. durchschnittlich elf Patienten pro Jahr. Nicht alle dieser Patienten erhielten zuvor eine NNVBE, sodass die Anzahl der Entnahmen pro Jahr noch geringer war. Außerdem konnte nur bei 24,1 % der Patienten ein Selektivitätsindex  $\geq 3$  bei den Entnahmen erreicht werden. Bei den übrigen Patienten wurde eine erfolgreiche Entnahme über eine höhere zentrale als periphere Kortisolkonzentration definiert [69]. Dies entspricht nicht den üblichen Empfehlungen eines Selektivitätsindex von  $\geq 2$  [39]. In einem systematischen Review untersuchten Yan et al. ebenfalls elf Studien daraufhin, ob die Diagnosestellung mittels CT oder NNVBE einen Einfluss auf den Therapieerfolg bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus hat. In diesen Studien wurden insgesamt 2232 Patienten berücksichtigt, von denen 1325 Patienten eine NNVBE und 907 Patienten eine CT erhielten. Klinischer und biochemischer Erfolg wurden nach PASO-Kriterien definiert. Ein klinisch vollständiger Erfolg wurde in der CT-Gruppe bei 38,9 % und in der NNVBE-Gruppe bei 38,4 % erreicht. Bezuglich des biochemischen Erfolges konnte herausgestellt werden, dass dieser bei 79,4 % der Patienten der CT-Gruppe und bei 91,2 % der Patienten in der NNVBE-Gruppe erzielt wurde [70]. Diese Werte zeigen, dass bei Patienten, die mittels NNVBE diagnostiziert wurden, häufiger eine biochemische Remission erreicht wurde als bei Patienten, die mittels CT diagnostiziert wurden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus eine Subtypisierung mittels selektiver Nebennierenvenenblutentnahme erhalten sollten. Die alleinige Bildgebung ist nicht

ausreichend sensitiv und könnte dazu führen, dass Patienten möglicherweise eine potenziell kurative Therapie vorenthalten wird. Andere Patienten könnten womöglich auf der falschen Seite operiert werden. Die NNVBE hat im Vergleich zur Schnittbildgebung einen klaren Vorteil hinsichtlich der Genauigkeit insbesondere hinsichtlich hormoninaktiver Adenome und führt somit zu einer korrekten Diagnose und einer adäquaten Therapie.

## 4.3 Therapieergebnisse

### 4.3.1 Klinischer Therapieerfolg

Nach Subtypisierung und Einleitung der spezifischen Therapie wurde in dieser Arbeit der Therapieerfolg ermittelt. In der Adrenalektomie-Gruppe fanden die Kontrolluntersuchungen im Median nach acht Wochen statt, bei den Patienten nach medikamentöser Umstellung nach 24 Wochen. Für diesen Zeitraum konnte gezeigt werden, dass sich die Patienten beider Gruppen in allen erhobenen Parameter signifikant verbesserten. In der Kontrollgruppe sank der mittlere Blutdruck insgesamt signifikant, 28 % der Patienten konnten einen Wert von systolisch  $\leq 130$  mmHg erreichen, weitere 28 % zeigten grenzwertige systolische Werte bis 140 mmHg. Bei 44 % der Patienten wurden weiterhin systolische Blutdruckwerte über 140 mmHg gemessen. Die Patienten nach Adrenalektomie zeigten in 84 % der Fälle einen vollständigen oder partiellen klinischen Erfolg. Insgesamt 51 % erreichten systolische Blutdruckwerte  $\leq 130$  mmHg ohne antihypertensive Medikation, bei 33 % konnte eine deutliche Reduktion auf systolische Werte  $\leq 140$  mmHg bei gleichzeitig verringelter antihypertensiver Medikation erreicht werden. Im Vergleich der beiden Gruppen konnte herausgearbeitet werden, dass die systolischen Blutdruckwerte und die Anzahl der Antihypertensiva in der Adrenalektomie-Gruppe signifikant stärker gesunken sind. Ein direkter Vergleich der beiden Therapien ist nur bedingt sinnvoll, da sie im Ansatz sehr unterschiedlich und zudem abhängig vom Subtyp des primären Hyperaldosteronismus sind. Patienten mit unilateralem Adenom werden operiert, Patienten mit bilateralen Hyperplasie medikamentös behandelt. Dennoch gibt es einige Arbeiten, die beide Therapieansätze hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos, der Lebensqualität und der Erfolgsraten untersucht haben. Satoh et al. verglichen im Jahr 2019 in einem systematischen Review von insgesamt 16 Studien die zwei Therapieoptionen in Bezug auf sechs Erfolgskriterien der Therapie (systolischer Blutdruck, kardiovaskuläre Ereignisse, Wanddicke des linken Ventrikels, Hypokaliämie, Nierenfunktion und Anzahl der antihypertensiven Medikamente). Dabei konnte lediglich ein Unterschied in Bezug auf die Anzahl der Antihypertensiva gefunden werden. Dieser zeigte sich in drei von 16 berücksichtigten Studien, die dazu Daten erfassten. Von 265 Patienten erhielten 153 eine Adrenalektomie und benötigten danach weniger antihypertensive Medikamente als die Gruppe mit medikamentöser Therapie. Bei den anderen fünf Kriterien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieoptionen [71]. Chen et al. untersuchten 2022 in einem systematischen Review die

Therapieoptionen in Bezug auf Gesamt mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse (inkl. koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Arrhythmien und Herzinsuffizienz). Dafür wurden insgesamt 486 Patienten nach Adrenalektomie und 1692 Patienten mit medikamentöser Therapie berücksichtigt. Im Vergleich zeigten die operierten Patienten eine signifikant niedrigere Gesamt mortalität ( $p < 0,001$ ). Bezuglich der kardiovaskulären Ereignisse konnten sowohl für die koronare Herzkrankheit, als auch für Arrhythmien und Herzinsuffizienz signifikant niedrigere Ereignisraten festgestellt werden ( $p < 0,008$ ,  $p < 0,007$ ,  $p < 0,004$ ) [72]. Die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus ist ein weiterer wichtiger Punkt in der Behandlung. Velema et al. untersuchten dies 2018 im Rahmen der Spartacus-Studie bei 184 Patienten. Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigten die Betroffenen eine schlechtere Lebensqualität, gemessen anhand verschiedener, etablierter Fragebögen (u.a. RAND-SF36, EQ-5D). Dabei werden beispielsweise Daten zu körperlichen Schmerzen, physischer und psychischer Gesundheit sowie Einschränkungen im Alltag erhoben [73]. Weiterhin wurde konkret der Einfluss der beiden Therapieoptionen auf die Lebensqualität untersucht, indem die Aspekte der Lebensqualität zu Beginn sowie drei und sechs Monate nach Therapieeinleitung ermittelt wurden. Sowohl die operative als auch die medikamentöse Therapie führte bei den Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Im Vergleich konnten die Patienten der Adrenalektomie-Gruppe jedoch am Ende des Beobachtungszeitraums eine Steigerung bis auf das Niveau der normalen Bevölkerung erreichen. Gründe für die weniger starke Verbesserung der Patienten unter medikamentöser Therapie könnten u.a. die höhere Anzahl an Medikamenten oder die Nebenwirkungen der Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten sein (s. 1.3.1) [74]. Der allgemeine Therapieerfolg bezüglich klinischer und biochemischer Parameter nach Adrenalektomie variiert in der Literatur. Pang et al. konnten für ihre Patienten nach der Operation ähnliche Ergebnisse wie in dieser Arbeit erzielen. In einem Beobachtungszeitraum von im Median 59 Monaten untersuchten sie 62 Patienten bezüglich klinischer und biochemischer Veränderungen. In diesem Zeitraum konnten 34 % als klinisch geheilt (normotensiv und keine antihypertensive Medikation) und 57 % als klinisch gebessert (normotensiv und reduzierte antihypertensive Medikation oder hypertensiv und reduzierte antihypertensive Medikation) kategorisiert werden. Dabei ist zu beachten, dass sie einen normotensiven Blutdruck als  $< 140/90 \text{ mmHg}$  definierten [75]. In einem systematischen Review aus dem Jahr 2017 werteten Zhou et al. die Literatur hinsichtlich der Heilungsrate der Hypertonie nach Adrenalektomie aus. Es wurden 43 Studien mit ca. 4000 Patienten berücksichtigt, bei insgesamt 50,6 % aller Patienten konnte

postoperativ ein Blutdruck von < 140/90 mmHg erreicht werden. Die Autoren kritisierten diese Rate als nicht optimal und empfahlen weitere Studien. Diese sollten z.B. Prädiktoren herausarbeiten, welche den Erfolg einer Adrenalektomie prognostizieren können [76]. 2020 entwickelten Burrello et al. ein Vorhersagemodell, das Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus und unilateralem Adenom identifiziert, die von einer Adrenalektomie profitieren. Zu den Variablen, die den klinischen Erfolg beeinflussen, zählen absteigend in ihrer Gewichtung: Dauer der Hypertonie, Anzahl der antihypertensiven Medikation, Größe des Adenoms in der Bildgebung, Geschlecht, Schädigung eines Zielorgans (*target organ damage*) und der *Body Mass Index* (BMI). Die einzelnen Variablen sind weiter in Unterkategorien mit unterschiedlich hoher Punktzahl unterteilt. Daraus ergibt sich eine Gesamtpunktzahl von 25 Punkten mit einem Grenzwert von 16 Punkten bei einer Spezifität von 84,4 % und einer Sensitivität von 71,3 %. Dies könnte ein Ansatz sein, den Erfolg einer Adrenalektomie präoperativ abzuschätzen. Als mögliche Ursache für weiterhin erhöhte Blutdruckwerte nach Adrenalektomie wird zudem die Koexistenz einer essentiellen Hypertonie in Erwägung gezogen. Unterstützt wird diese These dadurch, dass zwar häufig eine vollständige biochemische Remission erreicht wird, jedoch weiterhin erhöhte Blutdruckwerte bzw. normotensive Werte unter antihypertensiver Medikation gemessen werden. Proye et al. untersuchten 100 Patienten nach Adrenalektomie in Bezug auf dieses Phänomen und konnten einen Zusammenhang zwischen einigen Faktoren und fehlender klinischer Remission herstellen. Zu diesen Faktoren gehören Dauer und Schweregrad der arteriellen Hypertension, eine familiäre Vorbelaistung bezüglich arterieller Hypertonie und das Nichtansprechen auf die Behandlung mit Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten. Hingegen konnten sie herausarbeiten, dass jüngere Patienten mit kurzer Krankheitsgeschichte und Ansprechen auf MRA nach Adrenalektomie vermehrt klinische Erfolge zeigten [77]. Daraus lässt sich ableiten, dass die Bewertung des Therapieerfolgs immer anhand klinischer und biochemischer Parameter erfolgen sollte. Darüber hinaus sollte die Koexistenz einer essentiellen Hypertonie in diese Bewertung mit einbezogen werden, sollte es nach Adrenalektomie nicht zu einer vollständigen Remission der Hypertonie kommen. Eine nicht oder unzureichend behandelte Hypertonie birgt zahlreiche Risiken, sodass eine möglichst frühe und effektive Reduktion des Blutdrucks anzustreben ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit und der weiteren Literatur zeigen, dass mit beiden Therapieoptionen eine effektive Blutdrucksenkung erreicht wird. Insgesamt profitieren die Patienten nach Adrenalektomie jedoch stärker im Vergleich zu medikamentös behandelten Patienten. Dies

zeigt sich in einer reduzierten Gesamtmortalität, einer geringeren antihypertensiven Medikation und einer besseren Lebensqualität.

#### 4.3.2 Biochemischer Therapieerfolg

Sowohl in der OP-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe stiegen die Werte für Renin und Kalium signifikant an. Im Vergleich der beiden Gruppen war der Anstieg des Kaliums in der Adrenalektomie-Gruppe jedoch signifikant stärker. Das Plasmaaldosteron veränderte sich in beiden Gruppen signifikant. Auffällig ist, dass die Kontrollgruppe eine deutliche Zunahme, die Adrenalektomie-Gruppe hingegen eine deutliche Reduktion aufwies. Als Definition für den postoperativen biochemischen Erfolg galt die Korrektur einer Hypokaliämie sowie die Normalisierung des Aldosteron-Renin-Quotienten (s. 1.3.2). Dieser Erfolg wurde postoperativ bei 72 % der Patienten erreicht, in anderen Studien wurden Erfolgsraten von 94 % erzielt [45]. Die gesunkene Aldosteronkonzentration in der OP-Gruppe ist auf die Entfernung des Aldosteron-produzierenden Adenoms zurückzuführen. In der Kontrollgruppe stieg der Aldosteronspiegel an, da hier nur die Rezeptoren blockiert und somit die Wirkung unterbunden wurde. In einem 2013 publizierten Artikel beschreibt Nancy Brown den Einfluss von Aldosteron auf das kardiovaskuläre System, die Nierenfunktion und die Entstehung von Fibrose. Aldosteron wirkt nicht nur auf den Wasser- und Salzhaushalt, sondern führt auch zu entzündlichen Prozessen in Herz und Gefäßen sowie zu fibrotischem Umbau in Gefäßen und Nieren [21]. Catena et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den Einfluss des erhöhten Aldosterons auf kardiovaskuläre Ereignisse in Patienten mit PAH. Dazu wurden 54 Patienten mit PAH mit insgesamt 274 Patienten mit essentieller Hypertonie verglichen. Es wurden u.a. echokardiographische Befunde erhoben, die zeigten, dass Patienten mit PAH eine größere linksventrikuläre Masse aufwiesen. Außerdem wurde festgestellt, dass zu Beginn des Beobachtungszeitraums in der Gruppe der PAH-Patienten eine höhere Rate an kardiovaskulären Erkrankungen auftrat. Dazu zählten Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Arrhythmien und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). 24 der Patienten mit PAH erhielten eine operative, 30 Patienten eine medikamentöse Therapie. Nach 7,4 Jahren konnten bei 93 % der PAH-Patienten und 89 % der Patienten mit essentieller Hypertonie Befunde erhoben werden. Es stellte sich heraus, dass nach Therapiebeginn bei den PAH-Patienten kein Unterschied in der Anzahl kardiovaskulärer Erkrankungen festgestellt werden konnte im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie. Die Autoren vermuten daher, dass Aldosteron bei Patienten mit PAH nicht nur die

Hypertension, sondern auch weitere Effekte auf das kardiovaskuläres System hervorruft, da nach Blockade der Aldosteronwirkung das Risiko egalisiert war [78, 79]. Eine spezifische Therapie des primären Hyperaldosteronismus mit Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten ist daher unerlässlich.

Beide Therapieformen zeigen bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sowohl klinisch als auch biochemisch eine signifikante Verbesserung. Neben dem positiven Einfluss auf die arterielle Hypertonie können weitere kardiovaskuläre Risiken durch die Therapien reduziert werden. Die operative Methode führt jedoch in einigen Studien zu besseren Ergebnissen in Bezug auf Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Lebensqualität. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass eine Normalisierung bzw. Blockade des Aldosterons durch die jeweiligen Therapien essentiell ist, um Patienten vor den Wirkungen des Aldosterons zu schützen und den Therapieerfolg zu sichern.

## 4.4 Limitationen

Eine der wichtigsten Limitationen dieser Studie stellt das unizentrische Design dar. Eine direkte Verallgemeinerung der Ergebnisse ist daher nur eingeschränkt möglich. Die langjährige Erfahrung sowie die hohe Fallzahl am Universitätsklinikum Düsseldorf sind starke Einflussfaktoren auf die Erfolgsrate der kontrastmittelfreien NNVBE. Weniger erfahrene Zentren könnten bei gleicher Vorgehensweise womöglich geringere Trefferquoten aufweisen. Aufgrund der Retrospektivität der Studie ergaben sich weitere Schwächen. Kritisch zu betrachten ist die Tatsache, dass es keine Kontrollgruppe gab, um eine kontrastmittelfreie mit einer kontrastmittelgestützten NNVBE zu vergleichen. Dies wäre hinsichtlich Komplikationen, Erfolgsraten und Durchleuchtungszeiten interessant. Zwar werden durch die Vermeidung der Kontrastmittelgabe wahrscheinlich Komplikationen verhindert, diese sind jedoch selten. Andererseits könnte die Nutzung möglicherweise die Trefferquoten weiter erhöhen und die Durchleuchtungszeiten verkürzen. Weiterhin könnte die nicht erfolgte medikamentöse Stimulation mittels ACTH kritisiert werden. Eine ACTH-Stimulation per Bolus oder kontinuierlicher Infusion kann zu aussagekräftigeren Selektivitätsindizes führen [40]. Ebenso konnten in einigen Studien durch die Nutzung von Kortisol-Schnelltests die Erfolgsquoten verbessert und gleichzeitig die Strahlenexposition der Patienten verringert werden [66]. In der vorliegenden Arbeit wurden weder ACTH-Stimulation noch Kortisol-Schnelltests verwendet, sodass die Quote erfolgreicher NNVBE potenziell noch höher hätte sein können. Weiterhin fehlt eine Kontrollgruppe, die die Therapieentscheidung allein aufgrund der Ergebnisse der Bildgebung erhalten hat, wie in der Studie von Dekkers et al. [46]. Dies war jedoch nicht primäres Ziel der Studie und wäre aufgrund der niedrigen Übereinstimmungsrate zwischen NNVBE und Bildgebung ethisch nur bedingt vertretbar. Einzelne Schwachpunkte ergeben sich bei den erhobenen klinischen Parametern. Die präinterventionellen Messungen der Blutdrücke unterschieden sich qualitativ, einige Werte stammten aus 24-Stunden-Blutdruckmessungen und waren somit valider als Einzeldruckmessungen. Bei den erfassten Medikamenten wurde nur die Anzahl der Präparate gewertet, nicht die präzisere definierte Tagesdosis (*defined daily dose*, DDD). Aufgrund des retrospektiven Designs waren die Zeitpunkte der Datenerhebung nicht frei wählbar und entsprachen daher nicht in allen Fällen den Empfehlungen der PASO-Studie [45]. So erfolgte z.B. die erste Kontrolluntersuchung teilweise bereits wenige Wochen nach der Adrenalektomie statt frühestens drei Monate postoperativ.

## 4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen den Stellenwert der selektiven Nebennierenvenenblutentnahme in der Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus und bestärken die Empfehlungen der Leitlinien. An Zentren mit hoher Expertise ist das Verfahren sehr sicher und es werden hohe Erfolgsquoten erzielt. Es wird daher empfohlen, das Verfahren möglichst in Zentren mit langjähriger Erfahrung durchzuführen. Auch die Etablierung standardisierter Abläufe ist für die erfolgreiche Entnahme essentiell. In dieser Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass der Verzicht auf Kontrastmittel die Patientensicherheit erhöht und keinen Einfluss auf die Erfolgsraten hat. Da das Vorgehen der kontrastmittelfreien NNVBE bisher nur vereinzelt beschrieben wurde, wäre eine prospektive, vergleichende Studie mit der üblichen NNVBE mit Kontrastmittel vor allem im Hinblick auf Trefferquoten und Strahlenexposition interessant. Bis dahin sollte die Etablierung von Kortisol-Schnelltests zur erfolgreichen Entnahme erwogen werden, um den Verzicht auf Kontrastmittel auch bei schwieriger Anatomie rechtfertigen zu können. Im Vergleich zur Schnittbildgebung zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit einen deutlichen Vorteil der NNVBE hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit. Dieses Resultat entspricht dem überwiegenden Teil der aktuellen Literatur sowie den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien. Basierend auf den Ergebnissen der NNVBE kann den Patienten eine adäquate Therapie angeboten werden. Im Therapieergebnis (*Outcome*) zeigten sich signifikant bessere Langzeitergebnisse bei Patienten nach Adrenalektomie, sodass allen Patienten mit unilateraler Erkrankung diese kurative Option angeboten werden muss. Auch wenn der Anteil an Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus relativ gering ist, sind viele der Patienten vergleichsweise jung. Ein langjähriger Hypertonus führt nicht nur zu individuellen physischen und psychischen Erkrankungen, sondern auch zu hohen Kosten für das Gesundheitssystem und sollte daher möglichst vermieden werden.

Aktuell ist die selektive Nebennierenvenenblutentnahme die Methode der Wahl in der Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus. Die Bildgebung mittels CT oder MRT erzielt keine ausreichend genauen Ergebnisse, dies könnte sich jedoch in Zukunft durch den Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit der CT-Bildgebung ändern. Es gibt bereits eine prospektive Studie von Puar et al. aus dem Jahr 2022, in denen 25 Patienten sowohl ein nicht-invasives <sup>11</sup>C-Metomidat PET-CT als auch eine NNVBE erhielten. In der Studie erzielte das PET-CT eine Sensitivität von 80 %, die NNVBE 75 % [80]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine prospektive Studie von Wu et al. aus dem Jahr 2023 mit 143 Patienten. Diese erhielten ebenfalls beide Verfahren zur

Diagnostik und die PET-CT zeigte retrospektiv nach Adrenalektomie eine geringfügig höhere Sensitivität, gemessen anhand des klinischen und biochemischen Erfolgs. Metomidat ist ein Derivat des bekannten Hypnotikums Etomidat und inhibiert Enzyme, die an der Aldosteronsynthese beteiligt sind. So kann das <sup>11</sup>C-Metomidat PET-CT zur Darstellung von Aldosteron-produzierenden Tumoren genutzt werden [81]. Eine weitere PET-basierte Diagnostik könnte in Zukunft mit der Untersuchung des Chemokinrezeptors CXCR4 gelingen. Es konnte herausgestellt werden, dass dieser vor allem in Aldosteron-produzierenden Zellen der Nebenniere stark ausgeprägt ist. Somit könnte, ähnlich wie mit dem <sup>11</sup>C-Metomidat PET-CT, die Differenzierung von hormoninaktiven Adenomen gelingen. Auch hierzu gibt es erste vielversprechende Studien [82, 83]. Bis zum breiten Einsatz dieser Verfahren sind jedoch noch weitere Studien erforderlich, sodass die NNVBE zunächst die beste Option bleibt. Auch in der Therapie gibt es neue Ansätze. Für Patienten mit unilateraler Erkrankung kann die Radiofrequenzablation eine Alternative zur Operation sein. In einer Studie von Bouhanick et al. wurden 30 Patienten abladiert, 47 % der Patienten erreichten das primäre Studienziel eines Blutdrucks von < 135/85 mmHg ohne Medikation bzw. einer Reduktion des systolischen Blutdrucks um mindestens 20 mmHg [84]. Größere Studien dazu sollten folgen, um Langzeitergebnisse und Komplikationen zu erfassen. In der medikamentösen Therapie werden bisher die steroidalen Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten Spironolacton und Eplerenon genutzt. Ihr Einsatz ist jedoch aufgrund einer potenziell auftretenden Hyperkaliämie limitiert, außerdem treten unter Spironolacton zahlreiche Nebenwirkungen auf. Alternativ werden derzeit Aldosteron-Synthase-Inhibitoren, nicht-steroidale Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten sowie der Einsatz von Immunsuppressiva wie Everolimus als mTOR1C-Inhibitor erforscht [85–87].

## 5 Literaturverzeichnis

1. Delorme, P., Genest, J.: Primary Aldosteronism: A Review of Medical Literature from 1955 to June 1958. *Canadian Medical Association Journal* 81, 893–902 (1959)
2. Rimoldi, S.F., Scherrer, U., Messerli, F.H.: Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *European heart journal* (2014)
3. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., et al.: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal* (2018)
4. Oparil, S., Acelajado, M.C., Bakris, G.L., et al.: Hypertension. *Nature reviews. Disease primers* 4, 18014 (2018)
5. Monticone, S., Burrello, J., Tizzani, D., et al.: Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *Journal of the American College of Cardiology* (2017)
6. Rossi, G.P., Bernini, G., Caliumi, C., et al.: A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology* (2006)
7. Tomaschitz A, Dobnig H: Primärer Hyperaldosteronismus - die häufigste monokausale Ursache der "essenziellen Hypertonie". *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 14–21 (2009)
8. Rossi, G.P., Rossitto, G., Amar, L., et al.: Clinical Outcomes of 1625 Patients With Primary Aldosteronism Subtyped With Adrenal Vein Sampling. *Hypertension* (Dallas, Tex.: 1979) (2019)
9. Schirpenbach, C., Segmiller, F., Diederich, S., et al.: The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. *Deutsches Arzteblatt international* (2009)
10. Dobrek, L.: An Outline of Renal Artery Stenosis Pathophysiology-A Narrative Review. *Life* (Basel, Switzerland) (2021)
11. Gressner, A.M., Arndt, T.: Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Springer Reference Medizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg (2019)
12. Aumüller, G., Aust, G., Engele, J., et al.: Anatomie, 4th edn. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart (2017)
13. Brenner, B.: Physiologie, 7th edn. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2014)

14. Sparks, M.A., Crowley, S.D., Gurley, S.B., et al.: Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Comprehensive Physiology* 4, 1201–1228 (2014)
15. Silbernagl, S., Despopoulos, A.: *Taschenatlas Physiologie*, 7th edn. Thieme, Stuttgart (2007)
16. Florian Dresely: Störungen des Natriumhaushalts. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 492–502 (2018)
17. Burrello, J., Monticone, S., Losano, I., et al.: Prevalence of Hypokalemia and Primary Aldosteronism in 5100 Patients Referred to a Tertiary Hypertension Unit. *Hypertension* (Dallas, Tex.: 1979) (2020)
18. Born-Frontsberg, E., Reincke, M., Rump, L.C., et al.: Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* (2009)
19. Mulatero, P., Stowasser, M., Loh, K.-C., et al.: Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* (2004)
20. Milliez, P., Girerd, X., Plouin, P.-F., et al.: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology* (2005)
21. Brown, N.J.: Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nature reviews. Nephrology* (2013)
22. Funder, J.W., Carey, R.M., Mantero, F., et al.: The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* (2016)
23. Thomas, L.: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8th edn. Th-Books-Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main (2012)
24. Mahnken, A.H., Thomas, C., Wilhelm, K., et al.: *Interventionelle Radiologie*. 1090 Abbildungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2019)
25. Bartsch, D., Lorenz, K.: S2k-Leitlinie Operative Therapie von Nebennierentumoren. Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) (2017)

26. Ctvrtlik, F., Koranda, P., Tichy, T.: Adrenal disease: a clinical update and overview of imaging. A review. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia 158, 23–34 (2014)
27. Krombach, G.A., Mahnken, A.H., Alt, C.D., et al.: Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax. Bildinterpretation unter Berücksichtigung anatomischer Landmarken und klinischer Symptome. Thieme, Stuttgart (2015)
28. Lehnert, H., Anlauf, M.: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, 4th edn. Thieme, Stuttgart (2015)
29. Blondin, D., Quack, I., Haase, M., et al.: Indication and technical aspects of adrenal blood sampling. RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin (2015)
30. Cesmebasi, A., Du Plessis, M., Iannatuono, M., et al.: A review of the anatomy and clinical significance of adrenal veins. Clinical anatomy (New York, N.Y.) (2014)
31. Vonend, O., Stegbauer, J., Kokulinsky, P., et al.: Vergleich von Bildgebung und seitengetrennter Nebennierenvenen-Blutentnahme zur Differentialdiagnose bei primärem Hyperaldosteronismus (Comparison of adrenal imaging and selective adrenal vein sampling in primary hyperaldosteronism). Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 132, 2436–2441 (2007)
32. Palmowski, M., Mühlenbruch, G., Grouls, C., et al.: Bilaterale selektive Nebennierenvenen-Blutentnahme: Einzelkatheter-Technik mittels eines 4F-Kobra-Katheters in Standard- und Inversionstechnik. RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin (2011)
33. Loberg, C., Antoch, G., Stegbauer, J., et al.: Update: Selektive Nebennierenvenenblutentnahme (NNVBE) – Indikation, Technik und Stellenwert (Update: Selective adrenal venous sampling (AVS) - Indication, technique, and significance). RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin (2021)
34. Kaufman, J.A.: Vascular and Interventional Radiology: The Requisites E-Book. Requisites in Radiology Ser. Elsevier Health Sciences, Saint Louis (2013)
35. Rossi, E., Regolisti, G., Perazzoli, F., et al.: Intraprocedural cortisol measurement increases adrenal vein sampling success rate in primary aldosteronism. American journal of hypertension (2011)
36. Vonend, O., Ockenfels, N., Gao, X., et al.: Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979) (2011)

37. Yoneda, T., Karashima, S., Kometani, M., et al.: Impact of New Quick Gold Nanoparticle-Based Cortisol Assay During Adrenal Vein Sampling for Primary Aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* (2016)
38. Page, M.M., Taranto, M., Ramsay, D., et al.: Improved technical success and radiation safety of adrenal vein sampling using rapid, semi-quantitative point-of-care cortisol measurement. *Annals of clinical biochemistry* (2018)
39. Rossi, G.P., Auchus, R.J., Brown, M., et al.: An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* (2014)
40. Monticone, S., Satoh, F., Giacchetti, G., et al.: Effect of adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* (2012)
41. Daunt, N.: Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* (2005)
42. Kauffmann, G.W., Moser, E., Sauer, R.: *Radiologie. Mit 115 Tabellen, Fragen und Antworten*, 3rd edn. Elsevier Urban & Fischer, Stuttgart (2006)
43. Koike, Y., Matsui, S., Omura, M., et al.: Adrenal hormones before and after venography during adrenal venous sampling: a self-controlled study. *Jpn J Radiol* (2017)
44. Lainscak, M., Pelliccia, F., Rosano, G., et al.: Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *International Journal of Cardiology* (2015)
45. Williams, T.A., Lenders, J.W.M., Mulatero, P., et al.: Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* (2017)
46. Dekkers, T., Prejbisz, A., Kool, L.J.S., et al.: Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* (2016)
47. Boschheidgen, M., Kantauskaite, M., Stegbauer, J., et al.: Contrast medium free selective adrenal vein sampling in the management of primary aldosteronism. *Clinical imaging* (2023)

48. Jakobsson, H., Farmaki, K., Sakinis, A., et al.: Adrenal venous sampling: the learning curve of a single interventionalist with 282 consecutive procedures. Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey) (2018)
49. Betz, M.J., Zech, C.J.: Adrenal venous sampling in the diagnostic workup of primary aldosteronism. The British journal of radiology (2022)
50. Manique, I., Amaral, S., Matias, A., et al.: Adrenal Vein Sampling in the Management of Primary Aldosteronism: The Added Value of Intraprocedural Cortisol Assessment. International journal of endocrinology (2023)
51. Kumasaka, S., Tokue, H., Tsushima, Y.: Difficulty factors of adrenal venous sampling based on patient characteristics and imaging findings. Acta radiologica (Stockholm, Sweden: 1987) (2022)
52. Espiner, E.A., Ross, D.G., Yandle, T.G., et al.: role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling. J Clin Endocrinol Metab (2003)
53. Kempers, M.J.E., Lenders, J.W.M., van Outhoorn, L., v et al.: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. Annals of internal medicine (2009)
54. Kaur, R., Young, S.: Discordant imaging: adrenal vein sampling in almost half of patients with primary aldosteronism and a unilateral adrenal adenoma. Internal Medicine Journal (2023)
55. Young, W.F., Stanson, A.W., Thompson, G.B., et al.: Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery (2004)
56. Patel, I.J., Davidson, J.C., Nikolic, B., et al.: Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. Journal of vascular and interventional radiology: JVIR (2012)
57. Younes, N., Therasse, E., Bourdeau, I., et al.: Successful Adrenal Vein Sampling Using Dexamethasone Premedication in Patients With Iodine Contrast Media Allergy. Journal of the Endocrine Society (2022)
58. Yoshida, Y., Nagai, S., Shibuta, K., et al.: Adrenal Vein Sampling With Gadolinium Contrast Medium in a Patient With Florid Primary Aldosteronism and Iodine Allergy. Journal of the Endocrine Society (2022)
59. Sasamura, H., Hashimoto, S., Kurabayashi, S., et al.: Use of gadolinium contrast adrenal venography for the assessment of primary aldosteronism in a patient with iodine allergy. Endocrine journal (2004)

60. Iyad, N., S Ahmad, M., Alkhatib, S.G., et al.: Gadolinium contrast agents- challenges and opportunities of a multidisciplinary approach: Literature review. European journal of radiology open (2023)
61. Lunyera, J., Mohottige, D., Alexopoulos, A.-S., et al.: Risk for Nephrogenic Systemic Fibrosis After Exposure to Newer Gadolinium Agents: A Systematic Review. Annals of internal medicine (2020)
62. Mettler, F.A., Huda, W., Yoshizumi, T.T., et al.: Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. Radiology (2008)
63. Fuss, C.T., Treitl, M., Rayes, N., et al.: Radiation exposure of adrenal vein sampling: a German Multicenter Study. European journal of endocrinology (2018)
64. Adamus, R., Loose, R., Wucherer, M., et al.: Peripherale arterielle Interventionen. Praxisbuch für Radiologie, Angiologie und Gefäßchirurgie, pp. 105–113. Springer, Berlin, Germany, Heidelberg (2018)
65. Spink, C., Avanesov, M., Lenz, A., et al.: Radiation dose reduction during adrenal vein sampling using a new angiographic imaging technology. Scientific Reports (2022)
66. Augustin, A.M., Dalla Torre, G., Fuss, C.T., et al.: Reduktion der Strahlenbelastung bei der selektiven Nebennierenvenenblutentnahme: Einfluss des Kortison-Schnelltests (Reduction of Radiation Exposure in Adrenal Vein Sampling: Impact of the Rapid Cortisol Assay). RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin (2021)
67. Mantero, F., Masini, A.M., Opocher, G., et al.: Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. Hormone research (1997)
68. Gkaniatsa, E., Sakinis, A., Palmér, M., et al.: Adrenal Venous Sampling in Young Patients with Primary Aldosteronism. Extravagance or Irreplaceable? The Journal of clinical endocrinology and metabolism (2021)
69. Zarnegar, R., Bloom, A.I., Lee, J., et al.: Is adrenal venous sampling necessary in all patients with hyperaldosteronism before adrenalectomy? Journal of vascular and interventional radiology: JVIR (2008)
70. Yan, Y., Sun, H.-W., Qi, Y.: Prognosis of adrenalectomy guided by computed tomography versus adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.) (2022)

71. Satoh, M., Maruhashi, T., Yoshida, Y., et al.: Systematic review of the clinical outcomes of mineralocorticoid receptor antagonist treatment versus adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res* (2019)
72. Chen, S.-Y., Chen, J.-Y., Huang, W.-C., et al.: Cardiovascular outcomes and all-cause mortality in primary aldosteronism after adrenalectomy or mineralocorticoid receptor antagonist treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* (2022)
73. Hays, R.D., Morales, L.S.: The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Annals of medicine* (2001)
74. Velema, M., Dekkers, T., Hermus, A., et al.: Quality of Life in Primary Aldosteronism: A Comparative Effectiveness Study of Adrenalectomy and Medical Treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* (2018)
75. Pang, T.C., Bambach, C., Monaghan, J.C., et al.: Outcomes of laparoscopic adrenalectomy for hyperaldosteronism. *ANZ journal of surgery* (2007)
76. Zhou, Y., Zhang, M., Ke, S., et al.: Hypertension outcomes of adrenalectomy in patients with primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders* (2017)
77. Proye, C.A., Mulliez, E.A., Carnaille, B.M., et al.: Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery* (1998)
78. Catena, C., Colussi, G., Lapenna, R., et al.: Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* (2007)
79. Catena, C., Colussi, G., Nadalini, E., et al.: Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* (2008)
80. Puar, T.H., Khoo, C.M., Tan, C.J., et al.: 11C-Metomidate PET-CT versus adrenal vein sampling to subtype primary aldosteronism: a prospective clinical trial. *Journal of hypertension* (2022)
81. Wu, X., Senanayake, R., Goodchild, E., et al.: 11Cmetomidate PET-CT versus adrenal vein sampling for diagnosing surgically curable primary aldosteronism: a prospective, within-patient trial. *Nature medicine* (2023)
82. Heinze, B., Fuss, C.T., Mulatero, P., et al.: Targeting CXCR4 (CXC Chemokine Receptor Type 4) for Molecular Imaging of Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* (2018)

83. Ding, J., Zhang, Y., Wen, J., et al.: Imaging CXCR4 expression in patients with suspected primary hyperaldosteronism. European journal of nuclear medicine and molecular imaging (2020)
84. Bouhanick, B., Delchier, M.C., Lagarde, S., et al.: Radiofrequency ablation for adenoma in patients with primary aldosteronism and hypertension: ADERADHTA, a pilot study. Journal of hypertension (2021)
85. Dogra, S., Shah, S., Gitzel, L., et al.: A Novel Aldosterone Synthase Inhibitor for Treatment Resistant Hypertension. Current Problems in Cardiology (2023)
86. Obeid, H., Chen Cardenas, S.M., Khairi, S., et al.: Personalized Treatment of Patients With Primary Aldosteronism. Endocrine Practice (2023)
87. Trinh, B., Hepprich, M., Betz, M.J., et al.: Treatment of Primary Aldosteronism With mTORC1 Inhibitors. The Journal of clinical endocrinology and metabolism (2019)

## **6 Anhang**

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Schimmöller und meinem Betreuer Dr. Boschheidgen, die über die gesamte Zeit des Projekts eine gute Balance zwischen Motivation, Support und Geduld für mich aufgebracht haben.

Außerdem ein großes Dankeschön an meinen Co-Betreuer Prof. Stegbauer und an Dr. Kantauskaite, die der Arbeit durch ein sorgfältiges, kritisches Gegenlesen den letzten Schliff gegeben haben.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meiner Familie, vor allem bei meinen Eltern Maria und Ludger sowie meiner Schwester Lisa. Dafür, dass ich zu jedem Zeitpunkt weiß, dass ihr für mich und wir füreinander da sind. Dieser bedingungslose Rückhalt hat meinen Weg bis hierher erst möglich gemacht.

Zuletzt möchte ich Thomas danken, dafür dass er die Höhen und Tiefen der letzten Jahre mit dem immer richtigen Maß an Unterstützung und Humor für mich erträglich gemacht hat. Danke für dich und dass du mein Leben so sehr bereicherst.