

Aus der Klinik für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nebennierenvenenblutentnahme bei primärem  
Hyperaldosteronismus: Untersuchung der Lateralisationsrate  
bei unilateral selektiver Intubation einer Nebennierenvene und  
Optimierung des diagnostischen Vorgehens und der  
interdisziplinären Kommunikation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Sabrina Katrin Provinsky

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Zusammenfassung.....	7
1.1. Deutsch.....	7
1.2. English.....	8
2. Einleitung.....	9
2.1. Aldosteronregulation.....	10
2.2. Arterielle Hypertonie und Primärer Hyperaldosteronismus.....	11
2.2.1. Subtypen des PHA.....	12
2.2.2. Symptome.....	13
2.2.3. Risikogruppen.....	14
2.2.4. Therapie.....	15
2.2.5. Histologie und Pathologie.....	15
2.3. Suchtest.....	15
2.4. Ausschluss weiterer Formen der sekundären Hypertonie.....	16
2.5. Bestätigungstests.....	17
2.6. Orthostase-Test.....	18
2.7. Bildgebung.....	19
2.8. Nebennierenvenenblutentnahme.....	20
2.9. Einfluss von Medikamenten.....	22
2.10. Alternative Testverfahren.....	24
2.11. Fragestellung und klinische Relevanz.....	25
3. Methodik.....	26
3.1. Datengewinnung, Datenverarbeitung, Datenauswertung.....	26
3.2. Studienpopulation.....	26
3.3. Besonderheiten der Nebennierenvenenblutentnahme.....	27
3.4. Statistische Methoden.....	29
3.5. Standard Quotienten.....	30
3.6. Aldosteron-Quotient.....	32
3.7. Left Adrenal Vein/Inferior Vena Cava-Quotient.....	33
3.8. Zusätzliche Lokalisationen sowie derivierte Indices.....	34
3.9. Behandlungsprotokoll.....	35

4. Ergebnisse .....	35
4.1. Auswertung Studienpopulation.....	36
4.2. Auswertung kontralateraler Suppressionsindex .....	44
4.3. Auswertung Aldosteron-Quotient .....	46
4.4. Auswertung Left Adrenal Vein/Inferior Vena Cava-Quotient.....	48
4.5. Auswertung zusätzlicher Lokalisationen sowie derivierter Indices.....	51
4.6. Behandlungsprotokoll .....	58
5. Diskussion.....	61
5.1. Analyse Studienpopulation.....	61
5.2. Analyse des kontralateralen Suppressionsindex .....	62
5.3. Analyse des Aldosteron-Quotienten.....	64
5.4. Analyse des Left Adrenal Vein/Inferior Vena Cava-Quotient .....	64
5.5. Analyse zusätzlicher Lokalisationen sowie derivierter Indices.....	65
5.6. Vergleich der Ergebnisse .....	67
5.7. Analyse des Behandlungsprotokolls.....	68
5.8. Limitationen der Arbeit .....	69
5.9. Fazit und Ausblick.....	72
6. Literaturverzeichnis .....	74
7. Eidesstattliche Versicherung .....	79
8. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	80
9. Lebenslauf.....	81
10. Danksagung .....	83

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Proben Bezeichnungen	29
Tabelle 2: Demographische Auswertung	38
Tabelle 3: Auswertung der Kaliumkonzentration	39
Tabelle 4: Auswertung der täglichen Kaliumsubstitution	39
Tabelle 5: Auswertung der Schnittbildgebung	41
Tabelle 6: Ergebnisse der NNVB	42
Tabelle 7: Ergebnisse des CSI beider NNV	44
Tabelle 8: Ergebnisse des Aldosteron-Quotienten beider NNV	46
Tabelle 9: Ergebnisse des LAV/IVC-Quotienten beider NNV	48
Tabelle 10: Ergebnisse der Quotienten NV ostiumnah ACQ/NV peripher ACQ und NV ostiumnah Aldosteron/NV peripher Aldosteron	51
Tabelle 11: Ergebnis des Quotienten VCIS ACQ/VCII ACQ	53
Tabelle 12: Ergebnis des Quotienten VCIS Aldosteron/VCII	53
Tabelle 13: Ergebnisse der Proben NNV links ACQ und NNV links Aldosteron	54
Tabelle 14: Ergebnisse der Quotienten NV ostiumnah ACQ/VCII ACQ und NV ostiumnah Aldosteron/VCII Aldosteron	56

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Digitale Subtraktionsangiographie	21
Abbildung 2: Anatomie der NN und des venösen Gefäßsystems mit Angabe der Entnahmestellen	28
Abbildung 3: Darstellung der Studienpopulation	36
Abbildung 4: Selektivitätsraten im Vergleich	37
Abbildung 5: ROC-Analyse der täglichen Kaliumsubstitution	40
Abbildung 6: ROC-Analyse des rechtsseitigen CSI	45
Abbildung 7: ROC-Analyse des linksseitigen CSI	45
Abbildung 8: ROC-Analyse des rechtsseitigen Aldosteron-Quotienten	47
Abbildung 9: ROC-Analyse des linksseitigen Aldosteron-Quotienten	48
Abbildung 10: ROC-Analyse des LAV/IVC Quotienten zur Unterscheidung der Gruppen APA links und IHA	49
Abbildung 11: ROC-Analyse des LAV/IVC-Quotienten zur Unterscheidung der Gruppen APA rechts und IHA	50
Abbildung 12: ROC-Analyse des Quotienten NV ostiumnah Aldosteron/NV peripher Aldosteron	52
Abbildung 13: ROC-Analysen Probe NNV links ACQ und Probe NNV links Aldosteron	55
Abbildung 14: ROC-Analyse des Quotienten NV ostiumnah Aldosteron/VCII Aldosteron zur Unterscheidung der Gruppen APA links und IHA	57
Abbildung 15: Behandlungsprotokoll	58

## Abkürzungsverzeichnis

- ACE Angiotensin Converting Enzyme
- ACQ Aldosteron-Cortisol-Quotient
- ACTH Adrenocorticotropes Hormon
- APA Aldosteron-produzierendes Adenom
- ARQ Aldosteron-Renin-Quotient
- CSI Kontralateraler Suppressionsindex
- CT Computertomographie
- ESG Endocrine Society Guidelines
- Et al. Et alii
- GSH Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus
- IHA Idiopathischer Hyperaldosteronismus
- IQR Interquartilsabstand
- IVC Inferior Vena cava
- KI Konfidenzintervall
- LAV Left Adrenal Vein
- LI Lateralisationsindex
- Max. Maximum
- Min. Minimum
- MRT Magnetresonanztomographie
- NN Nebenniere
- NNV Nebennierenvene
- NNVBE Nebennierenvenenblutentnahme
- PHA Primärer Hyperaldosteronismus
- ROC Receiver-Operating-Characteristics
- RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- SI Selektivitätsindex
- VCII Vena cava inferior infrarenal
- VCIS Vena cava inferior suprarenal

## **1. Zusammenfassung**

### **1.1. Deutsch**

Der primäre Hyperaldosteronismus ist die häufigste endokrine Hypertonieform und betrifft schätzungsweise 5 - 10 % aller Hypertoniker. Die Morbidität und Mortalität ist bei primärem Hyperaldosteronismus im Vergleich zu essentieller Hypertonie erhöht. Das Aldosteron-produzierende Adenom (APA) und der idiopathische Hyperaldosteronismus (IHA) sind die häufigsten Formen des primären Hyperaldosteronismus. Das APA tritt in der Regel einseitig auf, der IHA meist beidseitig. Die Differenzierung zwischen unilateraler und bilateraler Aldosteronüberproduktion ist entscheidend für die Therapie. Das APA kann mittels Adrenalectomie kurativ behandelt werden, der IHA wird lebenslang mit der Einnahme eines Aldosteron-Antagonisten behandelt. Die Nebennierenvenenblutentnahme ist der Goldstandard für die Differenzierung zwischen einem APA und einem IHA. Die Nebennierenvenenblutentnahme ist technisch anspruchsvoll, die Erfolgsraten einer beidseits selektiven Probenentnahme für eine etwaige Lateralisation der Hormonproduktion variieren stark im Vergleich verschiedener Zentren. Insbesondere die Katheterisierung der rechten Nebennierenvene gelingt oftmals nicht. Eine Besonderheit der Methodik der Charité - Universitätsmedizin Berlin ist die Entnahme von sechs Proben anstatt der standardmäßig entnommenen drei Proben. Die Nebennierenvenenblutentnahme wird an der Charité - Universitätsmedizin Berlin ohne Stimulation des Adrenocorticotropen Hormons durchgeführt.

In dieser Arbeit wurde die Diagnosesicherheit verschiedener Methoden bei einseitig erfolgreicher Nebennierenvenenblutentnahme untersucht sowie der Mehrwert der zusätzlichen Blutentnahmen. Die Hypothesen wurden mittels Shapiro-Wilk-Test, Kolmogorov-Smirnov-Test, t-Tests, Mann-Whitney-U-Test und Receiver-Operating-Characteristics geprüft. Es wurde die Diagnosesicherheit des bereits etablierten kontralateralen Suppressionsindex (CSI) geprüft. Dieser Quotient dient der Feststellung einer kontralateralen Suppression bei einseitig gesteigerter Hormonsekretion. Ein ähnliches Prinzip liegt verschiedenen Quotienten von Messwerten der linken Nebennierenvene (LAV) und der Vena cava inferior (IVC) (LAV/IVC Quotient) zugrunde. Diese Quotienten wurden von anderen Autoren vorgeschlagen und die diagnostische Aussagekraft wurde ebenfalls in dieser Arbeit geprüft. Es wurde ferner untersucht, ob die zusätzlichen Messungen in der linken Nierenvene oder der suprarenalen Vena cava inferior einen Rückschluss auf die Lateralisation erlauben. Die interdisziplinäre

Zusammenarbeit ist für eine korrekte Diagnosestellung entscheidend, weshalb ein Behandlungsprotokoll erarbeitet wurde, um die Ergebnisse des diagnostischen Prozesses zu dokumentieren.

Es wurden nach Anwendung der Ausschlusskriterien 59 Interventionen in die Studie eingeschlossen. In 31 Fällen wurde ein APA und in 28 Fällen ein IHA diagnostiziert. Der CSI und der Aldosteron-Quotient erbrachten die höchste Diagnosesicherheit für unsere Studienkohorte. Der LAV/IVC-Quotient zeigte eine geringere Diagnosesicherheit. Die Berechnung von Konzentrationsgradienten zeigte für unsere unstimulierte Studienpopulation keinen diagnostischen Mehrwert. Anhand der Daten unserer Studienpopulation steigerten die zusätzlichen Blutentnahmen die Diagnosesicherheit nicht. Zusammenfassend scheint eine Kombination aus Lateralisationsindex, CSI, Aldosteron-Quotient und Schnittbildgebung im klinischen Kontext sinnvoll für die Diagnosestellung. Das entwickelte interdisziplinäre Behandlungsprotokoll gewährleistet einen standardisierten Ablauf.

## **1.2. English**

Primary aldosteronism is the most common form of endocrine hypertension. Approximately 5 - 10 % of patients with hypertension suffer from primary aldosteronism. Morbidity and mortality are higher compared to patients with primary hypertension. The most common forms of primary aldosteronism are aldosterone-producing adenomas (APA) and bilateral idiopathic hyperaldosteronism. APA mostly occur unilaterally as opposed to bilateral adrenal hyperplasia (BAH). It is crucial to differentiate between the two types in order to recommend the correct treatment. Patients with APA can be cured by adrenalectomy whereas BAH is treated with mineralocorticoid receptor antagonists. The adrenal vein sampling (AVS) is currently the gold standard to differentiate between unilateral and bilateral disease. Adrenal vein sampling is technically challenging and the success rate varies between centres. At the Charité - Universitätsmedizin Berlin the adrenal vein sampling is done without cosyntropin injection and six samples instead of three samples are taken.

In this study different strategies are evaluated with regard to their potential to correctly identify unilateral disease in case of missing data from AVS. The hypotheses have been



proofed by using the Shapiro-Wilk-Test, the Kolmogorov-Smirnov-Test, t-Tests, Mann-Whitney-U-Test and Receiver-Operating-Characteristics. Already established ratios as the contralateral suppression index, the Aldosteron-Quotient and the left adrenal vein (LAV)/inferior vena cava (IVC)-Quotient have been evaluated. Those ratios are based on the assumption of contralateral suppression in case of APA. By using the additional blood samples we tried to calculate concentration gradients within the renal vein and the inferior vena cava to differentiate between unilateral and bilateral disease. The cooperation of different departments is crucial for the success. Therefore a treatment protocol has been established to optimise the cooperation and to record the results.

After applying the exclusion criteria, 59 adrenal vein samplings have been included in this study. APA was diagnosed in 31 percent of the cases, BAH in 28 percent of the cases. The contralateral suppression index and the Aldosteron-Quotient showed similar results as case-detection test for APA. The LAV/IVC-Quotient did not show a more reliable outcome. The calculation of concentration gradients did not show an advantage in the diagnostic process. The additional blood samples did not improve the rate of correct diagnosis. In summary a combination of the lateralization index, the contralateral suppression index and the Aldosteron-Quotient together with the imaging results seems to give the best results in detecting APA. The treatment protocol should be used to ensure all standards are met.

## **2. Einleitung**

In dieser Arbeit wird zugunsten des Leseflusses die maskuline Form „Patienten“ verwendet, hiermit sind jedoch alle Patienten und Patientinnen gemeint. In dieser Arbeit ist, wenn nicht anders gekennzeichnet, mit der Bezeichnung Aldosteron- und Reninkonzentration die Bestimmung dieser beiden Parameter aus dem Plasma gemeint. Dies gilt ebenfalls für die Reninaktivität. Die Bezeichnung Kaliumkonzentration bezieht sich auf die Bestimmung der Serumkaliumkonzentration. Diese Bezeichnungen wurden zur Verbesserung der Lesbarkeit dieser Arbeit gewählt.

## 2.1. Aldosteronregulation

Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde produziert und physiologisch durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) kontrolliert. Die Aldosteronausschüttung ist nahezu unabhängig von der zentralen Regulation durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse. Das adrenocorticotrope Hormon (ACTH), welches die Ausschüttung von Androgenen und Glukokortikoiden reguliert, spielt nur eine geringe Rolle bei der Regulation der Aldosteronausschüttung [1]. Das RAAS wird durch verminderten renalen Perfusionsdruck und Volumenmangel aktiviert, gemessen im juxtaglomerulären Apparat als Natrium-Chlorid-Überschuss im glomerulären Vas afferens gegenüber dem Urin im Tubulus. Renin ist eine Protease und wird von den juxtaglomerulären Zellen, glatten Muskelzellen in der Wand des Vas efferens, ausgeschüttet [2]. Das im Blut zirkulierende Angiotensinogen, wird durch Renin gespalten, wodurch Angiotensin I entsteht. Angiotensin I wird durch eine weitere Protease, das Angiotensin Converting Enzyme (ACE), zu Angiotensin II umgewandelt [3]. Angiotensin II fördert die Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde und löst eine Vasokonstriktion aus [2, 4]. Aldosteron ist ein Mineralkortikoid, welche zur Gruppe der Steroidhormone gehören [5]. Aldosteron besitzt eine Kurzzeit- sowie eine Langzeitwirkung, welche auch als nicht-genomische und genomische Wirkungen bezeichnet werden [6]. Die Langzeitwirkungen von Aldosteron werden durch die Bindung von Aldosteron an den Mineralkortikoid-Rezeptor und eine dadurch ausgelöste Gentranskription bewirkt [6, 7]. Der Signalweg der Kurzzeitwirkung von Aldosteron wird zurzeit erforscht. Aktuell wird vermutet, dass die Kurzzeitwirkung zusätzlich über einen oder mehrere andere Rezeptoren als den Mineralkortikoid-Rezeptor ausgelöst wird [6, 7]. Aldosteron wirkt auf verschiedene Gewebe, unter anderem auf die Nieren, das Colon und das Herz [6].

Bei einer verstärkten Aldosteronsekretion kommt es unter anderem zu einer gesteigerten Rückresorption von Natrium sowie einer erhöhten renalen Kaliumausscheidung, was zu einer Wasserretention und dadurch zu Hypertonie führt. Bei Patienten mit Primärem Hyperaldosteronismus (PHA) ist die Reninkonzentration im Plasma in der Regel supprimiert [8, 9]. Dieser Effekt entsteht durch die Rückkopplung innerhalb des RAAS als Reaktion auf die erhöhte Aldosteronproduktion.

## 2.2. Arterielle Hypertonie und Primärer Hyperaldosteronismus

Die arterielle Hypertonie ist definiert als ein arterieller Blutdruck  $\geq 140/90$  mmHg [8, 10]. Es wird zwischen primärer Hypertonie, von der ca. 90 % der Hypertoniker betroffen sind, und sekundären Hypertonieformen unterschieden [11]. Die primäre Hypertonie wird auch als essentielle oder idiopathische Hypertonie bezeichnet. Die Diagnose ist eine Ausschlussdiagnose, wenn bei diesen Patienten keine sekundären Ursachen gefunden werden können. Eine sekundäre Hypertonie kann endokrin, renal oder durch eine Schlafapnoe bedingt sein, sowie durch Medikamente oder vaskuläre Veränderungen ausgelöst werden [11]. Der PHA ist die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie [12, 13] und betrifft schätzungsweise 5 - 10 % aller Hypertoniker [8, 13-15]. In spezialisierten Zentren sind Schätzungen zufolge bis zu 30 % der Hypertoniker betroffen [12].

Es wird zwischen primärem und sekundärem Hyperaldosteronismus unterschieden. Der PHA ist durch einen erniedrigten Reninspiegel gekennzeichnet [16] und wird durch die "Endocrine Society Guidelines" (ESG) von 2016 wie folgt definiert: „Der Primäre Hyperaldosteronismus umfasst eine Gruppe von Erkrankungen, welche mit einer Aldosteronüberproduktion im Verhältnis zum Natriumgehalt einhergehen. Der PHA ist relativ unabhängig von den Hauptfaktoren der Blutdruckregulation (Angiotensin II, Plasma-Kaliumkonzentration) und nicht durch Natriumbelastung unterdrückbar.“ [8] (Übersetzung durch die Autorin). Der sekundäre Hyperaldosteronismus geht mit einem erhöhten Reninspiegel einher und kann unter anderem durch eine Nierenarterienstenose oder eine Herzinsuffizienz bedingt sein [16].

Bei Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck, welcher trotz mindestens dreifacher antihypertensiver Medikation fortbesteht, liegt die Prävalenz des PHA bei 11 - 21 % [9, 13, 17]. Es wird vermutet, dass ein Großteil der Patienten mit PHA nicht auf PHA getestet werden [8], weswegen diese Erkrankung in vielen Fällen nicht diagnostiziert wird. Der PHA wird auch als Conn-Syndrom bezeichnet, zurückgehend auf den Erstbeschreiber Jerome W. Conn [8]. Die klassische Symptomtrias des Conn-Syndroms besteht aus arterieller Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose [18]. Diese Trias liegt jedoch nur bei ca. 30 % der Patienten mit PHA vor [16]. Andere Autoren fanden lediglich bei 9 - 37 % der Patienten eine Hypokaliämie [8, 18]. Bei der häufigeren normokaliämischen Form des Conn-Syndroms besteht lediglich ein erhöhter

Blutdruck. Das normokaliämische Conn-Syndrom betrifft ca. 5 - 10 % der Hypertoniker, die hypokaliämische Form betrifft weniger als 0,5 % der Hypertoniker [16].

### **2.2.1. Subtypen des PHA**

Es wird zwischen sporadischen und familiären Formen des PHA unterschieden. Die sporadischen Formen des PHA sind deutlich häufiger als die familiären Formen. Es gibt verschiedene Subtypen, die Differenzierung der Subtypen ist für die Therapieempfehlung entscheidend [12, 18]. Mit ca. 60 % [9, 13] ist der IHA die häufigste Form des PHA. Der IHA tritt sporadisch auf und führt durch eine Nebennierenrinden-Hyperplasie in der Regel zu einer bilateralen Aldosteronüberproduktion. Die Therapie besteht in der lebenslangen Einnahme eines Mineralkortikoid-Antagonisten. Ca. 30 - 40 % der Patienten mit einem PHA haben ein APA [9, 19]. APA gehören zu den sporadischen Formen des PHA und sind benigne, hormonproduzierende Tumore. APA treten in der Regel unilateral auf. Patienten mit APA können durch eine Adrenalectomie der betroffenen Seite kurativ behandelt werden. Patienten mit APA zeigen im Vergleich zu Patienten mit IHA häufig einen stärker ausgeprägten Bluthochdruck mit höheren Aldosteronkonzentrationen [20].

Die übrigen Formen des PHA sind sehr selten und betreffen nur schätzungsweise 1 - 5 % der Patienten mit PHA [9, 13]. Es gibt drei Formen des PHA, die familiär gehäuft auftreten, diese werden als familiärer Hyperaldosteronismus I - III bezeichnet. Bei Patienten, die vor dem 20. Lebensjahr erkranken, oder bei einer positiven Familienanamnese für Schlaganfälle vor dem 40. Lebensjahr wird eine genetische Abklärung der Typen I und III empfohlen [9]. Typ I und Typ III des familiären Hyperaldosteronismus präsentieren sich immer als bilaterale Erkrankung [12]. Typ I, welcher auch als Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus (GSH) bezeichnet wird, ist durch eine Aldosteronkonzentration  $< 4$  ng/dL, nach Gabe von 0,5 mg Dexamethason alle 6 Stunden für 48 oder 72 Stunden, gekennzeichnet [9]. Diese Patienten werden dauerhaft mit Dexamethason 0,125 - 0,25 mg/Tag behandelt [9, 13]. Typ II ist klinisch und biochemisch nicht von sporadischen Formen des PHA zu unterscheiden [9, 13]. Diese Diagnose wird bei Patienten gestellt, die mindestens zwei Familienmitglieder ersten Grades mit bestätigtem APA oder IHA haben [9, 13]. Bei Patienten mit GSH Typ III wurde eine spezifische Keimbahnmutation festgestellt. Diese

Form des GSH ist durch schwerste Hypertonie in Kombination mit PHA, Hypokaliämie und bilateraler, makronodulärer Hyperplasie der Nebennieren (NN) in der Kindheit gekennzeichnet. Bei dieser Form kann eine bilaterale Adrenalectomie notwendig werden, um den Blutdruck zu kontrollieren [9, 13]. Aktuelle Forschungsergebnisse legen jedoch nahe, dass der familiäre Hyperaldosteronismus Typ III einen sehr heterogenen Phänotyp aufweist. Es wurden Fälle beschrieben, die keinerlei morphologische Veränderungen der NN in der Bildgebung zeigen und auch nur eine gering ausgeprägte klinische Symptomatik aufweisen, welche durch Mineralkortikoid-Antagonisten gut zu kontrollieren ist [13].

Die seltenste Form des PHA ist das Aldosteron-produzierende Nebennierenrinden-Karzinom. Dieser Tumor ist oft deutlich größer als ein APA [21], sodass bei adrenalen Raumforderungen größer als 4 cm ein Karzinom ausgeschlossen werden sollte [9]. Die Therapie des Aldosteron-produzierenden Nebennierenrinden-Karzinoms besteht aus der chirurgischen Resektion des Tumors sowie einer adjuvanten Chemotherapie mit Mitotan und/oder einer Tumorbettbestrahlung bei Hochrisikopatienten/-patientinnen. Bei unvollständiger Resektion oder dem Vorliegen von Fernmetastasen wird Mitotan mit Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin kombiniert [21, 22].

### **2.2.2. Symptome**

Die Leitsymptome des PHA sind auf die Hypertonie zurückzuführen und stellen sich mit Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit [23] zunächst unspezifisch dar. Bei Bestehen einer Hypokaliämie, definiert als Kalium  $< 3,5$  mmol/l [8], kann es zudem zu Muskelschwäche, Tetanie, Herzrhythmusstörungen, Obstipation sowie Polyurie und Polydipsie kommen [23]. Bei schwerer Hypokaliämie mit Kaliumkonzentrationen von  $< 2$  mEq/L (=  $< 2$  mmol/l) kann eine Rhabdomyolyse auftreten [18]. Die Ausprägung der Symptome ist variabel.

Der PHA führt früher als andere Formen der Hypertonie zu Endorganschäden, vor allem an Herz, Nieren und Augen [23], weswegen eine frühe Diagnose und die richtige Therapie entscheidend für die Prognose sind. Patienten mit PHA haben im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie der gleichen Altersgruppe und des gleichen Geschlechts eine erhöhte Morbidität und Mortalität [9]. Insbesondere das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie Vorhofflimmern, nicht-letale Myokardinfarkte,

koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz ist deutlich erhöht, unabhängig von der Höhe des Blutdruckes und der Dauer der bestehenden Hypertonie [8, 24]. Das Risiko für einen Schlaganfall ist bei PHA doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe, das Risiko einer Herzinsuffizienz und das Auftreten eines Vorhofflimmerns sind um mehr als das Dreifache erhöht [9]. Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko der Patienten mit PHA lässt sich auf den proinflammatorischen, prothrombotischen und profibrotischen Effekt von Aldosteron zurückführen. Dies führt zu Wasserretention, oxidativem Stress, endothelialer Dysfunktion, Inflammation, Umbau der Gefäßwände und Fibrose der Gefäße, welche die Endorganschäden verursachen. Schwere und Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen scheinen keine Korrelation mit der Höhe der Kalium- oder Aldosteronkonzentrationen aufzuweisen.

### **2.2.3. Risikogruppen**

In den ESG wird empfohlen das Vorliegen eines PHA bei den folgenden Symptomen oder einer auffälligen Familienanamnese abzuklären:

- dreimalig hintereinander erhöhte Blutdruckwerten von größer oder gleich 150/100 mmHg, gemessen an verschiedenen Tagen [18]
- therapieresistenter Bluthochdruck bei dreifach antihypertensiver Medikation
- die Notwendigkeit einer Therapie mit vier oder mehr blutdrucksenkenden Medikamenten, um einen Blutdruck kleiner oder gleich 140/90 mmHg zu erreichen [8]
- Hypokaliämie
- Inzidentalom der NN
- positive Familienanamnese für Hypertonien vor dem 20. Lebensjahr [9]
- positive Familienanamnese für Schlaganfälle vor dem 40. Lebensjahr [8, 18]

Weitere Risikogruppen stellen Verwandte ersten Grades eines Patienten oder einer Patientin mit PHA oder mit Schlafapnoe-Syndrom dar. Bei 34 % der Patienten mit neu aufgetretener arterieller Hypertonie und einem Schlafapnoe-Syndrom wurde ein PHA festgestellt. Bei allen Risikogruppen wird die Durchführung eines Suchtests empfohlen [8].

#### **2.2.4. Therapie**

Die Therapie der ersten Wahl bei APA oder unilateraler Hyperplasie ist die unilaterale Adrenalektomie [8]. 37 - 50 % der Patienten mit APA wiesen nach Adrenalektomie keine hypertensiven Blutdruckwerte mehr auf [9, 25]. Bei 47 % der Patienten wurde eine Verbesserung der Blutdruckwerte erreicht, womit insgesamt ca. 80 % der Patienten mit diagnostiziertem APA von einer Adrenalektomie profitierten [25]. Ist der Patient nicht operationsfähig oder lehnt eine Operation ab, wird zur Verminderung der Aldosteronwirkung eine Therapie mit dem kompetitiven Mineralkortikoid-Antagonisten Spironolacton empfohlen.

Bei Patienten mit IHA ist Spironolacton Mittel der ersten Wahl, alternativ kann Eplerenon eingesetzt werden. Bei Patienten mit GSH wird Cortisol in der niedrigsten Dosierung empfohlen, unter der sich der Blutdruck und die Hypokaliämie normalisieren. Ist dies nicht alleine durch Cortisol möglich, kann in Ergänzung dazu ein Mineralkortikoid-Antagonist verordnet werden.

#### **2.2.5. Histologie und Pathologie**

Der häufigste primäre Tumor der Nebennierenrinde ist das Adenom. Ein Karzinom der Nebennierenrinde ist selten [26]. Es gibt verschiedene Bewertungssysteme, um zwischen malignen und benignen Tumoren der Nebennierenrinde zu differenzieren. Am bekanntesten und am häufigsten verwendet sind die Weiss criteria [27].

Nebennierenrinden-Adenome bestehen typischerweise aus fettreichen Zellen [26]. Adenome können hormonell aktiv oder inaktiv sein [28]. Der IHA tritt in der Regel bilateral auf und präsentiert sich hauptsächlich als mikronoduläre Nebennierenrinden-Hyperplasie in seltenen Fällen als makronoduläre Hyperplasie. Der IHA kann auch als unilaterale Hyperplasie auftreten, dies ist jedoch sehr selten [18, 29].

#### **2.3. Suchtest**

Als Suchtest für den PHA wird durch die ESG die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) empfohlen. Vor Durchführung des ARQ sollte eine bestehende Hypokaliämie sowie pathologische Natriumkonzentrationen ausgeglichen werden. Medikamente, die mit dem RAAS interferieren, sollten nach Möglichkeit vier Wochen

vor dem Test abgesetzt werden [9, 16]. Des Weiteren sollte auf Lakritz verzichtet werden [16], da Lakritz durch Interferenz mit dem Cortisolabbau einen Pseudohyperaldosteronismus verursachen kann. Der Test sollte morgens durchgeführt werden, die Patienten sollten bereits mindestens zwei Stunden vorher aufgestanden sein und vor Testbeginn 5 - 15 Minuten sitzen [9]. Der ARQ wird wie folgt berechnet:  $\frac{\text{Aldosteron ng/l}}{\text{Renin ng/l}}$ . Der Test fällt bei PHA pathologisch aus, da eine erhöhte Aldosteronkonzentration zur Suppression der Reninausschüttung führt.

Der ARQ gilt als pathologisch bei Werten größer 20 (ng/l)/(ng/l) oder größer 12,1 (ng/l)/(mU/l) und einer Aldosteronkonzentration größer 50 ng/l. Diese Werte entsprechen dem Standard der Klinik für Endokrinologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte.

#### **2.4. Ausschluss weiterer Formen der sekundären Hypertonie**

Zum Ausschluss eines Cushing Syndroms wird ein Dexamethason-Hemmtest sowie eine ACTH-Bestimmung durchgeführt und der mitternächtliche Cortisolspiegel im Serum oder im Speichel bestimmt. Bei einem adrenalen Cushing Syndrom ist das basale ACTH erniedrigt, bei einem zentralen Cushing oder paraneoplastischen Syndrom erhöht. Der mitternächtliche Cortisolspiegel sollte weniger als 3 µg/dl im Serum oder weniger als 1 ng/ml im Speichel betragen. Für den Dexamethason-Hemmtest wird 1 mg Dexamethason um Mitternacht appliziert und das Cortisol am nächsten Morgen um 8:00 gemessen. Liegt der Cortisolspiegel unter 2 µg/dl, kann ein Cushing Syndrom ausgeschlossen werden [30].

Ein Phäochromozytom kann durch die Bestimmung von Metanephrin und Normetanephrin ausgeschlossen werden, ein Karzinoid mittels Bestimmung von Chromogranin A. Eine Nierenarterienstenose kann durch sonographische Messung des Gefäßwiderstandes oder mittels Schnittbildgebung ausgeschlossen werden.



## 2.5. Bestätigungstests

Bei Patienten mit auffälligem ARQ sollten ein oder mehrere Bestätigungstests durchgeführt werden [8]. Es kann nach Empfehlung der ESG bei Patienten, die jünger als 35 Jahre sind und folgende Kriterien erfüllen auf einen Bestätigungstest verzichtet werden und eine Adrenalektomie der betroffenen Nebenniere (NN) durchgeführt werden [8, 12]:

1. Aldosteronkonzentration > 20 ng/dl (200 ng/l)
2. Hypokaliämie
3. Reninaktivität unterhalb der Nachweisgrenze
4. radiologischer Verdacht auf ein unilaterales APA

Diese Kriterien werden jedoch nur von ca. 10 % der Patienten erfüllt [12]. Besteht nach Durchführung der Vor- und Bestätigungsdiagnostik weiterhin der Verdacht auf einen PHA, ist die NNVBE der Goldstandard zur Differenzierung zwischen einer unilateralen und einer bilateralen Hypersekretion. Bei Verdacht auf einen familiären Hyperaldosteronismus sollte eine 18-Hydroxycortisol- und 18-Oxocortisolbestimmung sowie ein Gentest durchgeführt werden [12, 16].

Als Bestätigungstest werden der orale Kochsalzbelastungstest, der Captopril-Test, der Fludrocortison-Hemmtest sowie der intravenöse Kochsalzbelastungstest genutzt. Durch den oralen Kochsalzbelastungstest wird geprüft, ob die Aldosteronausschüttung durch erhöhte orale Kochsalzzufuhr supprimierbar ist. Captopril reduziert die Aldosteronausschüttung über eine Hemmung des ACE. Bei Patienten mit PHA ist die Aldosteronausschüttung zum Teil von physiologischen Regulationsmechanismen entkoppelt, so dass die Aldosteronkonzentration durch Captopril nicht oder nur eingeschränkt unterdrückbar ist. Der Fludrocortison-Hemmtest sollte unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchführung des Tests dauert vier Tage. Es wird geprüft, ob die Aldosteronausschüttung durch orale Fludrocortisongabe unterdrückbar ist [8, 16].

Als Bestätigungstest wurde in der Studienpopulation hauptsächlich der intravenöse Kochsalzbelastungstest genutzt. Es wird geprüft, ob die Aldosteronausschüttung durch intravenöse Volumenzufuhr supprimierbar ist. Der Kochsalzbelastungstest ist der in Deutschland am meisten genutzte Bestätigungstest [16]. Der Test muss morgens durchgeführt werden, optimaler Weise sollte zwischen 8:00 und 09:30 begonnen

werden [9]. Es wird zu Beginn der Untersuchung die basale Aldosteron- und Reninkonzentration im venösen Blut bestimmt. Danach werden 2 Liter 0,9 %ige Natrium-Chlorid-Lösung intravenös über vier Stunden infundiert [16, 31] und erneut Blutentnahmen durchgeführt [9]. Der PHA gilt als gesichert, wenn die Aldosteronkonzentration nach Kochsalzinfusion mehr als 50 ng/l beträgt. Es besteht eine relative Kontraindikation für diesen Test bei Patienten mit Herz- und/oder Niereninsuffizienz, Hypertonie und Herzrhythmusstörungen [16].

## **2.6. Orthostase-Test**

Der Orthostase-Test kann zur Differenzierung zwischen IHA und einem APA beitragen. Vor Durchführung des Tests muss eine Hypokaliämie ausgeglichen sowie eine kochsalzarme Diät beendet werden. Der Test sollte morgens, nach zuvor strikter Bettruhe durchgeführt werden. Es ist auf einen ausgeglichenen Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt zu achten. Die erste Blutprobe wird in liegender Position entnommen und die Aldosteron- und Reninkonzentration im Plasma sowie die Cortisolkonzentration bestimmt. Danach läuft der Patient/die Patientin für 2 - 4 Stunden und es erfolgt eine erneute Blutentnahme. Physiologisch steigt die Aldosteronkonzentration bei orthostatischer Belastung aufgrund der Aktivierung des RAAS an. Die Renin- und Cortisolkonzentration dienen bei diesem Test als Kontrolle. Die Cortisolkonzentration sollte im Testverlauf aufgrund der circadianen Rhythmik abfallen und dient dem Ausschluss eines ACTH-induzierten Aldosteronanstiegs. Die Renin- und Aldosteronkonzentration sollten als Reaktion auf die Stimulation des RAAS ansteigen.

Beim IHA reagiert die Zona Glomerulosa in der Regel noch auf die Wirkung von Angiotensin II, wodurch die Aldosteronkonzentration als Reaktion auf die orthostatische Belastung ansteigt. Patienten/Patientinnen mit APA zeigen in der Regel keine Reaktion auf einen Angiotensin-II-Anstieg, die Aldosteronkonzentration steigt im Testverlauf nicht an oder fällt ab. Es gibt jedoch Adenome, bei denen die zentrale Regulation zum Teil erhalten ist, wodurch es zu einem Aldosteronanstieg und einem falsch negativen Testergebnis kommen kann. Ein Aldosteronabfall deutet auf das Vorliegen eines APA hin. Der Anstieg der Aldosteronkonzentration ist nur im klinischen Kontext zu bewerten [32].

## 2.7. Bildgebung

Die gängigsten Verfahren, um die Morphologie und die Gefäßversorgung der NN zu beurteilen sowie ein Karzinom der NN auszuschließen, sind die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) [12]. Die ESG von 2016 empfehlen eine CT-Darstellung der NN vor jeder NNVBE [8, 12]. Weder die Sensitivität mit 87 % noch die Spezifität mit 71 % dieser Verfahren ist jedoch nicht ausreichend, um sicher zwischen einem APA und einem IHA zu differenzieren [12]. Eine Differenzierung zwischen hormonell aktiven und inaktiven Raumforderungen ist mittels Schnittbildgebung nicht möglich [18, 33]. Eine Metaanalyse von 38 Studien zeigte, dass die Ergebnisse der NNVBE und der Bildgebung in 37,8 % der Fälle nicht übereinstimmten [34]. Dies resultiert unter anderem aus der oft geringen Größe der APA, welche in mehr als 50 % der Fälle kleiner als 1 cm und somit schwer zu detektieren sind [35]. Das Ergebnis dieser Übersichtsarbeit zeigte in 14,6 % der Fälle eine nicht indizierte Adrenalektomie bei IHA, in 3,9 % eine Adrenalektomie der falschen Seite und in 19,1 % eine ungeeignete medikamentösen Therapie bei APA, wenn die Diagnose nur anhand der Schnittbildgebung gestellt worden wäre [34]. Raumforderungen der NN sollten bei Kindern und Jugendlichen, schwangeren Frauen und Patienten, die jünger als 40 Jahre sind, zeitnah abgeklärt werden, da diese Patienten ein besonders hohes Risiko für einen malignen Tumor haben [18].

Die Schnittbildgebung zur Diagnostik von Veränderungen der NN kann in der Regel ohne Kontrastmittel durchgeführt werden. Die Gabe von Kontrastmittel kann jedoch die diagnostische Sicherheit verbessern [29]. Bei Adenomen der NN finden sich typischerweise intrazelluläre Fettanreicherungen, die besonders gut in der MRT sichtbar sind [33]. Bei einer Hyperplasie der NN stellen sich die NN in MRT- und CT-Untersuchungen möglicherweise vergrößert dar, sind in der Regel jedoch morphologisch unauffällig. Ultraschall wird in der Regel nur bei Kindern verwendet, da die Ergebnisse stark vom Untersuchenden und der Konstitution der Patienten sowie deren Mitarbeit abhängig sind [29].

In den NN finden sich häufig sogenannte Inzidentalome. Dies sind Tumore der NN mit einer Größe von mehr als 1 cm, welche ohne Verdacht auf eine Raumforderung der NN oder entsprechende Symptome als Zufallsbefund im Rahmen einer bildgebenden Diagnostik gesehen werden [28, 36, 37]. Die Prävalenz von Inzidentalomen bei CT

Untersuchungen von Erwachsenen liegt bei ca. 2,5 - 4 %. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an, in der Gruppe der über 70-jährigen liegt die Prävalenz bei bis zu 10 % [36]. Der Begriff „Inzidentalom“ ist ein klinischer Sammelbegriff für Raumforderungen der NN, der in der Pathologie keine Anwendung findet, da ein Rückschluss auf die Entität des Tumors nicht möglich ist. Inzidentalome sind in 68 % der Fälle hormonell inaktiv [37] und bedürfen keiner weiteren Behandlung. Ca. 30 % der Inzidentalome sind hormonell aktiv und führen zu einer autonomen Sekretion von Aldosteron (11,5 %), Adrenalin (7,3 %) oder Cortisol (7,1 %) oder verursachen ein Cushing-Syndrom (4,4 %). 1,7 % der Inzidentalome sind maligne [37].

## **2.8. Nebennierenvenenblutentnahme**

Die NNVBE gilt als Goldstandard in der Diagnostik des PHA [12, 31, 38]. Andere Verfahren wie zum Beispiel bildgebende Verfahren haben sich als unzureichend für die exakte Diagnosestellung erwiesen [38, 39]. Die NNVBE wird in der Regel in Lokalanästhesie durchgeführt [40], in Einzelfällen kann die Gabe von Benzodiazepinen notwendig sein, da starker Stress das Ergebnis beeinflussen kann [41]. Die Vena femoralis wird unter sonographischer Kontrolle punktiert und eine 5F Schleuse eingelegt. Es werden in der Regel Blutproben aus der Vena cava inferior infrarenal (VCII), der linken NNV und der rechten NNV entnommen. Die Sondierung der NNV erfolgt meistens mit einem 5F Cobra-Katheter oder mit einem Boston-Loop Katheter. Der Boston Loop Katheter kann gegebenenfalls über das Vorschieben in die Beckenachse stärker gebogen werden, um das Intubieren der linken NNV zu erleichtern. Alternativ wird auch der Michaelson Katheter verwendet, welcher bereits eine stärkere Biegung aufweist. Gelegentlich wird auch der 4F SIM II Katheter verwendet.

Um die rechte NNV zu intubieren, wird in der Regel ein Sidewinder II 4F Katheter verwendet. Vermutet der Untersucher den Katheter an einem der Entnahmepunkte, wird die Lage des Katheters mittels Kontrastmittelapplikation und digitaler Subtraktionsangiographie kontrolliert. Die Linke NNV projiziert sich hierbei in der Regel auf Höhe der Lendenwirbel 1/2, die rechte NNV liegt meist etwas weiter kaudal. Während der Untersuchung werden ca. 3 ml Kontrastmittel je digitaler Subtraktionsangiographie appliziert.

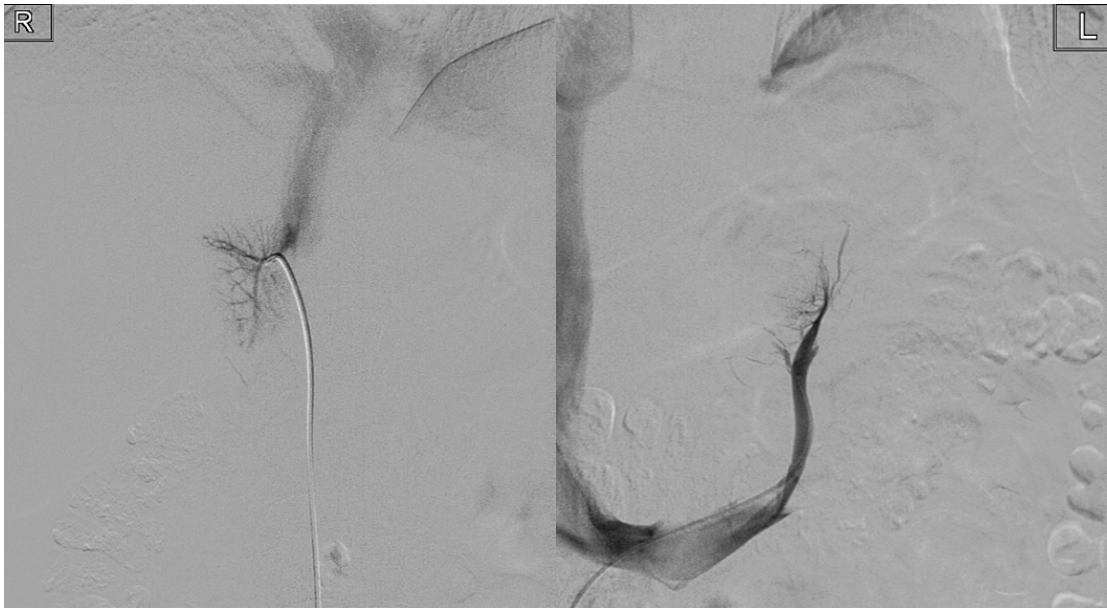


Abbildung 1: Abgebildet ist eine digitale Subtraktionsangiographie der rechten NNV links im Bild und der linken NNV rechts im Bild.

Quelle: Klinik für Radiologie Charité - Universitätsmedizin Berlin

NNVBE können mit oder ohne vorherige ACTH-Stimulation durchgeführt werden. Durch die ACTH-Stimulation wird die Ausschüttung von Cortisol und Aldosteron gesteigert. Dieser Effekt betrifft bei Patienten mit einem APA jedoch vorrangig die kontralaterale Nebenniere. Auf der ipsilateralen Seite steigt vor allem die Cortisolkonzentration an, die Aldosteronkonzentration nur in geringem Maße [8, 42]. Aufgrund dessen wird keine Verbesserung der Lateralisationsrate erreicht [42]. Im Vergleich zwischen ACTH-stimulierten und nicht-stimulierten NNVBE zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der diagnostischen Genauigkeit [12]. Wird die NNVBE ohne ACTH-Stimulation durchgeführt, sollten die Patienten über Nacht gelegen haben und direkt früh morgens in liegender Position untersucht werden [18].

Die NNVBE ist aus mehreren Gründen technisch sehr anspruchsvoll. Insbesondere die rechte NNV ist schwer zu erreichen, da sie direkt in die V. cava inferior mündet und einen spitzen Winkel mit dieser bildet [43]. Kleine akzessorische Lebervenen können mit der rechten NNV verwechselt werden [35, 44]. Es gibt viele anatomische Varianten der NNV und die Höhe des Abgangs der rechten NNV aus der Vena cava variiert [35]. Üblicherweise werden Proben aus der linken und rechten NNV sowie aus der Vena cava inferior infrarenal (VCII) entnommen. Bei unserer Studienpopulation erfolgten

zusätzliche Probenentnahmen nach dem unter 3.2. genannten Schema. Der Erfolg der NNVBE hängt stark von der Erfahrung des Zentrums und des Untersuchenden sowie der interdisziplinären Zusammenarbeit ab. Eine 2009 veröffentlichte Studie gibt Erfolgsraten von bis zu 96 % in spezialisierten Zentren an [45]. Die Evaluation des Deutschen Conn Registers ergab eine durchschnittliche Erfolgsrate der bilateral selektiven NNV Blutentnahme von 30,5 %, nur ein Zentrum der fünf teilnehmenden Zentren konnte eine Erfolgsrate von 48 % dokumentieren. In Zentren mit niedrigen Untersuchungszahlen waren nur 8 - 10 % der Untersuchungen beidseits erfolgreich [31]. Die Auswertung unserer Studienpopulation ergab eine Erfolgsrate von 51,2 %.

Die NNVBE birgt Risiken für die Patienten aufgrund der notwendigen Umstellung von Antihypertensiva als Vorbereitung auf die Untersuchung. Weitere Risiken entstehen durch die Strahlenbelastung, den Einsatz von Kontrastmitteln sowie der möglichen Komplikationen während der Intervention. Treffen die unter 2.5. genannten Kriterien zu, kann nach Empfehlungen der ESG möglicherweise auf ein AVS verzichtet werden und eine Adrenalektomie durchgeführt werden [8, 12]. Ist der Patient/die Patientin nicht operationsfähig oder wünscht im Falle eines APA keine Operation, kann ebenfalls auf weitere Diagnostik verzichtet und eine Therapie mit einem Mineralkortikoid-Antagonisten eingeleitet werden [8]. Bei ca. 10 % der PHA Patienten kann auf eine NNVBE verzichtet werden [12].

## **2.9. Einfluss von Medikamenten**

Es wird empfohlen alle Antihypertensiva, die Einfluss auf das RAAS sowie die Aldosteronkonzentration haben, vor der NNVBE abzusetzen [17, 46, 47].  $\alpha$ -1-Antagonisten (z.B. Doxazosin, Urapidil) sowie Kalzium-Antagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (Verapamil, Diltiazem) interferieren nur gering mit dem RAAS und der Aldosteronkonzentration und dürfen während der Diagnostik eines PHA zur Blutdruckkontrolle eingesetzt werden [8, 18, 46, 47]. Nifedipin kann zur Blutdruckkontrolle bei geplanter NNVBE verwendet werden [42].

Es wird vermutet, dass bei Patienten mit einem APA die Aldosteronausschüttung der nicht-adenomatösen Aldosteron produzierenden Zellen aufgrund der hohen Aldosteronausschüttung des APA und der daraus resultierenden niedrigen Reninkonzentration supprimiert ist [38]. Mineralkortikoid-Antagonisten und andere

kaliumsparende Diuretika steigern die Reninkonzentration, was zu einer vermehrten Aldosteronausschüttung der supprimierten kontralateralen Nebennierenrinde bei Patienten mit APA führen kann [17]. Die Reninkonzentration steigt stärker an als die Aldosteronkonzentration, weshalb es beim Screening mittels ARQ zu falsch negativen Ergebnissen kommen kann. Des Weiteren kann der Lateralisationsindex (siehe Abschnitt 3.5.) im Rahmen der NNVBE beeinflusst werden, so dass es zu einer Fehlinterpretation eines APA im Sinne eines IHA kommen kann [17, 38]. Aufgrund dieses Effektes sollten Mineralkortikoid-Antagonisten und andere kaliumsparende Diuretika vier bis sechs Wochen vor Bestimmung des ARQ und der NNVBE abgesetzt werden [17, 18, 38, 46].

Da die Blutdruckkontrolle bei Patienten mit PHA häufig schwierig ist, kann das Absetzen dieser Medikation problematisch sein und zu hypertensiven Entgleisungen und einer Hypokaliämie führen [17, 38]. Einige Zentren nutzen die Reninkonzentration, um einen möglichen Effekt der Mineralkortikoid-Antagonisten auf das Ergebnis der NNVBE zu beurteilen. Ist die direkt gemessene Reninkonzentration auf  $< 25$  mU/L oder die Reninaktivität auf  $< 0,60$  ng/mL/Stunde supprimiert, gilt ein Effekt auf die kontralaterale NN als unwahrscheinlich [18, 38, 41]. Andere Autoren empfehlen eine Reninkonzentration von  $< 20$  U/mL oder eine Reninaktivität von  $< 1$  ng/mL/Stunde, um einen relevanten Effekt von Medikamenten auf die Ergebnisse der NNVBE auszuschließen [47]. Eine Studie mit Patienten, die bis 2 Wochen vor der NNVBE Mineralkortikoid-Antagonisten oder andere kaliumsparende Diuretika einnahmen, zeigte bei 94 % der Patienten eine supprimierte Reninkonzentration [17]. Eine andere Studie wertete die Daten von NNVBE bei vier Patienten unter Therapie mit Mineralkortikoid-Antagonisten aus. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigten die Annahme, dass bei supprimierter Reninkonzentration von einem belastbaren Ergebnis der NNVBE ausgegangen werden kann [41].

Es wird empfohlen, Betablocker mindestens 3 - 4 Wochen vor einer Bestimmung des ARQ oder einer NNVBE abzusetzen. Betablocker senken die Reninkonzentration stärker als die Aldosteronkonzentration, wodurch es bei der Berechnung des ARQ zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann [46]. Betablocker sowie ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker und Diuretika beeinflussen das Ergebnis der NNVBE nicht, wenn die Reninkonzentration supprimiert ist [41]. Kombinierte orale Kontrazeptiva

können aufgrund einer Steigerung der Aldosteronkonzentration und einer erniedrigten Reninkonzentration zu einem falsch positiven Ergebnis des ARQ führen [18].

## **2.10. Alternative Testverfahren**

Aufgrund der Kosten und der Risiken der NNVBE sowie der eingeschränkten Verfügbarkeit wurde bereits von anderen Autoren versucht, alternative Testverfahren zu etablieren. Bisher konnte jedoch kein Test die notwendige Genauigkeit in großen Kohorten erreichen, um die NNVBE zu ersetzen [12]. Das Vorliegen einer Hypokaliämie hat eine niedrige Sensitivität für die Diagnose des PHA, da nur die Hälfte der Patienten mit einem APA eine Hypokaliämie aufweisen, in der Gruppe der Patienten mit einem IHA sind es nur 17 % [8]. Andere Autoren versuchten anhand des Vorliegens einer Adenom-verdächtigen Raumforderung im CT in Kombination mit einer Hypokaliämie sowie einer errechneten glomerulären Filtrationsrate von  $\leq 100 \text{ mL/min/1.73m}^2$  die Diagnose eines APA zu sichern. Die Belastbarkeit der Ergebnisse wurde jedoch von anderen Autoren widerlegt. Die Sensitivität lag bei der Überprüfung dieses Verfahrens bei 39 - 46 % und die Spezifität bei 80 - 89 %. Die Sensitivität von  $^{11}\text{C}$ -metomidat Positronen Emmisions Tomographie-CT lag bei 76 % und die Spezifität bei 87 % im Vergleich zur NNVBE [12].

In einer anderen Studie wurde ACTH-Stimulation vor der Bestimmung der Aldosteronkonzentration getestet. Die Sensitivität lag bei 91 %, die Spezifität bei 81 % für die Diagnosestellung eines APA. Für den IHA lag die Sensitivität dieses Test bei 83 % und die Spezifität bei 88 %. Es wurden weitere Tests evaluiert, darunter die Bestimmung von 18-Hydroxycortisol und 18-Oxocortisol, welche insbesondere bei den familiären Formen des PHA in sehr hohen Konzentrationen gemessen werden können. Bei Patienten mit IHA sind die Konzentrationen niedriger als bei Patienten mit APA. Die korrekte Diagnose IHA mittels dieses Tests wurde in 76 % der Fälle gestellt [12].



## 2.11. Fragestellung und klinische Relevanz

In den Endocrine Society Guidelines von 2016 wird der PHA als: „ein wesentliches Problem im Gesundheitssystem und nicht nur als eine Frage der Abklärung, Diagnosestellung und Therapie einzelner Patienten“ [8] (Übersetzung durch die Autorin) beschrieben. Patienten mit PHA haben oft schwer einstellbare hypertensive Blutdruckwerte zum Teil in Kombination mit einer Hypokaliämie sowie einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Die korrekte Diagnosestellung ist essentiell, um Patienten mit APA kurativ mittels Adrenalectomie behandeln zu können. Die NNVBE ist der Goldstandard für die Differenzierung zwischen einem APA und einem IHA. Eine Besonderheit der Technik der NNVBE an der Charité - Universitätsmedizin Berlin ist die Entnahme von insgesamt sechs Proben. Bei der Studienpopulation wurden zusätzlich zu den üblichen drei Standard-Blutentnahmen drei zusätzliche Blutentnahmen durchgeführt (siehe Abschnitt 3.3.). Andere Autoren haben bereits versucht rechnerisch unilaterale Formen des PHA von bilateralen Formen anhand des Standardschemas mit drei Blutentnahmen (NNV links, NNV rechts und VCII) nach ACTH-Stimulation zu unterscheiden [39, 43, 48]. Bisher hat sich jedoch keine der getesteten Methoden durchgesetzt.

Aus den stark variierenden Erfolgsraten der NNVBE und dessen Stellenwert bei der Diagnostik des PHA entstand diese Forschungsarbeit. In dieser Arbeit werden verschiedene Methoden untersucht, welche möglicherweise eine Diagnosestellung bei unvollständigen NNVBE ermöglichen können. Das Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob die zusätzlich durchgeführten Blutentnahmen zu einer Steigerung der Lateralisationsrate führen können sowie eine gute Interdisziplinäre Zusammenarbeit zu erreichen.

### **3. Methodik**

#### **3.1. Datengewinnung, Datenverarbeitung, Datenauswertung**

Die Laborwerte und Informationen zu den Patienten stammen aus dem Klinik-Informationssystem SAP. Die Daten wurden im Rahmen einer Krankenhausbehandlung erhoben und gespeichert. Vor der Verarbeitung und Auswertung wurden die Daten anonymisiert. Die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin hat dieser Forschungsarbeit zugestimmt. Die Verarbeitung, die statistische Auswertung und die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 25 (IBM Corp., Armonk, United States of America) und Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, United States of America).

#### **3.2. Studienpopulation**

Die Studienpopulation besteht aus Patienten, bei denen im Zeitraum vom 05.11.2008 bis 19.01.2017 eine NNVBE im Rahmen der diagnostischen Abklärung eines PHA durchgeführt wurde. Die Untersuchungen fanden an der Charité Campus Virchow-Klinikum, Campus Charité Mitte oder Campus Benjamin Franklin der Charité - Universitätsmedizin Berlin statt. Es wurden zunächst 125 Patienten mit der Indikation zur NNVBE und insgesamt 146 Interventionen auf Einschlussfähigkeit in die Studie geprüft. Ausschlusskriterien waren eine unvollständige oder nicht eindeutige Dokumentation der zur Diagnosestellung notwendigen Laborwerte oder nicht nachvollziehbare Ergebnisse der NNVBE. 23 Untersuchungen wurden aufgrund unvollständiger Laborwerte ausgeschlossen. Weitere 4 Untersuchungen wurden aufgrund eines nicht schlüssigen Ergebnisses der NNVBE von der Auswertung ausgeschlossen. Interventionen mit unilateraler Selektivität oder bilateral frustanem Ergebnis wurden in die weitere Auswertung nicht mit einbezogen. Aufgrund fehlender Daten einiger Parameter ist die Kohorte in der Auswertung zum Teil kleiner als die ursprüngliche Kohorte. Dies ist in den einzelnen Auswertungen entsprechend gekennzeichnet. Aufgrund der geringen Größe der Studienpopulation wurde davon abgesehen, diese Patienten von der Auswertung vollständig auszuschließen.

Für die weitere Auswertung wurden Patienten mit beidseits selektiver NNVBE in drei Gruppen unterteilt. Die NNVBE galt als beidseits selektiv bei einem Selektivitätsindex

≥ 2,0 (siehe Abschnitt 3.5.). Bei 59 Interventionen war die NNVBE beidseits selektiv. In die erste Gruppe wurden Patienten/Patientinnen mit einem APA der linken NN eingeschlossen. In die zweite Gruppe wurden Patienten/Patientinnen mit einem APA der rechten NN eingeschlossen. Das Einschluss-Kriterium für diese beiden Gruppen war ein Lateralisationsindex ≥ 3,0 der linken beziehungsweise rechten Seite. Die dritte Gruppe bildeten Patienten/Patientinnen mit einem IHA. In dieser Gruppe gab es keine rechnerische Lateralisation (Lateralisationsindex < 3,0 auf beiden Seiten). Die Patienten/Patientinnen wurden bei Diskrepanz zwischen rechnerischer und histopathologischer Diagnose nach dem Ergebnis der histopathologischen Untersuchung in die entsprechende Gruppe eingeteilt. Bei 10 Patienten/Patientinnen wich die histopathologisch gestellte Diagnose von der rechnerischen Diagnose ab, so dass eine Korrektur der Diagnose vor der Auswertung erfolgte.

### **3.3. Besonderheiten der Nebennierenvenenblutentnahme**

Die Durchführung der NNVBE erfolgt nach der Verfahrensanweisung der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Abschnitt 2.8.). Die Untersuchungen wurden bei unserer Studienpopulation sequentiell und ohne vorherige ACTH-Stimulation durchgeführt. Die Patienten wurden einen Tag vor der NNVBE stationär aufgenommen. Die Untersuchung erfolgt in der Regel um 8:00, aufgrund der circadianen Ausschüttung von Cortisol. Die Patienten wurden in liegender Position in die Angiographie gebracht, um den orthostatischen Einfluss zu minimieren. Es wird zum Teil ein Seitenloch in die Katheter gebohrt, um das Ansaugen des Katheters an der Venenwand während der Aspiration von Blut zu verhindern. An der Charité - Universitätsmedizin Berlin werden zusätzliche Blutproben aus der Vena cava inferior suprarenal (VCIS) sowie peripher und ostiumnah aus der linken Nierenvene (NV) entnommen. Die Entnahmereihenfolge ist untersucherabhängig.

Das Blutentnahmeprotokoll der Charité - Universitätsmedizin Berlin sieht zurzeit folgende Beschriftung vor:

1. Linke Nebennierenvene
2. Linke Nierenvene peripher
3. Linke Nierenvene ostiumnah
4. Rechte Nebennierenvene
5. Untere Vena cava inferior infrarenal
6. Obere Vena cava inferior suprarenal

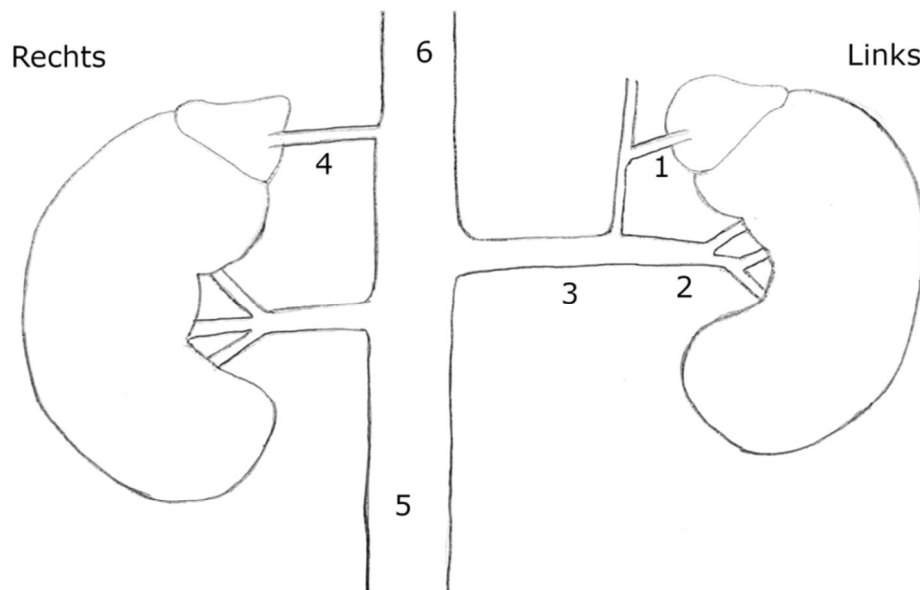


Abbildung 2: Dargestellt ist die Anatomie der NN und des venösen Gefäßsystems mit Angabe der Entnahmestellen (1 - 6).

Die einheitliche Beschriftung der Proben ist essentiell für eine sichere Zuordnung der Proben und einer standardisierten Auswertung. Einen verbindlichen Standard gibt es zurzeit nicht. In englischsprachigen Veröffentlichungen gibt es keine einheitlichen Bezeichnungen für die Proben Nummer 2,3, und 6, da diese nicht standardmäßig entnommen werden.

<b>Nummer</b>	<b>Internationale Bezeichnung</b>	<b>Abkürzungen in dieser Arbeit</b>	<b>Parameter- Bezeichnung</b>
1	<i>Left adrenal vein (LAV)</i>	NNV links	NNV links Parameter
2		NV peripher	NV peripher Parameter
3		NV ostiumnah	NV ostiumnah Parameter
4	<i>Right adrenal vein (RAV)</i>	NNV rechts	NNV rechts Parameter
5	<i>Inferior vena Cava (IVC)</i>	VCIS	VCII Parameter
6		VCII	VCIS Parameter

Tabelle 1: Dargestellt sind die Proben Bezeichnungen. Es wurde der untersuchte Parameter und die Einheit hinzugefügt.

In dieser Arbeit werden im Text die Abkürzungen der deutschen Bezeichnungen verwendet. Für die Auswertung der Ergebnisse wurde die Proben-Nummerierung nach dem Standard der Charité - Universitätsmedizin Berlin genutzt. Die Parameter werden in der Ergebnisdarstellung mit der Nummer und dem bestimmten Parameter bezeichnet.

### 3.4. Statistische Methoden

Es wurde mittels Shapiro-Wilk-Test und Kolmogorov-Smirnov-Test zunächst geprüft, ob die Parameter normalverteilt sind. Der Shapiro-Wilk-Test wurde 1965 von Samuel Shapiro und Martin Wilk eingeführt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde nach Andrei Nikolajewitsch Kolmogorov und Nikolai Wassiljewitsch Smirnov benannt. Für beide Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5% vorausgesetzt.

Der Student's t-Test wurde 1908 von William Sealy Gosset unter Verwendung seines Pseudonyms „Student“ eingeführt. Der t-Test dient der Prüfung von Mittelwertunterschieden. Bedingung für die Anwendung dieses Tests ist eine

Normalverteilung der Daten. In dieser Arbeit werden Zweistichproben-t-Tests genutzt. In dieser Arbeit wurden ausschließlich t-Tests für unverbundene Stichproben genutzt. Für die t-Tests wurde ein Fehler erster Art von maximal 5 % als statistisch signifikant interpretiert.

Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, auch als Mann-Whitney-U-Test bezeichnet, fasst zwei nichtparametrische statistische Tests zusammen. Diese werden verwendet, um eine Rangfolge bei nicht-normalverteilten Daten zu ermitteln. Entwickelt wurden die Tests von Henry Mann und Donald Whitney 1947 sowie Frank Wilcoxon 1945. Der Wilcoxon-Rangsummentest wird für unabhängige Stichproben verwendet, bei abhängigen Stichproben wird der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test genutzt. In dieser Arbeit wird ausschließlich der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Es wurde ein Signifikanzniveau von < 5 % als statistisch signifikant gewertet. Es wurde die asymptotische Signifikanz beurteilt (N > 30).

Es wurden Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurven zur Grenzwertoptimierung diagnostischer Schwellenwerte genutzt. ROC-Kurven bilden die Sensitivität und Spezifität von Parametern ab. Die Fläche unter der Kurve stellt ein Qualitätsmaß dar. Die berechnete Fläche kann zwischen 0 % und 100 % betragen. Bei einer Fläche von 50 % ist die Kurve eine Diagonale. Je weiter sich die Kurve einer Diagonalen annähert, desto wahrscheinlicher handelt es sich bei dem Ergebnis um einen Zufallsprozess. Anhand dieser Ergebnisse wurden die Aussagekraft der Quotienten und der potentielle Mehrwert der zusätzlichen Blutentnahmen bewertet.

### **3.5. Standard Quotienten**

Für die Auswertung der NNVBE werden der Selektivitätsindex (SI), der Aldosteron-Cortisol-Quotient (ACQ), der Lateralisationsindex (LI) und der kontralaterale Suppressionsindex (CSI) standardmäßig verwendet. Als erstes erfolgt die Bestimmung des SI. Der SI dient der Beurteilung, ob die Intubation der NNV erfolgreich war. Der Quotient errechnet sich wie folgt:

$$SI = \frac{\text{Cortisol NNV in nmol/l}}{\text{Cortisol VCII in nmol /l}}$$

Der SI wird für beide Seiten berechnet. Für die Bestimmung der peripheren Cortisol- und Aldosteronkonzentrationen wird eine Blutprobe aus der VCII verwendet. Ist der  $SI \geq 2,0$  ohne ACTH-Stimulation, gilt die NNV als selektiv intubiert [18, 31, 35, 38, 41]. Sollte eine selektive Intubation der NNV erfolgt sein, kann eine weitere Auswertung der Proben erfolgen.

Der ACQ wird für die Berechnung des LI und des CSI benötigt. Um den ACQ zu berechnen, werden zunächst seitengetreunt die Aldosteronkonzentrationen in ein Verhältnis zu den Cortisolkonzentrationen des gleichen Stromgebietes gesetzt.

$$ACQ = \frac{\text{Aldosteron NNV}}{\text{Cortisol NNV}}$$

So kann möglicherweise anlagebedingten Unterschieden in der Größe des funktionellen Drüsenparenchyms Rechnung getragen werden. Des Weiteren wird der Effekt einer möglichen Verdünnung des Blutes der linken NNV durch Zuflüsse aus der V. phrenica korrigiert [8].

Der LI dient der Seitenbestimmung einer etwaigen Hormonüberproduktion. Voraussetzung für die Anwendung des LI, ist die selektive Intubation beider NNV ( $SI \geq 2,0$ ) [41]. Der LI entsteht aus dem Verhältnis der ACQ der NNV und wird für beide NNV berechnet:

$$LI \text{ links} = \frac{ACQ \text{ NNV links}}{ACQ \text{ NNV rechts}} \quad LI \text{ rechts} = \frac{ACQ \text{ NNV rechts}}{ACQ \text{ NNV links}}$$

Ist der LI beidseitig  $< 3,0$  wird von einer beidseitigen Überproduktion ausgegangen. Ist das Ergebnis einer der beiden Quotienten  $\geq 3,0$  [18, 40], ist in Kombination mit einer kontralateralen Suppression eine einseitige Hormonüberproduktion im Sinne eines APA dieser Seite wahrscheinlich. Um eine einseitige Suppression festzustellen wird der CSI berechnet. Für die Berechnung des CSI wird der ACQ der nicht-dominanten NNV benötigt. Liegt ein  $LI \geq 3,0$  bei einer der beiden NNV vor, ist dies die dominante Seite. Die nicht-dominante NNV hat einen  $LI < 3,0$ . Der CSI berechnet sich wie folgt:

$$CSI = \frac{ACQ \text{ NNV nicht-dominante Seite}}{ACQ \text{ VCII}}$$

Ist der  $CSI \leq 1,0$ , gilt diese Seite nach Standard der Klinik für Endokrinologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte sowie anderer Autoren als

supprimiert [12, 47]. Liegt keine Suppression vor, handelt es sich am ehesten um eine bilaterale Erkrankung. Der CSI kann außerdem angewendet werden, wenn nur eine NNV selektiv sondiert wurde. Ist der CSI der sondierten Seite  $\leq 1,0$  und die klinischen Symptome, sowie die Bildgebung vereinbar mit der Diagnose eines APA, kann auch bei unilateral selektiver Intubation von einem APA der Gegenseite ausgegangen werden [35]. Der CSI wird jedoch kontrovers diskutiert, da auch bei 30 % der Patienten mit IHA eine kontralaterale Suppression nachweisbar ist [12]. Da es bisher keinen einheitlichen Grenzwert für den CSI gibt [39], wurden zwei ROC-Analysen zur Bestimmung von Grenzwerten zur Differenzierung zwischen einem APA und einem IHA für unstimulierte Kohorten durchgeführt.

### 3.6. Aldosteron-Quotient

In einer 2016 veröffentlichten Studie wurde von den Autoren ein dem CSI ähnlicher Quotient bei einer unstimulierten Kohorte getestet. Dabei wurde der Quotient aus der Aldosteronkonzentration der nicht-dominanten NNV ins Verhältnis zur Aldosteronkonzentration der VCII gesetzt, um einen Rückschluss auf eine kontralaterale Suppression zu ziehen [39]. Der Quotient wird in dieser Arbeit als Aldosteron-Quotient bezeichnet.

$$\text{Aldosteron-Quotient: } \frac{\text{NNV nicht-dominante Seite Aldosteron}}{\text{VCII Aldosteron}}$$

Die Autoren haben für die Diagnose eines APA einen Grenzwert von  $< 1,5$  festgelegt [39]. Dieser Quotient wurde auf unsere Studienpopulation angewandt, um eine mögliche Suppression einer NN anhand der Aldosteronkonzentrationen unabhängig von den Cortisolkonzentration beurteilen zu können.



### 3.7. Left Adrenal Vein/Inferior Vena Cava-Quotient

Anderen Autoren haben bereits bei ACTH-Stimulierten Kohorten versucht einseitig selektive NNVBE zu nutzen, um rechnerisch auf eine mögliche Lateralisation zu schließen [43]. Der Quotient wird von den Autoren als Left Adrenal Vein (LAV)/Inferior Vena Cava (IVC) bezeichnet [43]. Dazu wurde der ACQ der linken NNV in Verhältnis zum ACQ der VCII gesetzt [43]:

$$\text{LAV/IVC} = \frac{\text{LAV ACQ}}{\text{IVC ACQ}}$$

Als Grenzwert für die Diagnose eines APA links wurden Werte  $> 5,5$  festgesetzt, bei Werten  $< 0,5$  wurde ein APA rechts diagnostiziert und bei Werten zwischen  $5,5$  und  $0,5$  ein IHA [43]. Diese Werte sind jedoch nur für ACTH-Stimulierte Studienpopulationen untersucht. Mittels des LAV/IVC-Quotienten konnte bei der Hälfte der Patienten mit fehlenden Werten für die rechte NNV ein APA festgestellt werden [43]. Weitere Autoren haben den von Pasternak et alii (et al.) genutzten Quotienten für die linke und zusätzlich für die rechte NNV auf andere ACTH-Stimulierte Studienpopulationen angewandt [48]. Diese Studie zeigte, dass bei Verwendung des Quotienten von Pasternak et al. zur Bestimmung einer kontralateralen Aldosteronüberproduktion keine falschen Adrenalektomien durchgeführt worden wären, jedoch wäre in 19 % der Fälle eine unilaterale Hormonüberproduktion nicht festgestellt worden. Bei der Verwendung des Quotienten zur Bestimmung einer ipsilateralen Erkrankung lag die Rate an falschen Adrenalektomien bei 18 % und die Rate an nicht detektierten unilateralen Erkrankungen bei 55 % [48]. Die Rate an falschen Adrenalektomien würde aufgrund einer Diagnosestellung eines APA bei Vorliegen eines IHA resultieren [48]. Der LAV/IVC-Quotient wurde auf unsere Studienpopulation angewendet, um einen Grenzwert für NNVBE ohne vorherige ACTH-Stimulation zu ermitteln.

### 3.8. Zusätzliche Lokalisationen sowie derivierte Indices

Anhand der zusätzlichen Blutentnahmen der linken NV und der VCIS wurde geprüft, ob Konzentrationsgradienten nachweisbar sind. Es wurden jeweils der ACQ und die Aldosteronkonzentration betrachtet, um die Aldosteronkonzentrationen unabhängig von den Cortisolkonzentrationen beurteilen zu können. Basierend auf der Annahme einer frustrierten Intubation der linken NNV wurde geprüft, ob innerhalb der NV linksseitig ein Konzentrationsgradient besteht, welcher eine Differenzierung zwischen einem APA rechts und einem IHA ermöglicht. Es wurden folgende Quotienten geprüft:

- $\frac{NV\ ostiumnah\ ACQ}{NV\ peripher\ ACQ}$
- $\frac{NV\ ostiumnah\ Aldosteron}{NV\ peripher\ Aldosteron}$

Anhand der Labordaten wurde geprüft, ob zwischen der VCII und der VCIS ein Konzentrationsgradient besteht, um rechnerisch zwischen einem APA links und einem IHA bei frustrierter Intubation der rechten NNV zu differenzieren. Es wurden folgende Quotienten geprüft:

- $\frac{VCIS\ ACQ}{VCII\ ACQ}$
- $\frac{VCIS\ Aldosteron}{VCII\ Aldosteron}$

Es wurden folgende Hypothesen unter der Annahme einer unilateral selektiven Intubation der linken NNV ohne Nachweis einer Suppression dieser Seite geprüft:

- Es kann zwischen einem APA links und einem IHA anhand des ACQ der linken NNV differenziert werden.
- Es kann zwischen einem APA links und einem IHA anhand der Aldosteronkonzentration der linken NNV differenziert werden.

Bei Annahme einer unilateral selektiven Intubation der rechten NNV ohne Nachweis einer Suppression dieser Seite wurden folgende Quotienten geprüft:

- $\frac{NV\ links\ ostiumnah\ ACQ}{VCII\ ACQ}$
- $\frac{NV\ links\ ostiumnah\ Aldosteron}{VCII\ Aldosteron}$

### **3.9. Behandlungsprotokoll**

Um die interdisziplinäre Zusammenarbeit zu verbessern, mögliche Fehlerquellen auszuschließen und alle beteiligten Fachabteilungen zu informieren, wurde ein Behandlungsprotokoll für den diagnostischen Ablauf bei Verdacht auf PHA erstellt. Dieses wird in Zukunft der Akte des Patienten/der Patientin beigelegt, welche der Patient/die Patientin zu allen Untersuchungen mitnimmt und in die jeweils betreffende Fachabteilung alle notwendigen Informationen einträgt. Sind alle Informationen aus einer Abteilung vorhanden und schlüssig, wird der Patient/die Patientin für die weitere Diagnostik an die nächste Abteilung verwiesen. Durch das Behandlungsprotokoll wird verhindert, dass Patienten mit unvollständiger oder nicht schlüssiger Vordiagnostik und/oder unter unzulässiger Medikation einer invasiven Diagnostik unterzogen werden. Das Behandlungsprotokoll dient ebenfalls der Verbesserung der interdisziplinären Zusammenarbeit und gibt den beteiligten Fachabteilungen die Möglichkeit den diagnostischen Ablauf zu bewerten und anzupassen.

### **4. Ergebnisse**

Für die Auswertung der Ergebnisse wurden die unter 3.3.1. genannten Abkürzungen verwendet. Die Ergebnisse werden in der Form Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) (Minimum (Min.) - Maximum (Max.)/keine Daten) bei Vorliegen einer Normalverteilung dargestellt. Bei Parametern die keine Normalverteilung aufweisen, werden die Daten in der Form Median/Interquartilsabstand (IQR) (Minimum (Min.) - Maximum (Max.)/keine Daten) dargestellt.

#### 4.1. Auswertung Studienpopulation

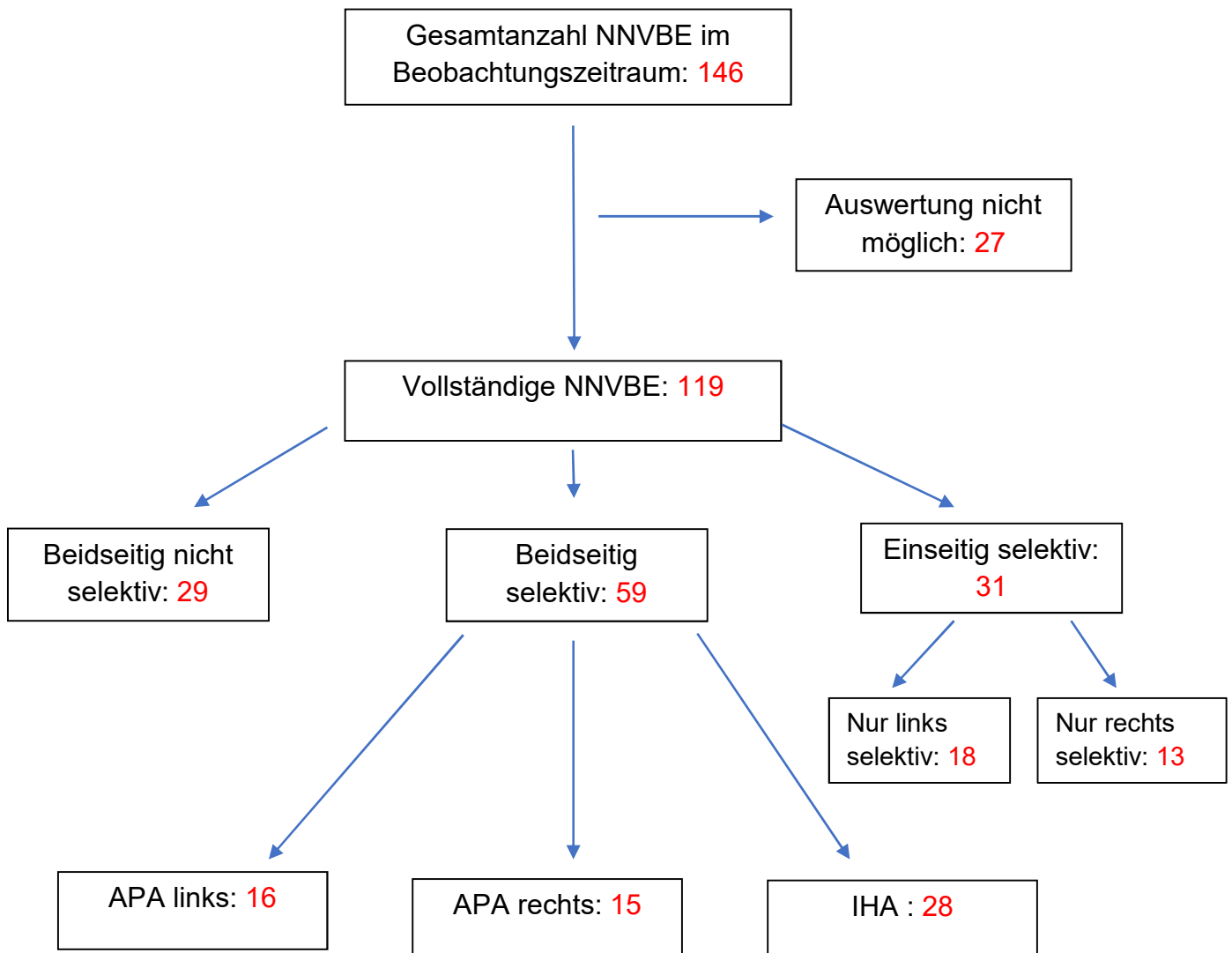


Abbildung 3: Abgebildet ist ein Fluss-Diagramm zur Darstellung der Studienpopulation.

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien zeigten 49,6 % Interventionen eine beidseitige Selektivität, 15,1 % Interventionen eine unilateral linksseitige Selektivität, 10,9 % Interventionen eine unilateral rechtsseitige Selektivität und 24,4 % Interventionen verliefen beidseits frustan. Die Auswertung der beidseits selektiven Interventionen und histopathologischen Befunde ergab bei 52,5 % der Fälle ein APA, in 47,5 % der Fälle einen IHA.

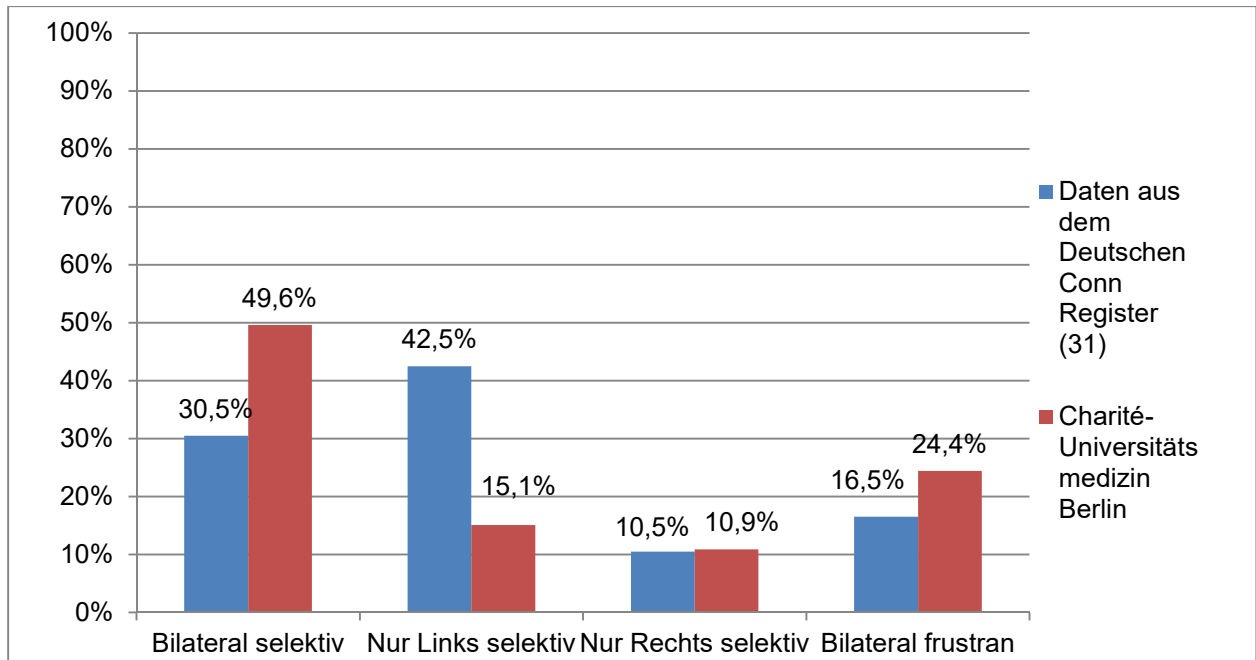


Abbildung 4: Dargestellt sind die Selektivitätsraten der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Vergleich zu anderen Zentren (Auswertung der Daten aus dem Deutschen Conn-Register [31]).

Die Untersuchungen wurden an verschiedenen Standorten der Charité - Universitätsmedizin Berlin von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt. 75,6 % aller eingeschlossenen Untersuchungen wurden von einem Untersucher mit langjähriger Erfahrung durchgeführt. In der Gruppe der beidseits selektiven Interventionen wurden 74,6 % von demselben Untersucher durchgeführt. Abbildung 4 stellt die Selektivitätsrate der Charité - Universitätsmedizin im Vergleich zu anderen Zentren nach Auswertung der Daten des Deutschen Conn Registers dar [31].

	<b>APA links (N = 16)</b>	<b>APA rechts (N = 15)</b>	<b>IHA (N = 28)</b>	<b>Gesamt (N = 59)</b>	<b>p-Wert APA gesamt/IHA</b>
<b>Alter in Jahren</b>	53,74 ± 10,42 (29,77 - 71,32)	47,33 ± 10,56 (25,26 - 66,48)	50,36 ± 11,57 (19,31 - 72,06)	50,51 ± 11,08 (19,31 - 72,06)	0,92
<b>Geschlecht (weiblich/ männlich)</b>	7/9	11/4	8/20	26/33	0,02

Tabelle 2: Dargestellt ist die Demographische Auswertung (Mittelwert ± SD (Min. - Max.)) und der p-Wert. Die Geschlechterverteilung ist mit absoluten Werten dargestellt.

In die Gruppe der beidseits selektiven Interventionen wurden 44,1 % weibliche Patientinnen und 55,9 % männliche Patienten eingeschlossen. In der Gruppe der Patienten mit IHA waren 71,4 % männliche Patienten und 28,6 % weibliche Patientinnen. Bei den Patienten mit APA zeigte sich ein geringerer Anteil an männlichen Patienten mit einer Verteilung von 41,9 % zu 58,1 % weiblicher Patientinnen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen Patienten mit APA im Vergleich zu IHA. Das durchschnittliche Alter lag zum Zeitpunkt der NNVBE bei 50,51 ± 11,08 Jahre (19,31 - 72,06 Jahre). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Altersmittelwert im Vergleich der Gruppen APA zu IHA.

Parameter	APA links N = 16	APA rechts N = 15	IHA N = 28	Gesamt N = 59	p-Wert APA gesamt/IHA
<b>Kalium- konzentration in mmol</b>	3,23 ± 0,48 (2,7 - 4,0/1)	3,24 ± 0,58 (2,6 - 4,2/2)	3,43 ± 0,62 (1,5 - 4,4/1)	3,33 ± 0,58 (1,5 - 4,4/4)	0,22

Tabelle 3: Dargestellt ist die Auswertung der Kaliumkonzentration (Mittelwert ± SD (Min. - Max./fehlende Daten)).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Kaliumkonzentration zwischen den verschiedenen Gruppen.

Parameter	APA links N = 16	APA rechts N = 15	IHA N = 28	Gesamt N = 59	Signifikanz APA gesamt/IHA
<b>Tägliche Kalium- substitution in mmol</b>	8/100 (0 - 240/2)	40/80 (0 - 80/2)	0/40 (0 - 120/1)	0/48 (0 - 240/5)	0,049

Tabelle 4: Dargestellt ist die Auswertung der täglichen Kaliumsubstitution (Median/IQR, (Min. - Max./fehlende Daten)) und die asymptotische Signifikanz.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der täglich substituierten Kaliummenge zwischen den Gruppen APA und IHA.

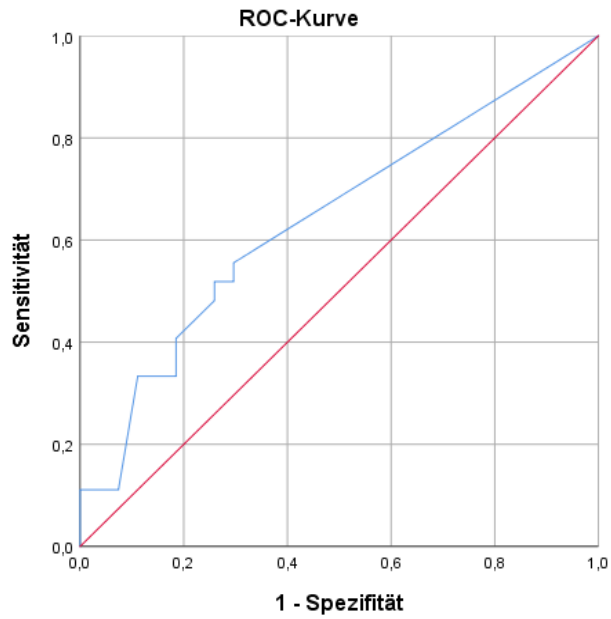


Abbildung 5: Abgebildet ist die ROC-Analyse der täglichen Kaliumsubstitution in mmol/Tag zur Unterscheidung zwischen APA (gesamt) und IHA. Die Fläche unter der Kurve beträgt 64,1 % (95 % KI: 49,2 - 78,9 %). Die Bindungen entstehen durch gleiche Werte in beiden Gruppen.



<b>Raumforderung in der Schnitt- bildgebung</b>	<b>APA links N = 16</b>	<b>APA rechts N = 15</b>	<b>IHA N = 28</b>	<b>Gesamt N = 59</b>
<b>Links</b>	9	1	15	25
<b>Rechts</b>	3	7	3	13
<b>Beidseits</b>	0	0	1	1
<b>Keine</b>	2	5	6	13
<b>Keine Daten</b>	2	2	3	7

Tabelle 5: Dargestellt ist die Auswertung der Schnittbildgebung. Die Ergebnisse der Schnittbildgebungen sind mit absoluten Werten dargestellt.

Die Auswertung der vorliegenden Daten der Schnittbildgebungen zeigte, dass die Diagnose APA links in 64,3 % der Fälle richtig gestellt worden wäre und in 21,4 % der Fälle die Fehldiagnose APA rechts mit der Indikation zur Adrenalektomie gestellt worden wäre. Bei 14,3 % der Fälle zeigte sich keine Raumforderung in der Schnittbildgebung. In 2 Fällen lagen keine Daten vor, diese Patienten wurden von dieser Auswertung ausgeschlossen. In der Gruppe der Patienten mit APA rechts wäre in 53,8 % der Fälle die richtige Diagnose gestellt worden und in 7,7 % der Fälle die Fehldiagnose APA links mit Indikation zur Adrenalektomie. Bei 38,5 % der Patienten wäre bildmorphologisch keine Diagnosestellung möglich gewesen. In 2 Fällen lagen keine Daten zur Schnittbildgebung vor. In der Gruppe der Patienten mit IHA zeigte sich bei 72 % der Patienten eine unilaterale Raumforderung und bei 4 % der Fälle bilaterale Raumforderungen. Bei 24 % der Patienten war die Schnittbildgebung unauffällig und in 3 Fällen lagen keine Daten vor.

<b>Parameter</b>	<b>APA links N = 16</b>	<b>APA rechts N = 15</b>	<b>IHA N = 28</b>	<b>Gesamt N = 59</b>
<b>NNV links</b> Aldosteron	9450/19008 (753 - 25900/0)	393/811 (128 - 1926/0)	1418/9422 (203 - 23550/0)	1484/9692 (128 - 25900/0)
<b>NNV links</b> Cortisol	1948/4219 (543 - 24700/0)	1004/1042 (342 - 13440/0)	3349/8012 (413 - 27520/0)	1850/5579 (342 - 27520/0)
<b>NNV links ACQ</b>	2,58/8,29 (0,11 - 16,29/0)	0,25/0,55 (0,12 - 2,32/0)	0,65/1,94 (0,08 - 21,07/0)	0,79 (0,08 - 21,07/0)
<b>NV peripher</b> Aldosteron	142/178 (64 - 422/2)	186/242 (37 - 565/1)	170/170 (27-430/0)	169/174 (27 - 565/3)
<b>NV peripher</b> Cortisol	308/244 (161 - 704/2)	225/297 (101 - 532/1)	344/220 (121-756/0)	309/245 (101 - 756/3)
<b>NV peripher</b> ACQ	0,46/0,53 (0,15 - 2,63/2)	0,93/1,08 (0,16 - 3,77/1)	0,45/0,48 (0,05 - 1,77/0)	0,51/0,68 (0,05 - 3,77/3)
<b>NV ostiumnah</b> Aldosteron	268/177 (58 - 410/2)	133/208 (37 - 607/1)	206/275 (29 - 3845/0)	228/221 (29 - 3845/3)
<b>NV ostiumnah</b> Cortisol	327/242 (160 - 996/2)	229/189 (100 - 389/1)	354/330 (124 - 2042/0)	306/223 (100 - 2042/3)
<b>NV ostiumnah</b> ACQ	0,57 (0,14 - 2,57/2)	0,80/1,14 (0,20 - 3,05/1)	0,38/0,61 (0,07 - 3,53/0)	0,55/0,66 (0,07 - 3,53/3)
<b>NNV rechts</b> Aldosteron	413/367 (144 - 1131/0)	8868/13318 (1070 - 32541/0)	1808/3537 (187 - 45010/0)	1344/5412 (144 - 45010/0)

<b>Parameter</b>	<b>APA links N = 16</b>	<b>APA rechts N = 15</b>	<b>IHA N = 28</b>	<b>Gesamt N = 59</b>
<b>NNV rechts</b>	1618/1845	1221/2656	3305/12709	1779/5384
Cortisol	(572 - 35000/0)	(446 - 8276/0)	(497 - 50811/0)	(446 - 50811/0)
<b>NNV rechts</b>	0,24/0,17	4,05/5,55	0,50/1,27	0,57/1,87
ACQ	(0,03 - 0,63/0)	(0,57 - 25,20/0)	(0,03 - 5,63/0)	(0,03 - 25,20/0)
<b>VCII Aldosteron</b>	147/148	179/226	146/201	153/156
	(75 - 496/0)	(37 - 673/0)	(40 - 800/0)	(37 - 800/0)
<b>VCII Cortisol</b>	305/211	273/215	327/203	344/ 218
	(193 - 557/0)	(135 - 497/0)	(143 - 726/0)	(135 - 726/0)
<b>VCII ACQ</b>	0,49/0,31	0,93/0,88	0,43/0,48	0,51/0,60
	(0,16 - 2,42/0)	(0,11 - 2,78/0)	(0,07 - 1,48/0)	(0,07 - 2,78/0)
<b>VCIS Aldosteron</b>	250/192	212/339	2237/293	229/239
	(105 - 537/1)	(37 - 3853/0)	(38 - 1166/0)	(37 - 3853/1)
<b>VCIS Cortisol</b>	375/277	262/265	436/430	364/326
	(204 - 968/1)	(138 - 1131/0)	(126 - 7832/1)	(126 - 7832/2)
<b>VCIS ACQ</b>	0,72/0,85	1,05/1,40	0,41/0,57	0,56/0,80
	(0,15 - 2,55/1)	(0,12 - 6,20/0)	(0,06 - 1,57/1)	(0,06 - 6,20/2)

Tabelle 6: Dargestellt sind die Ergebnisse der NNVBE (Median/IQR, (Min. - Max./fehlende Daten)). Die Aldosteronkonzentration ist in ng/l angegeben, die Cortisolkonzentration in nmol/l.

## 4.2. Auswertung kontralateraler Suppressionsindex

	APA links N = 16	APA rechts N = 15	IHA N = 28	Signifikanz
<b>NNV links CSI</b>	-	0,41/0,45 (0,18 - 6,71)	1,77/4,2 (0,06 - 16,97)	< 0,01
<b>NNV rechts CSI</b>	0,40/0,46 (0,10 - 0,98)	-	1,94/2,35 (0,02 - 8,50)	< 0,01

Tabelle 7: Dargestellt sind die Ergebnisse des CSI beider NNV (Median/IQR, (Min. - Max.) und die asymptotische Signifikanz.

In der Studienpopulation zeigte sich bei allen Patienten mit einem APA links eine kontralaterale Suppression bei einem CSI Grenzwert  $< 1,0$  und 86,7 % in der Gruppe APA rechts. In der Gruppe der Patienten mit IHA zeigte sich bei 21,4 % der Fälle eine einseitige und in 32,1 % der Fälle eine beidseitige Suppression. Der Wilcoxon-Rangsummentest für unverbundene Stichproben bestätigte die Hypothese, dass ein signifikanter Unterschied zwischen dem CSI der rechten NNV zwischen den Gruppen APA links und IHA besteht. Auch für den linksseitigen CSI bestätigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

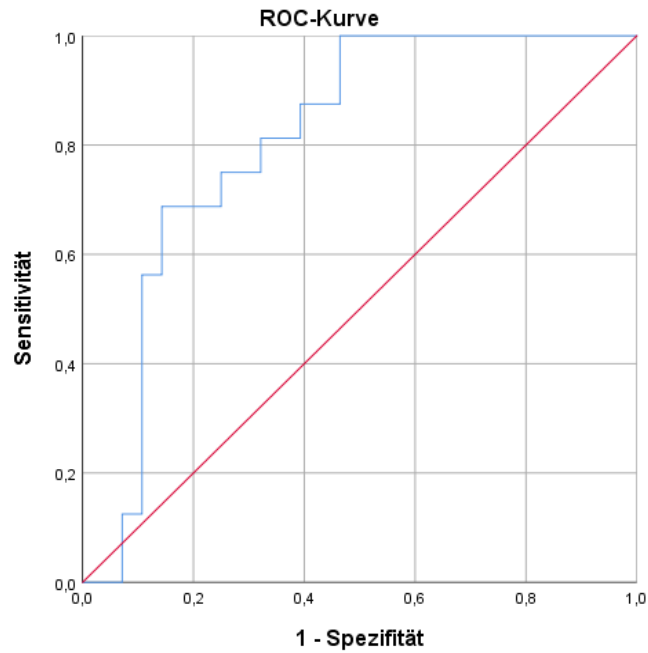


Abbildung 6: Abgebildet ist die ROC-Analyse des rechtsseitigen CSI zur Unterscheidung der Gruppen APA links und IHA. Die Fläche unter der Kurve beträgt 80,8 % (95 % KI: 67,8 - 93,8 %).

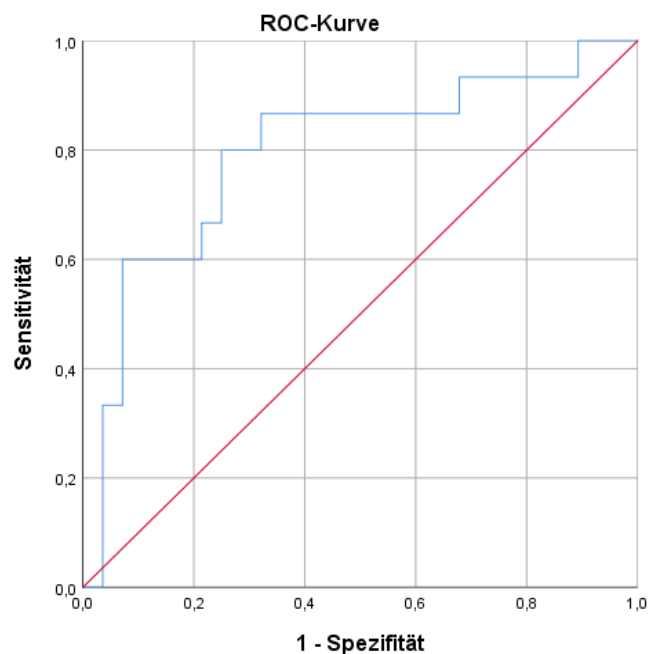


Abbildung 7: Abgebildet ist die ROC-Analyse des linksseitigen CSI zur Unterscheidung der Gruppen APA rechts und IHA. Die Fläche unter der Kurve beträgt 79,5 % (95 % KI: 64,4 - 94,6 %).

### 4.3. Auswertung Aldosteron-Quotient

Parameter	APA links N = 16	APA rechts N = 15	IHA N = 28	Signifikanz
<b>NNV links</b>				
Aldosteron/ <b>VCII</b> Aldosteron	-	1,64/6,28 (0,88 – 17,79)	13,29/42,99 (1,65 – 234,02)	< 0,01
<b>NNV rechts</b>				
Aldosteron/ <b>VCII</b> Aldosteron	2,61/3,13 (0,94 – 9,65)	-	14,52/42,16 (1,51 - 221,97)	< 0,01

Tabelle 8: Dargestellt sind die Ergebnisse des Aldosteron-Quotienten beider NNV (Median/IQR, (Min. - Max.) und die asymptotische Signifikanz.

Wilcoxon-Rangsummentests zeigten sowohl im Vergleich der Gruppen APA rechts und IHA als auch zwischen den Gruppen APA links und IHA signifikante Unterschiede des Aldosteron-Quotienten (Tabelle 8).

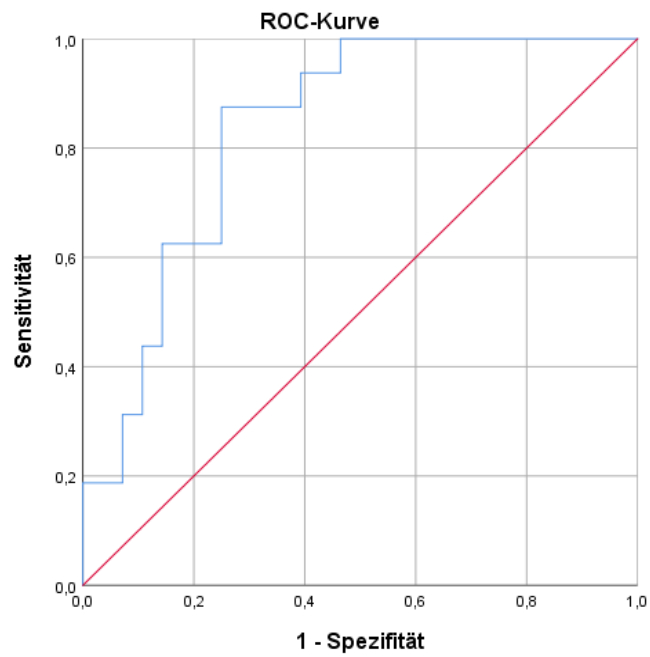


Abbildung 8: Abgebildet ist die ROC-Analyse des rechtsseitigen Aldosteron-Quotienten zur Unterscheidung der Gruppen APA links und IHA. Die Fläche unter der Kurve beträgt 83,5 % (95 % KI: 71,8 - 95,2 %).

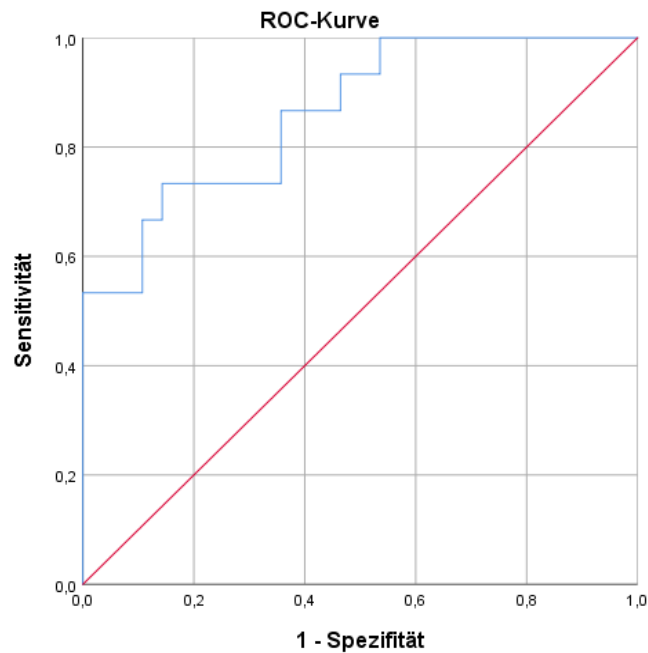


Abbildung 9: Abgebildet ist die ROC-Analyse des linksseitigen Aldosteron-Quotienten zur Unterscheidung der Gruppen APA rechts und IHA. Die Fläche unter der Kurve beträgt 86,2 % (95 % KI: 74,9 - 97,5 %).

#### 4.4. Auswertung Left Adrenal Vein/Inferior Vena Cava-Quotient

Parameter	APA links N = 16	APA rechts N = 15	IHA N = 28	Signifikanz
LAV/IVC	6,02/12,25 (0,37 - 26,08)	0,41/0,45 (0,18 - 6,71)	-	< 0,01
LAV/IVC	6,02/12,25 (0,37 - 26,08)	-	1,77/4,20 (0,06 - 16,97)	< 0,01
LAV/IVC	-	0,41/0,45 (0,18 - 6,71)	1,77/4,20 (0,06 - 16,97)	< 0,01

Tabelle 9: Dargestellt sind die Ergebnisse des LAV/IVC-Quotienten beider NNV (Median/IQR, (Min. - Max.) und die asymptotische Signifikanz.



Es zeigten sich signifikante Unterschiede des LAV/IVC-Quotienten im Vergleich der Gruppen miteinander.

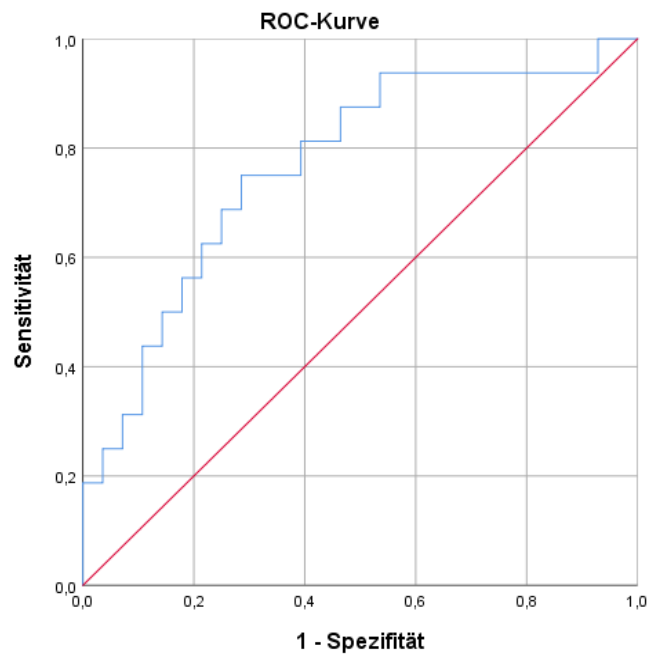


Abbildung 10: Abgebildet ist die ROC-Analyse des LAV/IVC Quotienten zur Unterscheidung der Gruppen APA links und IHA. Die Fläche unter der Kurve beträgt 76,8 % (95 % KI: 62,0 - 91,6 %).

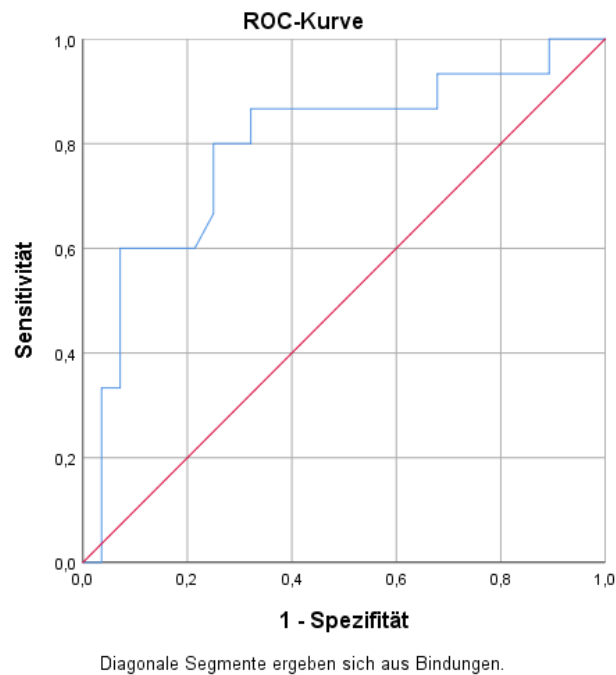


Abbildung 11: Abgebildet ist die ROC-Analyse des LAV/IVC-Quotienten zur Unterscheidung der Gruppen APA rechts und IHA. Die Fläche unter der Kurve beträgt 79,4 % (95 % KI: 64,3 - 94,5 %). Die Bindungen entstehen durch gleiche Werte in beiden Gruppen.

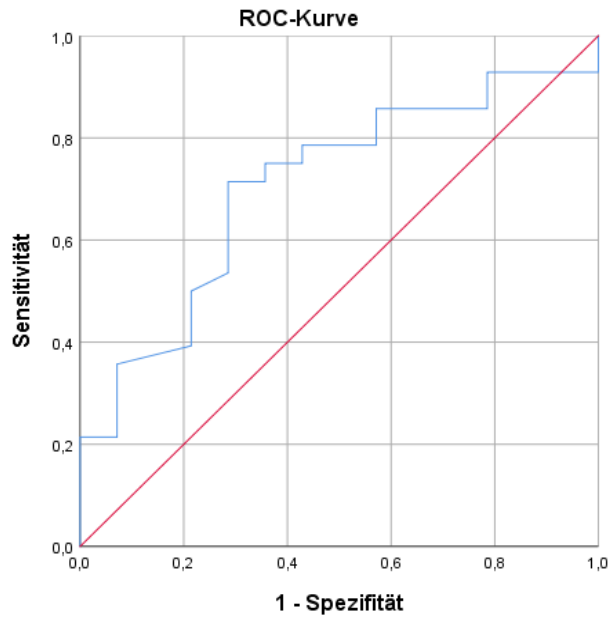
#### 4.5. Auswertung zusätzlicher Lokalisationen sowie derivierter Indices

Parameter	APA rechts N = 14	IHA N = 28	Signifikanz
<b>NV ostiumnah ACQ/NV peripher ACQ</b>	0,92/0,40 (0,58 - 1,28)	1,12/0,49 (0,33 - 4,90)	0,18
<b>NV ostiumnah Aldosteron/NV peripher Aldosteron</b>	0,85/0,47 (0,57- 1,44)	1,10/0,48 (0,51 - 11,55)	0,03

Tabelle 10: Dargestellt sind die Ergebnisse der Quotienten NV ostiumnah ACQ/NV peripher ACQ und NV ostiumnah Aldosteron/NV peripher Aldosteron für die Gruppen APA links und IHA (Median/IQR, (Min. - Max.) und die asymptotische Signifikanz. Die Aldosteronkonzentration ist in ng/l angegeben.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Quotienten NV ostiumnah ACQ/NV peripher ACQ zwischen den Gruppen APA rechts und IHA.

Der durchgeführte Wilcoxon-Rangsummentest zeigte einen signifikanten Unterschied des Quotienten NV ostiumnah Aldosteron/NV peripher Aldosteron zwischen den Gruppen APA rechts und IHA. Es wurde eine ROC-Analyse zur Ermittlung eines Grenzwertes durchgeführt.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 12: Abgebildet ist die ROC-Analyse des Quotienten NV ostiumnah Aldosteron/NV peripher Aldosteron zur Unterscheidung der Gruppen APA rechts und IHA. Die Fläche unter der Kurve beträgt für den Quotienten aus NV ostiumnah Aldosteron/VCII Aldosteron 70,5 % (95 % KI: 54,2 - 86,9 %). Die Bindungen entstehen durch gleiche Werte in beiden Gruppen.

<b>Parameter</b>	<b>APA links N = 15</b>	<b>IHA N = 27</b>	<b>p-Wert</b>
<b>VCIS ACQ/VCII ACQ</b>	1,24/0,42 (0,54 - 1,98)	1,01/0,36 (0,16 - 2,00)	0,09

Tabelle 11: Dargestellt sind die Ergebnisse des Quotienten VCIS ACQ/VCII ACQ für die Gruppen APA links und IHA (Mittelwert/SD, (Min. - Max.) und der p-Wert. Die Aldosteronkonzentration ist in ng/l angegeben.

<b>Parameter</b>	<b>APA links N = 15</b>	<b>IHA N = 28</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>VCIS Aldosteron/VCII Aldosteron</b>	1,55/0,53 (0,92 - 2,97)	1,15/0,63 (0,54 - 3,84)	0,11

Tabelle 12: Dargestellt sind die Ergebnisse des Quotienten VCIS Aldosteron/VCII Aldosteron für die Gruppen APA links und IHA (Median/IQR, (Min. - Max.) und die asymptotische Signifikanz. Die Aldosteronkonzentration ist in ng/l angegeben.

Für die Quotienten VCIS ACQ/VCII ACQ und VCIS Aldosteron/VCII Aldosteron zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen APA links und IHA.

	<b>APA links</b> <b>N = 16</b>	<b>IHA</b> <b>N = 28</b>	<b>Signifikanz</b> <b>(2-seitig)</b>
<b>NNV links ACQ</b>	2,58/8,29 (0,11 - 16,29)	0,95/1,94 (0,08 - 21,07)	0,01
<b>NNV links Aldosteron</b>	9450,00/19008,00 (752,50 - 25900,00)	1417,50/9421,90 (203 - 23550)	< 0,01

Tabelle 13: Dargestellt sind die Ergebnisse der Proben NNV links ACQ und NNV links Aldosteron für die Gruppen APA links und IHA (Median/IQR, (Min. - Max.) und die asymptotische Signifikanz. Die Aldosteronkonzentration ist in ng/l angegeben.

Die durchgeführten Wilcoxon-Rangsummentests bestätigten die Hypothesen. Es bestand ein signifikanter Unterschied der Aldosteronkonzentrationen und der ACQ der linken NNV zwischen den Gruppen APA links und IHA.

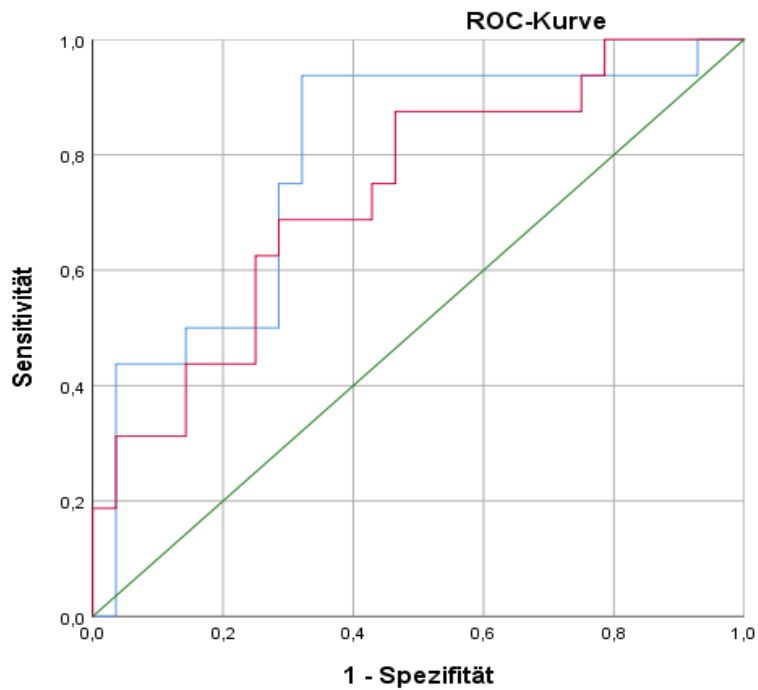


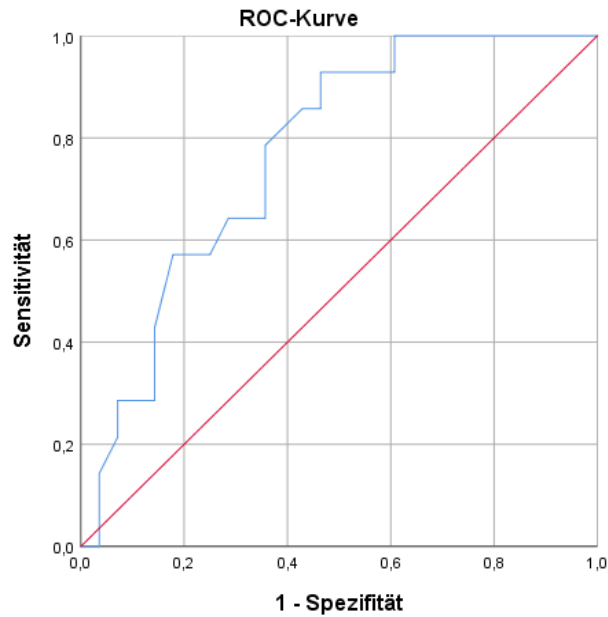
Abbildung 13: Abgebildet sind zwei ROC-Analysen zur Unterscheidung der Gruppen APA links und IHA. Die blaue Kurve stellt die Probe NNV links ACQ dar, die rote Kurve die Probe NNV links Aldosteron. Für den ACQ beträgt die Fläche unter der Kurve 78,6 % (95 % KI: 64,0 - 93,1 %). Die Fläche unter der Kurve beträgt für die Aldosteronkonzentration 73,2 % (95 % KI: 57,9 - 88,6 %).

<b>Parameter</b>	<b>APA rechts N = 14</b>	<b>IHA N = 28</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>NV ostiumnah ACQ/VCII ACQ</b>	1,07/0,40 (0,77 - 1,81)	1,10/0,40 (0,32 - 4,92)	0,68
<b>NV ostiumnah Aldosteron/VCII Aldosteron</b>	0,86/0,27 (0,47 - 1,09)	1,03/0,47 (0,29 - 10,28)	< 0,01

Tabelle 14: Dargestellt sind die Ergebnisse der Quotienten NV ostiumnah ACQ/VCII ACQ und NV ostiumnah Aldosteron/VCII Aldosteron für die Gruppen APA rechts und IHA (Median/IQR, (Min. - Max.) und die asymptotische Signifikanz. Die Aldosteronkonzentration ist in ng/l angegeben.

Der durchgeführte Wilcoxon-Rangsummentest zeigte keinen signifikanten Unterschied des Quotienten NV ostiumnah ACQ/VCII ACQ im Vergleich der Gruppen APA rechts und IHA. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen APA rechts und IHA für den Quotienten NV ostiumnah Aldosteron/VCII Aldosteron. Zur Feststellung eines möglichen Grenzwertes wurde daher eine ROC-Analyse zur Differenzierung zwischen den Gruppen APA rechts und IHA durchgeführt.





Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 14: Abgebildet ist die ROC-Analyse des Quotienten NV ostiumnah Aldosteron/VCII Aldosteron zur Unterscheidung der Gruppen APA links und IHA. Die Fläche unter der Kurve beträgt für den Quotienten aus NV ostiumnah Aldosteron/VCII Aldosteron 76,8 % (95 % KI: 62,6 - 91,0 %). Die Bindungen entstehen durch gleiche Werte in beiden Gruppen.

## 4.6 Behandlungsprotokoll

### Endokrinologie

#### Anamnese:

- Hypertonie und Hypokaliämie
- Hypertonie (>150 mmHg systolisch oder >100 mmHg diastolisch) oder therapieresistente (≥ Dreifachmedikation) Hypertonie in Kombination mit einer Nebennieren Raumforderung
- Hypertonie und Schlafapnoe
- Hypertonie vor dem 40. Lebensjahr und auffällige Familienanamnese
- Andere:

#### Suchtest:

Antihypertensive Medikation für mindestens 2 Wochen pausiert:

- Mineralkortikoid-Antagonisten
- ACE Hemmer, Kaliumsparende Diuretika
- Andere:

Plasma-Renin-Konzentration (ng/dl): , supprimiert  ja  nein

Plasma-Aldosteron-Konzentration (ng/dl): , erhöht  ja  nein

Aldosteron/Renin Quotient (>20):

**Anmerkung:** PHA bestätigt bei Aldosteron-Konzentration > 20 ng/dl und Hypokaliämie

#### Bestätigungstest:

Intravenösen Kochsalzbelastungstest: 2 L isotonische Kochsalzlösung über 4 Stunden (8:00 bis 12:00)

- Plasma-Aldosteron-Konzentration < 5 ng/dL (139 pmol/L)
- Plasma-Aldosteron-Konzentration > 10 ng/dL (277 pmol/L)

Ergebnisse vereinbar mit Primärem Hyperaldosteronismus:  ja  nein

#### Kommentar:

### Radiologie

**Schnittbildgebung:**  keine  CT  MRT

Auffälligkeiten:

**Anmerkung:** Adenom wahrscheinlich: unilateral, fettreich, Makroadenom (>1 cm), junge Patienten (<35 Jahre)

#### Nebennierenvenenblutentnahme (NNVBE):

Blutabnahme zur Cortisol- und Aldosteron-Bestimmung (min. 5 ml pro Probe)

ACTH Stimulation:  ja  nein

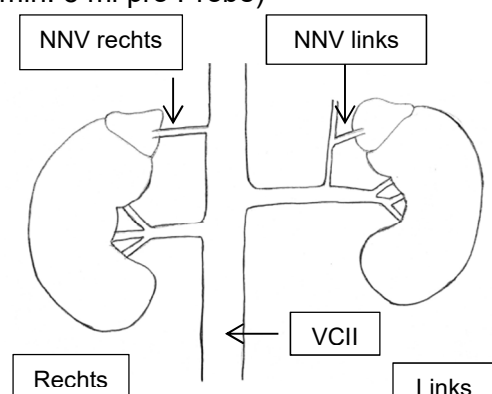
Anatomie:

Linke Nebennierenvene (**NNV links**)

Rechte Nebennierenvene (**NNV rechts**)

Vena cava inferior infrarenal (**VCII**)

Werden mehrere Proben an einer Lokalisation entnommen fortlaufend nummerieren, z.B. NNV links.1



<b>Ergebnisse</b>
-------------------

Lokalisation	Cortisol	Aldosteron	Selektivitäts- index (SI)	Aldosteron/ Cortisol Quotient (ACQ)	Lateralisations- index (LI)	Kontralateral Suppressions- index (CSI)
NNV Rechts						
VCII						
NNV Links						
VCII						
<b>Quotienten</b>						
$SI (>2) = \frac{Cortisol\ NNV}{Cortisol\ VCII} \quad ACQ = \frac{Aldosteron\ NNV}{Cortisol\ NNV} \quad LI\ links (>3) = \frac{ACQ\ NNV\ links}{ACQ\ NNV\ rechts}$ $LI\ rechts (>3) = \frac{ACQ\ NNV\ rechts}{ACQ\ NNV\ links} \quad CSI (<1) = \frac{ACQ\ nicht-dominante\ Seite}{ACQ\ VCII}$						

**NNVBE erfolgreich:**  ja     nein

**Lateralisation:**

- Keine / bilateral
- Rechts
- Links

**Kommentar:**

<b>Chirurgie / Pathologie</b>
-------------------------------

**Operative Entfernung:**

- ja     nein

**Histopathologie:**

- Adenom
- Hyperplasie
- Karzinom
- Andere

**Zusätzliche  
Untersuchungen:**

**Kommentar:**

Abbildung 15: Abgebildet ist das Behandlungsprotokoll für einen standardisierten Ablauf.

Im Rahmen dieser Studie wurde der gesamte diagnostische Ablauf bei Verdacht auf eine sekundäre Hypertonie Ursache aufgearbeitet. Hierbei zeigte sich, dass für die Durchführung der NNVBE zurzeit kein einheitlicher Standard, weder innerhalb der Charité - Universitätsmedizin Berlin noch international, besteht [12, 47]. In der Durchführung und den Bedingungen unter denen die Such- sowie Bestätigungstests durchgeführt wurden, zeigten sich starke Unterschiede zwischen den Studienpatienten. Viele Suchtests erfolgten in ambulanten Praxen, die Ergebnisse sind zum Teil nicht im Klinik-Informationssystem dokumentiert.

Ein weiteres Problem, welches durch das Behandlungsprotokoll verhindert werden soll, stellt die uneinheitliche Beschriftung der Proben dar. Es fanden sich in den Auswertungen unterschiedliche Nummerierungen sowie Abkürzungen für die einzelnen Proben. Um eine Verwechslung der Proben zu verhindern, soll ein einheitlicher Standard zur Beschriftung sowie ein Zeitstempel für jede Probe eingeführt werden. Der Zeitstempel ermöglicht einerseits eine Zuordnung der Proben im Falle einer Fehlbeschriftung [44], andererseits lässt sich die Zeitspanne zwischen den Blutentnahmen und damit ein möglicher Einfluss durch Stress abschätzen. Werden an einer Entnahmestelle mehrere Proben entnommen, sollten die Proben fortlaufend nummeriert werden. Um die Zeit zwischen den Blutentnahmen und damit den Einfluss der Stressreaktion zu reduzieren, erscheint es sinnvoll mit der rechten NNV zu beginnen. Dies wurde ebenfalls von anderen Autoren empfohlen [44].

Die Beschriftung der Proben nach folgendem Schema erscheint sinnvoll:

- NNV rechts  
NNV rechts.1 (bei zusätzlichen Proben fortlaufend)
- NNV links  
NNV links.1 (bei zusätzlichen Proben fortlaufend)
- VCII

Eine lückenlose Dokumentation aller diagnostischen Schritte ist für die korrekte Diagnosestellung unbedingt erforderlich. Aufgrund der Beteiligung mehrerer Fachdisziplinen und der Zusammenarbeit im ambulanten und stationären Bereich entstand das Behandlungsprotokoll (siehe Abbildung 15). Es dient sowohl der eindeutigen Indikationsstellung für eine NNVBE, als auch der Zusammenfassung und Auswertung aller Ergebnisse und informiert im Falle einer Wiederholung eines diagnostischen Schrittes über mögliche Probleme und die vorherigen Ergebnisse.

## 5. Diskussion

### 5.1. Analyse Studienpopulation

Der Anteil an weiblichen Patientinnen war in unserer Studienpopulation mit 44,1 % im Vergleich zu anderen Studien höher, bei denen der Anteil an weiblichen Patientinnen 38,7 % [43] und 33,3 % [48] betrug. Dies könnte darauf hindeuten, dass bei Patientinnen die Dunkelziffer für einen PHA höher liegt als bei Patienten. Das durchschnittliche Alter lag bei  $50,51 \pm 11,08$  Jahre (19,31 - 72,06) und zeigte keine statistischen relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Sowohl das durchschnittliche Alter als auch die Standardabweichung zeigten sich ähnlich im Vergleich zu Studienkohorten anderer Autoren bei denen das durchschnittliche Alter bei  $53 (\pm 11)$  Jahren [48] und  $54 (\pm 8)$  Jahren [15] lag.

Die Auswertung der Schnittbildgebungen zeigte, dass bildgebende Verfahren allein für unsere Studienkohorte keine sichere Diagnosestellung gewährleisten konnten. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Autoren [12]. Die Ergebnisse der Schnittbildgebungen zeigten sich in 47,4 % aller Fälle mit dem Ergebnis der NNVBE und dem histopathologischen Ergebnis konkordant. In der Gruppe der Patienten mit IHA wäre in 72 % der Fälle eine bilaterale Erkrankung fehlerhaft als APA gewertet worden und hätte somit zu einer Adrenaektomie geführt. Bei Vorhandensein einer Adenomverdächtigen Läsion kann dies in Zusammenschau mit anderen Untersuchungsergebnissen einen Hinweis auf ein APA sein. Die bildgebende Diagnostik ist zudem hilfreich für die Planung der NNVBE.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Kaliumkonzentration im Vergleich der Gruppen unserer Studienkohorte. Es zeigten sich signifikante Unterschiede der täglich substituierten Kaliummenge zwischen Patienten mit einem APA und Patienten mit einem IHA. Das theoretische Optimum aus Sensitivität und Spezifität zeigte sich in der ROC-Analyse bei einem Grenzwert von 13,00 mmol/Tag. Bei Werten  $\geq 13,00$  mmol/Tag würde die Diagnose APA gestellt werden. Die Sensitivität beträgt an diesem Punkt 51,9 %, die Spezifität 74,1 %. Die Fläche unter der Kurve beträgt 64,1 %. Aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität kann dieser Parameter keine ausreichende Diagnosesicherheit gewährleisten. Sowohl die Kaliumkonzentration als auch die täglich substituierte Kaliummenge konnten die Diagnosesicherheit in unserer Kohorte nicht verbessern.

Die Auswertung der Selektivitätsraten bei Anwendung eines SI von  $\geq 2$  zeigte für die an der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführten NNVBE prozentual eine höhere beidseitige Selektivitätsrate als der Durchschnitt der Zentren, die in die Auswertung des Deutschen Conn Registers miteinbezogen wurden [31]. Der Anteil an beidseits frustranen Interventionen war mit 7,9 % in unserer Studienpopulation jedoch höher. Die Rate an unilateral rechts selektiven Interventionen wich gering von der Vergleichskohorte ab. Der Anteil an unilateral links selektiven Interventionen zeigte sich in der Auswertung des Deutschen Conn Registers prozentual höher. Die Ergebnisse der NNVBE und der histopathologischen Befunde ergaben bei 52,5 % der Patienten und Patientinnen die Diagnose eines APA, bei 47,5 % die Diagnose eines IHA. Es finden sich unterschiedliche Verteilungen von APA zu IHA im Vergleich verschiedener Studienkohorten. In einigen Studienkohorten wurde das Verhältnis einer unilateralen zu einer bilateralen Erkrankung mit 40 : 60 % [9] bzw. 1/3 : 2/3 [13] beschrieben. Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse im Vergleich zu unserer Studienpopulation mit einer Verteilung von APA zu IHA von 2 : 1 [43] und 59 % zu 41 % [48].

## **5.2. Analyse des kontralateralen Suppressionsindex**

Aktuell wird in der Charité - Universitätsmedizin Berlin sowie von anderen Autoren [12] eine kontralaterale Suppression bei einem CSI von  $\leq 1$  angenommen. Der Nutzen und die Verlässlichkeit des CSI werden kontrovers diskutiert [12, 46], da in der Literatur eine Suppression bei IHA bei einem CSI von  $< 1$  von bis zu 30 % beschrieben wird [47]. Die Ergebnisse unserer Studienkohorte zeigten bei Anwendung des CSI  $< 1$  bei allen Patienten mit APA links eine Suppression und bei 86,7 % der Patienten mit APA rechts. In der Gruppe der Patienten mit IHA zeigte sich in 21,4 % der Fälle eine unilaterale Suppression und in 32,1 % der Fälle eine rechnerisch bilaterale Suppression. Im Vergleich mit anderen Kohorten tritt in unserer Studienkohorte eine Suppression bei Patienten mit IHA prozentual häufiger auf. Dies könnte möglicherweise an der Durchführung der NNVBE ohne ACTH-Stimulation oder der Entnahmereihenfolge der Proben liegen. Die durchgeführten Wilcoxon-Rangsummentests zeigten signifikante Unterschiede des CSI zwischen den Gruppen. Es wurden zwei ROC-Analysen zur Feststellung eines Grenzwertes für den CSI durchgeführt. Die durchgeführten ROC-Analysen unserer Kohorte zeigten das theoretische Optimum aus Sensitivität und

Spezifität bei einem CSI von  $\leq 0,72$  für die Diagnose APA links und einem CSI von  $\leq 0,73$  für die Diagnose APA rechts. An diesem Punkt liegen die Sensitivität und Spezifität jeweils bei 75 % für die Diagnose APA links und bei 80 % und 75 % für die Diagnose APA rechts. Für den linksseitigen CSI beträgt die Fläche unter der Kurve 79,5 %, für den rechtsseitigen CSI 80,8 %.

In einer 2016 publizierten Studie wurde der CSI sowie das Verhältnis der Aldosteronkonzentration in den NNV im Vergleich zur Peripherie bei einer nicht stimulierten Kohorte untersucht [39]. El Ghorayeb et al. empfehlen anhand ihrer Studiendaten einen Grenzwert von 0,66 für unstimulierte Kohorten zu verwenden [39]. Bei Annäherung an den von El Ghorayeb et al. empfohlenen Grenzwert würde die Spezifität in unserer Kohorte auf 78,6 % linksseitig und 82,1 % rechtsseitig steigen. Da eine Fehldiagnose als APA bei einer bilateralen Erkrankung unbedingt verhindert werden muss, wurde eine höhere Spezifität festgelegt. Um eine Spezifität von annähernd 90 % zu erreichen wäre ein Grenzwert von  $\leq 0,45$  für die Diagnose eines APA notwendig. Bei Verwendung dieses Grenzwertes war die Sensitivität mit 56,25 % für die Diagnose APA links dem Aldosteron-Quotienten und dem LAV/IVC-Quotienten überlegen. Für die Diagnose APA rechts war die Sensitivität mit 60 % geringer im Vergleich zum Aldosteron-Quotienten und gleichwertig zum LAV/IVC-Quotienten. Anhand der Daten unserer Studienkohorte und den Ergebnissen anderer Autoren scheint ein kleinerer Grenzwert für die Feststellung einer Suppression sinnvoll.

Bei Patienten mit rechnerisch beidseitiger Suppression fanden sich hohe Cortisolkonzentrationen in beiden NNV im Vergleich zur Peripherie. Eine rechnerisch beidseitige Suppression aufgrund der Stressreaktion ist denkbar. Bei diesen Patienten ist der CSI nicht aussagekräftig, weshalb der Aldosteron-Quotient für die Beurteilung einer Suppression eine Alternative darstellt. Eine Untersuchung zur Beurteilung der Stressreaktion wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt, dies wäre ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der Diagnosesicherheit.

### **5.3. Analyse des Aldosteron-Quotienten**

Der von El Ghorayeb et al. vorgeschlagene Aldosteron-Quotient [39] wurde auf unsere Studienpopulation angewendet, um die Aussagekraft der Aldosteronkonzentration unabhängig von der Cortisolkonzentration beurteilen zu können. Wilcoxon-Rangsummentests zeigten für den Aldosteron-Quotienten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Ein möglicher Grenzwert für den Aldosteron-Quotienten wurde mittels ROC-Analysen ermittelt. Für die Diagnose APA links lag das theoretische Optimum aus Sensitivität und Spezifität bei einem Grenzwert von  $\leq 5,3$ . Die Sensitivität betrug an diesem Punkt 87,5 %, die Spezifität 75 %. Das theoretische Optimum aus Sensitivität und Spezifität wurde in der Differenzierung zwischen APA rechts und IHA bei einem Grenzwert von  $\leq 4,45$  für die Diagnose APA rechts erreicht. Die Sensitivität beträgt an diesem Punkt 73,3 %, die Spezifität 85,7 %. Die Fläche unter der Kurve beträgt 83,5 % für die Differenzierung zwischen APA links und IHA und 86,2 % zwischen APA rechts und IHA.

Die Ergebnisse der ROC-Analyse zeigten bei dem von El Ghorayeb et al. empfohlenen Grenzwert von 1,5 [39] eine zu geringe Sensitivität für alle Gruppen. Akzeptiert man eine Spezifität von annähernd 90 % liegt der Grenzwert bei  $\leq 2,22$  für die Diagnose eines APA links. Die Sensitivität ist mit 43,8 % dem CSI an diesem Punkt unterlegen und im Vergleich zum LAV/IVC-Quotienten gleichwertig. Für die Diagnose APA rechts muss ein Grenzwert von  $\leq 2,77$  gewählt werden, um eine Spezifität von annähernd 90 % zu erreichen. Die Sensitivität ist mit 66,7 % dem CSI und dem LAV/IVC-Quotienten bei diesem Grenzwert überlegen. Weitere Untersuchungen an größeren Studienpopulationen zur Verlässlichkeit des Aldosteron-Quotienten erscheinen sinnvoll, da bei diesem Quotienten die Aldosteronkonzentration unabhängig von der Cortisolkonzentration beurteilt werden kann.

### **5.4. Analyse des Left Adrenal Vein/Inferior Vena Cava-Quotient**

In der Auswertung zeigten sich in der Studienkohorte signifikante Unterschiede des LAV/IVC-Quotienten zwischen den Gruppen. Die ROC-Analysen zeigten den Schnittpunkt von Sensitivität und Spezifität für die Diagnose APA links bei einem Grenzwert von  $\geq 3,99$ . Die Sensitivität betrug an diesem Punkt 75,0 %, die Spezifität



betrug 71,4 %. Für die Diagnose APA rechts lag der Schnittpunkt bei einem Grenzwert von  $\leq 0,73$ . Die Spezifität betrug an diesem Punkt 80,0 %, die Sensitivität 75,0 %. Die Fläche unter der Kurve beträgt 76,8 % im Vergleich der Gruppen APA links und IHA und 79,4 % im Vergleich APA rechts und IHA.

Pasternak et al. legten in ihrer Studie einen Grenzwert von  $\geq 5,5$  für die Diagnose APA links fest und einen Grenzwert von  $\leq 0,5$  für die Diagnose APA rechts. Alle Werte zwischen diesen Grenzwerten wurden als IHA gewertet [43]. Die Grenzwerte wurden von Pasternak et al. unter der Voraussetzung festgelegt, zu keinen falsch positiven Ergebnissen im Sinne eines APA bei Patienten mit IHA zu führen [43]. Dies war in unserer Studienkohorte ohne Verlust des diagnostischen Nutzens nicht möglich. Die Spezifität lag bei Annäherung an diese Grenzwerte jeweils bei 82,1 % für die Diagnose APA links und APA rechts.

Eine sehr hohe Spezifität ist essentiell, um die richtige Therapieentscheidung zu treffen. Um eine Spezifität von annähernd 90 % zu erreichen, muss ein Grenzwert von  $\geq 6,67$  für die Diagnose APA links in unserer Studienkohorte gewählt werden. Die Sensitivität ist an diesem Punkt mit 43,8 % dem CSI unterlegen. Bei einem Grenzwert von  $\leq 0,46$  für die Diagnose APA rechts sind Sensitivität mit 60,0 % und die Spezifität mit 89,3 % dem CSI gleichwertig.

## **5.5. Analyse zusätzlicher Lokalisationen sowie derivierter Indices**

Für die zusätzlichen Blutentnahmen an den Entnahmestellen NV peripher und NV ostiumnah wurde für die Gruppen APA rechts und IHA geprüft, ob sich ein Konzentrationsgradient nachweisen lässt. Der durchgeführte Wilcoxon-Rangsummentest zeigte keinen signifikanten Unterschied des Quotienten NV ostiumnah ACQ/NV peripher ACQ in den Gruppen APA rechts und IHA. Für den Quotienten NV ostiumnah Aldosteron/NV peripher Aldosteron zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen APA rechts und IHA. Die durchgeführte ROC-Analyse zur Grenzwertermittlung zeigte jedoch eine zu geringe Sensitivität mit 75,0 % und Spezifität mit 64,3 %. Es ließ sich somit ein Konzentrationsgradient der Aldosteronkonzentration in der linken NV für unsere Studienpopulation nachweisen, welcher jedoch die Diagnosesicherheit nicht erhöht. Die Daten lassen vermuten, dass die Proben der NV peripher und der NV ostiumnah keinen

diagnostischen Nutzen für unser Kollektiv haben. Innerhalb der Gruppen zeigte sich eine große Streuung der gemessenen Konzentrationen, welche die Ergebnisse beeinflusst haben könnte, da die Studienpopulation eine geringe Größe hatte.

Es wurde geprüft, ob sich innerhalb der Vena cava ein Konzentrationsgradient nachweisen lässt, der von Nutzen für die Differenzierung zwischen den Gruppen APA links und IHA sein könnte. Im Vergleich der Gruppen APA links und IHA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Quotienten VCIS ACQ/VCII ACQ und VCIS Aldosteron/VCII Aldosteron. Die Bestimmung eines Konzentrationsgradienten in der Vena cava bei frustraner Intubation der rechten NNV ist somit anhand der Daten unserer Studienkohorte nicht dazu geeignet ein APA der linken NN von einem IHA zu unterscheiden. Die Blutentnahme aus der VCIS erhöhte somit die Lateralisationsrate in unserer Studienkohorte nicht.

Für die Studienkohorte wurde getestet, ob der ACQ sowie die Aldosteronkonzentration der linken NNV im Falle einer unilateral selektiven Intubation der linken NNV zur Differenzierung zwischen APA links und IHA geeignet ist. Der Wilcoxon-Rangsummentest für unverbundene Stichproben zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Sowohl der ACQ als auch die Aldosteronkonzentration der linken NNV waren bei Patienten mit APA links höher als bei Patienten mit IHA. Die durchgeführte ROC-Analyse zeigte das theoretische Optimum aus Sensitivität und Spezifität bei einem ACQ von 1,42. Bei Werten oberhalb dieses Grenzwertes würde ein APA links mit einer Sensitivität von 75,0 % und einer Spezifität von 71,4 % diagnostiziert werden. Der ACQ Quotient der linken NNV zeigte sich somit gleichwertig zum LAV/IVC-Quotienten für die Differenzierung zwischen einem APA der linken NNV und einem IHA.

Bei der isolierten Betrachtung der Aldosteronkonzentration zeigte sich eine geringere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zum ACQ. Die Sensitivität beträgt 68,8 %, die Spezifität 71,4 % bei einem Grenzwert von  $\geq 6012,5$  ng/l. Für den ACQ beträgt die Fläche unter der Kurve 78,6 Für die Aldosteronkonzentration beträgt die Fläche unter der Kurve 73,2 %. Die Verwendung des ACQ der linken NNV und der Aldosteronkonzentrationen der linken NNV erbrachte für unsere unstimulierte Studienpopulation keine Steigerung der Diagnosesicherheit im Vergleich mit anderen Methoden.

Der durchgeführte Wilcoxon-Rangsummentest ergab keinen signifikanten Unterschied des Quotienten NV ostiumnah ACQ/VCII ACQ zwischen den Gruppen APA links und IHA. Bei der isolierten Betrachtung der Aldosteronkonzentration zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Quotienten NV ostiumnah/VCII im Vergleich der Gruppen APA links und IHA. Die durchgeführte ROC-Analyse zeigte eine geringere Diagnosesicherheit des Quotienten NV ostiumnah Aldosteron/VCII Aldosteron im Vergleich zu den anderen geprüften Quotienten für die Diagnose APA links. Die Sensitivität betrug 78,6 % und die Spezifität 64,3 % bei einem Grenzwert von  $\leq 0,98$ .

Die zusätzliche Probe aus der linken NV ostiumnah konnte somit die Lateralisationsrate in unserer unstimulierten Studienkohorte nicht verbessern.

## **5.6. Vergleich der Ergebnisse**

Die Entscheidung, ob eine einseitige oder beidseitige Aldosteronüberproduktion vorliegt ist von großer Bedeutung. Bei korrekter Diagnosestellung eines APA und einer Adrenalektomie der betroffenen Seite sinkt das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen. Der Patient/die Patientin kann bestenfalls auf die Einnahme antihypertensiver Medikation verzichten oder die Anzahl der Präparate erheblich reduzieren. Wird jedoch ein IHA als APA eingestuft, wird möglicherweise eine nicht indizierte Adrenalektomie durchgeführt, nach der weiterhin eine konservative Therapie notwendig wäre. In dieser Studie wurde daher für die Auswertung der Methoden eine Spezifität von 90 % gewählt.

Zur Bewertung der Qualität von Methoden wird unter anderem die Fläche unter der Kurve von ROC-Analysen genutzt. Der Aldosteron-Quotient zeigte sowohl für die Differenzierung zwischen APA links und IHA als auch für die Differenzierung zwischen APA rechts und IHA die größte Fläche unter der Kurve. Am Punkt des theoretischen Optimums zeigte der Aldosteron-Quotient die höchste Kombination aus Sensitivität und Spezifität für die Differenzierung zwischen APA links und IHA und APA rechts und IHA. Die Qualität der Methoden wird in dieser Studie auch an der Sensitivität bei einer Spezifität von annähernd 90 % gemessen. Die höchste Sensitivität zeigte sich im Durchschnitt für den CSI, gefolgt vom Aldosteron-Quotienten. Der LAV/IVC zeigte eine geringere Qualität für die Diagnosesicherheit bei Anwendung der genannten Bewertungskriterien als der CSI und der Aldosteron-Quotient. Zusammenfassend zeigen der CSI und der Aldosteron-Quotient für unsere unstimulierte Studienpopulation

vergleichbare Ergebnisse. Die von El Ghorayeb et al. festgestellte Überlegenheit des Aldosteron-Quotienten gegenüber dem CSI [39] konnte somit für unsere unstimulierte Studienpopulation weder bestätigt noch widerlegt werden. Anhand der Daten unserer unstimulierten Studienpopulation ließ sich die von Pasternak et al. gezeigte Diagnosesicherheit des LAV/IVC-Quotienten nicht reproduzieren [43]. Pasternak et al. werteten Daten einer stimulierten Studienpopulation aus, wodurch die unterschiedlichen Ergebnisse möglicherweise resultieren. Daten anderer unstimulierter Studienkohorten konnten ebenfalls keine eindeutige Überlegenheit des LAV/IVC-Quotienten feststellen [48]. Es sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen für die Bewertung der Aussagekraft der getesteten Methoden notwendig.

Die Bestimmung von Konzentrationsgradienten konnte für unsere unstimulierte Studienkohorte die Lateralisationsrate nicht steigern. Die Entnahme von sechs Blutproben war dem Standardschema mit der Entnahme von drei Blutproben bezogen auf unsere unstimulierte Studienkohorte nicht überlegen. Dies kann möglicherweise durch die geringe Größe der Studienkohorte bedingt sein oder durch die Methode selbst, da die Entnahme von sechs Proben eine längere Untersuchungsdauer und eine größere Fehleranfälligkeit bedingt.

## **5.7. Analyse des Behandlungsprotokolls**

Das Behandlungsprotokoll bildet den diagnostischen Ablauf sowie die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen ab und dient der Patientensicherheit. Es soll einen einheitlichen Standard für alle Patienten schaffen und häufige Fehler im diagnostischen Prozess verhindern. Die Ergebnisse der Such- und Bestätigungstests sowie der Schnittbildgebung sollen vor jeder NNVBE auf Vollständigkeit geprüft werden. Des Weiteren verhindert das Behandlungsprotokoll, dass die Ergebnisse der Tests durch unzulässige antihypertensive Medikation beeinflusst werden. Durch eine einheitliche Abnahmereihenfolge sowie eine einheitliche Beschriftung der Proben inklusive der Abnahmezeit soll das Risiko einer Verwechslung der Proben der NNVBE reduziert werden. Sollte eine Wiederholung einer Untersuchung notwendig sein, entfällt das zeitaufwändige zusammentragen von Vorbefunden.

## 5.8. Limitationen der Arbeit

Die limitierenden Faktoren dieser Arbeit entstehen durch das Patientenkollektiv, die Durchführung der NNVBE sowie die analytische Phase und die retrospektive Auswertung. Bei dem Patientenkollektiv gab es in einigen Fällen keine Angaben zur Medikamenteneinnahme für den Zeitraum der möglicherweise einen Einfluss auf die NNVBE gehabt haben könnte. In einigen Fällen wurden Medikamente, die das RAAS beeinflussen nicht rechtzeitig abgesetzt. Dies war unter anderem durch schwer kontrollierbare hypertone Phasen nicht möglich. Zum Teil konnten Hypokaliämien präinterventionell nicht ausgeglichen werden, auch dies könnte möglicherweise einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Die Vordiagnostik sowie die Such- und Bestätigungstests wurden in der Studienpopulation zum Teil ambulant durchgeführt, weswegen in einigen Fällen kein Ergebnis der Untersuchungen im Klinik-Informationssystem dokumentiert ist. Daher waren die Such- und/oder Bestätigungstest in einigen Fällen nicht vollständig und in wenigen Fällen nicht konklusiv. Die Entscheidung diese Patienten nicht von der Auswertung auszuschließen, wurde durch die behandelnden Endokrinologen getroffen, die die Ergebnisse dieser NNVBE als interpretationswürdig einschätzten.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die geringe Größe der Studienpopulation. Dies ist durch die insgesamt geringen Fallzahlen der NNVBE bedingt. Durch die Anwendung der Ausschlusskriterien entstand daher eine kleine Studienpopulation. Es zeigte sich in der Auswertung, dass die Beschriftungen der Proben im Labor nicht einheitlich waren und es zum Teil zu Verwechslungen der Abkürzungen kam. Interventionen bei denen keine eindeutige Zuordnung der Proben möglich war wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die Ausschlusskriterien wurden streng formuliert, um eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse zu gewährleisten.

Schwer zu kontrollierende Faktoren sind die intraindividuellen Faktoren. Die pulsatile Ausschüttung der Hormone der Nebennierenrinde hatte möglicherweise einen Einfluss auf die Ergebnisse der NNVBE. Um diesen Faktor im Rahmen der Möglichkeiten zu kontrollieren, werden die Interventionen morgens um 8:00 durchgeführt. Die durch die Untersuchung bedingte Stressreaktion kann einen starken Einfluss auf die NNVBE haben. Die NNVBE wird standardmäßig in Lokalanästhesie durchgeführt, um das allgemeine Risiko der Untersuchung nicht durch eine Allgemeinanästhesie zu erhöhen.

In Ausnahmefällen kommt bei einer starken Stressreaktion ein Benzodiazepin zum Einsatz. Das Ausmaß der Stressreaktion während der Intervention wurde in dieser Studie nicht untersucht. Ein weiterer Faktor mit möglichem Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse ist die individuelle Anatomie der Gefäße. Es finden sich verschiedene Normvarianten der NNV und umliegender Gefäße, welche möglicherweise einen Verdünnungseffekt haben können. Im Bereich der rechten NNV finden sich viele anatomische Varianten der Gefäßversorgung. Miotto et al. stellten bei 12,1 % ihrer Studienpatienten akzessorische Lebervenen mit einem gemeinsamen Abfluss der rechten NNV in die V. cava inferior fest [49]. Bei 45,5 % fanden sich akzessorische Venen der Nierenkapsel [49]. Bei Patienten mit akzessorischen Lebervenen kann es zu einem falsch niedrigen SI kommen, was zu der Annahme einer frustrierten Intubation der rechten NNV führt [49]. Dies kann unter anderem eine Erklärung für die deutlich niedrigeren Erfolgsraten für die selektive Intubation der rechten NNV sein [49]. Die Größe der Studienkohorte kann dadurch möglicherweise beeinflusst worden sein, da nur Patienten mit beidseits selektivem Ergebnis in die Studie eingeschlossen wurden.

Für die linke NNV finden sich nur geringe Unterschiede in der Anatomie. Die V. phrenica inferior drainiert in der Regel in die linke NNV [44], welche in die linke NV übergeht [35]. Miotto et al. veröffentlichten 2009 eine Studie zur Gefäßversorgung im Bereich der NNV und fanden in 89,4 % der Fälle einen Zustrom in die linke NNV aus mehr als einer V. phrenica inferior [49]. Des Weiteren fanden Miotto et al. in 10,6 % der Fälle akzessorische Venen der Nierenkapsel [49]. Die Position des Katheters in der linken NNV in Bezug auf die V. phrenica inferior kann möglicherweise einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Ist die Spitze des Katheters zu nah am Abgang der V. phrenica inferior positioniert, ist eine Verdünnung der Proben möglich [44]. Die Lage des Katheters wird durch Kontrastmittelgabe geprüft, ein Verrutschen des Katheters während der Aspiration von Blut kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Miotto et al. schließen einen relevanten Einfluss dieser akzessorischen Gefäße auf den SI der linken NNV aus [49]. Im Gegensatz dazu gehen Kline et al. von einem relevanten Einfluss auf den LI der linken NNV durch die Positionierung der Spitze des Katheters in Bezug auf die V. phrenica inferior aus [44].

Die Untersuchungen wurden von verschiedenen Radiologen an drei verschiedenen Standorten der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Dies bedingt eine

hohe Anzahl an involvierten Personen wie Pflegepersonal und Labortechnischen Assistenten und Assistentinnen. Bisher existiert noch kein standardisiertes verbindliches Behandlungsprotokoll für die NNVBE. Es gibt eine Verfahrensanweisung für die Charité - Universitätsmedizin Berlin. Die Entnahmereihenfolge sowie die Beschriftung der Proben variierten jedoch. Die exakte Lokalisation des Katheters zu bestimmen liegt im Ermessen des Radiologen und kann somit einen Einfluss auf die Auswertung der Proben gehabt haben.

Bei der Studienpopulation wurde die NNVBE sequentiell und ohne vorherige ACTH-Stimulation durchgeführt. Andere Autoren empfehlen eine bilateral simultane Blutentnahme [46]. Dies ist jedoch mit höherem Stress und einem erhöhten Risiko für den Patienten verbunden, da eine beidseitige Punktion der Vena femoralis erfolgen muss. Dies birgt ein deutlich erhöhtes Risiko für postinterventionelle Komplikationen wie Nachblutungen oder einer Thrombose. Daher wurde bei unserer Studienpopulation darauf verzichtet. In einer retrospektiven Studie wurden die simultane und die sequentielle NNVBE Technik verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im SI und LI bei Patienten ohne vorherige ACTH-Stimulation bei einer sequentiellen Blutentnahme im Vergleich zu einer simultanen Blutentnahme, wenn die Blutentnahmen der NNV innerhalb von 5 Minuten erfolgte [12]. Auch andere Autoren gehen davon aus, dass die Ergebnisse einer sequentiellen NNVBE, wenn die Blutentnahmen innerhalb einer kurzen Zeitspanne durchgeführt werden, nur gering von denen einer simultanen NNVBE abweichen [47]. Diese Zeitspanne wurde in der Studienpopulation nicht erfasst.

Die analytische Phase hatte möglicherweise Auswirkungen auf die Ergebnisse dieser Arbeit. Aufgrund der wechselnden Beschriftung der Proben der NNVBE kann es bei der Bestimmung der Hormonkonzentrationen zu Verwechslungen der Proben kommen. Fehlerhaft beschriftete Proben oder eine fehlerhafte Übertragung der Probenbeschriftungen in das Laborsystem können falsche Ergebnisse verursachen. Ein Rückschluss auf die Entnahmestelle der Proben kann im Nachhinein nicht mit Sicherheit gezogen werden. Dies kann möglicherweise zum Ausschluss von Patienten aus der Studie geführt haben. Im Studienzeitraum wurde die Angabe der Cortisolkonzentration von  $\mu\text{g/dl}$  auf die international verwendete Einheit  $\text{nmol/l}$  umgestellt. Ein Einfluss auf die Ergebnisse ist unwahrscheinlich, da die Cortisolkonzentrationen nur für die Bildung von Quotienten verwendet wird.

## 5.9. Fazit und Ausblick

Die Auswertung der demographischen Daten zeigte prozentual einen höheren Anteil weiblicher Patientinnen im Vergleich zu anderen Studien. Dies könnte auf eine höhere Dunkelziffer bei Patientinnen hinweisen. Die weiteren demographischen Daten zeigten prozentual nur geringe Abweichungen von den Ergebnissen anderer Autoren. Die Auswertung der Kaliumkonzentration ließ in der Studienkohorte keinen Rückschluss auf die Form des PHA zu. Die tägliche Kaliumsubstitution sowie die Schnittbildgebung erlaubten für unsere Studienkohorte keine sichere Diagnosestellung. Die Schnittbildgebung zeigte sich in unserer Studienkohorte in weniger als 50 % der Fälle konkordant mit den Ergebnissen der NNVBE.

Andere Autoren haben hohe Cortisolkonzentrationen in der rechten NNV im Vergleich zu der linken NNV beobachtet. Eine mögliche Erklärung hierfür ist ein Verdünnungseffekt der durch einen Zustrom aus der V. phrenica inferior in die linke NNV entsteht [44]. Eine weitere mögliche Erklärung ist die durch Stress bedingte Cortisolausschüttung während der Untersuchung. Der Unterschied der Cortisolkonzentrationen der NNV kann einen Einfluss auf den SI sowie den LI haben. In dieser Studie wurde keine Untersuchung zur Beurteilung der Stressreaktion während der NNVBE durchgeführt. Dies ist ein möglicher Ansatzpunkt zur Verbesserung der Diagnosesicherheit. Weitere Studien mit größeren Studienkohorten scheinen sinnvoll, um das aktuelle diagnostische Vorgehen weiter zu verbessern.

Die durchgeführten ROC-Analysen der Aldosteronkonzentration sowie des ACQ der linken NNV zeigten für unsere Studienkohorte keine Steigerung der Diagnosesicherheit im Vergleich zu den anderen untersuchten Quotienten. Die Auswertungen der zusätzlich entnommenen Blutproben aus der NV peripher und ostiumnah sowie aus der VCIS erbrachten für unsere Studienkohorte keinen diagnostischen Nutzen. Die Entnahme der zusätzlichen Blutproben erhöht das Risiko einer Probenverwechslung im analytischen Ablauf. Des Weiteren erhöht es die Belastung durch Röntgenstrahlung und einer höheren Kontrastmittelmenge und führt zu höheren Laborkosten. Somit erscheint es sinnvoll, auf die zusätzlichen Blutentnahmen aus der NV peripher und ostiumnah sowie aus der VCIS zu verzichten. Zur weiteren Steigerung der Diagnosesicherheit empfiehlt sich die Einführung des Behandlungsprotokolls. Die Proben sollten einheitlich nach dem Schema des Behandlungsprotokolls beschriftet werden und einen



Zeitstempel erhalten, wie bereits von anderen Autoren postuliert wurde [44]. Mit den Entnahmen sollte in der rechten NNV begonnen werden, um den Einfluss der Stressreaktion auf die Ergebnisse so gering wie möglich zu halten.

Die durchgeführten ROC-Analysen bestätigen die Ergebnisse anderer Autoren, welche einen deutlichen strengeren Grenzwert für den CSI postulieren. Aktuell wird in der Regel eine kontralaterale Suppression ab einem Grenzwert von  $< 1$  angenommen. Für unsere unstimulierte Kohorte zeigte sich das theoretische Optimum aus Sensitivität und Spezifität für eine kontralaterale Suppression bei einem Grenzwert von  $\leq 0,7$ . El Ghorayeb et al. empfehlen für stimulierte Kohorten einen Grenzwert von 0,66. Bei einem Grenzwert von  $\leq 0,45$  steigt die Spezifität in unserer Kohorte auf  $> 90\%$ . Der Aldosteron-Quotient zeigte im Vergleich mit dem CSI vergleichbare Ergebnisse der Diagnosesicherheit. Die Betrachtung der Aldosteronkonzentrationen ohne Normierung durch die Cortisolkonzentration kann bei niedrigen SI Ergebnissen, sowie grenzwertigen LI Ergebnissen oder einer rechnerisch beidseitigen Suppression hilfreich sein. Die Diagnosesicherheit des von Pasternak et al. eingeführten LAV/IVC Quotient war für unsere Studienkohorte geringer als die des CSI und des Aldosteron-Quotienten. Auch andere Autoren konnten die hohe Diagnosesicherheit des LAV/IVC Quotienten in der Studie von Pasternak et al. nicht reproduzieren [48]. Dieser Quotient scheint somit nicht geeignet die Diagnosesicherheit zu erhöhen.

Zusammenfassend scheint für die Diagnose eines APA bei einseitig erfolgreicher NNVBE für unsere unstimulierte Studienpopulation eine Kombination der folgenden Kriterien sinnvoll:

- LI einseitig  $\geq 3$
- Aldosteron-Quotienten  $\leq 2,22$
- Einseitige Suppression der Gegenseite (CSI  $\leq 0,45$ )
- Ipsilaterale Raumforderung der NN

Die Ergebnisse der NNVBE sollten im klinischen Kontext interpretiert werden. Die NNVBE scheint zum aktuellen Zeitpunkt weiterhin ein notwendiger diagnostischer Eingriff zu sein, weshalb es unerlässlich ist die Durchführung weiter zu verbessern. Weitere Untersuchungen der oben genannten Kriterien nach Einführung des Behandlungsprotokolls scheinen sinnvoll.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Gekle, M., E. Wischmeyer, S. Gründer, M. Petersen, A. Schwab, F. Markwardt, N. Klöcker, R. Baumann, and H. Marti, *Taschenlehrbuch Physiologie*. 12.3 Hormone der Nebennierenrinde, ed. N. Klöcker. Vol. 0. 2010, Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag. 524-526.
2. Lüllmann-Rauch, R., *Taschenlehrbuch Histologie*. 19.1.2. Feinbau der Niere: Struktur-Funktions-Beziehungen. Vol. 3. 2009, Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag. 462.
3. Jan C. Behrends, J.B., Rainer Deutzmann, Heimo Ehmke, Stephan Frings, Stephan Grissmer, Markus Hoth, Armin Kurtz, Jens Leipziger, Frank Müller, Claudia Pedain, Jens Rettig, Charlotte Wagner, Erhard Wischmeyer, *Duale Reihe Physiologie*. 10.8.3. Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts, ed. C.W. Armin Kurtz. Vol. 2. 2012, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 830.
4. Gekle, M., E. wischmeyer, S. Gründer, M. Petersen, A. Schwab, F. Markwardt, N. Klöcker, R. Baumann, and H. Marti, *Taschenlehrbuch Physiologie*. 9.3.2. Regulation, ed. M. Gekle. Vol. 0. 2010, Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag. 357-358.
5. Jan C. Behrends, J.B., Rainer Deutzmann, Heimo Ehmke, Stephan Frings, Stephan Grissmer, Markus Hoth, Armin Kurtz, Jens Leipziger, Frank Müller, Claudia Pedain, Jens Rettig, Charlotte Wagner, Erhard Wischmeyer, *Duale Reihe Physiologie*. 11.6.2. Mineralkortikoide, ed. R. Deutzmann. Vol. 2. 2012, Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag. 376.
6. Hermidorff, M.M., L.V. de Assis, and M.C. Isoldi, *Genomic and rapid effects of aldosterone: what we know and do not know thus far*. Heart Fail Rev, 2017. **22**(1): p. 65-89.
7. Ruhs, S., A. Nolze, R. Hubschmann, and C. Grossmann, *30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Nongenomic effects via the mineralocorticoid receptor*. J Endocrinol, 2017. **234**(1): p. T107-T124.
8. Funder, J.W., R.M. Carey, F. Mantero, M.H. Murad, M. Reincke, H. Shibata, M. Stowasser, and W.F. Young, Jr., *The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(5): p. 1889-916.

9. Vilela, L.A.P. and M.Q. Almeida, *Diagnosis and management of primary aldosteronism*. Arch Endocrinol Metab, 2017. **61**(3): p. 305-312.
10. München, K.d.U. *Deutsches Conn Register*. Epidemiologie 2008 [cited 2018 19.04.]; Available from: <http://www.conn-register.de/conn2.html>.
11. G, H., *Innere Medizin 2019*. Arterielle Hypertonie. 2018, Köln, Deutschland: Gerd Herold. 298-299.
12. Buffolo, F., S. Monticone, T.A. Williams, D. Rossato, J. Burrello, M. Tetti, F. Veglio, and P. Mulatero, *Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism: Is Adrenal Vein Sampling Always Necessary?* Int J Mol Sci, 2017. **18**(4).
13. Zennaro, M.C., F. Fernandes-Rosa, S. Boulkroun, and X. Jeunemaitre, *Bilateral Idiopathic Adrenal Hyperplasia: Genetics and Beyond*. Horm Metab Res, 2015. **47**(13): p. 947-52.
14. Hannemann, A., M. Bidlingmaier, N. Friedrich, J. Manolopoulou, A. Spyroglou, H. Volzke, F. Beuschlein, J. Seissler, R. Rettig, S.B. Felix, R. Biffar, A. Doring, C. Meisinger, A. Peters, H.E. Wichmann, M. Nauck, H. Wallaschofski, and M. Reincke, *Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies*. Eur J Endocrinol, 2012. **167**(1): p. 7-15.
15. Umakoshi, H., K. Tanase-Nakao, N. Wada, T. Ichijo, M. Sone, N. Inagaki, T. Katabami, K. Kamemura, Y. Matsuda, Y. Fujii, T. Kai, T. Fukuoka, R. Sakamoto, A. Ogo, T. Suzuki, M. Tsuiki, A. Shimatsu, and M. Naruse, *Importance of contralateral aldosterone suppression during adrenal vein sampling in the subtype evaluation of primary aldosteronism*. Clin Endocrinol (Oxf), 2015. **83**(4): p. 462-7.
16. G, H., *Innere Medizin 2019*. Conn-Syndrom = Primärer Hyperaldosteronismus. 2018, Köln, Deutschland: Gerd Herold. 783-785.
17. Ching, K.C., D.L. Cohen, D.L. Fraker, and S.O. Trerotola, *Adrenal Vein Sampling for Primary Aldosteronism: A 2-Week Protocol for Withdrawal of Renin-Stimulating Antihypertensives*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017. **40**(9): p. 1367-1371.
18. Dick, S.M., M. Queiroz, B.L. Bernardi, A. Dall'Agnol, L.A. Brondani, and S.P. Silveiro, *Update in diagnosis and management of primary aldosteronism*. Clin Chem Lab Med, 2018. **56**(3): p. 360-372.

19. München, K.d.U. *Deutsches Conn Register*. Ursachen 2008 [cited 2018 19.04.]; Available from: <http://www.conn-register.de/conn4.html>.
20. Young, W.F., Jr., *Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives*. *J Intern Med*, 2019. **285**(2): p. 126-148.
21. München, K.d.U. *Deutsches Conn Register*. Charakteristika der Subtypen 2008 [cited 2018 19.04.]; Available from: <http://www.conn-register.de/cTyp.html>.
22. G, H., *Innere Medizin 2019*. Nebennierenkarzinom. 2018, Köln, Deutschland: Gerd Herold. 791-792.
23. München, K.d.U. *Deutsches Conn Register*. Klinisches Bild 2008 [cited 2018 19.04.]; Available from: <http://www.conn-register.de/conn3.html>.
24. Savard, S., L. Amar, P.F. Plouin, and O. Steichen, *Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study*. *Hypertension*, 2013. **62**(2): p. 331-6.
25. Williams, T.A., J.W.M. Lenders, P. Mulatero, J. Burrello, M. Rottenkolber, C. Adolf, F. Satoh, L. Amar, M. Quinkler, J. Deinum, F. Beuschlein, K.K. Kitamoto, U. Pham, R. Morimoto, H. Umakoshi, A. Prejbisz, T. Kocjan, M. Naruse, M. Stowasser, T. Nishikawa, W.F. Young, Jr., C.E. Gomez-Sanchez, J.W. Funder, M. Reincke, and i. Primary Aldosteronism Surgery Outcome, *Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017. **5**(9): p. 689-699.
26. Lam, A.K.Y., *Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours*. *Endocrine Pathology*, 2017. **28**(3): p. 213-227.
27. Aubert, S., A. Wacrenier, X. Leroy, P. Devos, B. Carnaille, C. Proye, J.L. Wemeau, M. Lecomte-Houcke, and E. Leteurtre, *Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors*. *Am J Surg Pathol*, 2002. **26**(12): p. 1612-9.
28. G, H., *Innere Medizin 2019*. Inzidentalome der Nebennieren. 2018, Köln, Deutschland: Gerd Herold. 791.
29. Michelle, M.A., C.T. Jensen, M.A. Habra, C.O. Menias, A.M. Shaaban, N.A. Wagner-Bartak, A.M. Roman-Colon, and K.M. Elsayes, *Adrenal cortical hyperplasia: diagnostic workup, subtypes, imaging features and mimics*. *Br J Radiol*, 2017. **90**(1079): p. 20170330.

30. G, H., *Innere Medizin 2019*. Hyperkortisolismus = Cushing-Syndrom. 2018, Köln, Deutschland: Gerd Herold. 790.
31. Vonend, O., N. Ockenfels, X. Gao, B. Allolio, K. Lang, K. Mai, I. Quack, A. Saleh, C. Degenhart, J. Seufert, L. Seiler, F. Beuschlein, M. Quinkler, P. Podrabsky, M. Bidlingmaier, R. Lorenz, M. Reincke, L.C. Rump, and R. German Conn's, *Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry*. *Hypertension*, 2011. **57**(5): p. 990-5.
32. Bioscientia. *Labortests*. Orthostase-Test [Web Page] 2018 11.05.2018 [cited 2018 11.05.].
33. Elsayes, K.M., G. Mukundan, V.R. Narra, J.S. Lewis, Jr., A. Shirkhoda, A. Farooki, and J.J. Brown, *Adrenal masses: mr imaging features with pathologic correlation*. *Radiographics*, 2004. **24 Suppl 1**: p. S73-86.
34. Kempers, M.J., J.W. Lenders, L. van Outheusden, G.J. van der Wilt, L.J. Schultze Kool, A.R. Hermus, and J. Deinum, *Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism*. *Ann Intern Med*, 2009. **151**(5): p. 329-37.
35. Blondin, D., I. Quack, M. Haase, S. Kucukkoylu, and H.S. Willenberg, *Indication and technical aspects of adrenal blood sampling*. *Rofo*, 2015. **187**(1): p. 19-28.
36. Haan, R.R., J.B.R. Visser, E. Pons, R.A. Feelders, U. Kaymak, M.G.M. Hunink, and J.J. Visser, *Patient-specific workup of adrenal incidentalomas*. *Eur J Radiol Open*, 2017. **4**: p. 108-114.
37. Hong, A.R., J.H. Kim, K.S. Park, K.Y. Kim, J.H. Lee, S.H. Kong, S.Y. Lee, C.S. Shin, S.W. Kim, and S.Y. Kim, *Optimal follow-up strategies for adrenal incidentalomas: reappraisal of the 2016 ESE-ENSAT guidelines in real clinical practice*. *Eur J Endocrinol*, 2017. **177**(6): p. 475-483.
38. Haase, M., A. Riester, P. Kropil, S. Hahner, C. Degenhart, H.S. Willenberg, and M. Reincke, *Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(12): p. 4397-402.
39. El Ghorayeb, N., T.L. Mazzuco, I. Bourdeau, J.P. Mailhot, P.S. Zhu, E. Therasse, and A. Lacroix, *Basal and Post-ACTH Aldosterone and Its Ratios Are Useful During Adrenal Vein Sampling in Primary Aldosteronism*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. **101**(4): p. 1826-35.

40. Palmowski, M., G. Muhlenbruch, C. Grouls, and R.W. Gunther, [*Bilateral adrenal vein sampling in single catheter technique using a 4F cobra catheter in regular and inverse configuration*]. *Rofo*, 2011. **183**(2): p. 167-70.
41. Rossi, G.P., R.J. Auchus, M. Brown, J.W. Lenders, M. Naruse, P.F. Plouin, F. Satoh, and W.F. Young, Jr., *An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism*. *Hypertension*, 2014. **63**(1): p. 151-60.
42. Rossi, G.P., C. Ganzaroli, D. Miotto, R. De Toni, G. Palumbo, G.P. Feltrin, F. Mantero, and A.C. Pessina, *Dynamic testing with high-dose adrenocorticotrophic hormone does not improve lateralization of aldosterone oversecretion in primary aldosteronism patients*. *J Hypertens*, 2006. **24**(2): p. 371-9.
43. Pasternak, J.D., I. Epelboym, N. Seiser, M. Wingo, M. Herman, V. Cowan, J.E. Gosnell, W.T. Shen, R.K. Kerlan, Jr., J.A. Lee, Q.Y. Duh, and I. Suh, *Diagnostic utility of data from adrenal venous sampling for primary aldosteronism despite failed cannulation of the right adrenal vein*. *Surgery*, 2016. **159**(1): p. 267-73.
44. Kline, G. and D.T. Holmes, *Adrenal venous sampling for primary aldosteronism: laboratory medicine best practice*. *J Clin Pathol*, 2017. **70**(11): p. 911-916.
45. Young, W.F. and A.W. Stanson, *What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism?* *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. **70**(1): p. 14-7.
46. Rossi, G.P., *A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism*. *Nat Rev Endocrinol*, 2011. **7**(8): p. 485-95.
47. Monticone, S., A. Viola, D. Rossato, F. Veglio, M. Reincke, C. Gomez-Sanchez, and P. Mulatero, *Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. **3**(4): p. 296-303.
48. Strajina, V., Z. Al-Hilli, J.C. Andrews, I. Bancos, G.B. Thompson, D.R. Farley, M.L. Lyden, B.M. Dy, W.F. Young, and T.J. McKenzie, *Primary aldosteronism: making sense of partial data sets from failed adrenal venous sampling-suppression of adrenal aldosterone production can be used in clinical decision making*. *Surgery*, 2018. **163**(4): p. 801-806.
49. Miotto, D., R. De Toni, G. Pitter, T.M. Seccia, R. Motta, M. Vincenzi, G. Feltrin, and G.P. Rossi, *Impact of accessory hepatic veins on adrenal vein sampling for identification of surgically curable primary aldosteronism*. *Hypertension*, 2009. **54**(4): p. 885-9.

## 7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sabrina Katrin Provinsky versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Nebennierenvenenblutentnahme bei primärem Hyperaldosteronismus: Untersuchung der Lateralisationsrate bei unilateral selektiver Intubation einer Nebennierenvene und Optimierung des diagnostischen Vorgehens und der interdisziplinären Kommunikation“ „Adrenal vein sampling in primary hyperaldosteronism: investigation of the lateralisation rate in incomplete samplings and improvement of the diagnostic procedure and interdisciplinary communication“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 8. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Sabrina Katrin Provinsky hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

W.M. Luedemann, P. Podrabsky, S. Provinsky, B. Gebauer, D. Geisel, G. Wieners

“Non-stimulated adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism: the value of partial data after failed cannulation of the right adrenal vein and ways to structure interdisciplinary communication”

Kongressbeitrag: CIRSE 2019 - Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe

Beitrag im Einzelnen:

- Datengewinnung
- Beteiligung bei der Datenauswertung
- Beteiligung bei der Erstellung des Behandlungsprotokolls (Abbildung 15 der Monographie wurde in englischer Sprache veröffentlicht)

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin



## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **10. Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Herrn PD Dr. Gero Wieners für die Überlassung des Themas sowie seine fachliche Unterstützung. Ich möchte mich auch bei Herrn Dr. Willie Lüdemann bedanken der durch seine fachliche Beratung wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Herrn Podrabsky danke ich für seine Erläuterungen der technischen Durchführung der Nebennierenvenenblutentnahme. Herrn PD Dr. Elbelt danke ich für seinen fachlichen Rat und die interdisziplinäre Kooperation, die für diese Arbeit von großer Bedeutung war. Ein besonderer Dank gilt Dr. Martin Schneider und meinen Eltern die mich ermutigt haben diese Arbeit fertig zu stellen sowie meinen Freundinnen und Freunden für ihre Geduld und lieben Worte.