


Update: Selektive Nebennierenvenenblutentnahme (NNVBE) – Indikation, Technik und Stellenwert

Update: Selective adrenal venous sampling (AVS) – Indication, technique, and significance

Autoren

Christina Loberg¹, Gerald Antoch¹, Johannes Stegbauer², Till Dringenberg³, Andrea Steuwe¹, Günter Fürst¹, Matthias Haase³, Lars Christian Rump², Lars Schimmöller¹ 

Institute

- 1 University Dusseldorf, Medical Faculty, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Dusseldorf, Germany
- 2 Department of Nephrology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
- 3 Division for Specific Endocrinology, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Key words

adrenal gland, interventional procedures, angiography, blood, hypertension

eingereicht 03.07.2020

akzeptiert 19.10.2020

online publiziert 16.12.2020

Bibliografie

Fortschr Röntgenstr 2021; 193: 658–666

DOI 10.1055/a-1299-1878

ISSN 1438-9029

© 2020, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Lars Schimmöller
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstraße 5,
40225 Düsseldorf, Germany
Tel.: +49/2 11/8 11 77 54
Fax: +49/2 11/8 11 61 45
lars.schimmoller@med.uni-duesseldorf.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA; Conn-Syndrom) ist der häufigste nachweisbare Grund für einen sekundären arteriellen Hypertonus. Primäre Ursachen hierfür sind das Aldosteron-produzierende Adenom (APA) oder eine bilaterale adrenale Hyperplasie (BAH) mit jeweils unterschiedlicher therapeutischer Konsequenz. Weder Screening- und Funktionstests noch die Schnittbildgebung können eine unilateral dominante Hormonproduktion nachweisen.

Methode Neben einer klinischen Übersicht über Ätiologie, Diagnostik und Therapie des PHA werden in diesem Übersichtsartikel die Indikation, die Technik und der Stellenwert der selektiven Nebennierenvenenblutentnahme (NNVBE) ausführlich dargestellt und im Kontext aktueller Literatur diskutiert.

Ergebnisse Die NNVBE kann mit hoher Erfolgsrate eine unilaterale Dominanz nachweisen oder ausschließen. Patienten mit PHA und unilateralem APA können kurativ durch eine Adrenalectomie behandelt werden.

Schlussfolgerung Die NNVBE ist eine etablierte Intervention zur Subtypisierung des PHA in eine unilaterale oder bilaterale Erkrankung der Nebenniere.

Kernaussagen:

- Die Nebennierenvenenblutentnahme (NNVBE) ist eine sichere, zuverlässige und minimalinvasive Methode zur Detektion einer unilateralen oder bilateralen Erkrankung der Nebenniere.
- Der Nachweis einer Lateralisierung durch die NNVBE hat eine unmittelbare Relevanz für die kurative Therapie des primären Hyperaldosteronismus (PHA).
- Die NNVBE kann mit hoher Treffer- und Erfolgsrate ohne Kontrastmittelgabe und mit geringer Strahlenexposition in der Hand eines erfahrenen Untersuchers durchgeführt werden.

Zitierweise

- Loberg C, Antoch G, Stegbauer J et al. Update: Selective adrenal venous sampling (AVS) – Indication, technique, and significance. Fortschr Röntgenstr 2021; 193: 658–666

ABSTRACT

Background Primary aldosteronism (PA) is the most common detectable cause of secondary hypertension. The majority of patients have either an adrenal aldosterone-producing adenoma (APA) or bilateral adrenal hyperplasia (BAH) demanding different therapeutic approaches. Screening tests and imaging cannot reliably distinguish between a unilateral or bilateral PA.

Methods This review article gives an overview concerning etiology, diagnostics, and therapeutic options of PA, and reviews the indication, the technique, and relevance of selective

adrenal venous sampling (AVS) in the context of the current literature and the authors' experience.

Results AVS can verify or exclude a unilaterally dominated secretion with a high success rate. Patients with PA and a unilateral APA can be treated curatively by adrenalectomy.

Conclusions AVS is an established diagnostic examination for differentiation of unilateral from bilateral adrenal disease in patients with PA.

Einleitung

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA; Conn-Syndrom) resultiert aus einer autonomen Aldosteronproduktion in der Nebennierenrinde und ist in Abhängigkeit des untersuchten Kollektivs von Hypertonikern mit bis zu 15 % der häufigste nachweisbare Grund für einen sekundären arteriellen Hypertonus [1, 2]. Darüber hinaus können z. B. Nierenerkrankungen, Nierenarterienstenosen, ein Cushing-Syndrom oder ein Phäochromozytom eine sekundäre Hypertonie verursachen [3]. Die häufigsten Ursachen für einen PHA sind das Aldosteron-produzierende Adenom (APA) oder eine bilaterale adrenale Hyperplasie (BAH) [4]. Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebenniere produziert und bindet unter anderem im distalen Tubulus und Sammelrohr der Niere an den Mineralokortikoidrezeptor. Dieser induziert über Transkriptionsfaktoren den vermehrten Einbau von Natriumkanälen (ENaC) in die luminale Membran, die die Rückresorption von Salz und Wasser regulieren. Klinisch manifestiert sich der PHA durch eine arterielle Hypertonie, ggf. in Kombination mit einer Hypokaliämie und metabolischen Alkalose. Seltener wird ein PHA von einer Hybernatriämie und Hypervolämie begleitet [5]. Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck über 160 mmHg, therapieresistenter Hypertonie, einer Hypertonie bei Inzidentalom oder familiärer Disposition sollte eine klinische Abklärung hinsichtlich eines PHA erfolgen [6]. Das Auftreten eines PHA geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einher [7–9].

Patienten mit PHA und gesicherter unilateraler Erkrankung mit entsprechend asymmetrischer Aldosteronausschüttung können kurativ durch eine chirurgische Nebennierenentfernung (Adrenalectomie) behandelt werden. Bei fehlender Seitendifferenz der Aldosteronsekretion erfolgt i. d. R. eine Therapie mit einem Aldosteronantagonisten (z. B. Spironolacton, Eplerenon) und ggf. ergänzenden Antihypertensiva. Eine beidseitige Adrenalectomie wird nicht empfohlen [10, 11]. Der hohe Stellenwert der NNVBE in der Diagnostikkette wird im Folgenden verdeutlicht.

Screening- und Funktionstest

Der Nachweis eines erhöhten Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) (Screeningtest) ist hinweisend auf einen PHA, jedoch beeinflussen eine Reihe von Medikamenten den ARQ und sollten deshalb vorher auf eine nicht interferierende Medikation umgestellt werden [12]. Beweisend ist ein pathologischer Kochsalz-Belastungstest (Goldstandard). Durch die intravenöse Gabe von 2000 ml einer 0,9 %igen Kochsalzlösung über 4 Stunden wird der Aldosteronspiegel im Serum unter physiologischen Umständen supprimiert (die Grenzwerte können je nach Testmodalität variieren). Seltener werden der Fludrocortison-Suppressionstest (zeit-

aufwendig) und der Captopril-Test (alternativ bei Kontraindikation einer Volumengabe) eingesetzt [6, 13]. Nach Gabe von Fludrocortison bleibt eine physiologisch zu erwartende Aldosteronsuppression ebenfalls aus. Entsprechende Tests weisen Sensitivitäten und Spezifitäten zwischen 80 und 90 % auf [13]. Zur Unterscheidung zwischen APA und einer BAH kann der Orthostase-Test hilfreich sein, wird aber in der klinischen Praxis ebenfalls nur noch sehr selten angewandt. Ein konstanter oder fallender Aldosteronwert im Orthostase-Test mit Nachweis einer Nebennierenraumforderung in der Bildgebung spricht mit gewisser Wahrscheinlichkeit für ein APA, dies ist jedoch nicht beweisend. Neben den Screening- und Funktionstests ist stets zur Beurteilung der Nebennieren eine Schnittbildgebung empfohlen [14].

Schnittbildgebung

Die Schnittbildgebung der Nebennieren erfolgt standardmäßig mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT). Hierdurch können uni- oder bilaterale Makro- (> 1 cm) oder Mikroadenome (\leq 1 cm), eine bilaterale makro- oder mikronoduläre Hyperplasie bzw. Verdickung der Nebenniere oder in seltenen Fällen Nebennierenkarzinome (unter 1 % und meist > 4 cm) nachgewiesen werden. Adenome zeigen in der nativen CT aufgrund ihres hohen Fettgehalts durchschnittliche Dichtewerte von \leq 10 Hounsfield-Einheiten (HE) mit mehr als 5–10 % Pixeln mit negativen Dichtewerten [15]. Nach Kontrastmittel (KM)-Gabe zeigen Adenome in der Regel ein schnelles absolutes und relatives Wash-out, wodurch auch lipidarme Adenome mit Dichtewerten bis zu 40 HE mit höherer Sensitivität nachgewiesen werden können [16]. In der MRT kann der charakteristische Fettnachweis durch Chemical-Shift-Sequenzen erfolgen. Diese unterscheiden Fett- von Wasserstoff-gebundene Protonen innerhalb eines Voxels. Ist in der Gegen-Phase (OP) im Vergleich zur In-Phase (IP) ein relevanter Signalabfall zu erkennen, liegt intrazelluläres Fett vor, was ein Adenom beweist. Ein Chemical-Shift-Index (CSI; $\text{Signalintensität IP} - \text{Signalintensität OP} / \text{Signalintensität IP} \cdot 100$) von über 20 % hat eine hohe Spezifität für Nebennierenadenome [17, 18].

Allerdings kann weder mittels CT noch MRT zwischen funktionellen (Hormon-aktiven) und nichtfunktionellen (Hormon-inaktiven) Adenomen unterschieden werden. Mit zunehmendem Alter entstehen sogar vermehrt Hormon-inaktive Nebennierenadenome, sodass ein unilaterales Adenom oder auch eine unilaterale adrenale Hyperplasie (UAH) nicht automatisch die Ursache des PHA darstellt. Demgegenüber können Mikroadenome, die der Bildgebung oft entgehen, Hormon-aktiv und ursächlich für eine sekundäre Hypertonie sein. Somit kann bei vermeintlich morphologisch unauffälliger Nebenniere oder einer BAH dennoch eine unilateral führende Aldosteronsekretion vorliegen. Ein Nachweis

bzw. Ausschluss eines einseitigen Nebennierenknotens mittels Schnittbildgebung ist deshalb i. d. R. nicht hinreichend für eine abschließende Therapieentscheidung. Eine Differenzierung der Hormon-produzierenden Seite ist letztendlich nur durch eine seitentrennte NNVBE möglich.

Selektive Nebennierenvenenblutentnahme (NNVBE)

Indikation

Die NNVBE ist ein etabliertes Verfahren und stellt den Goldstandard zur Detektion einer unilateralen oder bilateralen Erkrankung der Nebennieren dar [19, 20]. Darüber hinaus stellt die Abklärung eines ACTH-unabhängigen Hyperkortisolismus (adrenales Cushing-Syndrom) eine weitere Indikation zur NNVBE dar [21].

Anatomie der Nebennieren

Die Nebennieren sitzen unmittelbar kranial den Nieren auf und sind von der renalen Fettkapsel umgeben. Der rechtsseitige venöse Abfluss erfolgt über die V. suprarenalis dextra (Länge 1–15 mm) meist rechtsdorsal direkt in die Vena cava inferior (VCI). Links vereinigt sich die V. suprarenalis sinistra (Länge 10–40 mm) meist kranial vor der Einmündung in die V. renalis sinistra mit der V. phrenica inferior (► **Abb. 1**). In seltenen Fällen können Nebennierenvenen 2- oder 3-fach angelegt sein. Rechtsseitige Varianten sind Einmündungen in phrenische, interkostale, hepatische Venen oder direkt in die rechte Nierenvene [22]. Linksseitig sind direkte Einmündungen in die VCI, in periphere bzw. segmentale Äste der V. renalis oder eine separate Einmündung neben der V. phrenica beschrieben [23] (► **Abb. 2**).

Die Schnittbilddiagnostik erlaubt vor geplanter NNVBE die Evaluierung der Gefäßanatomie, Lage der Nebennieren und Größe der VCI. Ist keine ausreichende Schnittbilddiagnostik vorhanden, sollte eine native CT der Nebennieren mit geringer Schichtdicke (≤ 2 mm) inkl. sagittaler und koronaler Bildrekonstruktionen angefertigt werden. Der Zufluss der linken Nebennierenvene in die V. renalis lässt sich hierdurch bis auf wenige Ausnahmen eindeutig abgrenzen. Die rechte Nebennierenvene hingegen lässt sich vielfach nicht genau darstellen, weshalb für diese Seite die Höheneinordnung der Nebenniere in Bezug auf die Wirbelkörper und die Weite der VCI wichtige Informationen für die NNVBE darstellen.

Technik und Durchführung der NNVBE

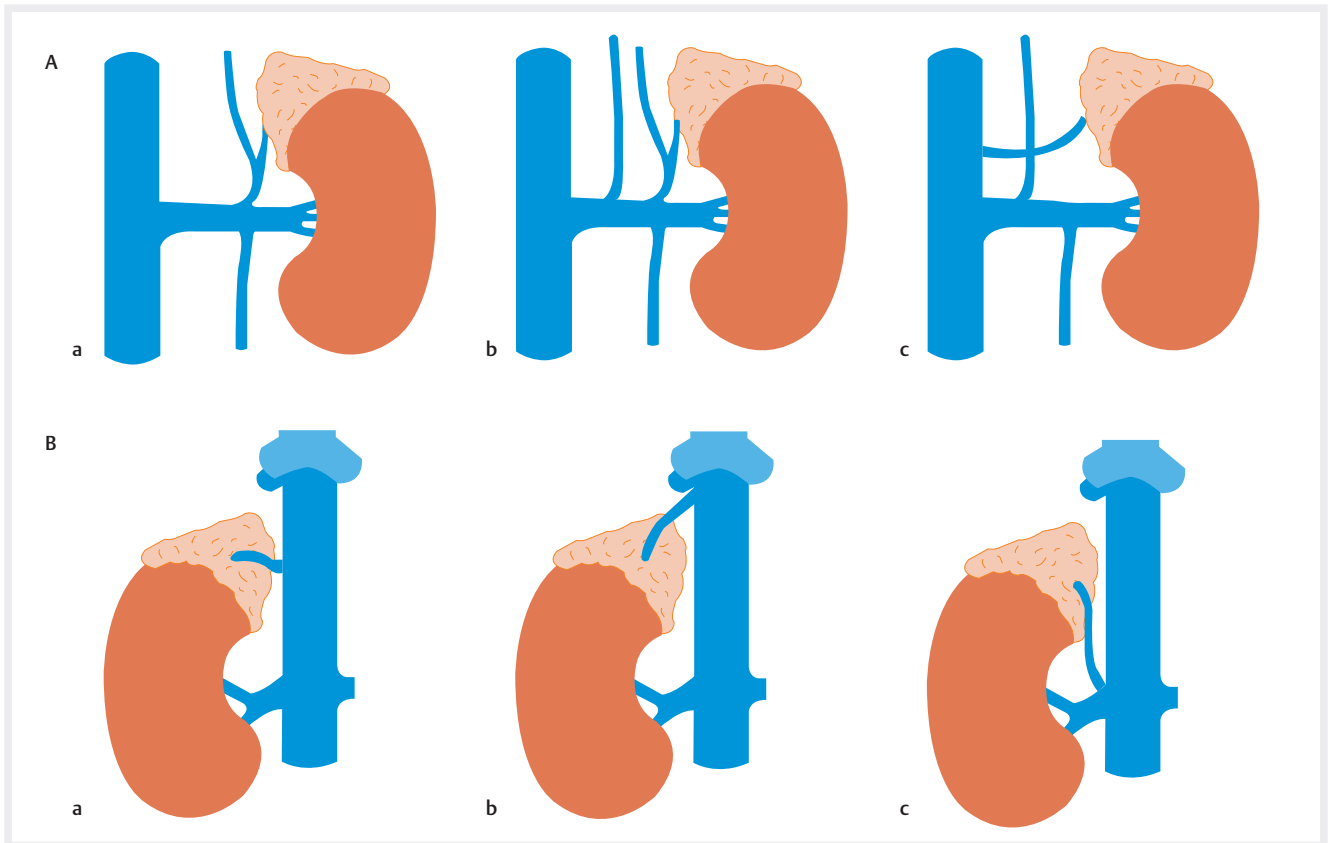
Als interventionell-radiologisches invasives Verfahren unterliegt die NNVBE den üblichen Vorgaben der Patientenaufklärung. Die NNVBE zählt als venöse Intervention zur Risikogruppe 1 mit niedrigem Blutungsrisiko (Consensus Guidelines der CIRSE) [24]. Aufgrund der zirkadianen Schwankungen der Aldosteronkonzentration sollte die Untersuchung vormittags durchgeführt werden. Die Aldosteronsekretion korreliert mit der Reninsekretion und zeigt in den Vormittagsstunden den höchsten Wert. Da Nahrungsaufnahme die Aldosteronkonzentration im Serum beeinflussen kann, sollten die Patienten nüchtern bleiben [25–27].



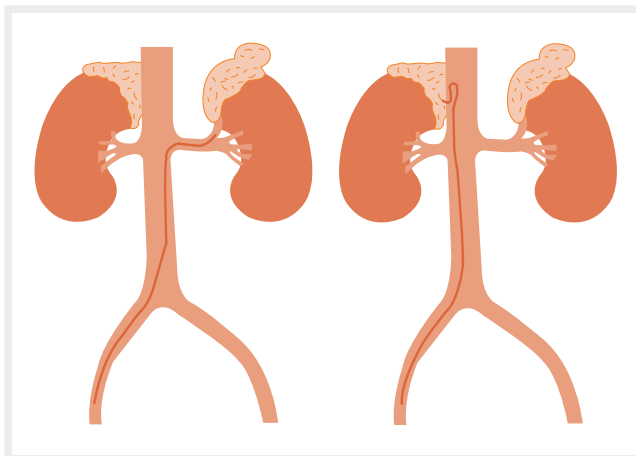
► **Abb. 1** Native Computertomografie (CT) mit Darstellung der Nebennierenvenen (NNV) in klassischer Lokalisation (Standardanatomie) (oben: Zufluss der linken NNV (Pfeil) in rekonstruierter gekrümmter koronaler Ebene, unten: rechte NNV (Pfeil) in rekonstruierter gekrümmter axialer Ebene).

In der Literatur sind verschiedene Vorgehensweisen der NNVBE beschrieben, die sich meist in der Auswahl der Katheter (u. a. Cobra, Simmons, Vertebralis) und deren Größen (4F, 5F, Mikrokateter) unterscheiden, da es keinen speziell für diese Intervention verfügbaren Standardkatheter gibt [20, 28–30]. Die im Folgenden beschriebene KM-freie Vorgehensweise beinhaltet neben einer standardisierten Katheterwahl eine Präparation des Katheters für die rechte Seite, die bereits 1996 dargestellt wurde [31]. Hierdurch konnten wir in einem Kollektiv von über 200 Patienten eine Trefferquote von über 80 % erreichen.

Wir führen die NNVBE in sequenzieller Technik durch, sprich die Abnahmen beider Seiten erfolgen nacheinander über einen einseitigen Zugangsweg (► **Abb. 3**). Routinemäßig erfolgt unter sterilen Kautelen in Lokalanästhesie eine antegrade Punktion der medial der Arterien verlaufenden V. femoralis communis rechts unter Valsalva-Manöver mit Einbringen einer 6F-Schleuse in Seldinger-Technik. Die 6F-Schleuse hat den Vorteil, dass trotz einliegendem Angiografiekatheter peripheres Blut aus der Schleuse entnommen werden kann. Für die linke Seite nutzen wir mit Blick auf die Anatomie einen Vertebralkatheter aufgrund seiner angulierten Spitze. Bei steilem Winkel der V. renalis sinistra, starker Skoliose oder bei Nierenvenenatrophie kann ein SIM-2-Katheter oder auch 4F-Vertebralkatheter als zweite Wahl hilfreich sein. Für die rechte Seite ist der Mickelson (MIK)-Katheter aufgrund des gebogenen Verlaufs und seiner leicht angehobenen Spitze vorteilhaft. Hierdurch kann man die Katheterspitze von oben in die leicht nach kaudal abgehende rechte Nebennierenvene ein-



► **Abb. 2** **A** Varianten der linken Nebennierenvenen. **a** Standardanatomie. **b** Separate Einmündung der V. phrenica inferior. **c** Direkte Einmündung in die Vena cava inferior. **B** Varianten der rechten Nebennierenvenen. **a** Standardanatomie. **b** Einmündung in die V. hepatica. **c** Einmündung in die rechte V. renalis.

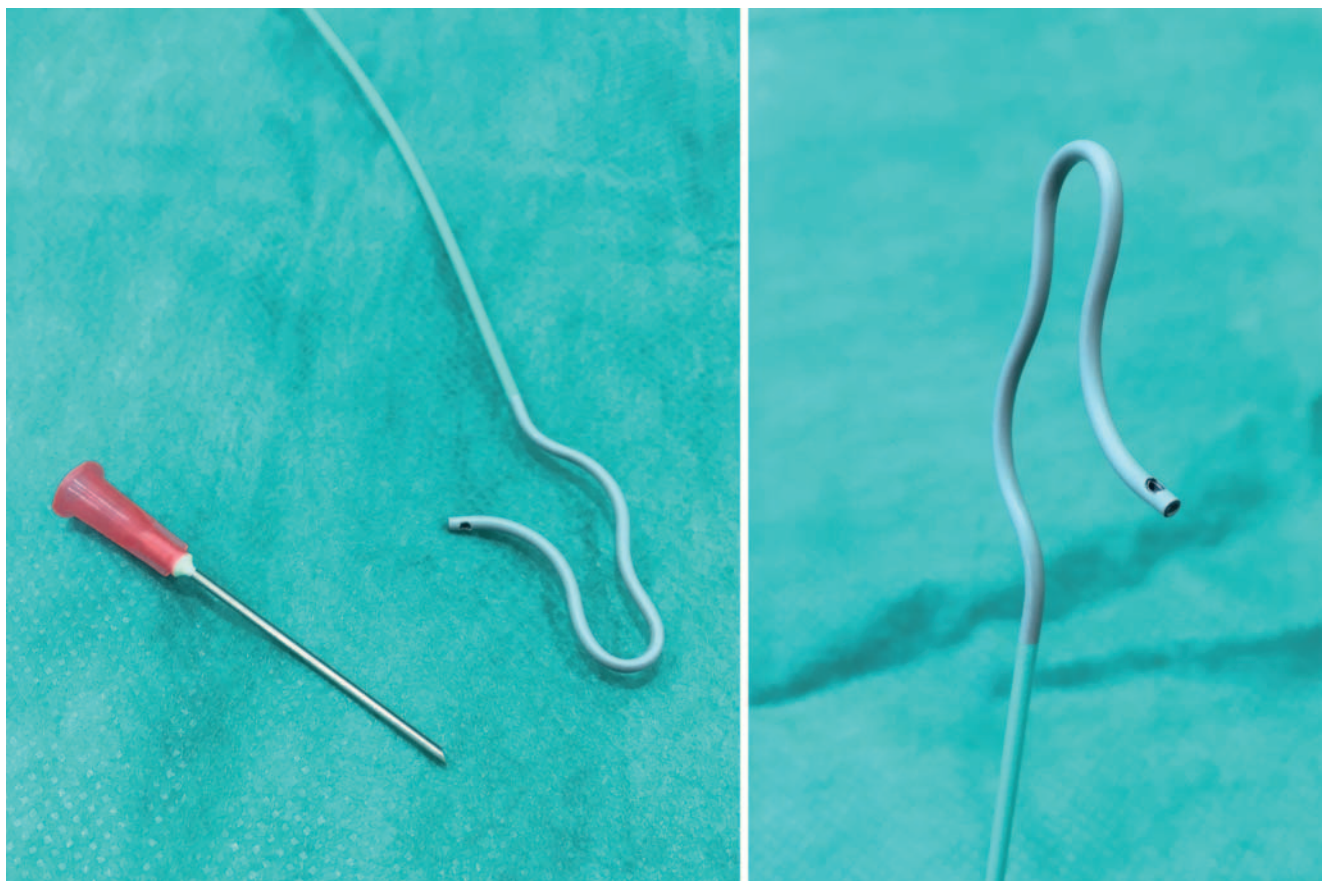


► **Abb. 3** Grafik der Katheterpositionen bei einseitigem Zugang in sequenzieller Technik.

hängen. Bei einer weiten VCI und fehlendem Wandkontakt kann für die rechte Seite als zweite Wahl ein SIM-1- (VCI > 2,5 cm) oder SIM-2-Katheter (VCI > 3 cm) sinnvoll sein. Hinsichtlich der Blutabnahme kann eine Aspiration bei Verwendung eines 5F-Katheters einfacher sein als mit kleineren Kathetern.

Aus unserer Erfahrung empfiehlt es sich, den Katheter für die rechtsseitige Entnahme manuell mit einem zusätzlichem Seitloch zu versehen, um bei Aspiration ein Kollabieren bzw. eine Okklusion der feinen Nebennierenvene zu vermeiden (► **Abb. 4**) [31]. Dieses Vorgehen ist jedoch ein *Off-Label-Use*, da durch Einbringen eines Extralochs das Medizinprodukt verändert wird. Alternativ kann versucht werden, durch Abtropfen aus dem Katheter (ohne Aspiration) Blut zu gewinnen, was jedoch bei kleiner Nebennierenvene nicht immer möglich ist.

Aufgrund der besseren Sondierbarkeit beginnen wir stets mit der Abnahme aus der linken Nebennierenvene und verwenden hierfür standardmäßig einen 5F-Vertebral-Katheter. Über einen gleitbeschichteten, konfigurierbaren Führungsdraht wird der Katheter in der VCI geführt. Die Spitze wird auf Höhe des LWK 1/2 Richtung linke Nierenvene gedreht, sodass der Draht möglichst tief in die Nierenperipherie eingebracht werden kann. Bei stabiler Drahtlage gelingt darüber das Einführen des Katheters. Der Katheter wird nach Entfernen des Drahtes mit der Spitze nach kranial gedreht und unter Rückzug in das Ostium der linken Nebennierenvene positioniert (meist ist das „Einschnappen“ sichtbar). In anterior-posteriorer Durchleuchtung findet sich die Einmündung meist auf Höhe der linkslateralen Wirbelkörperkante. Sondierungsschwierigkeiten können sich bei einer Skoliose mit verändertem Gefäßwinkel oder aufgrund anatomischer Varianten (z. B.



► **Abb. 4** 5-French-Mickelson-Katheter (5F-MIK) mit präpariertem Loch.

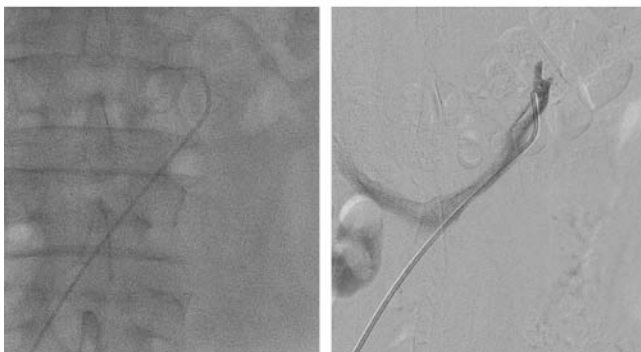
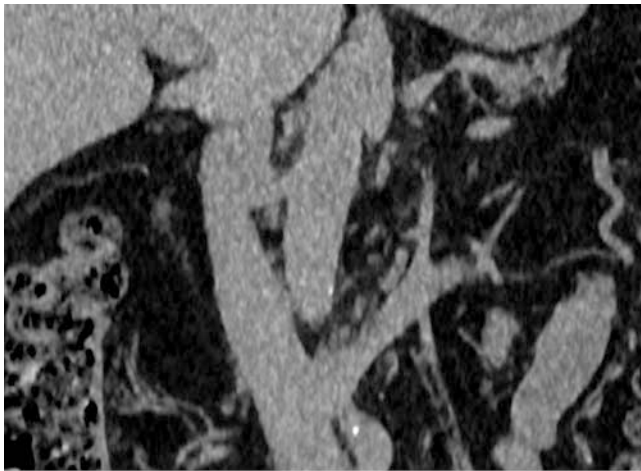
Abgangsvarianten, Nierenagenesie oder Atrophie) ergeben (► **Abb. 5–7**).

Die Sondierung der rechten Nebennierenvene, die meist ca. 1 cm kranial der Nierenvene direkt in die VCI mündet, ist in der Regel schwieriger. Wir verwenden einen 4 oder 5F-MIK-Katheter. Die Rückwand der VCI sollte langsam unter Beachtung der Atemexkursionen von Höhe der Leberkuppe bis auf Höhe der LWK 1/2 abgesucht werden. Es empfiehlt sich, den Katheter dabei systematisch jeweils in 15°-Winkeln (dorsal links: 30° und 15°; dorsal: 0°; dorsal rechts: 15°, 30°, 45°, 60° und 75°) anguliert von kranial nach kaudal zu führen. Am häufigsten ist die Mündung ca. 30° rechts dorsal im Interkostalraum auf Höhe der BWK 11/12 zu sondieren. Erschwerend können rechtsseitig insbesondere eine weite VCI, deutliche Atemexkursionen oder die geringe Größe der NNV sein.

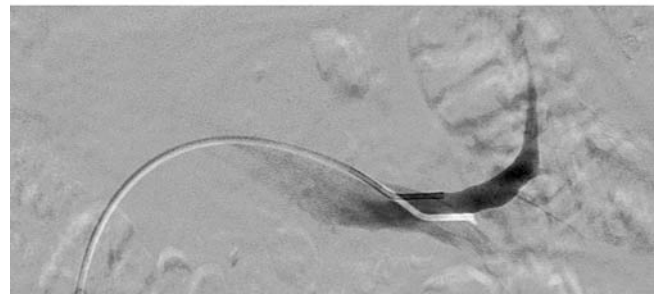
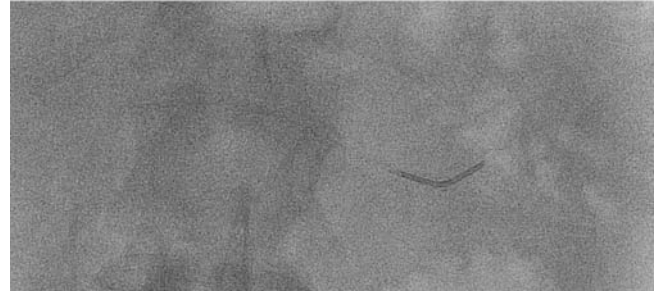
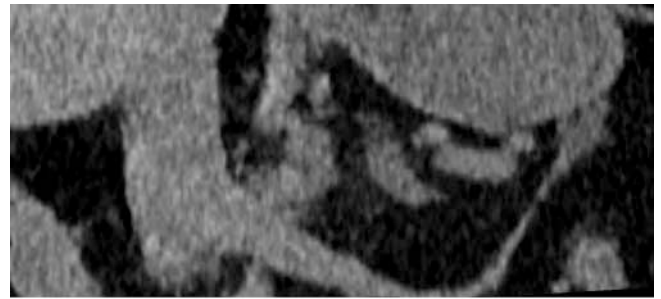
Eine KM-Gabe kann zur Unterstützung der Sondierung in schwierigen Fällen genutzt werden (► **Abb. 8**). Einige Autoren propagieren eine generelle KM-Gabe zur Identifikation der Nebennierenvene, Sondierung und/oder Lagekontrolle. Dies birgt jedoch ein Risiko der Stimulation der Nebenniere und erhöht die Gefahr einer Nebennierenveneneinblutung/-schädigung durch eine Druckerhöhung in der Nebennierenvene und konsekutiv der Nebenniere im Rahmen der Injektion. Sollte die Identifizierung der Nebennierenvene durch Kontrastmittelgabe erforderlich sein, ist die Blutabnahme vorab und erst anschließend die Gabe von

Kontrastmittel anzuraten. Das Kontrastmittel sollte hierbei möglichst nicht bis in die Nebenniere gespritzt werden. Eine sichere Zuordnung ist in vielen Fällen jedoch auch mittels KM-Gabe nicht möglich. Aus unserer Sicht ist eine standardmäßige KM-Gabe für eine erfolgreiche NNVBE nicht erforderlich und auf KM sollte möglichst verzichtet werden. Nativ sollte die Entnahme von 5 ml selektivem Blut aus allen sondierbaren Abgängen in verschiedenen Höhen im entsprechenden Sondierungsfenster erfolgen, da auf gleicher Höhe z. B. auch akzessorische kleine Lebervenen münden. Wir nehmen bis zu 6 Proben von der rechten und 3 Proben von der linken Seite ab. Ein periinterventioneller Kortisol-Schnelltest mit Bestimmung des Cortisols im Plasma aus der Nebennierenvene und der Schleuse (Dauer mind. 25 Minuten) hat sich aufgrund des Zeitaufwandes nicht durchgesetzt [20, 32].

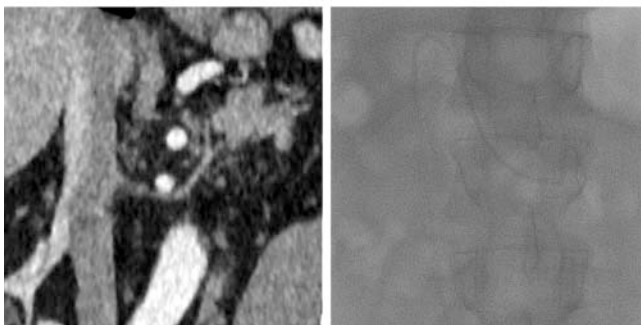
Zur Berechnung des Selektivitätsindex sind in Absprache mit den Zuweisern (Endokrinologen, Nephrologen) eine oder mehrere periphere Proben abzunehmen, ein standardisiertes, allgemeingültiges Abnahmeprotokoll gibt es nicht [33]. Dies kann z. B. aus der V. iliaca communis über die eingebrachte Schleuse oder aus der VCI erfolgen. Nach abschließender Kontrolle der Vollständigkeit und richtigen Beschriftung der Proben erfolgt die Entfernung der Schleuse.



► **Abb. 5** NNVBE links: Darstellung eines atypischen Abgangs der linken Nierenvene auf Höhe des LWK 4/5 (5F-Vertebral-Katheter).



► **Abb. 7** NNVBE links: Atypischer Abgang der linken Nebennieren-vene peripher aus V. renalis (5F-Vertebral-Katheter).



► **Abb. 6** NNVBE links: Nierenagenesie links mit fehlender linker Niere und schmaler V. renalis links (4F-SIM-2-Katheter).

Kontraindikationen

Es gibt nur wenige Kontraindikationen für eine NNVBE. Solange primär genetische Ursachen wie z. B. der familiäre Hyperaldosteronismus (Typ I-IV) oder das PASNA (*Primary Aldosteronism, Seizures and Neurologic Abnormalities*)-Syndrom nicht ausgeschlossen sind, sollte eine NNVBE nicht durchgeführt werden. Bei Erkrankungen des Blutgerinnungssystems, verkürzter Lebenserwartung oder anderen den Allgemeinzustand deutlich einschränkenden Erkrankungen sollte eine entsprechende Indikationsüberprüfung erfolgen. Der INR-Wert sollte $\leq 2,0$ und die Thrombozytenzahl $\geq 50\,000$ pro μl sein. Die Einnahme von Antikoagulanzen stellt bei Risikogruppe 1 in der Regel keine Kontraindikation dar. Bei Patienten, die eine operative Entfernung einer Nebenniere generell ablehnen, ist die Durchführung einer NNVBE sicherlich zu diskutieren. Eine Kontrastmittelallergie stellt bei nativer Untersuchungstechnik keine Kontraindikation dar.

Komplikationen

Die NNVBE zeigt bei erfahrenen Untersuchern eine sehr geringe Komplikationsrate [34]. In einzelnen Fällen kann die Leistenpunktion z. B. bei einer anatomischen Lagevarianz erschwert sein (eine AV-Fistel ist jedoch extrem selten). Potenziell sind Verletzungen der Venen durch den Katheter möglich, insbesondere der kleinen



► **Abb. 8** NNVBE rechts: Darstellung der rechten Nebennierenvene in DSA-Technik und KM-Gabe über einen 5F-MIK-Katheter. Standardanatomie, entsprechend einer Direkteinmündung der rechten Nebennierenvene in die VCI.

Nebennierenvenen. Ebenso sind Einblutungen in die Nebennieren möglich [35]. Klinisch relevante Thrombosen oder Embolien sind unwahrscheinlich. Bei einer Kontrastmittelapplikation kommt neben dem Risiko einer allergischen Reaktion die Einblutung in die Nebenniere bei zu starkem Injektionsdruck als mögliche Komplikation hinzu.

Laboranalyse nach NNVBE

Durch den Selektivitätsindex (SI: Cortisol Nebennierenvene [AV]/Cortisol periphere Vene [PV]) wird in den selektiven Blutproben die Trefferquote ermittelt. Ein Quotient ≥ 2 wertet die entsprechende selektive Entnahme als positiv (Spezifität 100%) [26]. Ein Quotient < 2 entspricht somit formal keiner selektiven NNVBE. Zu beachten ist, dass die Höhe des Selektivitätsquotienten somit direkt die Sensitivität und Spezifität der NNVBE beeinflusst [26]. Eine Kontamination mit peripherem Blut oder eine insgesamt reduzierte

Konzentration können die Ergebnisse verzerren. Zum Nachweis der Lateralisation muss der Aldosteron-Cortisol-Quotient (ACQ) für beide Nebennierenvenen verglichen werden (Aldosteron AV Seite 1/Cortisol AV Seite 1 gegenüber Aldosteron AV Seite 2/Cortisol AV Seite 2). Ergibt sich ein Quotient ≥ 3 zugunsten einer Seite, so liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein APA der entsprechenden Seite vor. Bei erfolgreicher selektiver NNVBE betragen Sensitivität und Spezifität über 95% [36]. Es ist jedoch anzumerken, dass teils abweichende Grenzwerte zur Anwendung kommen. Die Interpretation und die daraus folgende Therapieempfehlung sollten nicht dogmatisch erfolgen, sondern immer das klinische und diagnostische Gesamtbild berücksichtigen.

Diskussion

Die NNVBE ist eine sichere und sehr effiziente Methode zur Subtypisierung des PHA in eine unilaterale oder bilaterale Erkrankung der Nebenniere. Bei unilateraler Dominanz ist ein APA auch ohne Nachweis in der Schnittbildgebung anzunehmen, bei fehlender unilateraler Dominanz ist von einer BAH auszugehen. Das Untersuchungsergebnis hängt jedoch im hohen Maße von der Erfahrung des durchführenden Interventionalisten ab [37]. In der technischen Durchführung ist die Sondierung und Probenentnahme aus der rechten Nebennierenvene schwieriger als aus der linken und stellt die häufigste Ursache für eine erfolglose NNVBE dar. Die technische Erfolgsquote ist in spezialisierten Zentren aber mit bis zu 90% angegeben [28, 38]. Demgegenüber werden bei einem optimalen Selektivitätsindex von 2 Sensitivitäten von maximal 71% angegeben [25]. In unserem Institut erreichen wir mittels der oben beschriebenen nativen Durchführung eine beidseitige Erfolgsquote von über 80% (links $> 90\%$; rechts $> 80\%$). Eine beidseitige Trefferquote von 70–90% sollte angestrebt werden. Das Ergebnis einer einseitig erfolgreichen NNVBE ist diagnostisch nicht sicher verwertbar, sodass eine Wiederholung der NNVBE zumindest einmalig erfolgen sollte (über 50% Erfolgschance). Eine Dünnschicht-CT mit i. v.-KM kann zur Abklärung anatomischer Normvarianten hierfür hilfreich sein.

Eine simultane NNVBE mit bilateraler Punktion und Einbringen zweier Angiografiekatheter mit gleichzeitiger bilateraler Blutabnahme zur Erzielung eines besseren Ergebnisses sind für den Patienten und Interventionalisten deutlich aufwendiger und haben sich in der Routine nicht gegenüber der sequenziellen Technik durchgesetzt [39].

Neben einer standardmäßigen reinen Seiten-/Lateralisationsdiagnostik können auch selektiv einzelne hyperfunktionelle Areale der Nebenniere durch segmentale Blutentnahme mittels (spezieller) Mikrokatheter aus verschiedenen adrenalen Subsegmenten unterschieden werden [29, 40]. Klinisch ist eine Differenzierung auf segmentaler Ebene jedoch meist nicht relevant, bei zudem schlechter Aufwand-Nutzen-Relation.

Einzelne Zentren führen eine präinterventionelle Stimulation mit Gabe eines synthetischen Peptids des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) (Synacthen 50 $\mu\text{g}/\text{h}$) durch [41]. Bei einer Stimulation ist jedoch zu beachten, dass sich die Grenzwerte für die Selektivitäts- und Lateralisationsindizes verschieben. Eine Verbesserung der Diagnostik durch eine Stimulation mit ACTH ist

nicht eindeutig belegt und deshalb erfolgt diese nicht standardmäßig [42, 43].

Je nach Erfahrung und verwendeter Technik besteht eine deutlich unterschiedliche Strahlenexposition zwischen durchführenden Zentren [29, 38, 39]. Die mediane Durchleuchtungszeit und Strahlenexposition in unserer Klinik liegt mit 16 Minuten und unter 4 mSv aufgrund der nativen, standardisierten Durchführung im unteren Bereich der Literaturwerte (Durchleuchtungszeiten 16–27 min; effektive Dosis 3,2–29 mSv) [38]. Einige Autoren empfehlen die Durchführung einer Cone-Beam-CT zur leichteren Sondierung der Nebennierenvenen, was jedoch die Strahlenexposition erhöht [44, 45]. Mittels gepulster Durchleuchtung können deutlich niedrigere Dosisexpositionen erreicht werden, was insbesondere vor dem Hintergrund der teils jüngeren Patienten wichtig ist.

Aufgrund der aus eigener Erfahrung in nur unter 50 % korrelierenden Schnittbilddiagnostik kann durch eine NNVBE ein relevanter Anteil an Patienten (etwa 30 %) auch ohne Adenom-Nachweis in der Bildgebung einer kurativen Adrenalectomie zugeführt werden. Nachweisbare Adenome können dadurch in etwa 40 % funktionell lateralisiert zugeordnet werden. Eine alleinige, ausschließlich auf Schnittbilddiagnostik basierende Diagnose ist dementsprechend in den meisten Fällen nicht zielführend [46]. Die 2016 im Lancet publizierte SPARTACUS-Studie, die eine Therapieentscheidung basierend auf der CT gegenüber der NNVBE innerhalb einer 1-jährigen Verlaufsbeobachtung als nicht unterlegen ergab, wird insbesondere bezüglich studienbedingter Limitationen kontrovers diskutiert [47, 48]. In den Leitlinien ist die NNVBE weiterhin der Goldstandard [49]. Die Ergebnisse einer selektiven NNVBE sollten jedoch immer im Kontext der Schnittbilddiagnostik und dem klinischen Erscheinungsbild beurteilt werden [5, 50].

Die operative Therapie im Falle einer gesicherten Lateralisierung ist nach wie vor die Therapie der Wahl bei PHA [51]. Interventionell-radiologische Therapieoptionen wie die Radiofrequenzablation können möglicherweise zukünftig, u. a. bei multimorbiden oder älteren Patienten, einen alternativen Therapieansatz darstellen [52].

Konklusion

Die NNVBE ist ein risikoarmes Verfahren mit einer hohen Sensitivität und Spezifität zur Identifikation einer lateralisierten Erkrankung und stellt aktuell den Goldstandard in der Abklärung eines PHA dar. Eine sorgfältige Patientenauswahl, eine präinterventionelle Planung mittels Schnittbilddiagnostik und ein erfahrener Interventionalist sind erforderlich, um eine hohe Treffer- und Erfolgsquote zu erzielen. Der diagnostische Mehrwert der Methode für die anschließende Therapieentscheidung ist gegenüber einer alleinigen klinischen und Schnittbild-basierten Diagnostik deutlich erhöht.

ABKÜRZUNGEN

ACQ	Aldosteron-Cortisol-Quotient
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
APA	Aldosteron-produzierendes Nebennierenadenom
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient (Screeningtest)
BAH	bilaterale adrenale Hyperplasie

CSI	Chemical-Shift-Index
CT	Computertomografie
HE	Hounsfield-Einheiten
INR	International Normalized Ratio
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomografie
NNVBE	Nebennierenvenenblutentnahme
PHA	primärer Hyperaldosteronismus
SI	Selektivitätsindex
UAH	unilaterale adrenale Hyperplasie
VCI	Vena cava inferior

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293–2300
- [2] Douma S, Petidis K, Doumas M et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371: 1921–1926
- [3] Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 607–618
- [4] Heinrich DA, Adolf C, Rump LC et al. Primary Hyperaldosteronism: key characteristics at diagnosis: a trend toward milder forms. *Eur J Endocrinol* 2018; 178: 605–611
- [5] Martell-Claros N, Abad-Cardiel M, Alvarez-Alvareiz B et al. Primary aldosteronism and its various clinical scenarios. *J Hypertens* 2015; 33: 1226–1232
- [6] Funder JW, Carey RM, Mantero F et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1889–1916
- [7] Prejbisz A, Warchol-Celinska E, Lenders JW et al. Cardiovascular Risk in Primary Hyperaldosteronism. *Horm Metab Res* 2015; 47: 973–980
- [8] Rossi GP, Seccia TM, Maiolino G et al. The cardiovascular consequences of hyperaldosteronism. *Ann Endocrinol* 2020 [online first]
- [9] Pillai PR, Griffith M, Schwarcz MD et al. Primary Hyperaldosteronism: Cardiovascular Risk, Diagnosis and Management. *Cardiol Rev* 2020; 28: 84–91
- [10] Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 851–870
- [11] Chiloiri S, Giampietro A, Raffaelli M et al. Synchronous bilateral adrenalectomy in ACTH-dependent hypercortisolism: predictors, biomarkers and outcomes. *Endocrine* 2019; 66: 642–649
- [12] Vonend O, Quack I, Rump LR. Aldosteron und Hypertonie. *Wien klin Wochenschr* 2010; 122: 65–74
- [13] Song Y, Yang S, He W et al. Confirmatory Tests for the Diagnosis of Primary Hyperaldosteronism: A Prospective Diagnostic Accuracy Study. *Chonqing Primary Aldosteronism Study (CONPASS) Group. Hypertension* 2018; 71: 118–124
- [14] Delivanis DA, Vassiliadi DA, Tzagarakis S. Adrenal Imaging in Patients with Endocrine Hypertension. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2019; 48: 667–680

- [15] Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 201–204
- [16] Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR et al. CT Time – attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 747–752
- [17] Seo JM, Park BK, Park SY et al. Characterization of lipid – poor adrenal adenoma: chemical shift MRI and wash-out CT. *Am J Roentgenol* 2014; 202: 1043–1050
- [18] Siegelman ES. Adrenal MRI: Techniques and clinical applications. *L Magn Reson Imaging* 2012; 36: 272–285
- [19] Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2: 156–169
- [20] Blondin D, Quark I, Haase M et al. Indikationen und Technik der selektiven Nebennierenvenenblutentnahme. *RöFo* 2015; 187: 19–28
- [21] England RW, Geer EB, Deipolyi AR. Role of Venous Sampling in the Diagnosis of Endocrine Disorders. *J Clin Med* 2018; 7: 114
- [22] Yeh MW, Duh QY. Chapter 41: The Adrenal Glands. In: Townsend CM Sabiston Textbook Of Surgery. Saunders: Elsevier; 2008. Available on <https://thoracickey.com/the-adrenal-glands/>
- [23] Cesmebasi A, Du Plessis M, Iannatuono M et al. A review of the anatomy and clinical significance of adrenal veins. *Clin Anat* 2014; 27: 1253–1263
- [24] Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B et al. Consensus Guidelines for Periprocedural Management of Coagulation Status and Hemostasis Risk in percutaneous Image-guides Interventions. *JVIR* 2019; 30: 1168–1184
- [25] Mailhot JP, Traistaru M, Soulez G et al. Adrenal Vein Sampling in Primary Hyperaldosteronism: Sensitivity and Specificity of Basal Cortisol and Aldosterone Ratios to Confirm Catheterization of the Adrenal Vein. *Radiology* 2015; 277: 887–894
- [26] Ueland GA, Methlie P, Jøssang DE et al. Adrenal Venous Sampling for Assessment of Autonomous Cortisol Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4553–4560
- [27] Rossi GP, Auchus RJ, Brown M et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 2014; 63: 151–160
- [28] Kahn SL, Angle FJ. Adrenal Vein Sampling. *Tech Vasc Interv Radiol* 2010; 13: 110–125
- [29] Satani N, Ota H, Seiji K et al. Intra-adrenal aldosterone secretion: Segmental adrenal venous sampling for localization. *Radiology* 2016; 278: 265–274
- [30] Daunt N. Adrenal Vein Sampling: How to Make It Quick, Easy, and Successful. *RadioGraphics* 2005; 25: 143–158
- [31] Doppmann JL, Gill JR. Hyperaldosteronism: Sampling the Adrenal Veins. *Radiology* 1996; 198: 309–312
- [32] Cesari M, Ceolotto G, Rossitto G et al. The Intra-Procedural Cortisol Assay During Adrenal Vein Sampling: Rationale and Design of a Randomized Study (I-Padua). *High Blood Press Cardiovasc Pre* 2017; 24: 167–170
- [33] Funder JW, Carey RM, Mantero F et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1889–1916
- [34] Rossi GP, Barisa M, Alolio B et al. The adrenal vein sampling international study AVIS for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1606–1614
- [35] Monticone S, Satoh F, Dietz AS et al. Clinical Management and Outcomes of adrenal Hemorrhage Following Adrenal Vein Sampling in Primary hyperaldosteronism. *Hypertension* 2016; 67: 146–152
- [36] Lim V, Guo Q, Grant CS et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2712–2719
- [37] Vonend O, Ockenfels N, Gao X et al. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension* 2011; 57: 990–995
- [38] Fuss CT, Treitl M, Rayes N et al. Radiation exposure of adrenal vein sampling: a German Multicenter Study. *Eur J Endocrinol* 2018; 179: 261–267
- [39] Lupi A, Battistel M, Barbiero G et al. Simultaneous bilateral adrenal vein sampling for primary aldosteronism: useful tips to make it simple and safe. *Eur Radiol* 2019; 11: 6330–6335
- [40] Noda Y, Goshima S, Nagata S et al. Utility of microcatheter in adrenal venous sampling for primary aldosteronism. *Br J Radiol* 2020; 93: 1109
- [41] Rossitto G, Maiolino G, Lenzi L et al. Subtyping of primary aldosteronism with adrenal vein sampling: Hormone- and side-specific effects of cosyntropin and metoclopramide. *Surgery* 2018; 163: 789–795
- [42] Kline GA, So B, Dias VC et al. Catheterization during adrenal vein sampling for primary aldosteronism: failure to use (1–24) ACTH may increase apparent failure rate. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 480–484
- [43] Deinum J, Groenewoud H, van der Wilt GJ et al. Adrenal venous sampling: cosyntropin stimulation or not? *Eur J Endocrin* 2019; 181: D15–D26
- [44] Onozawa S, Murata S, Tajima H et al. Evaluation of right adrenal vein cannulation by computed tomography angiography in 140 consecutive patients undergoing adrenal venous sampling. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 601–608
- [45] Meyrignac O, Arcis É, Delchier MC et al. Impact of cone beam CT on adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Eur J Radiol* 2020; 124 [online first]
- [46] Ladurner R, Sommerey S, Buechner S et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism. *Eur J Clin Invest* 2017; 47: 372–377
- [47] Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJ et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: An outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 739–746
- [48] Beuschlein F, Mulatero P, Asbach E et al. The SPARTACUS Trial: Controversies and Unresolved Issues. *Horm Metab Res* 2017; 49: 936–942
- [49] Sk2-Leitlinie Operative Therapie von Nebennierentumoren. Langversion; Dezember 2017; AWMF-Register-Nummer: 088/008. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/088-008.html> (Zugriff am: 22.08.2020)
- [50] Tomaschitz A, Dobnig H. Primärer Hyperaldosteronismus – die häufigste monokausale Ursache der essenziellen Hypertonie. *J Clin Endocrinology and Metabolism* 2009; 2: 14–21
- [51] Vorselaars WMCM, Nell S, Postma EL et al. Clinical Outcomes After Unilateral Adrenalectomy for Primary Aldosteronism. *JAMA Surg* 2019; 154: e185842
- [52] Liang KW, Jahangiri Y, Tsao TF et al. Effectiveness of Thermal Ablation for Aldosterone-Producing Adrenal Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical and Biochemical Parameters. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 1335–1342