

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Endokrine Hypertonie: Wie diagnostizieren?

Diederich S

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (2), 22-28*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Endokrine Hypertonie: Wie diagnostizieren?

S. Diederich

Kurzfassung: Endokrine Hypertonieformen sind die häufigsten sekundären Ursachen einer Hypertonie. Aufgrund der Prävalenz (5–13 % bei Hypertonikern) ist der primäre Hyperaldosteronismus diesbezüglich am wichtigsten. Eine entsprechende Diagnostik wird bei hypokaliämischer Hypertonie, therapieresistenter Hypertonie (≥ 3 Medikamente und RR > 140/90 mmHg), schwerer Hypertonie (RR > 160/100), bei jüngeren Patienten (< 30 Jahre) und beim adrenalen Inzidentalom (= zufällig entdeckter Nebennierentumor) empfohlen. Zum Screening wird der Quotient aus Plasma-Aldosteron- (PAC) und Plasma-Renin-Konzentration (PRC) bestimmt. Bei der Beurteilung des PAC/PRC-Quotienten sind das Einhalten von Medikamentenpausen und die assayspezifischen Cut-off-Werte zu beachten.

Nach positivem Screeningtest muss zur Diagnosesicherung ein Kochsalz-Belastungstest durchgeführt werden. Bei Kontraindikationen/Undurchführbarkeit dieses Tests kann als alternativer Bestätigungstest eine 24-h-Urinsammlung auf Aldosteron-18-Glucuronid unter kochsalzreicher Ernährung eingesetzt werden. Nach Diagnosesicherung des primären Hyperaldosteronismus muss die Differenzialdiagnostik zwischen aldosteronproduzierendem Adenom und idiopathischem Hyperaldosteronismus erfolgen. Hierzu stehen CT oder MRT der Nebennieren und als Goldstandardtest die seitengetrennte Nebennierenvenenkatheterisierung zur Verfügung. Das Phäochromozytom ist eine seltenere Hypertonieursache, welche aber wegen erhöhter Mortalität gegen-

über essenziellen Hypertonikern und häufigen genetischen Ursachen nicht übersehen werden darf. Neben klinischen Hinweisen (anfallsartige Blutdruckkrisen und Tachykardien, Kopfschmerzen) ist die Bestimmung der freien Metanephrine im Plasma ein hilfreicher Screeningtest. Weiterführende biochemische Tests sind Katecholamine und Metanephrine im 24-h-Urin, Clonidine-Test und Serum-Chromogranin. Nach (!) biochemischer Diagnosesicherung erfolgt die Tumorsuche mittels CT oder MRT der Nebennieren, MIBG-Szintigraphie oder Fluoro-Dopa-PET.

Schlüsselwörter: primärer Hyperaldosteronismus, Aldosteron-Renin-Quotient, Kochsalz-Belastungstest, Nebennierenvenenkatheterisierung, Phäochromozytom, Plasma-Metanephrene

Abstract: Endocrine Hypertension: Diagnostic Approaches. Endocrine diseases are the most common secondary forms of hypertension. Because of its high prevalence (5–13 % in hypertension), primary hyperaldosteronism is most important in this context. Diagnosis of this entity is recommended in hypokalemic hypertension, in therapy-resistant hypertension (≥ 3 drugs and RR > 140/90 mmHg), in strong hypertension (RR > 160/100), in younger patients < 30 years and in adrenal incidentalomas (= incidentally discovered adrenal tumours). For screening, the ratio between the plasma aldosterone (PAC) and plasma renin concentrations (PRC) should be

measured. In the assessment of the PAC/PRC ratio, the discontinuation of some antihypertensive medication and assay-specific cut-off values must be noticed.

After a positive screening test, a saline infusion test should be done as a confirmatory test. If this test is contraindicated or impracticable, 24-h urine collection for aldosterone-18-glucuronid applying a high-sodium diet can be used as an alternative confirmatory test. After confirmation of primary hyperaldosteronism differential diagnosis between aldosterone-producing adenomas and idiopathic hyperaldosteronism has to be done. For this approach, adrenal CT or MRT and adrenal vein catheterization as gold standard tests are available. Pheochromocytoma is a more uncommon cause of hypertension, but must not be overlooked because of an increased mortality and frequently underlying genetic disorders. Besides clinical hints (sudden crises of hypertension and tachycardia, headache), the determination of free metanephries in plasma is an easy and valid screening test. Additional biochemical tests are catecholamines and metanephries in 24-h urine, the clonidine test, and serum chromogranin. After (!) biochemical confirmation of pheochromocytoma, tumour search is done by adrenal CT or MRT, MIBG scintigraphy, or fluoro-dopa-PET. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (2): 22–8.**

Key words: primary hyperaldosteronism, aldosterone-renin-ratio, saline infusion test, adrenal vein catheterization, pheochromocytoma, plasma metanephrene

■ Einleitung

In epidemiologischen Untersuchungen wird für die arterielle Hypertonie eine Prävalenz von ca. 25 % angegeben, wobei eine eindeutige Altersabhängigkeit und geographische Unterschiede zu berücksichtigen sind [1]. 10–20 % dieser Patienten haben eine sekundäre Form der Hypertonie, wobei endokrine Ursachen die häufigsten sind [2]. Grundsätzlich unterscheiden wir endokrine Erkrankungen, bei denen die Hypertonie eines der obligaten Leitsymptome ist (primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom), und Erkrankungen, bei denen die Hypertonie nur als fakultatives Symptom mit einer erhöhten Prävalenz auftritt (Cushing-Syndrom, Hypothyreose, Akromegalie, Hyperparathyroidismus). Die Erkrankungen der letztgenannten Gruppe werden aufgrund der spezifischen Klinik oder aufgrund der spezifischen Auffälligkeit im

Routinelabor (Hyperkalzämie) diagnostiziert; deshalb ist eine diesbezügliche Labordiagnostik (z. B. Dexamethason-Kurzttest) bei einem Hypertoniker nur durchzuführen, wenn eine dementsprechende klinische Symptomatik (z. B. Stammfett-sucht mit Striae rubrae) besteht [2]. Bei den endokrinen Erkrankungen mit Hypertonie als Leitsymptom tritt die Erkrankung oft ohne zusätzliche klinische Symptome auf, sodass diese Patienten nur durch ein Labor-Screening in dem großen Kollektiv der Hypertoniker entdeckt werden können [3]. Auf diese endokrinen Hypertonien im engeren Sinne wird in dieser Übersicht ausführlicher eingegangen.

■ Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) gehört in die Gruppe der Mineralokortikoidhypertonie, deren Hauptcharakteristika eine gesteigerte renale Natrium- und Wasserretention mit daraus resultierender Suppression des Renins und eine verstärkte renale Kaliumausscheidung mit konsekutiver Tendenz zu niedrigen Serum-Kalium-Werten sind. Gegenüber anderen Formen der Mineralokortikoidhypertonie (Liddle-Syndrom, Hypertonie beim Cushing-Syndrom, Lakritz-assoziierte Hypertonie etc.) ist der PHA spezifisch differenzialdiagnostisch durch einen erhöhten Aldosteron-Renin-Quotienten abzugrenzen [4–6].

Eingelangt am 2. November 2011; angenommen nach Revision am 19. März 2012

Aus dem Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, internistische, gynäkologische und pädiatrische Endokrinologie, Rheumatologie, Endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt, Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Sven Diederich, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, internistische, gynäkologische und pädiatrische Endokrinologie, Rheumatologie, Endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt, D-10117 Berlin, Friedrichstraße 76 (Q207), E-Mail: sven.diederich@endokrinologikum.com

In der Differenzialdiagnostik des PHA sind hauptsächlich 2 Formen zu unterscheiden: das operativ zu behandelnde aldosteronproduzierende Adenom (APA) und der nur medikamentös zu behandelnde idiopathische Hyperaldosteronismus (IHA). Durch das in den vergangenen Jahren propagierte Screening mittels Aldosteron-Renin-Quotienten werden gegenüber den früheren Zeiten des Hypokaliämie-Screenings (70 % APA, 20 % IHA) prozentuell mehr Patienten mit IHA (60 %) entdeckt. Da diese Entität mit bilateraler Aldosteron-Mehrsekretion therapeutisch im Gegensatz zum APA (durch Operation heilbar) weniger Potenzial liefert und zudem die Abgrenzung des IHA zur so genannten Low-Renin-Hypertonie durch keinen der Goldstandard-Tests zu treffen ist, wird dieses Vorgehen von nicht-endokrinologischen Hypertensiologen zum Teil immer noch ignoriert. Das hier dargestellte Konzept des Screenings in ausgewählten Patientengruppen (Abb. 1) erscheint aber aufgrund folgender Zusammenhänge sinnvoll und in zunehmendem Maße evidenzbasiert [7, 8]:

1. Statistisch gesehen wird man durch die Benutzung des Aldosteron-Renin-Quotienten im Vergleich zum Hypokaliämie-Screening absolut ca. 4× häufiger ein APA und ca. 30× häufiger einen IHA diagnostizieren. Dementsprechend sind auch in prospektiven Studien unter Benutzung des Aldosteron-Renin-Quotienten > 50 % der APAs normokaliämisch. Somit wird durch dieses Vorgehen das therapeutisch wichtige APA vermehrt und zudem auch früher diagnostiziert. Da die Heilung der Hypertonie durch OP beim APA von der Erkrankungsdauer abhängt, ist die frühzeitige Diagnose prognostisch vorteilhaft [9]. Die operative Therapie eines APA ist zudem auch wirtschaftlich günstiger als eine dauerhafte medikamentöse Therapie [7].
2. Patienten mit PHA haben im Vergleich zu essenziellen Hypertonikern eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität [10–12]. Zur diesbezüglichen Reduktion scheint die Entfernung

des Aldosteron-Exzesses durch OP (wie beim APA) ebenso effektiv zu sein wie die spezifische aldosteronantagonistische Therapie beim IHA [9, 13, 14]. Da zudem der Einsatz von Mineralokortikoidantagonisten bei Diagnose eines IHA andere antihypertensive Medikamente reduzieren lässt [15, 16], ist durch diese Faktoren auch die Diagnose eines IHA in der Praxis sehr wertvoll.

3. Insbesondere bei schwer einstellbaren Hypertonikern ist die Diagnose eines PHA von großer Bedeutung: In diesem Kollektiv ist der PHA mit einer Prävalenz von ca. 20 % besonders häufig [7, 8, 17]. Zudem findet man hier im Vergleich zum Gesamtkollektiv der PHA-Patienten vermehrt APAs (50 %), sodass ca. 10 % der schwer einstellbaren Patienten ein operativ behandelbares APA haben. Wenn man hier, wie heute häufig empfohlen, ohne Aldosteron-Renin-Bestimmung einfach eine Add-on-Therapie mit Spironolacton beginnt [16], übersieht man diese besonders von einer Operation profitierenden Patienten.
4. Ebenso wie bei der schwer einstellbaren Hypertonie ist bei den schwereren Hypertonieformen der PHA häufiger [18]: Hypertonie Grad 1 (< 159/99 mmHg): 2 %, Grad 2 (160–179/100–109 mmHg): 8 %, Grad 3 (> 180/110 mmHg): 13 %. Somit erscheint die Empfehlung der Diagnostik bei Hypertonie Grad 2 und 3 gerechtfertigt (Abb. 1).

Bei der Diagnostik ist besonders wichtig, dass man sich zu jedem Zeitpunkt und bei jedem Test immer an die Stufendiagnostik erinnert: (1) Screeningtests, (2) Bestätigungstests und (3) differenzialdiagnostische Tests.

Screeningtests (Abb. 1)

Ein PHA-Screening mittels Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten sollte bei ausgewählten Hypertoniepatienten

Screening auf primären Hyperaldosteronismus bei folgenden Patienten:

1. Hypertonie und Hypokaliämie (< 3,8 mmol/l)
2. Hypertonie Grad 2 (160–179/100–109 mmHg) und 3 (> 180/110 mmHg)
3. Schwer einstellbare Hypertonie (≥ 3 Medikamente und RR > 140/90 mmHg)
4. Inzidentalom (= zufällig entdeckter Nebennierentumor) mit Hypertonie
5. Junger Hypertoniker (< 30 Jahre) mit positiver Familienanamnese

Medikamentenpausen
beachten (Tabelle 1)

Screeningtests bezüglich primärem Hyperaldosteronismus:

Morgendliche Blutabnahme beim ambulanten sitzenden Patienten:

1. Plasma-Aldosteron (PAC) [ng/l] + Plasma-Renin-Konzentration (PRC) [ng/l]
2. Falls PRC nicht verfügbar:
Plasma-Aldosteron (PAC) [ng/l] + Plasma-Renin-Aktivität (PRA) [ng/ml/h]

PAC/PRC bzw.
PAC/PRA > Cut-off-Wert*

Bestätigungstests des primären Hyperaldosteronismus:

1. Kochsalzbelastungstest: PAC (ng/l) nach 2 l NaCl 0,9 % > Cut-off-Wert*
2. Bei Kontraindikationen/Undurchführbarkeit des Kochsalzbelastungs-Tests:
24-h-Urin auf Aldosteron-18-Glucuronid unter oraler Kochsalzbelastung

Abbildung 1: Screening und Diagnosesicherung des primären Hyperaldosteronismus.

*Da sowohl für PRC als auch für PAC verschiedene Assays mit variierenden Normwerten bestehen, ist hier unbedingt auf die spezifischen Angaben zu achten. Für die in Deutschland relativ häufig benutzten Assays PAC (RIA; DPC, Siemens) und PRC (CLIA; Liaison, DiaSorin) gilt: Cut-off PAC/PRC > 20 [ng/l]/[ng/l], Cut-off PAC nach 2 l NaCl 0,9 % > 50 ng/l.

Umrechnungsfaktoren: PAC: [ng/l] × 2,775 = [pmol/l]; PRC [ng/l] × 1,66 = [mU/l].

Tabelle 1: Effekte von Antihypertensiva auf den Aldosteron-Renin-Quotienten. In der letzten Spalte ist aufgeführt, wie lange die entsprechenden Medikamente vor Durchführung des Screeningtests pausiert werden sollten. Falls Umstellen/Pausieren nicht möglich ist, sind ACE-Hemmer und Dihydropyridine relativ günstige Medikamente zum Fortführen, da hier der Effekt auf die Parameter eher gering ist.

Erhöhung des Aldosteron-Renin-Quotienten (falsch-positive Ergebnisse)

Medikamentengruppe	Effekt auf Aldosteron	Effekt auf Renin	Empfohlene Pause
Betablocker	↓	↓↓	1–2 Wochen
Imidazolinrezeptor-Agonisten (z. B. Clonidin)	↓	↓↓	1–2 Wochen

Erniedrigung des Aldosteron-Renin-Quotienten (falsch-negative Ergebnisse)

Medikamentengruppe	Effekt auf Aldosteron	Effekt auf Renin	Empfohlene Pause
Thiazid-Diuretika	↑	↑↑	1–2 Wochen
Schleifendiuretika	↔↑	↑↑	1–2 Wochen
ACE-Hemmer	↓	↑↑	1–2 Wochen
Angiotensin-Antagonisten (Sartane)	↓	↑↑	1–2 Wochen
Reninhemmer (Aliskiren)	↓	↑↑*	1–2 Wochen
Mineralokortikoid-Antagonisten (Spironolacton, Eplerenon, Amilorid etc.)	↑	↑↑	4 Wochen
Kalziumantagonisten (Dihydropyridine)	↔	↑	1–2 Wochen
Verapamil	↔	↔	–
α-Antagonisten (z. B. Doxazosin)	↔	↔	–
Dihydralazin	↔	↔	–

* Gilt für PRC. Da der Reninhemmer aufgrund des Wirkmechanismus die PRA vermindert, ist bei Messung der PRA ein falsch-hoher Aldosteron-Renin-Quotient zu erwarten.

ten (Abb. 1) und unter Berücksichtigung von Medikationspausen (Tab. 1) durchgeführt werden [3, 7, 8].

Neben den aufgeführten Antihypertensiva können Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zu falsch-negativen und Drospirenon-haltige orale Kontrazeptiva zu falsch-positiven Befunden führen. Da die Plasma-Renin-Konzentration (PRC) in den meisten kommerziellen Labors angeboten wird und in der Präanalytik einfacher ist (keine Eiskühlung bis zum Zentrifugieren im Labor), ist sie der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) vorzuziehen [8]. Sollte man bei schwer einstellbaren Hypertonikern nicht alle empfohlenen Medikamente absetzen können, ist dem erfahrenen Kliniker manchmal eine Einschätzung unter Berücksichtigung der Medikamenteneffekte auf den Quotienten möglich (Tab. 1): Ist z. B. der Quotient unter einem ACE-Hemmer positiv, so ist der Screeningtest als positiv einzustufen. Grundsätzlich sollten aber die angegebenen Medikationspausen (Tab. 1) möglichst streng eingehalten werden, da es sonst oft zur fehlerhaften Einschätzung der Patienten kommt. Da eine Hypokaliämie zu falsch-negativen Befunden führt, muss diese vorher durch Kalium-Supplementation ausgeglichen werden. Nach positivem Screening muss die Diagnose PHA mit einem Bestätigungstest gesichert werden. Nur ca. 50 % der im Screening positiven Patienten haben nach dem Bestätigungstest wirklich einen PHA.

Bestätigungstests (Abb. 1)

Der aufgrund der Durchführbarkeit (ambulant) und der Evaluation [7, 19] primär empfohlene Bestätigungstest ist der Kochsalz-Belastungstest: Dem Patienten werden in sitzender Position zwischen 8:00 und 12:00 Uhr 2 l isotonische Kochsalzlösung infundiert (Kontraindikation: Herzinsuffizienz, Z. n. Myokardinfarkt, schwere nicht eingestellte Hypertonie). Jeweils um 8:00 und um 12:00 Uhr erfolgt eine Blutabnahme zur Bestimmung von PAC, PRC und Serum-Kortisol. 60 Minuten vor der letzten Blutabnahme sollte der Patient nicht mehr aufstehen (Toilettengang vorher). Beim nicht autonom Aldosteron sezernierenden Patienten wird PAC durch die Kochsalzinfusion supprimiert. Eine PAC oberhalb des assayspezifischen Cut-off-Werts [20] nach Infusion um 12:00 sichert spezifisch die Diagnose PHA (Abb. 1). Der Kochsalzbelastungstest sollte unter der gleichen Medikation wie der Screeningtest durchgeführt werden (Tab. 1). Ein Anstieg des Serum-Kortisols zwischen 8:00 und 12:00 Uhr weist auf Stress während der Infusion hin und sollte bei der Auswertung der Aldosteronwerte berücksichtigt werden (falsch-hohe Aldosteronwerte um 12:00 Uhr möglich).

Nur bei Kontraindikationen/Undurchführbarkeit des Kochsalz-Belastungstests ist alternativ die Bestimmung des Aldosteron-18-Glucuronids im 24-h-Urin unter oraler Kochsalzbelastung durchzuführen. Empfohlen wird hierbei die zusätzliche Gabe von 3 × 2 g NaCl/Tag zusätzlich zur normalen Ernährung (ca. 9 g NaCl/Tag) über 3 Tage, sodass eine tägliche Natriumzufuhr von ca. 260 mmol/Tag resultiert. Der aus der Literatur übernommene Cut-off-Wert wird wie folgt angegeben: Am 3. Tag der oralen Kochsalzbelastung muss Aldosteron-18-Glucuronid > 12 µg/24 h (> 33,3 nmol/d) und Urin-Natrium zur Kontrolle der Kochsalzzufuhr > 200 mmol/24 h sein. Bei Verfügbarkeit kann zusätzlich Tetrahydroaldosteron im 24-h-Urin bestimmt werden (Cut-off-Wert > 70 µg/24 h) [8].

Nach Diagnosesicherung erfolgt die Differenzialdiagnostik zwischen APA und IHA (Abb. 2).

Differenzialdiagnostische Tests (Abb. 2)

Zur Differenzialdiagnostik stehen 2 Verfahren zur Verfügung: (1) Bildgebung der Nebennieren mittels CT oder MRT (obligat) und (2) Nebennierenvenenkatheter. Der Renin-Aldosteron-Orthostasetest wird inzwischen von den meisten Experten nicht mehr empfohlen [21], da er nur bei unilateralem Tumor und Abfall des Aldosterons eine gewisse diagnostische Information liefert und zur exakten Durchführung eine stationäre Aufnahme notwendig ist.

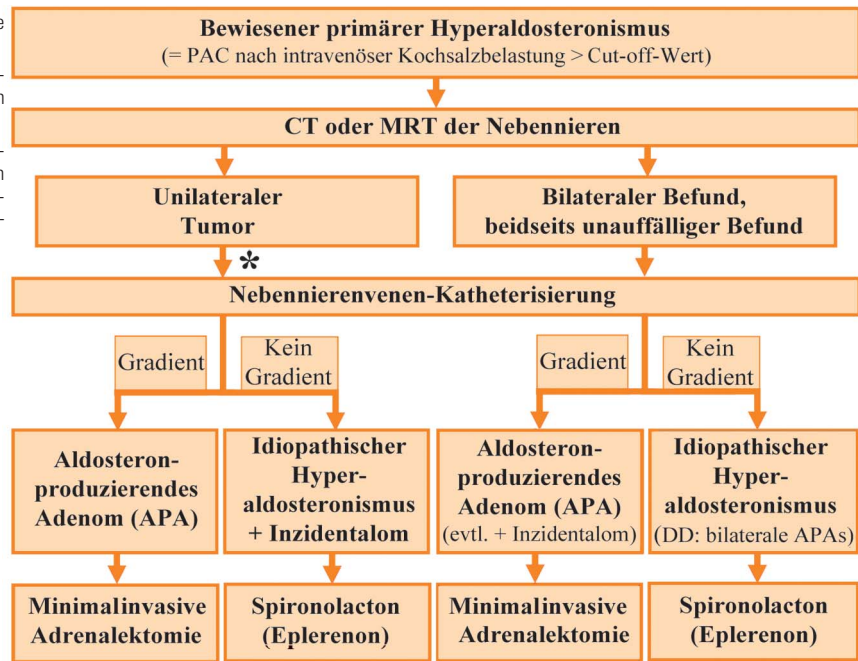
Bildgebung der Nebennieren mittels CT oder MRT

Die Sensitivität von CT oder MRT zur Entdeckung eines aldosteronproduzierenden Adenoms (APA) wird nur mit 50–80 % angegeben, da die Adenome charakteristischerweise relativ klein sind (Durchmesser 0,5–2 cm). Die Schichtdicke im CT sollte 3 mm nicht überschreiten [7, 21]. Sollte ein Patient mit bewiesenem PHA definitiv eine Operation ablehnen, ist nach Bildgebung mittels CT oder MRT direkt die antimineralokortikoide Medikation zu beginnen, da hier die Differenzierung zwischen uni- und bilateraler Aldosteron-Übersekretion keine Konsequenzen hat.

Abbildung 2: Differenzialdiagnose und -therapie des primären Hyperaldosteronismus (PHA).

PAC: Plasma-Aldosteronkonzentration. Die Nebennierenvenenkatheterisierung ist nur (!) sinnvoll, wenn eine Operation möglich ist.

* Bei Patienten < 40 Jahre kann man hier eventuell auf den Nebennierenvenenkatheter verzichten und direkt operieren, da in diesem Alter die Wahrscheinlichkeit eines Inzidentaloms in Kombination mit einem PHA sehr gering ist [21].



Nebennierenvenenkatheterisierung

Diese Untersuchung sollte nur in einem Zentrum mit entsprechender Expertise (mindestens 10 Nebennierenvenenkatheter pro Jahr) durchgeführt werden, da sonst die Erfolgsrate zu gering ist [7, 21, 22]. Die Patienten dürfen nicht mit Spirolacton vorbehandelt sein bzw. müssen zum Untersuchungszeitpunkt ein supprimiertes Renin aufweisen. Es werden jeweils 5–10 ml Blut aus der linken und der rechten Nebenniere und aus der Vena cava unterhalb und oberhalb der Einmündung der Nebennierenvenen entnommen (empfohlene Reihenfolge siehe Abbildung 3). Im Serum dieser Blutproben werden sowohl Kortisol als auch Aldosteron bestimmt (PRC wird nicht benötigt!). Die Kortisolbestimmung erfolgt zur Verifizierung der richtigen Katheterlage in den Nebennierenvenen: Die Kortisolkonzentrationen müssen in beiden Nebennierenvenen mindestens 2× höher als peripher (= Vena cava) sein (Lateralisierungsindex). Wenn dieses Kriterium nicht erfüllt ist [22], darf in der entsprechenden Blutprobe auch nicht der Aldosteron-Kortisol-Quotient gebildet werden (kein Nebennierenvenenblut!). Eine schnelle Kortisolbestimmung während der Untersuchung (Rapid Online Cortisol Assay [ROCA]) ermöglicht dem Radiologen bei Fehllage eine erneute Katheterisierung in der gleichen Untersuchung und verbessert die Lernkurve [23]. Zur Bewertung der Seitenpräferenz erfolgt die Bestimmung des Aldosteron-Kortisol-Quotienten (Lateralisierungsindex): Bei Vorliegen eines APA muss dieser Quotient mindestens 4× höher als auf der kontralateralen Seite sein, wobei der Quotient auf der kontralateralen, nicht betroffenen Seite beim APA charakteristischerweise kleiner ist als im peripheren Blut. Bei IHA ist der Quotient in keiner der beiden Nebennierenvenen deutlich höher als peripher. International wird der Nebennierenvenenkatheter häufig unter ACTH-Infusion durchgeführt. Da sich hierunter die Auswertung bezüglich Selektivitätsindex verbessert, aber hinsichtlich des Lateralisierungsindex verschlechtert [22], wird in deutschen Zentren bei zudem höherem Aufwand meistens ohne parallele ACTH-Infusion untersucht.

■ Diagnostik des Phäochromozytoms

Beim Phäochromozytom handelt es sich um einen catecholaminproduzierenden Tumor, der von intra- oder auch extra-adrenalen (= Paragangliom) chromaffinen Zellen ausgeht. Obwohl ein Phäochromozytom nur bei ca. 0,1–0,5 % der Hypertoniepatienten als Ursache zu finden ist [24, 25], ist eine sensitive Diagnostik notwendig, da diese Erkrankung aufgrund des Katecholaminexzesses potenziell lebensbedrohlich ist und ebenso wie beim PHA eine erhöhte kardiovasku-

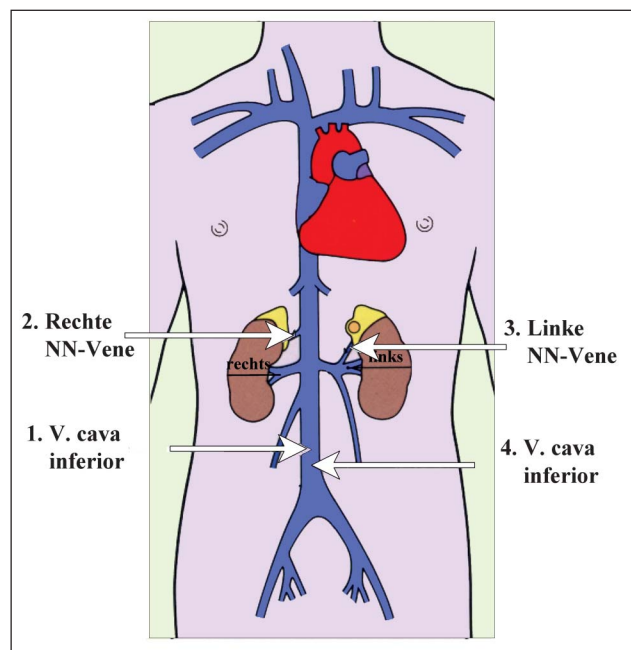


Abbildung 3: Reihenfolge der Blutabnahmen beim Nebennierenvenenkatheter: In allen Proben 1–4 werden Serum-Kortisol und -Aldosteron bestimmt. Die V. cava inferior wird am Anfang und am Ende der Untersuchung untersucht, um einen stressbedingten Kortisolanstieg während der Untersuchung zu erkennen. Hierdurch könnte eine richtige Katheterlage in einer der Nebennieren- (NN-) Venen vorgetäuscht werden.

Tabelle 2: Symptome des Phäochromozytoms

Symptom/klinisches Zeichen	Häufigkeit (%)
Hypertonie	ca. 95
– Dauerhypertonie	ca. 50
– Anfallsweise	ca. 45
Kopfschmerzen	80–95
Schweißausbrüche	65–70
Palpitationen	60–70
Wärmeintoleranz	60–70
Tremor	40–50
Blässe	40–45
Gewichtsverlust	35–40
Nervosität, Panik und Angstzustände	35–40
Pektanginöse Beschwerden, Übelkeit, Blässe, Hyperglykämie	20–50

läre Mortalität besteht [25, 26]. Das Hauptsymptom des Phäochromozytoms ist der Bluthochdruck, der als Dauerhypertonie oder anfallsweise mit hypertensiven Krisen auftritt (Tab. 2). Hypertensive Krisen können spontan, aber auch nach körperlicher Anstrengung, nach Gabe bestimmter Medikamente (z. B. Betablocker, Metoclopramid, Glukagon, ACTH) oder durch Erhöhung des intraabdominellen Drucks (z. B. beim Tasten eines Tumors oder durch Wehen) auftreten. Die durchschnittliche Dauer dieser Krisen liegt zwischen 15 und 60 Minuten [27].

Bei nachgewiesenem Bluthochdruck soll die Symptomtrias Kopfschmerzen, Schwitzen und Herzrasen eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 67 % besitzen. Für Phäochromozytome wurde die „10er-Regel“ formuliert, die durch die Beschreibung verschiedener genetischer Syndrome (Tab. 3) keine Gültigkeit mehr hat: 20–25 % (vorher 10 %) treten im Rahmen familiärer Erkrankungen auf, 20 % (vorher 10 %) sind extraadrenal, 15 % (vorher 10 %) sind bilateral, 15 % (vorher 10 %) sind bösartig, 10 % finden sich bei Kindern. Insbesondere muss bei jüngeren Patienten, positiver Familienanamnese und bei multifokalem Auftreten an eine familiäre Erkrankung gedacht werden [26, 28].

Biochemische Tests

Ein Screening bezüglich Phäochromozytom sollte aufgrund der geringen Prävalenz nicht generell bei allen Hypertonikern durchgeführt, aber bei spezieller Klinik und ausgewählten Patienten nicht vergessen werden (Abb. 4). Beim diagnostischen Vorgehen ist streng darauf zu achten, dass die Bildgebung erst nach (!) dem biochemischen Beweis des Phäochromozytoms durchzuführen ist.

In den vergangenen Jahren ist für die Bestimmung der freien Plasma-Metanephrine (= Metanephrin und Normetanephrin)

eine bessere Sensitivität als für die bisher empfohlenen Bestimmungen der freien Katecholamine oder der fraktionierten Metanephrine im 24-h-Urin gezeigt worden. Obwohl diese zunächst publizierten Daten mit einer wenig verfügbaren HPLC-Methodik durchgeführt wurden [29–31], scheinen kommerziell verfügbare Radio- oder Enzym-linked Immunoassays eine vergleichbare Sensitivität zu haben [32–35], sodass wir zum generellen Screening die Bestimmung der freien Plasma-Metanephrine empfehlen. Bei „im Graubereich“ erhöhten freien Plasma-Metanephrinen stehen als weitere Tests die Bestimmung der fraktionierten Metanephrine und der Katecholamine im 24-h-Urin [30, 36], der Clonidin-Test [37] und die Serum-Chromogranin-Bestimmung [36] zur Verfügung (Abb. 4).

Bei der Bestimmung der fraktionierten Metanephrine im Urin ist zu beachten, dass anders als bei den freien Plasma-Metanephrinen die derzeit verfügbaren Methoden sowohl freies als auch sulfatiertes Normetanephrin und Metanephrin im Urin messen. Die Sensitivität und Spezifität der Urinanalytik scheint sich durch die isolierte Messung der freien Urin-Metanephrine ähnlich wie im Plasma zu verbessern [38].

Beim Clonidin-Test werden die Plasma-Katecholamine und -Metanephrine vor und 180 Minuten nach Einnahme von 300 µg Clonidin gemessen. Der Test ist positiv, wenn Plasma-Noradrenalin (< 50 %) oder Plasma-Normetanephrin (< 40 %) nicht adäquat abgesenkt werden oder trotz Clonidin-Gabe weiter erhöht bleiben [37]. Bei der Serum-Chromogranin-Bestimmung führen Protonenpumpenhemmer und Niereninsuffizienz zu falsch-hohen Werten. Sind diese beiden wichtigen Störfaktoren ausgeschlossen, hat ein Serum-Chromogranin-Wert > 270 ng/ml eine gute Spezifität für ein Phäochromozytom [36].

Zudem ist zu beachten, dass eine Reihe von Medikamenten (z. B. trizyklische Antidepressiva, Phenoxybenzamin, Levodopa, Betablocker, Amphetamine) und Genussmitteln (Alkohol, Nikotin, Koffein) zu einer Erhöhung der endogenen Katecholamin-Sekretion führen kann und dadurch bei jeglicher Diagnostik eventuell falsch-positive Werte gemessen werden können [25]. Von relevanter klinischer Bedeutung sind hier insbesondere trizyklische Antidepressiva und Phenoxybenzamin, die Normetanephrin signifikant erhöhen [37]. Betablocker können zu einer leichten Metanephrinerhöhung führen. Genetische Testungen sollten bei positiver Familienanamnese und bei spezifischen Konstellationen (Tab. 4) auch beim sporadischen Phäochromozytom durchgeführt werden.

Differenzial- und Lokalisationsdiagnostik

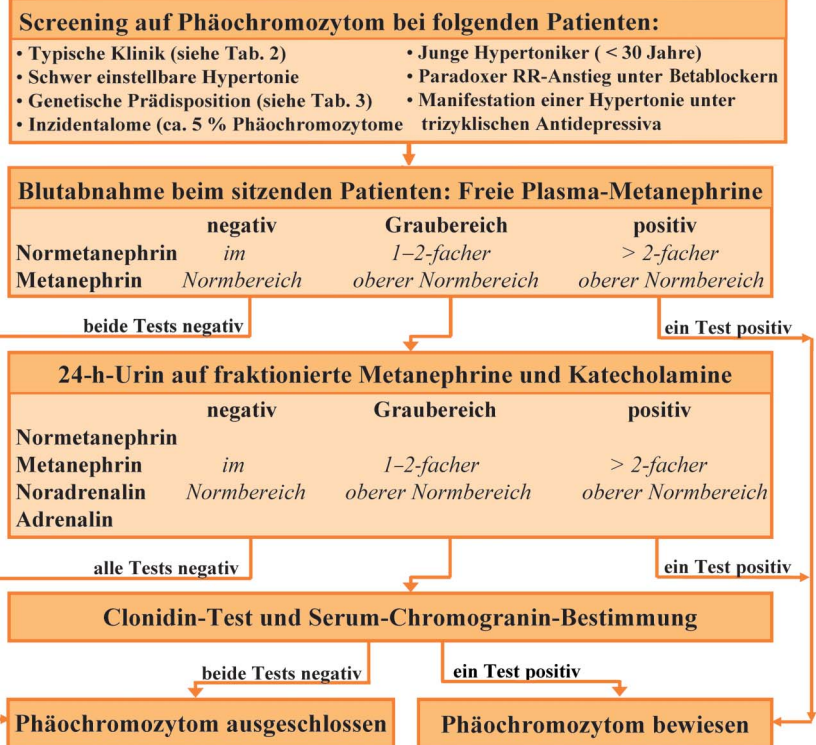
Da 80 % der Phäochromozytome intraadrenal sind, wird zur primären Lokalisationsdiagnostik ein MRT oder ein CT der

Tabelle 3: Familiäre Syndrome mit Prädisposition zum Phäochromozytom/Paragangliom

Syndrom	Gen	Locus	% bei Phäo	% mit Phäo	% maligne	Bevorzugte Lokalisation
Multiple endokrine Neoplasie II	RET	10q11.2	< 5 %	50	3 %	Adrenal, häufig bilateral
Von-Hippel-Lindau-Syndrom	VHL	3p25–26	2–11 %	10–25 %	5–10 %	Adrenal, häufig bilateral
Neurofibromatose Typ 1	NF1	17q11.2	?	1–5 %	10 %	Adrenal, häufig bilateral
Paraganglioma-Syndrom Typ 1	SDHD	11q23	4–7 %	20 % ?	< 3 %	Extraadrenal, multifokal
Paraganglioma-Syndrom Typ 4	SDHB	1p35–36	3–10 %	20 % ?	50 %	Extraadrenal, multifokal

Abbildung 4: Algorithmus zur Diagnostik des Phäochromozytoms.

*Besteht klinisch trotz eines biochemischen Ausschlusses weiter der dringende Verdacht, soll man Screening-Untersuchungen wiederholen, z. B. Durchführung der 24-h-Urinsammlung direkt im Anschluss an eine „Krise“. Grundsätzlich muss jeder eingesetzte Assay detailliert hinsichtlich Präanalytik, Normbereichen und Evaluation betrachtet werden. Z. B. ist für einen in Deutschland häufig benutzten RIA für Normetanephrin ein sensibler oberer Normbereich von 126 pg/ml (Herstellerangabe: 200 pg/ml) publiziert [32]. Das hier vorgeschlagene Vorgehen ist eine Vereinfachung, welche nach Erfahrungen in der Praxis eine gute diagnostische Treffsicherheit liefert.



Nebennieren durchgeführt. Da die sporadisch entdeckten Phäochromozytome mit einer durchschnittlichen Größe zwischen 3 und 6 cm größer als Aldosteronome (0,5–2 cm) sind, wird die Sensitivität der adrenalen Bildgebung beim Phäochromozytom (95 %) als höher als beim Conn-Syndrom (70–80 %) angegeben [25]. Wenn man jedoch bei bekannter hereditärer Form eines Phäochromozytoms eine Frühdiagnostik anstrebt, sind die entdeckten Tumoren kleiner und die Sensitivität der Bildgebung entsprechend schlechter. Bei eindeutigem unilateralem Nebennierentumor < 5 cm und keinerlei Hinweis auf familiäre Erkrankung wird eine funktionelle Bildgebung mittels MIBG-Szintigraphie nicht mehr unbedingt empfohlen [39].

Findet man in der Nebennierenbildgebung mittels CT oder MRT keinen eindeutigen Tumor, einen Tumor > 5 cm (steigendes Malignitätsrisiko) oder einen beidseitigen Befund, ist die MIBG-Szintigraphie durchzuführen: Mit einer Sensitivität zwischen 80 und 95 % und einer Spezifität von ca. 95 % können durch diese Untersuchung extraadrenale Phäochromozytome häufig lokalisiert werden. Bei Verdacht auf Malignität können Metastasen dargestellt werden. Bei bilateralem Befund kann einerseits das hormoninaktive Inzidentalom (MIBG-negativ) aufgedeckt werden, andererseits der Blick für eine bilaterale oder multilokale Erkrankung mit dann hohem Verdacht auf hereditäres Syndrom (Tab. 3) eröffnet werden. ¹²³I-MIBG ist wegen seiner hohen Gammastrahlenemission und seiner kürzeren Halbwertszeit dem ¹³¹I-MIBG vorzuziehen. Trizyklische Antidepressiva reduzieren die Gewebeaufnahme des MIBG und sollten vor dieser Diagnostik abgesetzt werden.

Bei negativem MIBG-Szintigramm ist zur Lokalisationsdiagnostik als funktionelle Bildgebung die Fluoro-Dopamin-

Tabelle 4: Empfehlungen zur genetischen Testung beim sporadischen, nicht familiär auftretenden Phäochromozytom/Paragangliom [28]. Siehe auch Tabelle 3.

Genetische Testung notwendig	Reihenfolge
Unilaterales Phäo bei Patient < 20 Jahre*	VHL > RET > SDHB = SDHD
Bilaterale Phäochromozytome*	VHL > RET > SDHB = SDHD
Sympathisches Paragangliom < 20 Jahre	VHL > SDHB > SDHD
Sympathisches Paragangliom > 20 Jahre	SDHB > VHL > SDHD
Genetische Testung optional	Reihenfolge
20–50 Jahre, unilaterales Phäo, kein Hinweis auf hereditäres Syndrom*	SDHB > VHL > SDHD >>> RET
Genetische Testung nicht notwendig	
Patient > 50 Jahre	

* Bei einer Präferenz der Plasma-/Urin-Analytik für Adrenalin/Metanephrin sollte die Diagnostik bezüglich RET vorgezogen werden.

PET-Untersuchung (eventuell in Kombination mit CT) aufgrund ihrer noch größeren Sensitivität die Methode der Wahl [29, 40].

Acknowledgement

Dieser Artikel wurde im Auftrag der Sektion Nebenniere, Steroide und Hypertonie (Sprecher: PD Dr. Martin Fassnacht) der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie erstellt.

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

1. Sowohl der primäre Hyperaldosteronismus als auch das Phäochromozytom haben als sekundäre Hypertonieformen eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität gegenüber essenziellen Hypertonikern. Da zudem eine spezifische und zum Teil kurative Therapie besteht, dürfen diese Diagnosen in ausgewählten Patientengruppen nicht übersehen werden.
2. Für beide Entitäten sind einfache und ambulant durchzuführende Screeningtests (Aldosteron-Renin-Quotient im Plasma, Plasma-Metanephrine) etabliert. Es muss aber auf Medikamenteneinflüsse und unterschiedliche Assays geachtet werden.
3. Für die weiterführende Diagnostik (Bestätigungstests; differenzialdiagnostische Tests, insbesondere Nebennierenvenenkatheter) ist häufig eine Kontaktaufnahme mit einem diesbezüglich erfahrenen Zentrum sinnvoll.
4. Grundsätzlich sollen Bildgebungs- und Katheterverfahren immer erst nach (!) eindeutiger biochemischer Diagnosesicherung veranlasst werden.

Literatur:

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
2. Rossi GP, Secchia TM, Pessina AC. Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44: 1–85.
3. Schwartz GL. Screening for adrenal-endocrine hypertension: overview of accuracy and cost-effectiveness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011; 40: 279–94.
4. Mulatero P, Verhovez A, Morello F, et al. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 324–34.
5. Diederich S, Mai K, Bähr V, et al. The simultaneous measurement of plasma aldosterone- and -renin-concentration allows rapid classification of all disorders of the renin-aldosterone system. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2007; 115: 433–8.
6. Bähr V, Oelkers W, Diederich S. Monogenetische Hypertonien. *Med Klin* 2003; 98: 208–17.
7. Funder J, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266–81.
8. Diederich S, Willenberg HS, Schirpenbach C, et al. Primary hyperaldosteronism – more common than previously thought. *MMW Fortschr Med* 2010; 152: 32–5.
9. Catena C, Colussi G, Di Fabio A, et al. Mineralocorticoid antagonists treatment versus surgery in primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 2010; 42: 440–5.

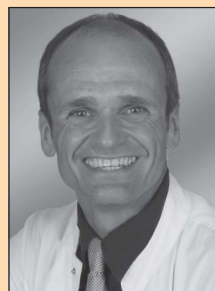
10. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–8.
11. Born-Fromberg E, Reincke M, Rump LC, et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1125–30.
12. Funder J, Reincke M. Aldosterone: a cardiovascular risk factor? *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 1188–92.
13. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168: 80–5.
14. Sechi L, Colussi G, Di Fabio A, et al. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. *Am J Hypertension* 2010; 23: 1253–60.
15. Quinkler M, Reincke M. Modern pharmacological aspects of hyperaldosteronism therapy. *Internist* 2006; 47: 953–9.
16. Jansen PM, Danser AH, Imholz BP, et al. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 680–91.
17. Amar L, Plouin PF, Streichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 9–14.
18. Mosso L, Carvajal C, González A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–5.
19. Mulatero P, Milan A, Fallo F, et al. Comparison of confirmatory tests for the dia-

gnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2618–23.

20. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, et al. Automated chemiluminescence-immunoassay for aldosterone during dynamic testing: comparison to radioimmunoassays with and without extraction steps. *Clin Chem* 2006; 52: 1749–55.
21. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1366–71.
22. Kahn SL, Angle JF. Adrenal vein sampling. *Tech Vasc Interventional Rad* 2010; 13: 110–25.
23. Rossato D, Bertello C, Garrone C, et al. Rapid cortisol assay during adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. *Clin Chem* 2007; 53: 1968–71.
24. Eisenhofer G, Siegert G, Kotzerke J, et al. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res* 2008; 40: 329–37.
25. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665–75.
26. Scholz T, Schulz C, Klose S, et al. Diagnostic management of benign and malignant pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol Metab* 2007; 115: 155–9.
27. Quinkler M, Fassnacht M, Petersenn S, et al. Pheochromocytoma: current diagnostics and treatment. *MMW Fortschr Med* 2010; 152: 36–8.
28. Jimenez C, Cote G, Arnold A, et al. Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2851–8.
29. Grossman A, Pacak K, Sawka A, et al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 332–47.
30. Lee JA, Zarnegar R, Shen WT, et al. Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrine levels, and the “subclinical” pheochromocytoma. *Arch Surg* 2007; 142: 870–4.
31. Vaclavik J, Stejskal D, Lacnak B, et al. Free plasma metanephrines as a screening

test for pheochromocytoma in low risk patients. *J Hypertens* 2007; 25: 1427–31.

32. Unger N, Pitt C, Schmidt IL, et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 409–17.
33. Unger N, Deutschbein T, Walz MK, et al. The value of immunoassays for metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytomas. *Horm Metab Res* 2009; 41: 676–9.
34. Deutschbein T, Unger N, Jaeger A, et al. Influence of various confounding variables and storage conditions on metanephrine and normetanephrine levels in plasma. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 153–60.
35. Procopiou M, Finney H, Akker SA, et al. Evaluation of an enzyme immunoassay for plasma-free metanephrines in the diagnosis of catecholamine-secreting tumors. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 131–40.
36. Algeciras-Schimnich A, Preissner CM, Young WF, et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 91–5.
37. Eisenhofer G, Goldstein DS, McClellan MW, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true from false-positive tests results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2656–66.
38. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, et al. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic acid and catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4602–8.
39. Greenblatt DY, Shenker Y, Chen H. The utility of metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in patients with pheochromocytomas. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 900–5.
40. Fottner C, Helisch A, Anlauf M, et al. 6-Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the detection of extraadrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2800–10.



PD Dr. med. Sven Diederich

Geboren 1962. 1982–1987 Studium der Zahnmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und 1987–1992 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. 1994 Approbation und Promotion. 1999 Facharzt für Innere Medizin. 2002 Schwerpunktbezeichnung Endokrinologie und Diabetologie DDG. 2004 Habilitation. 2005 Weiterbildungsbefugnis Endokrinologie, 2006 Zusatzbezeichnung Andrologie, 2007 Weiterbildungsbefugnis Innere Medizin und Allgemeinmedizin.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung