

Nr. 4/2007

Hypertonieabklärung – Therapieresistente Hypertonien sind häufig hormonbedingt

Hyperaldosteronismus – Hypercortisolismus – Katecholaminexzess

M. Beineke

Wenn auch mit einer Dreifachkombination der Blutdruck keinen Normwert erreicht, müssen Sie unter anderem an eine hormonelle Störung denken. Lesen Sie im folgenden Beitrag, wie Sie auf Ihrer Ursachen-suche am effektivsten vorgehen, welche Tests jetzt sinnvoll sind und welche Therapien bei Nebennierentumoren, Hyperplasien, Phäochromozytom und Paragliom Erfolg versprechen.

Eine therapieresistente Hypertonie liegt vor, wenn auch unter einer medikamentösen Therapie mit mindestens drei Antihypertensiva einschließlich eines Diuretikums der Blutdruck nicht unter 140/90 mmHg eingestellt werden kann. Entsprechend den Leitlinien der Hochdruckliga beträgt der Anteil der therapieresistenten Patienten unter allen Hypertonikern 2 – 5 %, in größeren Studien auch bis 14 % (1).

Eine nicht ausreichende medikamentöse Therapie, eine mangelnde Compliance oder eine unerkannte sekundäre Hypertonie sind mögliche Ursachen.

Neben renoparenchymatösen oder renovaskulären Veränderungen kann die therapieresistente Hypertonie auch durch hormonelle Störungen bedingt sein. Als wichtigste Ursachen endokriner Hypertonieformen gelten der primäre Hyperaldosteronismus, der Hypercortisolismus und das Phäochromozytom. Insgesamt sind etwa 12 % aller Hypertonieformen durch Erkrankungen der Nebenniere bedingt. Mit einer Prävalenz von 8 – 12 % stellt das normokaliämische Conn-Syndrom die häufigste Form der sekundären Hypertonie dar (7).

Das klassische Conn-Syndrom, das zusätzlich von einer hypokaliämischen Alkalose begleitet wird, liegt bei 0,1 – 1,0 % (17). Unter allen Patienten mit arterieller Hypertonie nimmt das Phäochromozytom 0,2 – 0,4 % ein (6), das Cushing-Syndrom ca. 0,3 % (2). Nach neuen Studien liegt der Anteil der Patienten mit einer endokrinen Hypertonieform in der Gruppe der therapieresistenten Hypertoniker nochmals deutlich höher bei 30 % (5).

■ Ursachen einer ungenügenden Blutdrucksenkung

- Non-Compliance
- Unerkannte sekundäre Hochdruckursache
- Wasser- und Natriumretention
 - übersteigerte Natriumzufuhr
 - Flüssigkeitsretention infolge RR-Senkung
 - Unzureichende Diuretikatherapie
 - Zunehmende Niereninsuffizienz
- Inadäquate medik. Therapie
 - Unterdosierung
 - Irrationale Kombinationstherapie
 - Pharmakologische Interaktionen
- Progressive Gewichtszunahme
- Überhöhter Alkoholkonsum
- Schlafapnoe
- Chronische Schmerzzustände
- Pharmakologische Interaktionen
 - Sympathomimetika
 - Appetitzügler
 - Orale Kontrazeptiva, Steroide
 - Lakritze, Biogastrone
 - nicht steroidale Antiphlogistika
 - Erythropoetin
 - Antidepressiva

■ Hypercortisolismus / Morbus Cushing

■ Typische Fettverteilungsstörung

Die Hypertonie bei Patienten mit einem endogenen Hypercortisolismus ist in der Regel sehr häufig und wird von anderen Zeichen des endogenen Hypercortisolismus begleitet. Aufgrund des eiweißkatabolen Effektes des Cortisols kommt es zu einem Schwund der Muskulatur mit dünnen Extremitäten sowie atropher Haut, deren elastisches Gewebe unter Bildung von Dehnungsstreifen (Striae rubrae distensae) auseinander weicht. Es zeigt sich eine typische Fettverteilungsstörung: Vollmondgesicht, Büffelnacken; Stammfettsucht. Falls gleichzeitig die Androgenproduktion gesteigert ist, werden Akne und bei Frauen auch Virilismus, Hirsutismus, Oligomenorrhö oder Amenorrhö beobachtet.

■ Cortisol im Tagesprofil und im Sammelurin

Das Cushing-Syndrom wird über die fehlende Tagesrhythmik und den Hypercortisolismus nachgewiesen.

Als Basaldiagnostik kommt die Bestimmung des Cortisoltagesprofils, die Messung des Cortisols um 24:00 Uhr und die Messung des Cortisols im 24-h-Sammelurin infrage. Wichtigster funktioneller Test ist der niedrig dosierte Dexamethasonhemmtest. Wird ein Hypercortisolismus nachgewiesen erfolgt anschließend die Differenzialdiagnostik einschließlich bildgebender Diagnostik und eine eventuelle operative Therapie (3).

■ Autonome Katecholaminsekretion

■ Phäochromozytom / Paragangliom

Bei etwa 90 % der Patienten führt die durch Phäochromozytome oder Paragangliome bedingte autonome Sekretion von Katecholaminen zum Leitsymptom Hypertonie. Diese kann sich als persistierende Hypertonie oder als krisenhafter Blutdruckanstieg manifestieren. Die katecholaminbedingte Hypertonie geht zu dem mit verschiedenen subjektiven Symptomen einher (Tabelle 2) (12).

Klinische Symptome bei Phäochromozytom/Paragangliom

Hypertonie	über 90 %
davon Dauerhypertonie	50 – 60 %
davon intermittierend	40 – 50 %
Kopfschmerzen	70 – 90 %
Schwitzen	60 – 70 %
Palpitationen	50 – 70 %
Fieber	60 – 70 %
Tremor	40 – 50 %
Nervosität	35 – 40 %
Gewichtsverlust	30 – 60 %
Blässe	30 – 60 %
Pectangina	20 – 50 %
Übelkeit	20 – 45 %
Schwäche	15 – 40 %

Tabelle 2

Bei Anwesenheit aller fettgedruckter Symptome besteht eine diagnostische Sensitivität von ca. 90 % für eine autonome Katecholaminsekretion.

■ Katecholaminmessung im 24-h-Urin

Die Bestimmung der freien Katecholamine im 24-h-Urin war bisher die am häufigsten eingesetzte Screeningmethode mit einer hohen Sensitivität und Spezifität (11). Allerdings kann bei den mit Blutdruckkrisen einhergehenden Phäochromozytomen die Katecholaminausscheidung im anfallsfreien Intervall normal sein. Deshalb muss der Test bei klinischem Verdacht wiederholt werden.

■ Bestimmung der Plasma-Metanephrine

Ein Screeningtest, für den diese Einschränkung kaum gilt und der damit die höchste Sensitivität (97 – 99 %) bei einer Spezifität von etwa 82 % aufweist, besteht in der Messung der Metanephrine im Plasma. (11)

■ Bildgebende Verfahren

Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (NMR) können zur Lokalisation eines Phäochromozytoms beitragen (10). Die Jod-123-MIBG-Szintigraphie steht vor allem zur Darstellung von extraadrenalen Phäochromozytomen zur Verfügung. Zusätzlich kann bei Bedarf eine Positronenemissionstomographie (PET) eingesetzt werden.

■ Genetische Diagnostik

Der Anteil der familiär auftretenden Tumoren wird auf 5 – 25 % geschätzt (Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2; Von-Hippel-Lindau-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1, Phäochromozytom-Paragangliom-Syndrom) (14). Die genetische Diagnostik ist entscheidend für die zeitgerechte Identifizierung von Genträgern bei familiären Phäochromozytom-erkrankungen und stellt die Grundlage für eine frühzeitige Therapie eines Phäochromozytoms oder assoziierter Tumorerkrankungen dar. Da familiäre Phäochromozytome sowohl syndromal als auch nicht-syndromal auftreten können, empfiehlt sich zur Indikationsstellung für die genetische Diagnostik und zur Aufklärung des Patienten eine genetische Beratung. Die kurative Therapie ist die Operation (9) (s. auch Labor Aktuell

Nr. 6/2006, Hypertonieabklärung – Metanephrine/ Normetanephrine im Plasma) (28 – 32).

■ Primärer Hyperaldosteronismus

■ Conn-Adenom/ Nebennierenhyperplasie

Die Ursache des primären Hyperaldosteronismus ist eine autonome Aldosteronsekretion der Nebennierenrinde für die in je ca. 50 % der Fälle ein Aldosteron produzierendes Adenom bzw. eine bilaterale idiopathische Nebennierenrindenhypertrophie ursächlich ist. Das Vollbild eines Hyperaldosteronismus ist durch eine Hypokaliämie charakterisiert. Gleichzeitig besteht die Tendenz zu Hybernatriämie und Alkalose. Leitsymptom ist eine schwere, meist therapieresistente hypokaliämische Hypertonie mit Kopfschmerzen, Retinopathie, Sehstörungen, Kardiomegalie und Wasserretention. Die hypokaliämischen Auswirkungen sind u. a. Muskelschwäche, Müdigkeit, EKG-Veränderungen, Obstipation und Polydipsie. Allerdings ist dieses klinische Bild noch nicht bei normokaliämischen hypertonen Patienten zu erwarten. Der normokaliämische Hyperaldosteronismus als Ursache einer Hypertonie ist ca. 10 x häufiger als das klassische Conn-Syndrom.

■ Screening- und Bestätigungstest

In den letzten Jahren wurde als Screeningtest für den primären Hyperaldosteronismus der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) etabliert (13, 19 – 27), da bei der Bestimmung dieses Parameters ein Großteil der antihypertensiven Therapie während der Labor diagnostik beibehalten werden kann. So sollten nur Aldosteronantagonisten 4 Wochen vor der Blutentnahme und nach Möglichkeit auch Beta-Blocker 1 Woche vor der Diagnostik abgesetzt werden. Die Bestätigung zur Diagnosesicherung kann durch die Bestimmung der Aldosteronmetaboliten im Urin oder durch Funktionstests erfolgen.

■ **Differenzialdiagnose**

Wenn durch Screening und Bestätigungstest ein primärer Hyperaldosteronismus nachgewiesen ist, orientiert sich die differenzialdiagnostische Abklärung an biochemischen und bildgebenden Verfahren (15). Ziel ist hierbei, die operativ heilbare Form des primären Hyperaldosteronismus zu identifizieren während die andere Form des primären Hyperaldosteronismus, die bilaterale adrenale Hyperplasie, medikamentös lebenslang auch unter Einsatz von Spironolaktone therapiert werden muss (s. hierzu auch Labor Aktuell Nr. 8/2003, Hypertonieabklärung – Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus).

■ **Fazit für die Praxis**

Im Hinblick auf eine gezielte und im Idealfall kurative Therapie hat die sichere Identifizierung von Patienten mit einer endokrinen Hypertonie entscheidenden Einfluss. Patienten mit einer therapieresistenten Hypertonie, aber auch junge Patienten und solche mit typischer Begleitsymptomatik sollten einem basalen Screening unterzogen werden, um ein Phäochromozytom, einen Hyperaldosteronismus und einen Hypercortisolismus auszuschließen. Zum Ausschluss falsch positiver Ergebnisse sollten die Befunde in der Regel durch eine hormonelle Diagnostik und Differenzialdiagnostik bestätigt werden (Abbildung 1).

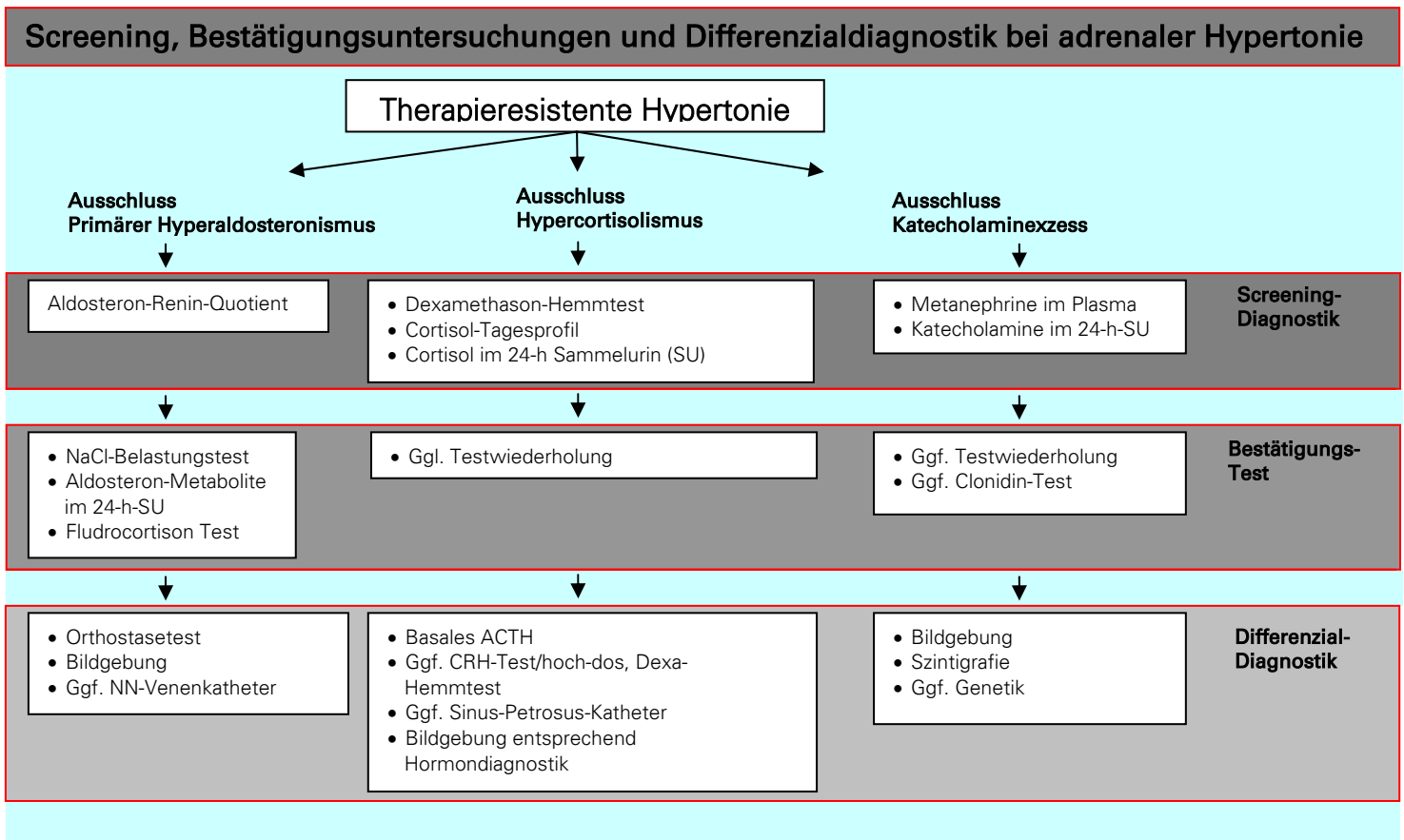


Abbildung 1

■ Präanalytik und Probenmaterial

■ Hypercortisolismus / Morbus Cushing

Cortisol im Serum und im Sammelurin

Cortisoltagesprofil:

1. Blutentnahme 7:00 – 9:00 Uhr
2. Blutentnahme 15:00 – 17:00 Uhr

je 1 ml Serum, bitte Proben beschriften

Cortisol um 24 Uhr:

Blutentnahme um 24 Uhr, 1 ml Serum

Cortisol im 24 h-Sammelurin:

30 ml Urinprobe des 24 h-Sammelurins (Gesamtmenge angeben) in Borsäureröhrchen geben und mischen

■ Primärer Hyperaldosteronismus

Bestimmung des ARQ

- Blutentnahme (EDTA-Blut) bei aufrecht sitzender Stellung des Patienten morgens zwischen 8 und 10 Uhr
- Gewinnung von 3 ml EDTA-Plasma durch Zentrifugation des EDTA-Blutes
- Überführung des EDTA-Plasmas in ein neues, mit Materialangabe ("EDTA-Plasma") und Patientendaten beschriftetes Röhrchen
- Versendung gefroren auf Trockeneis
- Spironolacton mindestens 4 Wochen vor der Blutentnahme absetzen
- Beta-Blocker nach Möglichkeit 1 Woche vor Blutentnahme absetzen, da die Einnahme zu falsch positiven Screening-Resultaten führen kann (7)
- Überweisungs-/Anforderungsschein mit dem Vermerk "Aldosteron/Renin-Quotient" einsenden

■ Autonome Katecholaminsekretion

Bestimmung der Plasma-Metanephrine

Medikamente, die den Metabolismus beeinflussen

- a.) MAO-Hemmer, alpha-Methyldopa:
Vanillinmandelsäure ↓ /
Katecholamine / Metanephrine ↑
- b.) Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Bromocriptin, Chlorpromazin:
Urinkatecholamine ↓

Spezifische Medikamenteninteraktionen

- a.) Kontrastmittel: Metanephrine ↓
- b.) Methenaminmandelat:
Urinkatecholamine ↓

Stimulation endogener Katecholamine

Stress, Nikotin, Koffein, Aspirin, Quinidin, Tetrazykline, Theophyllin, Erythromycin, Medikamentenentzug (Ethanol, Clonidin), Vasodilatatortherapie

Exogene Katecholamine

Nasentropfen, Bronchodilatoren, Appetitzügler, Hustensirupzusätze

Probenmaterial: 1,5 ml EDTA-Plasma (tiefgefroren)

Die Abnahme für die Bestimmung der Metanephrine im Plasma kann in Rückenlage oder zusammen mit der Blutentnahme für Cortisol und dem ARQ in aufrecht sitzender Stellung um 8:00 bis 9:00 Uhr erfolgen (33).

Literatur:

1. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama*;288(23):2981-97 (2002)
2. Anderson GH, Jr., Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens*;12(5):609-15 (1994)
3. Beuschlein F, Hammer GD. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*;31(1):191-234 (2002)
4. Doppman JL, Nieman LK, Chang R, Yanovski J, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, Oldfield EH. Selective venous sampling from the cavernous sinuses is not a more reliable technique than sampling from the inferior petrosal sinuses in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*;80(8):2485-9 (1995)
5. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens*;22(11):2217-26 (2004)
6. Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. *J Surg Oncol*;89(3):193-201 (2005)
7. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*;85(5):1863-7 (2000)
8. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension*;44(4):398-404 (2004)
9. Iihara M, Suzuki R, Kawamata A, Omi Y, Kodama H, Igari Y, Yamazaki K, Obara T. Adrenal-preserving laparoscopic surgery in selected patients with bilateral adrenal tumors. *Surgery*;134(6):1066-72; discussion 1072-3 (2003)
10. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*;89(2):479-91 (2004)
11. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama*;287(11):1427-34 (2002)
12. Manger WM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: diagnosis and management update. *Curr Hypertens Rep*;6(6):477-84 (2004)
13. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, Chambers J, Cunningham S. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*;73(5):952-7 (1991)
14. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*;346(19):1459-66 (2002)
15. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill Jr JR, Jr. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*;85(12):4526-33 (2000)
16. Wang TJ, Vasan RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation*;112(11):1651-62 (2005)
17. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of endocrinology*. 9 ed. Philadelphia: Saunders; 1998.
18. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*;136(6):1227-35 (2004)
19. Quinkler et al: Primary Hyperaldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110: 263-271 (2002)
20. Reincke et al: Normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus. *Deutsches Ärzteblatt* 100: 184–190 (2003)
21. Young et al: Minireview: Primary Aldosteronism – Changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 144: 2208–2213 (2003)

22. Lim et al.: A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J. Hypertension* 19: 353–361 (2001)
23. Sywak et al.: Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br. J. Surg.* 89: 1587–1593 (2002)
24. Schirpenbach C. et al.: Primary aldosteronism: Diagnosis and differential diagnosis. *J Lab Med*; 28(2):135–143 (2004)
25. Perschel F. H. et al.: Rapid Screening Test for Primary Hyperaldosteronism: Ratio of Plasma Aldosterone to Renin Concentration Determined by Fully Automated Chemiluminescence Immunoassays. *Clinical Chemistry* 50:9 : 1650–1655 (2004).
26. Tiu S.-C et al.: The Use of Aldosterone-Renin Ratio as a Diagnostic Test for Primary Hyperaldosteronism and Its Test Characteristics under Different Conditions of Blood Sampling. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90 (1): 72–78 (2005)
27. Schwartz G. L. et al: Screening for Primary Aldosteronism in Essential Hypertension: Diagnostic Accuracy of the Ratio of Plasma Aldosterone Concentration to Plasma Renin Activity. *Clinical Chemistry* 51:2 386–394 (2005).
28. N. Unger, C. Pitt, I.L.Schmidt, M. K. Walz; K. W. Schmid, T. Phillip, K. Mann and S. Petersen: Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *European Journal of Endocrinology*, 154: 409 – 417 (2006)
29. T. Lenz, L. Roggenbruck, S. Rodner, A. Buchwald, J. Zorner und L. Salewski: Freie Plasmametanehrine bei Phäochromozytom - Kasuistik eines 78-jährigen Patienten. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, Jahrgang 35, Nr. 6, S. 248-252 (2006)
30. K. Miehle, J. Kratzsch, J.W.M. Lenders, R. Kluge, R. Paschke and C. A. Koch: Adrenal incidentaloma diagnosed as pheochromocytoma by plasma chromogranin A and plasma metanephrines. *J. Endocrinol. Invest.* 28: 1040-1042 (2005)
31. G. Eisenhofer, J.W.M. Lenders, W.M. Linehan, McClellan M. Walther; D.S. Goldstein, H.R. Keiser. Plasma Normetanephrine and Metanephrine for Detecting Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau Disease and Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *N. Engl J Med*, 340: 1872-9 (1999)
32. G. Eisenhofer, H. Keiser; P. Friberg, E. Mezey, Thanh-T. Huynh, B. Hiremagalur, T. Ellingson, S. Duddempudi, A. Eijsbouts, J.W.M. Lenders. Plasma Metanephrines Are Markers of Pheochromocytoma Produced by Catechol-O-Methyltransferase Within Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 2175 – 2185 (1998)
33. Lenders et al.: Is Supine Rest Necessary before Blood Sampling for Plasma Metanephrines? *Clinical Chemistry* 53; No. 2: 352 – 354 2007.

■ Herausgeber:

Bioscientia
Institut für
Medizinische Diagnostik GmbH
Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim

Autor:

Dr. med. Dipl.-Biochem. Marc Beineke
Facharzt für Laboratoriumsmedizin

Redaktion:

Birgit Mützel



Bioscientia
Institut für Medizinische Diagnostik GmbH

Regionallabors:

Labor Berlin
Alt-Moabit 91 a
10559 Berlin
Tel. (0 30) 48 52 61 00
Fax (0 30) 48 52 62 75
labor-berlin@bioscientia.de

Labor Hamburg
Papenreue 63
22453 Hamburg
Tel. (0 40) 55 78 10
Fax (0 40) 5 57 81 26
labor-hamburg@bioscientia.de

Labor Ingelheim
Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim
Tel. (0 61 32) 7 81 - 0
Fax (0 61 32) 7 81 - 2 14
labor-ingelheim@bioscientia.de

Labor Jena
Orlaweg 2
07743 Jena
Tel. (0 36 41) 4 01 30
Fax (0 36 41) 40 13 38
labor-jena@bioscientia.de

Labor Karlsfeld
Liebigstraße 14
85757 Karlsfeld
Tel. (0 81 31) 59 40
Fax (0 81 31) 59 41 09
labor-karlsfeld@bioscientia.de

Labor Mainz
Bahnhofplatz 2
55116 Mainz
Tel. (0 61 31) 5 76 08 10
Fax (0 61 31) 21 15 03
labor-mainz@bioscientia.de

Labor Moers
Zum Schürmannsgraben 30
47441 Moers
Tel. (0 28 41) 10 60
Fax (0 28 41) 106 18/35
labor-moers@bioscientia.de