

Primärer Hyperaldosteronismus – häufige Ursache der arteriellen Hypertonie



Definition und klinische Folgen

Der primäre Hyperaldosteronismus bezeichnet die vermehrte Sekretion des Mineralkortikoids Aldosteron weitgehend unabhängig von der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Hingegen ist bei der sekundären Form die Erhöhung des Aldosterons die direkte Folge einer Erhöhung des Renins z. B. im Rahmen einer Nierenarterienstenose.

Häufige Ursachen des primären Hyperaldosteronismus sind ein autonomes **aldosteronproduzierendes Adenom** (ca. 30 % der Fälle; im Vollbild als klassisches Conn-Syndrom bezeichnet) oder eine **bilaterale adrenale (Nebennieren-) Hyperplasie** (ca. 70 % der Fälle). Ein durch Dexamethason supprimierbarer Hyperaldosteronismus oder ein aldosteronproduzierendes Karzinom liegen nur sehr selten vor.

Die Folge des Hyperaldosteronismus ist eine erhöhte Natrium- und Wasserrückresorption am distalen Tubulus sowie eine vermehrte Kaliumausscheidung in den Urin. Aufgrund des aldosteronvermittelten Anstiegs des Extrazellulär- und Plasmavolumens kommt es dabei sekundär zu einem Anstieg des Blutdrucks. Die Symptome beruhen auf der **arteriellen Hypertonie** (Kopfschmerzen) und der möglichen **Hypokaliämie** (Muskelschwäche).

Weitere mögliche klinische Effekte von Aldosteron sind die Entwicklung einer Myokardfibrose und eine Potenzierung der Katecholaminwirkung mit Auftreten ventrikulärer Arrhythmien sowie eine endotheliale Dysfunktion und proinflammatorische und prothrombotische Wirkung an Gefäßen. Dies ist unter anderem verbunden mit einer **erhöhten Prävalenz von Schlaganfall und Myokardinfarkt** bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus im Vergleich zu Patienten mit einem primären essentiellen Hypertonus.

Epidemiologie und Konsequenz zur Diagnostik

Neuere Studien identifizierten einen primären Hyperaldosteronismus bei **ca. 5 - 13 % der Patienten mit arteriellem Hypertonus** als Ursache. Die Prävalenz für Hypertonie beträgt insgesamt in etwa 20 % (im Alter > 65 Jahren: 40 - 50 %). Theoretisch kann hieraus in Deutschland ein Kollektiv von ca. 800.000 bis 2.100.000 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus abgeleitet werden.

Aktuell ist von einer **hohen Dunkelziffer betroffener Patienten** auszugehen. Da die Kenntnis der Diagnose eine kurative operative Therapie bzw. eine effektive medikamentöse Therapie erlaubt, wiegt dies besonders schwer. Daher ergibt sich die **Empfehlung zur Screening-Untersuchung bei folgenden Risikokonstellationen:**

- Spontane Hypokaliämie < 3,7 mmol/L
- Schwer einstellbare Hypertonie (≥ 3 Antihypertensiva und RR > 140/90 mmHg) auch bei Normokaliämie (< 4,5 mmol/L; insbesondere niedrig normales Kalium unter Therapie mit ACE-Hemmer und/oder AT₁-Rezeptorantagonist ist immer verdächtig).
- Mittelschwere oder schwere Hypertonie (> 160/100 mmHg)
- Junge Patienten mit arteriellem Hypertonus; positive Familienanamnese für Hypertonie oder vaskulären Ereignis im jungen Alter (< 30 Jahre)
- Patienten mit adrenalem Inzidentalom (Prävalenz ca. 1-3 % der Bevölkerung)
- Nachweis von Organschäden (linksventrikuläre Hypertrophie, diastolische Dysfunktion, AV-Block, Karotisstenose, Mikroalbuminurie, u.a.), die in keinem Verhältnis zur Schwere der Hypertonie stehen

Basisdiagnostik

Die laboranalytische Untersuchung der **Elektrolyte** dient lediglich als ein orientierender Hinweis in der diagnostischen Kette. Die klassische Form des Conn-Syndroms mit Hypokaliämie und metabolischer Alkalose bei arteriellem Hypertonus findet sich relativ selten.

Natrium im Serum liegt bei primärem Hyperaldosteronismus meist im mittleren bis oberen Normbereich und **Kalium im Serum** ist laboranalytisch bei ausgeprägtem Hyperaldosteronismus häufig niedrig normal oder vermindert. Normales Kalium schließt allerdings die Diagnose nicht aus und kann auch bei (mildem) Hyperaldosteronismus, bei Durchführung einer Kochsalzdiät oder unter Medikation mit kaliumsparenden Diuretika auftreten. Bei Serum-Kaliumwerten < 2,7 mmol/L ist ein aldosteronproduzierendes Adenom wahrscheinlicher als eine bilaterale adrenale Hyperplasie.

Grundsätzlich sollte bei jedem Patienten mit arteriellem Hypertonus 3-mal unabhängig Kalium im Serum als Hinweis auf einen Hyperaldosteronismus bestimmt werden.

Kalium im Urin ist bei primärem Hyperaldosteronismus unter normaler Natriumzufuhr meist auf > 20 mmol/Tag erhöht. Auch **Chlorid im Urin** ist in der Regel > 20 mmol/Tag, so dass die Hypokaliämie von chloridsensitiven Formen (Diuretika und Laxantien) unterschieden werden kann.

Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ)

Als **Suchtest** wird die zeitgleiche morgendliche Bestimmung (aufgrund der zirkadianen Rhythmik) von Aldosteron im Serum sowie Renin im Plasma und die Errechnung einer **Ratio** empfohlen (Abb. 1).

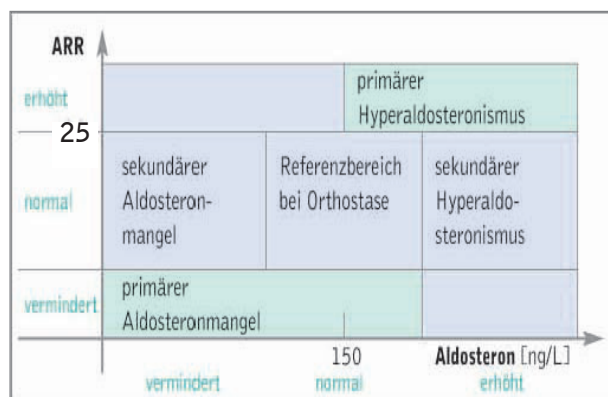


Abbildung 1:

Aldosteron-Renin-Ratio (ARR) bzw. Quotient (ARQ) als Suchtest für den primären Hyperaldosteronismus

Durchführung

Der Patient sollte mindestens seit 2 h aufgestanden sein und die Blutabnahme sollte nach 15 min sitzender Position erfolgen. Die Blutentnahme (8-10 Uhr) sollte unter kochsalzreicher Diät (mindestens 10 g Kochsalz pro Tag) erfolgen, um falsch negative Ergebnisse zu verhindern.

Zur Sicherung der ausreichenden Natriumzufuhr sollte idealerweise Natrium im 24 h Sammelurin > 200 mmol/Tag sein. Auch eine Hypokaliämie sollte vor der Testung ausgeglichen werden.

Die Einnahme von Medikamenten, die das Ergebnis der Laboranalytik verfälschen können, muss ebenfalls berücksichtigt werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einfluss von Medikamenten auf den ARQ

Medikament	ARQ	Ergebnis	Absetzen (Zeitraum vor dem Test)
Beta-Blocker	↑	falsch positiv	1 Woche*
Clonidin	↑	falsch positiv	1 Woche
Diuretika	↓	falsch negativ	1 Woche
Renin-Inhibitoren	↓	falsch negativ	1 Woche
ACE-Hemmer	↓	falsch negativ	1 Woche**
AT 1-Antagonisten	↓	falsch negativ	1 Woche
Spironolacton	↓	falsch negativ	4 (-6) Wochen
drosiprenonhaltige Antikonzeptiva	↓	falsch negativ	4 (-6) Wochen

* Insbesondere bei Beta-Blockern sollte das Absetzen unter ausschließlicher Dosierung erfolgen.

**Bei schwerem arteriellen Hypertonus können ACE-Hemmer weiter verabreicht werden. Alternativ können Kalziumantagonisten und Alpha-Blocker während des Tests eingesetzt werden, da sie den geringsten Einfluss auf den ARQ haben.

Beurteilung

Als Diskriminierungsgrenze zur sensitiven Feststellung eines primären Hyperaldosteronismus mit einer Spezifität von 100 % wird für ambulante Bedingungen ein **ARQ > 25** genannt, wenn zusätzlich eine **Aldosteronkonzentration > 150 ng/L** besteht.

Generell kann nur von einem begründeten Verdacht auf einen Hyperaldosteronismus ausgegangen werden, wenn das Aldosteron im oberen Referenzbereich (> 150 ng/L) liegt oder darüber.

Bei positivem Suchtest (ARQ) erfolgt einer der zwei folgenden **Bestätigungsteste**.

Kochsalzbelastungstest

Natrium- und Volumenbelastungen führen zu einer Senkung der Aldosteron- und Reninkonzentrationen. Bei Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus wird Aldosteron hingegen unabhängig von den Renin- und Natriumkonzentrationen sezerniert.

Durchführung

Vor dem Test sollten die Faktoren berücksichtigt werden, welche die ARQ verfälschen können (siehe oben). Der Patient liegt über Nacht (mindestens aber 8 h vor und während des Tests). Bei geeigneten Patienten ist der Test auch ambulant durchführbar, dann kann auch auf das lange Liegen vor dem Test verzichtet werden.

Zunächst erfolgt die Abnahme der ersten Probe für Aldosteron-, Renin-, Natrium-, und Kaliumwerte; dann werden 2,0 L 0,9 %-ige NaCl-Lösung über 4 h (500 mL/h) infundiert (praktischerweise ab 8 Uhr) und es erfolgt direkt im Anschluss die Abnahme der zweiten Probe (12 Uhr). Vor und während des Tests Blutdruck- und Pulskontrollen alle 30 min.

Kontraindikationen

Herzinsuffizienz (aktuelle linksventrikuläre Funktion in der Echokardiografie), Hypervolämie, schwere Hypertonie.

Beurteilung

Bei einer Senkung von Aldosteron im Serum < 50 ng/L kann ein primärer Hyperaldosteronismus weitgehend ausgeschlossen werden. Bei > 100 ng/L liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein primärer Hyperaldosteronismus vor. Die Spezifität beträgt 84 - 97 % bei einer Sensitivität von 90 - 100 %. Im Graubereich 50 - 100 ng/L muss eine zusätzliche Diagnostik folgen.

Aldosteron-18-Glucuronid im 24 h-Sammelurin

Die Bestimmung von Aldosteron-18-Glucuronid sollte unter kochsalzreicher Diät (mindestens 10 g Kochsalz pro Tag) erfolgen. Zur Sicherung der ausreichenden Natriumzufuhr sollte idealerweise Natrium im 24 h-Sammelurin > 200 mmol/Tag sein.

Beurteilung

Aldosteron-18-Glucuronid im Urin > 30 μ g/24 h spricht für einen primären Hyperaldosteronismus. Die Messungen im Urin sind ähnlich sensitiv und spezifisch wie der Kochsalzbelastungstest.

Differentialdiagnose

Nach laboranalytischer Sicherung der Diagnose primärer Hyperaldosteronismus (positiver Such- und Bestätigungstest) muss insbesondere zwischen dem aldosteronproduzierenden Adenom und der bilateralen adrenalen Hyperplasie unterschieden werden. Die bildgebende Diagnostik mittels Dünnschicht-Computertomografie der Nebennieren ist das wichtigste Verfahren. Hierbei werden > 90 % der teilweise sehr kleinen, in der Regel hypodensen Adenome erkannt. Eine Magnetresonanztomografie führt zu keiner wesentlichen Besserung in der Diagnosefindung. Zusätzlich wird ein endokrinologischer Funktionstest eingesetzt.

Aldosteron-Orthostase-Test

Physiologisch induziert eine orthostatische Belastung den Effekt von Angiotensin II auf einen bis zu 3-fachen Anstieg des Aldosteron-Basalwerts. Bei der bilateralen adrenalen Hyperplasie ist die Aldosteronproduktion meist durch Orthostase induzierbar. Hingegen kann es unter orthostatischer Belastung beim aldosteronproduzierenden Adenom sogar zu einem leichten Aldosteronabfall bei fehlender Ansprechbarkeit der Zellen auf Angiotensin II kommen.

Stationäre Durchführung

Vor dem Test sollten die Faktoren berücksichtigt werden, welche auch die ARQ verfälschen können (siehe oben). Strikte Bettruhe ab 0:00 Uhr. Abnahme der ersten Probe für Kortisol-, Aldosteron- und Reninwerte um 8:00 Uhr. Direkt nach der Blutentnahme aufrechte Position für 3 h (Gehen oder Sitzen). Abnahme der zweiten Probe nach 4 h.

Beurteilung

(1) Aldosteronproduzierendes Adenom:

Aldosteron basal deutlich erhöht und Renin deutlich supprimiert; nach Orthostase zweiter Wert für Aldosteron gleichbleibend oder vermindert und für Renin nicht oder nur gering angestiegen.

(2) Bilaterale adrenale Hyperplasie:

Aldosteron basal allenfalls leicht erhöht und Renin leicht vermindert; nach Orthostase zweiter Wert für Aldosteron deutlich angestiegen und für Renin geringer Anstieg.

Cortisol wird bestimmt, um einen kurzfristigen ACTH-induzierten Aldosteronanstieg z. B. im Rahmen von Stress auszuschließen. Physiologisch kommt es während des Vormittags zu einer ACTH-Abnahme und damit einer Abnahme des Kortisols.

Die in ausgewiesenen Zentren durchgeführte **Spezialdiagnostik** bei bestimmten Fragestellungen beinhaltet die

Bestimmung von Aldosteron im Nebennierenvenenblut nach Katheterisierung und selektiver Blutentnahme. Diese invasive Maßnahme erfordert ein hohes Maß an technischer Expertise und Erfahrung des durchführenden Radiologen sowie des betreuenden Endokrinologen.

Therapie

Patienten mit aldosteronproduzierendem Adenom werden laparoskopisch mit großem Erfolg operiert. Patienten mit bilateraler adrener Hyperplasie oder Patienten, die eine Operation ablehnen bzw. aus medizinischer Sicht nicht operationsfähig sind, sollten mit dem Mineralkortikoidantagonisten Spironolacton in Abhängigkeit von der Klinik unter Überprüfung von Kreatinin und Kalium behandelt werden.

Da eine kurative operative Therapie bzw. eine effektive medikamentöse Therapie möglich ist, empfehlen wir ein konsequentes Screening der oben genannten Risikopatienten.

Literatur

Literatur zu diesem Thema übersenden wir Ihnen gern. E-Mail: marketing@ladr.de

Abrechnung				
	EBM	€	GOÄ	€ (1,15-fach)
Natrium i. S. / i. U.	32083	0,25	3558	2,01
Kalium i. S. / i. U.	32081	0,25	3557	2,01
Chlorid i. U.	32084	0,25	3556	2,01
Aldosteron i. S.	32385	11,70	4045	21,45
Renin i. P.	32386	31,30	4058	21,45
Cortisol i. S.	32367	6,20	4020	16,76
Aldosteron-18-Glucuronid im 24 h Sammelurin	32381	15,90	4078	38,21

Klinische Expertenhotline

Für **klinische Fragen** stehen Ihnen, als Kunde der LADR-Laboratorien, unsere universitären Kooperationspartner, ausgewiesene endokrinologische Experten der Medizinischen Klinik I (Direktor Prof. Dr. H. Lehnert) des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, täglich unter einer Spezialhotline zur Verfügung.

Senden Sie bitte Ihre konkrete **klinische Frage** (mit eventuellen Hinweisen zu Befunden und Medikation) oder Ihre Bitte um **Rückruf** (mit Angabe Ihrer Telefonnummer und des Ansprechpartners) an:
endokrinologie@ladr.de



Haben Sie Fragen zu diesem Thema? Ihr LADR-Labor berät Sie gern.

	LADR-Labor	Vorwahl	Telefon	Telefax
■ Baden-Baden	Dr. Röck & Dr. Löbel	07221	2117-0	2117-77
■ Berlin	Dr. Caspari & Dr. Dr. Mathias	030	301187-0	301187-11
■ Braunschweig	Herr John	0531	31076-100	31076-111
■ Bremen	Prof. Klouche, Prof. Rothe, Dr. Sandkamp	0421	4307-300	4307-199
■ Büdelsdorf	Dr. Wrigge	04331	70820-20	70820-22
■ Geesthacht	Dr. Kramer & Kollegen	04152	803-0	76731
■ Hannover	Dr. Sloot	0511	90136-11	90136-19
■ Köln	Dr. Boogen	0221	935556-0	935556-99
■ Kyritz	Dr. Haßfeld	033971	895-0	895-22
■ Leer	Dr. Schott	0491	454590	4726
■ Plön – Eutin	Dr. Krenz-Weinreich & Dr. Schulze	04522	504-0	504-82
■ Recklinghausen – Dortmund	Dres. Bachg, Haselhorst, Kunze, Neef	02361	300-00	722-88
■ Wittstock	Dr. Hasart & Prof. Mauff	03394	4771-10	4771-11

Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung e. V.
 Lauenburger Straße 67 • 21502 Geesthacht • Telefon 04152 803-0 • Telefax 04152 848-490
 E-Mail: marketing@ladr.de • Internet: www.ladr.de