

Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Lars Christian Rump

**Optimierung der Differentialdiagnose des primären
Hyperaldosteronismus im klinischen Alltag**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin / Zahn-
medizin / Public Health
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Xing Gao

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Oliver Vonend
Zweitgutachter: PD Dr. med. Falk Miese

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Vonend O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K, Quack I, Saleh A, Degenhart C, Seufert J, Seiler L, Beuschlein F, Quinkler M, Podrabsky P, Bidlingmaier M, Lorenz R, Reincke M, Rump LC et German Conn's Registry. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension* 2011; 57: 990-995

Posterpräsentation: Optimierung der Differentialdiagnose des primären Hyperaldosteronismus im klinischen Alltag, Posterpreis

36. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL®-Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention 06.-08. Dezember 2012 in Berlin

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Der primäre Hyperaldosteronismus	1
1.1.1 Allgemeines	1
1.1.2 Pathophysiologie und Ätiologie.....	2
1.1.3 Prävalenz.....	4
1.1.4 Klinik und verschiedene Unterformen.....	6
1.1.5 Diagnostik.....	8
1.2 Therapie	18
1.3 Zielsetzung der Arbeit.....	21
2 Methoden	23
2.1 Studiendesign.....	23
2.2 Patienten.....	23
2.3 Laborverfahren und Referenzbereiche.....	23
2.3.1 Aldosteron.....	24
2.3.2 Renin.....	24
2.3.3 Cortisol.....	25
2.3.4 ACTH.....	26
2.4 Selektive Nebennierenvenenblutentnahme.....	27
2.4.1 Cortisol-Schnelltest.....	28
2.4.2 Selektivitätsindex.....	28
2.5 Statistische Auswertung.....	29
3 Ergebnisse.....	30
3.1 Patienten.....	30
3.1.1 Klinische Parameter	31
3.1.2 Laborparameter beim Screening.....	34
3.2 Demographische Daten.....	36
3.3 Kochsalzbelastungstest.....	37
3.4 Orthostasetest.....	41
3.5 Selektive Nebennierenvenenblutentnahme.....	41
3.5.1 Cortisol-Schnelltest.....	42
3.5.2 Erfolgsraten der sNNVBE	43
3.5.3 Vergleich der Aldosteron-Cortisol-Quotienten (ACQ) von Nebennierenvenen und VCI bei einseitiger Katheterisierung.....	45

3.5.4 Einfluss der Zeitkomponente auf die Selektivität.....	46
4 Diskussion.....	49
4.1 Patientenkollektiv	49
4.2 Screening	50
4.3 Kochsalzbelastungstest	51
4.4 Orthostasetest.....	52
4.5 sNNVBE	53
4.5.1 Erfolgsrate der sNNVBE und Cortisol-Schnelltest	53
4.5.2 Einfluss der Zeitkomponente auf die Selektivität.....	55
5 Zusammenfassung	58
6 Literaturverzeichnis	59
Danksagung	
Eidesstattliche Versicherung	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems	2
Abbildung 2: Mineralokortikoidrezeptoren (MR) - Aktivierung führt zu Natrium- und Wasserretention in den distalen Tubuli und Sammelrohren durch den Einbau von ENaC.....	3
Abbildung 3: Prävalenz von kontrollierter, unkontrollierter und therapierefraktärer Hypertonie bei 1724 Hypertonikern (104).....	5
Abbildung 4: Prävalenz des PHA bei Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen (38)	5
Abbildung 5: Reihenfolge der Blutabnahmen beim sNNVBE.....	15
Abbildung 6: Selektive Katheterisierung der rechten Nebennierenvene.....	15
Abbildung 7: Praktisches Vorgehen bei der Stufendiagnose	17
Abbildung 8: Therapieschema bei APA.....	19
Abbildung 9: Laborscheinmuster für sNNVBE.....	28
Abbildung 10: Übersicht der eingeschlossenen Patienten im Zeitraum 2008-2012 mit dem Verdacht auf PHA.....	31
Abbildung 11: Adipositas in den verschiedenen Gruppen.....	32
Abbildung 12: Vergleich der Blutdruckwerte in den 3 Gruppen	33
Abbildung 13: ARQ beim Screening	35
Abbildung 14: Geschlechterverteilung in der retrospektiven Gruppe	36
Abbildung 15: Geschlechterverteilung in der prospektiven Gruppe	36
Abbildung 16: Verteilung zwischen APA und IHA bei Patienten mit PHA.....	37
Abbildung 17: Veränderung des Aldosterons nach Kochsalzbelastung.....	38
Abbildung 18: Veränderung des Renins nach Kochsalzbelastung.....	38
Abbildung 19: Vergleich des Serumkaliums zwischen den verschiedenen Gruppen vor Kochsalzbelastungstest	39
Abbildung 20: Sensitivität des Orthostasetestes	41
Abbildung 21: Übersicht des Cortisol-Schnelltestes während der sNNVBE von 2008 bis 2012.....	42

Inhalt

Abbildung 22: Prozentuale Darstellung des eingesetzten Cortisol-Schnelltestes während der sNNVBE von 2008 bis 2012.....	43
Abbildung 23: Erfolgsraten der sNNVBE von 2008 bis 2012	44
Abbildung 24: Vergleich der Erfolgsraten der sNNVBE.....	45
Abbildung 25: Vergleich der ACQ von Nebennierenvenen und VCI bei einseitig selektiv katheterisierten Nebennierenvenen	46
Abbildung 26: Vergleich des Mittelwertes der PCCT1 und PCCT2 bei Patienten mit PHA	47
Abbildung 27: Prozentuale Darstellung der PCC-Änderungen über die Zeit. Rot markiert der Anteil der Untersuchungen, die eine 20%ige Änderung überschreiten (n = 67 Untersuchungen gesamt).....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Begleitsymptome des PHA bei 145 Patienten (2).....	6
Tabelle 2: Unterformen des PHA (52)	8
Tabelle 3: Laborparameter die bei Verdacht auf PHA bestimmt werden sollen. Als wichtigste Screening Parameter, ist der ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient) zu nennen.	10
Tabelle 4: Empfohlene Pause verschiedener Antihypertensiva vor Durchführung der Testverfahren (75, 76)	10
Tabelle 5: Bevorzugte Antihypertensiva für die Stufendiagnose des PHA (60).....	11
Tabelle 6: Infrage kommende Bestätigungstests zur Sicherung eines PHA.....	11
Tabelle 7: Verschiedene Cut-Off-Werte für PAC im Kochsalzbelastungstest (77, 79, 80)	12
Tabelle 8: Test zur Subtyppdifferenzierung nach bestätigtem PHA, ob eine einseitige oder beidseitige Aldosteronproduktion vorliegt.	13
Tabelle 9: Empfohlene Lebensstiländerungen der ÖGH bei Hypertonie (113).....	21
Tabelle 10: Referenzbereiche von Aldosteron	24
Tabelle 11: Referenzbereiche von Renin	25
Tabelle 12: Referenzbereiche von Cortisol.....	26
Tabelle 13: Referenzbereiche von ACTH	27
Tabelle 14: Klinische Parameter in den verschiedenen Gruppen	34
Tabelle 15: Laborparameter beim Screening	35
Tabelle 16: Laborparameter beim Kochsalzbelastungstest.....	40

Abkürzungsverzeichnis

A/C	Aldosteron und Cortisol
ACTH	Corticotropin
ACQ	Aldosteron-Cortisol-Quotient
APA	Aldosteron-produzierendes Adenom
APAs	Aldosteron produzierende Adenome
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
ENaC	Epithelialer Natriumkanal
GSH	Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus
ICMA	Immunochemiluminometrischer Assay
IHA	Idiopathischer Hyperaldosteronismus
MR	Mineralokortikoidrezeptoren
MRT	Magnetresonanztomographie
PAC	Plasmaaldosteronkonzentration
PCC	Plasmacortisolkonzentration
PCct1	PCC der VCI zum Zeitpunkt t1
PCct2	PCC der VCI zum Zeitpunkt t2
PHA	Primärer Hyperaldosteronismus
PRC	Plasmareninkonzentration
RAAS	Renin-Angiotensin-System
RIA	Radioimmunoassay
sNNVBE	Selektive Nebennierenvenenblutentnahme
SI	Selektivitätsindex
SOPs	Standard Operating Procedures
t1	Zeitpunkt der Blutentnahme aus der rechten Nebennierenvene
t2	Zeitpunkt der Blutentnahme aus der linken Nebennierenvene
TPA	Tripropylamin
VCI	V. cava. inferior

1 Einleitung

1.1 Der primäre Hyperaldosteronismus

1.1.1 Allgemeines

Der Primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist eine der häufigsten Ursachen der sekundären Hypertonie. Er wurde im Jahr 1955 erstmals von Jerome W. Conn beschrieben. In seinem Fallbericht wurde eine 34-jährige Patientin mit einem ausgeprägten Bluthochdruck vorgestellt. Muskelkrämpfe, -schwäche, -lähmungen, Polyurie und Nykturie wurden von der Patientin berichtet. Laborchemisch wurden eine Hypokaliämie, eine Hybernatriämie und eine metabolische Alkalose bei ihr festgestellt. Außerdem konnte ein vermehrtes Aldosteron im Urin der Patientin gemessen werden. Nach der Adrenalectomie war der Blutdruck bei der Patientin wieder gut eingestellt und die von ihr genannten Beschwerden waren verschwunden. Ein Nebennierenadenom konnte histologisch gesichert werden (1).

Viele klinische Studien belegten, dass nicht alle Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus immer die von Jerome W. Conn beschriebene klassische klinische Trias (Hypertonie, Hypokaliämie, metabolische Alkalose) zeigen (2). Es fiel bei den Patienten meistens nur Hypertonie auf.

In weiteren klinischen Forschungen wurden andere Entitäten von primärem Hyperaldosteronismus erkannt (3, 4, 5, 6). Es wurden zwar im Lauf der Jahre immer mehr Kenntnisse und Erfahrungen zu dieser Erkrankung aus dem klinischen Alltag gesammelt und mehr Patienten durch ein verbessertes und häufigeres Screening mit PHA diagnostiziert, aber eine korrekte Differentialdiagnostik von PHA ist bis heute immer noch sehr schwierig.

1.1.2 Pathophysiologie und Ätiologie

Beim PHA handelt es sich um eine autonome Überproduktion und Sekretion des Mineralkortikoids Aldosteron, das teilweise oder vollständig unabhängig vom Renin-Angiotensin-System (RAAS) in der Zona Glomerulosa gebildet wird. Das freigesetzte Aldosteron wird in den Blutkreislauf abgegeben und gelangt so zu den verschiedenen Organen, wo es seine Wirkung entfaltet. Das RAAS wurde im Jahr 1958 erstmals von Gross beschrieben (7). Es dient der Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes im Körper und wirkt somit in entscheidender Weise auf den Blutdruck (8) (Abb. 1). Physiologisch wird die Aldosteronsekretion hauptsächlich durch RAAS stimuliert, weiterhin kann der Anstieg des Serumkaliums und Corticotropin (ACTH) die Synthese von Aldosteron aktivieren (9).

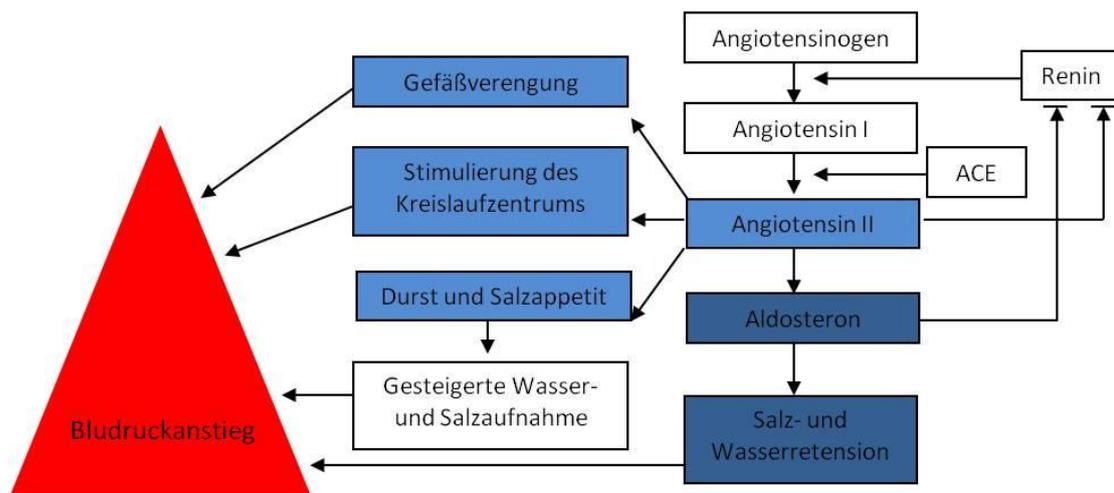


Abbildung 1: Schema des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die kurzfristige Wirkung von Aldosteron spielt eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes. Durch die Koppelung an den Mineralokortikoidrezeptoren (MR) bewirkt Aldosteron in den distalen Tubuli und Sammelrohren der Niere einen vermehrten Einbau des epithelialen Natriumkanals (ENaC) und Na/Ka-ATPase in die Plasmamembran zum Interstitium (10) (Abb. 2). Dadurch wird die Natriumrückresorption erhöht und gleichzeitig kommt es zu einer vermehrten Wasseraufnahme aus dem Urin und einer erhöhten Ausscheidung von

Kalium und Protonen im Urin, was einen Anstieg des Extrazellulär- und Plasmavolumens, des PH-Wertes im Blut und eine Abnahme des Kaliums im Blut zur Folge hat. Es zeigt klinisch eine Hypertonie, eine metabolische Alkalose und eine Hypokaliämie (1). Das Kardinalsymptom wie Herzklopfen kann durch den Abfall des Serumkaliums und damit verbundenen Herzrhythmusstörungen erklärt werden (11). Es ist auch häufig vergesellschaftet mit einer metabolischen Alkalose (12).

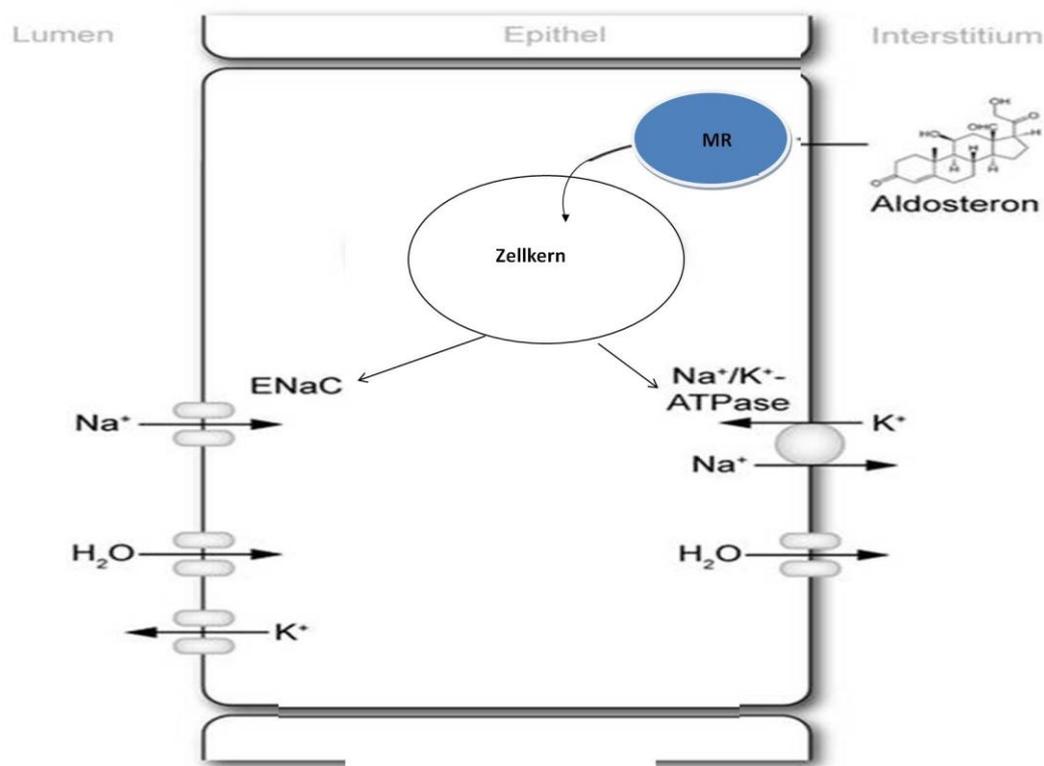


Abbildung 2: Mineralokortikoidrezeptoren (MR) - Aktivierung führt zu Natrium- und Wasserretention in den distalen Tubuli und Sammelrohren durch den Einbau von ENaC

Die Aldosteronwirkung greift auch am Darmepithel, an Speichel- und Schweißdrüsen an. Dies führt zu einem Anstieg der Kaliumkonzentration im Darmsekret und Speichel. Dadurch wird Kalium vermehrt ausgeschieden (13).

Ein über Tage, Wochen und Monate anhaltender höherer Aldosteron Spiegel verursacht eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate sowie des renalen Blutdrucks, was unabhängig vom systemischen Blutdruck sein soll (14). Dies kann in den Nieren zur

Fibrosierung und Kollagenbildung führen, was letztendlich in einer Verschlechterung der Nierenfunktion enden kann (15, 16). Klinische Studien konnten zeigen, dass auch Nierenzysten im Vergleich mit Patienten mit essentieller Hypertonie häufiger bei Patienten mit PHA entdeckt werden (18). Inzwischen haben viele Studien belegt, dass das Aldosteron auch an inflammatorischen Prozessen beteiligt ist und auch am Herz maladaptive Umbauvorgänge triggert (17,19, 20, 21, 22).

1.1.3 Prävalenz

PHA wurde früher als eine seltene Ursache der Hypertonie genannt, die Prävalenz wurde damals mit weniger als 1% angegeben (23). Zahlreiche klinische Studien zeigten, dass mit Hilfe des Serum Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) viele Patienten mit normokaliämischem PHA neu diagnostiziert werden konnten. Durch dieses Screening-Verfahren wurde die Prävalenz für den PHA bei hypertensiven Kollektiven von mehr als 10% errechnet (24, 25, 26). Eine Hypokaliämie konnte bei 9-37% Patienten mit PHA festgestellt werden (26). Die Prävalenz des PHA unter Patienten mit arterieller Hypertonie wurde über lange Zeit diskutiert. Sie liegt abhängig von der Selektion der untersuchten Patienten zwischen 1,4-32% (27, 28, 29, 30, 31).

Andere klinische Studien haben ergeben, dass die Prävalenz des PHA mit Zunahme des Schweregrades der Hypertonie korreliert werden kann. Während die Prävalenz des PHA bei den Patienten mit Schweregrad I Hypertonie zwischen 2% und 6,6% lag, sind es bei Schweregrad II und Schweregrad III Hypertonie jeweils 15,5% und 19%. Bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie lag die Prävalenz des PHA bis zu 20% (28, 29, 32, 33, 34) (Abb. 3).

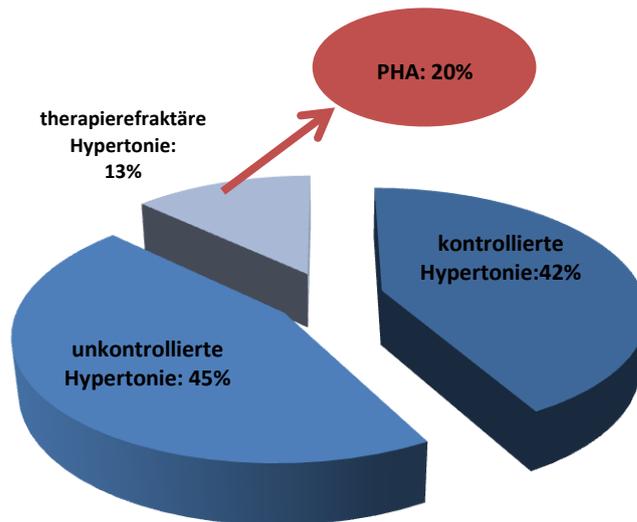


Abbildung 3: Prävalenz von kontrollierter, unkontrollierter und therapierefraktärer Hypertonie bei 1724 Hypertonikern (104)

Kontrollierte Hypertonie: Erreichen des Zielblutdrucks; unkontrollierte Hypertonie: kein Erreichen des Zielblutdrucks mit < 3 Antihypertensiva; therapierefraktäre Hypertonie: kein Erreichen des Zielblutdrucks trotz ≥ 3 Antihypertensiva. Zielblutdruck $< 140/90$ mmHg (bzw. $< 130/80$ mmHg bei Diabetes mellitus)

Der PHA ist auch mit anderen Erkrankungen assoziiert. Die Prävalenz lag bei Typ II Diabetikern mit resistenter Hypertonie bei 14% (35, 36), bei Patienten mit Schlafapnoe 22% (37) und bei Patienten mit Nebenniereninzidentalom 5,6% (38) (Abb. 4).

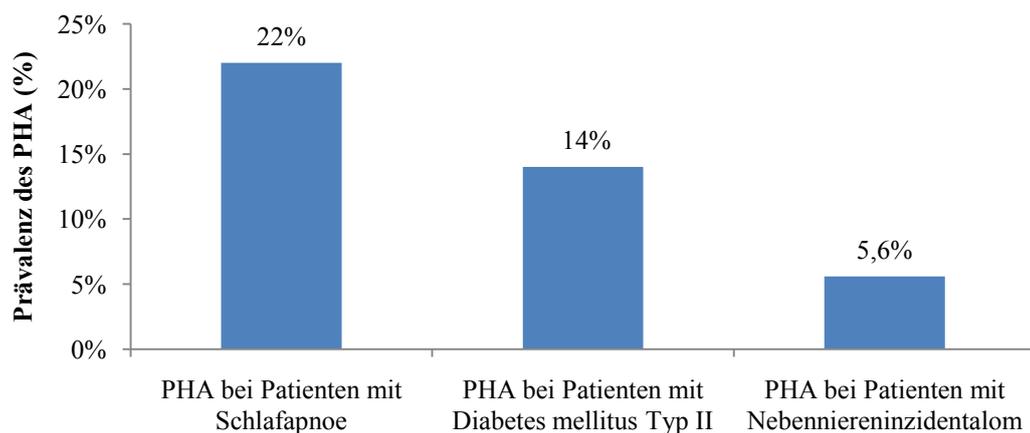


Abbildung 4: Prävalenz des PHA bei Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen (38)

1.1.4 Klinik und verschiedene Unterformen

Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr. Die Symptome lassen sich nach der physiologischen Wirkung von Aldosteron einteilen, die zum Hypertonus und Elektrolytverschiebungen führen. Kopfschmerzen, Kopfröte, Brustenge und Angina pectoris, Luftnot, Ohrenrauschen, Nasenbluten, Sehstörungen ect. gehören zu den Leitsymptomen einer Hypertonie. Die Symptome der Elektrolytverschiebungen sind vielfältig, diese sind meistens mit einer Hypokaliämie verbunden und führen zur Herzrhythmusstörungen, Muskelschwäche bis hin zu Paresen, Abschwächung von Reflexen und Tetanie (Tab. 1).

Begleitsymptome	Häufigkeit
Muskelschwäche	73%
Polyurie oder Polydipsie	46-72%
Hypernatriämie	65%
Paresen einzelner Muskelgruppen	21%
Tetanien	21%
Müdigkeit	19%
Ödeme	3%

Tabelle 1: Begleitsymptome des PHA bei 145 Patienten (2)

Laborchemisch zeigt eine erhöhte Plasmaaldosteronkonzentration, eine erniedrigte Plasmareninaktivität und -konzentration, ggf. eine Hypokaliämie und metabolische Alkalose. Erhöhtes Aldosteron und Aldosteronmetabolite (Tetrahydroaldosteron und Aldosteron-18-Glukuronid) werden im 24 h-Urin nachgewiesen.

Die zwei am häufigsten vorkommenden Unterformen des PHA sind Aldosteron-produzierendes Adenom (APA) und idiopathischer bilaterale Hyperaldosteronismus (IHA). Beim IHA handelt es sich um eine bilaterale (selten

unilaterale) Hyperplasie der Zona glomerulosa. Es tritt sowohl als makro-, mikronoduläre, oder als diffus morphologische Hyperplasie in Erscheinung (39). Die Aldosteronproduktion bei Patienten mit IHA kann zum Teil durch die Wirkung vom Angiotensin II induziert werden, dagegen wird das Aldosteron bei Patienten mit APA Angiotensin II unbeeinflusst produziert (40, 41, 42).

Während die IHA häufig ein milderes Krankheitsbild mit normalem Serumkalium zeigt, kann man bei Patienten mit APA meist ein ausgeprägteres Krankheitsbild mit Hypokaliämie feststellen (43).

Weitere Subtypen von PHA wurden mittlerweile entdeckt, die aber eher zu den selteneren Ursachen für einen PHA gehören (Tab. 2). Insgesamt ist deren Häufigkeit sehr gering und wird bisher mit ca. 1% angegeben. Den Familiären Hyperaldosteronismus kann man weiter in die Subgruppen Typ I, Typ II, Typ III unterteilen (44, 45, 46). Ein Aldosteron-produzierendes Karzinom gilt als sehr seltene Ursache für den PHA und hat eine schlechte Prognose (47). Es wurden in den letzten Jahren auch Fälle über PHA mit einem Hyperkortisolismus oder Phäochromozytom beschrieben (48, 49, 50, 51).

Unterformen des primären Hyperaldosteronismus		
Unterform	Häufigkeit	Merkmal
Idiopathische bilaterale Hyperplasie (IHA)	ca. 70%	Häufiger mit Normokaliämie
Aldosteronproduzierendes Adenom (APA)	ca. 30%	Häufiger mit Hypokaliämie
Unilaterale Hyperplasie	Selten	Variabel
Familiärer Hyperaldosteronismus Typ I: glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus (GSH)	< 1%	Autosomal dominant, chimäres Gen aus Aldosteronsynthase und 11 β -Hydroxylase; Hypertonus im jugendlichen Alter; kein Ansprechen auf übliche Antihypertensiva
Familiärer Hyperaldosteronismus Typ II	< 1%	Familiäres Auftreten von Adenom und/oder Nebennierenhyperplasie; autosomal dominant, unbekannter Genlocus
Familiärer Hyperaldosteronismus Typ III	Selten	Hypertonus im Kindesalter; starke Nebennierenhyperplasie; kein Ansprechen auf Dexamethason
Aldosteron produzierendes Karzinom	Sehr selten	Meist große adrenale Raumforderung, infiltrativ, Bildung weiterer Steroide

Tabelle 2: Unterformen des PHA (52)

1.1.5 Diagnostik

Zahlreiche klinische Studien haben berichtet, dass die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität deutlich höher bei Patienten mit PHA ist, als bei essentieller Hypertonie (53, 54, 55, 56). Ein frühes Erkennen dieser Erkrankung mit einer korrekten Differentialdiagnose der Subtypen ist deswegen im klinischen Alltag besonders wichtig. Auf der einen Seite werden die Patienten rechtzeitig kausal therapiert und je nach Subtypen komplikationslos geheilt, auf der anderen Seite werden die schweren Folgeerkrankungen des Bluthochdrucks wie Schlaganfall, Herzinfarkt oder

Niereninsuffizienz vermieden (57, 58, 59). Heutzutage arbeiten die Experten aus vielen Ländern sehr aktiv und intensiv miteinander und bemühen sich diese Ziele zu erreichen. Von wesentlicher Bedeutung für das Konzept einer Stufendiagnostik des PHA ist die Selektion der Patienten. Es wird nach der Leitlinie empfohlen, dass ein Screening des PHA bei folgenden Patienten durchgeführt werden sollte (60):

- Hypertonie Grad II ($> 160-179/100-109$ mmHg)
- Hypertonie Grad III ($> 180/110$ mmHg)
- Therapierefraktäre Hypertonie
- Hypertonie plus spontane oder Diuretika induzierte Hypokaliämie
- Hypertoniker mit Nebenniereninzidentalom
- Hypertoniker mit Familienanamnese eines zerebrovaskulären Vorfalls im jungen Alter (< 40 Jahre)
- Hypertoniker mit positiver Familienanamnese einer arteriellen Hypertonie im jungen Alter (< 40 Jahre)
- Hypertoniker der ersten Verwandtschaft von Patienten mit PHA

Hypertoniker mit metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus oder Schlafapnoe gehören zu der höheren Risikogruppe des PHA (61, 62, 63), deswegen wird ein Screening des PHA bei diesen Patienten empfohlen (64).

Weitgehend geklärt ist, wie die Stufendiagnostik im klinischen Alltag durchgeführt werden sollte. Als Screeningtest für den PHA wird der ARQ verwendet (27, 65, 66, 67) (Tab. 3). Medikament, Körperposition und Natriumzufuhr können sowohl auf die Sekretion als auch auf die Aktivität von Aldosteron und Renin Einfluss nehmen (68, 69). Dies ist bei der Interpretation der Testergebnisse zu beachten (70, 71). Beim Konflikt zwischen dem Krankheitsbild und dem Testergebnis oder bei eingeschränkten Test-Bedingungen sollte der Test wiederholt werden (60).

Screening		
Aldosteron, Renin	ARQ	Kalium

Tabelle 3: Laborparameter die bei Verdacht auf PHA bestimmt werden sollen. Als wichtigste Screening Parameter, ist der ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient) zu nennen.

Vor der Stufendiagnostik ist es sinnvoll, die antihypertensiven Medikamente komplett zu überprüfen und diese ggf. zu pausieren oder umzustellen, um den ungünstigen Einfluss der Medikamente auf die korrekte Diagnosestellung zu minimieren (72) (Tab. 4). In manchen Studien wurde beschrieben, dass die Antihypertensiva einen geringen Effekt auf den ARQ haben. Eine Umstellung der Medikamente beim Screening sei daher nicht zwingend nötig* (73, 74).

* Auch besteht die Gefahr einer hypertensiven Entgleisung nach Umstellung der Medikation (74).

Es wird aber grundsätzlich empfohlen, eine Umstellung der Antihypertensiva vor dem Bestätigungstest und der Differentialdiagnose zu versuchen (60).

Medikamentengruppe	Empfohlene Pause	Effekt
β-Rezeptoren Blocker	1 Woche	Renin↓ ARQ falsch positiv
ACE-Hemmer	1 Woche	Renin↑ ARQ falsch negativ
Angiotensin II -Antagonisten	1 Woche	Renin↑ ARQ falsch negativ
Renininhibitoren	1 Woche	Renin↑ ARQ falsch negativ* Renin↓ ARQ falsch positiv**
Diuretika	1 Woche	Renin↑ ARQ falsch negativ
Imidazolinrezeptoragonisten	1 Woche	Renin↑ ARQ falsch negativ
Mineralokortikoid Antagonisten	4 Wochen	Renin↑ ARQ falsch negativ

Tabelle 4: Empfohlene Pause verschiedener Antihypertensiva vor Durchführung der Testverfahren (75, 76)

* Renin-Konzentration wird bestimmt ** Renin-Aktivität wird bestimmt

Kalziumantagonisten, α -Rezeptoren-Blocker und Vasodilatoren haben den geringeren Einfluss auf das RAAS und können bei der Stufendiagnostik belassen werden, oder als Umstellung-Alternative gewählt werden (60) (Tab. 5).

Medikamentengruppe	
Kalziumantagonisten	bevorzugt Verapamil-Typ Kalziumantagonisten z.B. Isoptin®
Vasodilatoren	Dihydralazin z.B. Nepresol®
α -Rezeptoren-Antagonisten	Prazosin oder Urapidil z.B. Ebrantil®

Tabelle 5: Bevorzugte Antihypertensiva für die Stufendiagnose des PHA (60)

Wenn das Ergebnis des Screenings positiv ist, muss die Diagnose mit einem Bestätigungstest gesichert werden (Tab. 6). Der Funktionsmechanismus des Bestätigungstestes ist, eine fehlende Supprimierbarkeit von Aldosteron im Vergleich mit dem basalen Wert zu demonstrieren. In Zusammenschau mit der Durchführbarkeit verschiedener Tests wird der Kochsalzbelastungstest als Methode der Diagnosesicherung von den meisten favorisiert (77, 78).

Bestätigungstest			
Fludrokortisonstest	Kochsalz- belastungstest	Captopriltest	Oraler Salzbelastungstest

Tabelle 6: Infrage kommende Bestätigungstests zur Sicherung eines PHA

Beim Kochsalzbelastungstest werden den Patienten in liegender Position über 4 Stunden, zwischen 8:00 und 12:00 Uhr, 2 Liter 0,9%ige NaCl-Lösung infundiert. Vor und nach der Infusion erfolgt jeweils eine Blutabnahme zur Bestimmung von Plasmaaldosteronkonzentration (PAC) und Plasmanreninkonzentration (PRC). Physiologisch wird die PAC reaktiv durch die Kochsalzinfusion supprimiert. Liegt die

PAC nach der Kochsalzinfusion unterhalb des assayspezifischen Cut-Off-Wertes, wird die Diagnose eines PHA ausgeschlossen. Bei Patienten mit autonomer Aldosteronproduktion bleibt die PAC deutlich oberhalb des verwendeten Cut-Off-Wertes. Je nach Laborverfahren werden verschiedene Cut-Off-Werte angegeben (Tab. 7).

Studie	PAC-Assay (ng/l)	Cut-Off-Wert PAC (ng/l)
Mulatero, 2006	RIA (Sorin Biomedical)	< 50
Giacchetti, 2006	RIA (Biodata)	< 70
	RIA (DSL)	< 100
Schirpenbach, 2006	RIA (Maia Adaltis)	< 130
	ICMA (Nichols)	< 50

Tabelle 7: Verschiedene Cut-Off-Werte für PAC im Kochsalzbelastungstest (77, 79, 80)

RIA: Radioimmunoassay, ICMA: Immunochemiluminometrischer Assay

Im klinischen Alltag ist es wichtig, vor dem Test etwaige Kontraindikation wie Herzinsuffizienz, unkontrollierter Hypertonus bei den Patienten auszuschließen und während des Testes auf einen Kaliumausgleich zu achten. Außer dem Kochsalzbelastungstest gehören auch der Fludrocortison-Suppressionstest, Captopril-Test und oraler Salzbelastungstest zu den Bestätigungstesten (60) (Tab.6).

Nach einem positiven Bestätigungstest muss die Differentialdiagnose weiter evaluiert werden. Bildgebung der Nebennieren, wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Orthostatetest und die selektive Nebennierenvenenblutentnahme (sNNVBE) stehen zur Verfügung (Tab. 8).

Subtypdifferenzierung		
CT/MRT	Nebennierenvenenblutentnahme	Orthostasetest

Tabelle 8: Test zur Subtypdifferenzierung nach bestätigtem PHA, ob eine einseitige oder beidseitige Aldosteronproduktion vorliegt.

Das Thema der Subtypdifferenzierung für PHA stand schon immer im Mittelpunkt der gesamten Testverfahren. Eine gezielte Therapie kann nur anhand einer korrekten Differenzierung der vorliegenden Subtypen eingeleitet werden. Leider haben die drei häufig verwendete Testverfahren Schwächen, deswegen sollte sich die Subtypdifferenzierung auf keinen Fall nur auf einen Test stützen. Die Ergebnisse aller durchgeführten Testverfahren sollten zusammengefasst werden, um eine maximale Aussagekraft durch die gegenseitigen Ergänzungen zu erreichen.

Ein Dünnschicht-CT mit 1-2 mm Schichtdicke oder eine MRT der Nebennieren ist generell nach Diagnosesicherung des PHA erforderlich. Die Sensivität von CT oder MRT liegt laut retrospektiven und prospektiven klinischen Studien zwischen 50-77% (81, 82, 83, 84). Die Fehldiagnostik aus der radiologischen Sicht wird meistens durch die geringe Größe des Adenoms verursacht, weil kleine Adenome nicht bildmorphologisch immer eindeutig darstellbar sind. Außerdem kann ein Nebenniereninzidentalom wegen des sehr ähnlichen Aussehens oft nicht von einem Nebennierenadenom in der Bildgebung unterschieden werden (85).

Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit wird der Orthostasetest in der Differenzierung zwischen APA und IHA eingesetzt. Bei Durchführung des Testes sollte der Patient mindestens 8 Stunden Bettruhe haben. Nach der konstanten Flachlage erfolgt die erste Blutabnahme morgens im Liegen. Die zweite Blutabnahme sollte gegen Mittag nach der 4-stündigen Körperhaltung in aufrechter Position stattfinden. PAC,

PRC, Plasmacortisolkonzentration (PCC) und ACTH werden bestimmt. Bestimmung der PCC und ACTH dienen hier dazu, eine durch Stress induzierte ACTH-Sekretion während des Testes auszuschließen (86).

Beim IHA ist die Aldosteronproduktion zum Teil Angiotensin II abhängig. Durch die Positionsveränderung vom Liegen zum Stehen wird die Reninproduktion stimuliert, diese führt zur Erhöhung vom Angiotensin II, sodass PAC entsprechend steigt (87, 88). Aufgrund dieser Abhängigkeit vom Angiotensin II gibt es bei IHA praktisch keinen Abfall von Aldosteron im Orthostasetest (88, 89).

APAs produzieren Aldosteron meist unabhängig vom Angiotensin II. Da APAs das Aldosteron in gewissem Maße ACTH abhängig freisetzen, fällt unter dem zirkadianen Rhythmus von ACTH Aldosteron sogar ab. Jedoch sind 30-40% der APAs doch Angiotensin II abhängig, so kommt es wie beim IHA auch zu einer Erhöhung von Aldosteron nach der 4-stündigen Aufrichtung (87). Dadurch ist die Aussagekraft des Testes mit einer Sensitivität von ca. 40-50 % nur eingeschränkt (26).

Die sNNVBE gilt als Goldstandard, um zwischen APA und IHA zu unterscheiden. Ein Katheter wird von der Punktionsstelle der V. femoralis unter Durchleuchtung in den Nebennierenvenen platziert (Abb. 5, 6). Blutproben werden aus den beiden Nebennierenvenen sowie der V. cava. inferior (VCI) entnommen. Aldosteron und Cortisol werden bestimmt. Der Quotient aus Aldosteron und Cortisol (A/C) wird für jede Abnahmestelle berechnet. Dies dient zur Bewertung der Seitendifferenz.

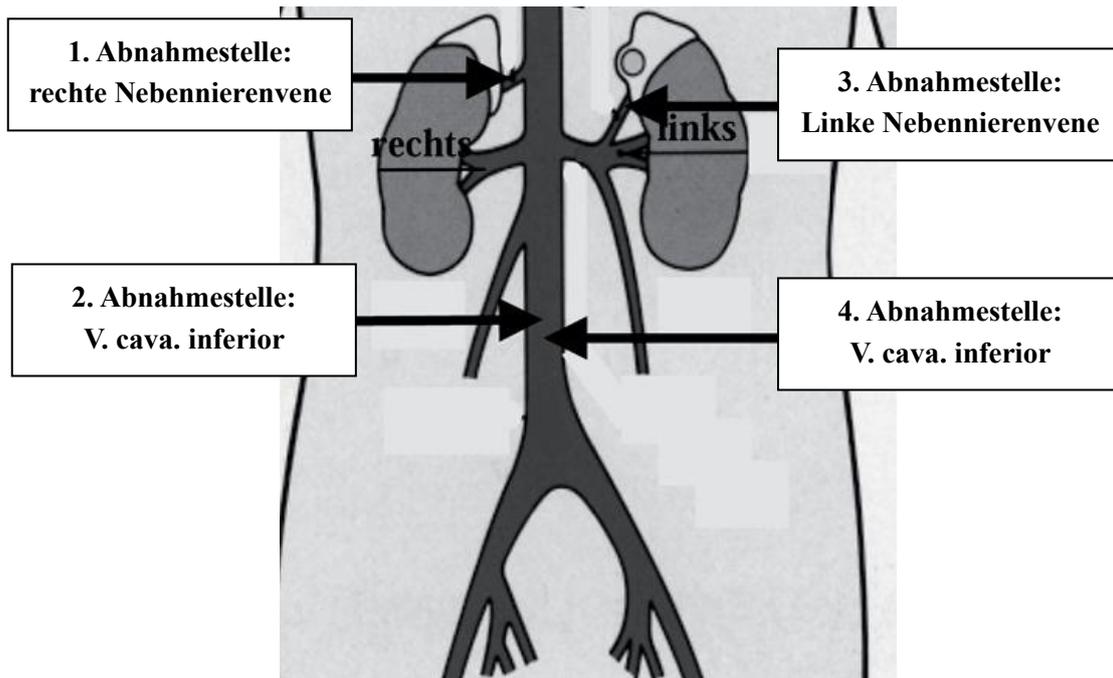


Abbildung 5: Reihenfolge der Blutabnahmen beim sNNVBE

Die Cortisolbestimmung erfolgt zur Beurteilung, ob die Nebennierenvene selektiv katheterisiert wird. Wenn die Cortisolkonzentration aus jeder Nebenniere mindestens 20% höher als die in der VCI ist, kann es von einer korrekten selektiven Katheterlage ausgegangen werden.

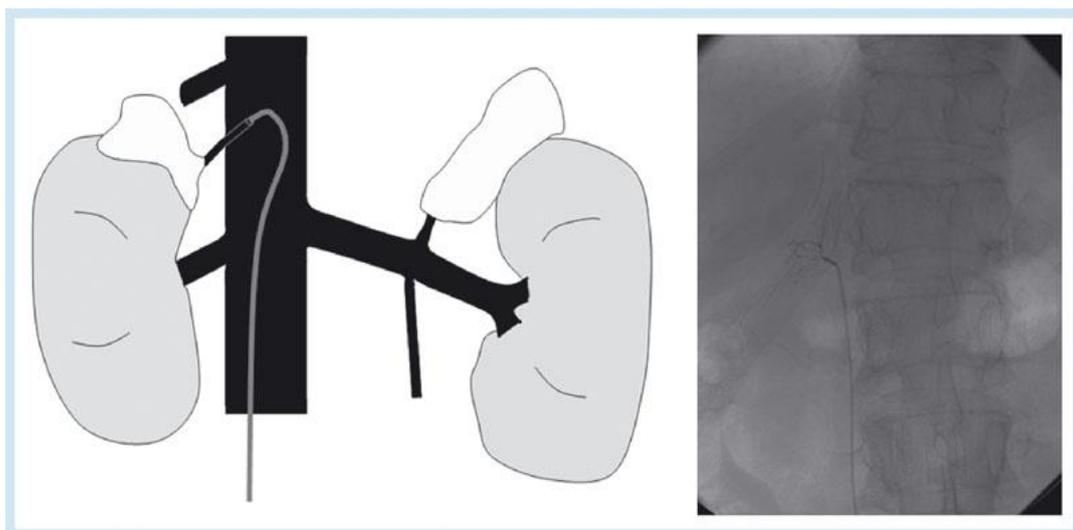


Abbildung 6: Selektive Katheterisierung der rechten Nebennierenvene

Aufgrund der zeitlichen Differenz zwischen den Blutentnahmen aus den beiden Nebennierenvenen sowie der VCI könnte sich ein variabler Selektivitätsindex (SI) ergeben (90). Dies liegt daran, dass eine Stress-Reaktion durch den Eingriff ausgelöst wird. Dies führt zu einer ACTH induzierten Cortisolfreisetzung. Die Selektivität der sNNVBE wird von den Cortisol-Schwankungen beeinflusst und es erschwert somit auch die Diagnosestellung (90).

Um die Stress induzierte Schwankung von Cortisol zu minimieren und einen maximalen Gradienten von Cortisol zwischen den Nebennierenvenen und VCI aufzubauen, benutzen manche Zentren eine ACTH-Infusion vor und während der sNNVBE (60, 83).

Nach der sNNVBE werden die A/C-Quotienten beider Nebennierenvenen miteinander verglichen. Bei Vorliegen eines APA sollte der A/C-Quotient von einer Nebennierenvene mindestens 3-fach höher, als auf der kontralateralen Seite sein. Diese typische Lateralisierung ist ein wichtiges Kriterium für APA. Bei den Auswertungen fällt auf, dass der A/C-Quotient von der kontralateralen Seite des APA charakteristischerweise kleiner ist, als der von der VCI*. Die Produktion von Aldosteron aus der kontralateralen Seite des APA wird supprimiert. Der Cut-Off-Wert der Supprimierung wird von vielen Experten mit 1 für die Diagnosestellung empfohlen [71]. Beim bilateralen IHA gibt es hingegen weder eine Lateralisierung zur Gegenseite noch Supprimierung zur VCI.

*Dies beweist ein einseitiges APA.

Wenn nur eine Nebennierenvene selektiv katheterisiert wird, wird die Differentialdiagnose bei unauffälliger Bildgebung kompliziert. Mithilfe des Status der genannten Supprimierung aus der erfolgreich katheterisierten Nebennierenvene kann man unter Umständen nützliche Informationen gewinnen. Ist die Supprimierung vorhanden und kleiner als 1, so weist dies auf eine supprimierte Aldosteronproduktion der selektiv katheterisierten Seite und auf eine autonome Aldosteronproduktion der kontralateralen Nebenniere hin (89, 91). Eine Zusammenfassung des Vorgehens bei

PHA ist in Abbildung 7 dargestellt.

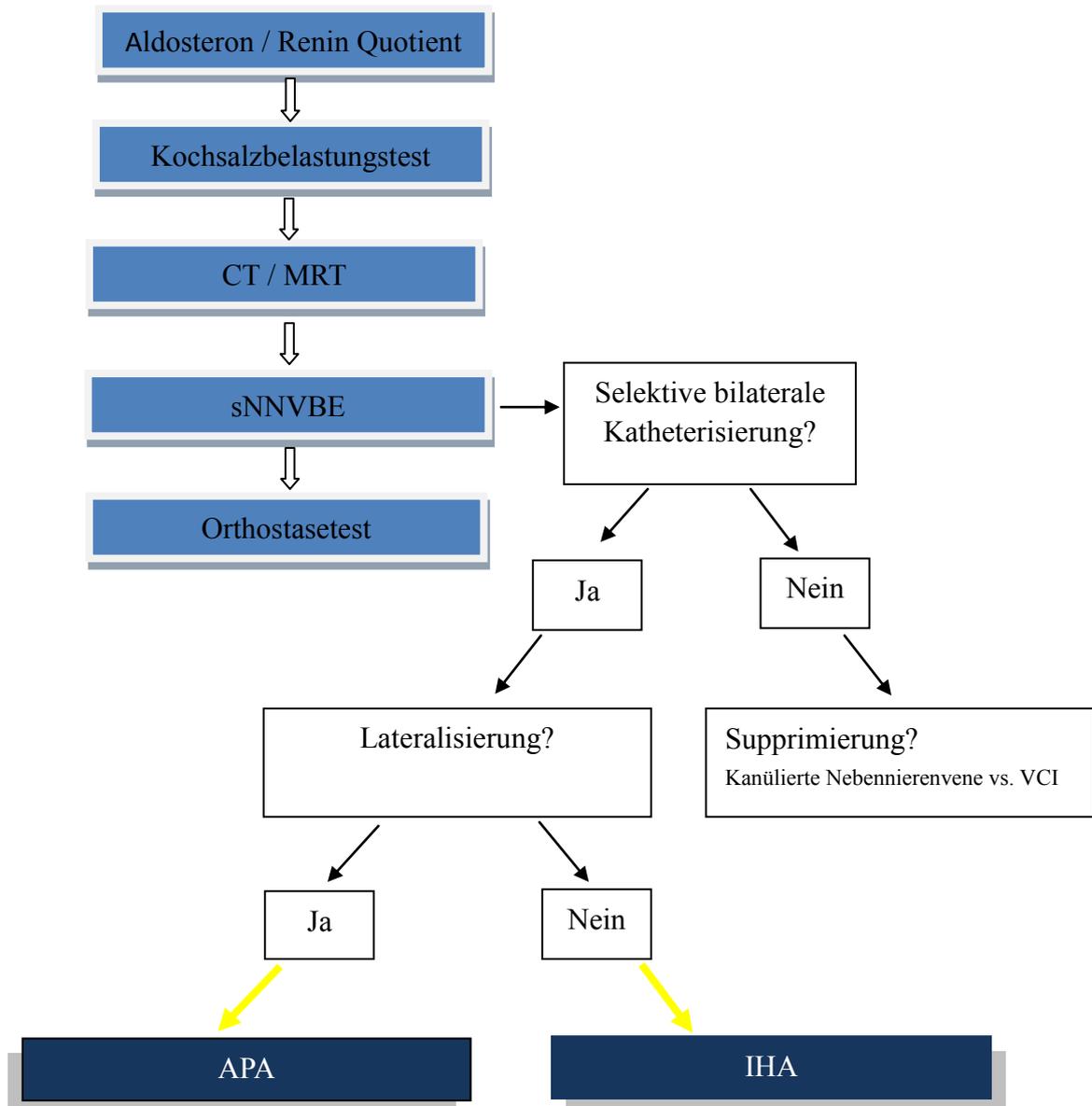


Abbildung 7: Praktisches Vorgehen bei der Stufendiagnose

1.2 Therapie

Nach der korrekten Subtyppufferenzierung des PHA wird eine kurative Therapie eingeleitet. Im Fall eines APA ist eine operative Entfernung des Adenoms die Therapie der Wahl (98). Bei Undurchföhrbarkeit einer Operation sind MR- Antagonisten als medikamentöse Therapie eine effektive Alternative (99).

Präoperativ wird eine mindestens 4-wöchige Vorbehandlung mit dem MR-Antagonisten Spironolacton empfohlen, um einen postoperativen Hypoaldosteronismus mit Hyperkaliämie und Hypotonie zu vermeiden. Bei ausgeprägter Hypokaliämie ist zusätzlich die Gabe von Kalium erforderlich (100, 103). Durch diese Vorbehandlung wird die linksventrikuläre Herzfunktion ebenfalls protektiv beeinflusst, damit verbessert sich unter Umständen auch der präoperative Zustand des Patienten.

Als operative Standardverfahren stehen eine laparoskopische oder retroperitoneoskopische Adrenaektomie zur Verfügung (Abb. 8).

Postoperativ wird gelegentlich trotz der Vorbehandlung mit Spironolacton ein Hypoaldosteronismus beobachtet, der durch die vorangegangene Suppression der Zona glomerulosa der kontralateralen Nebenniere bedingt ist. Eine Substitution mit Fludrocortison ist bei diesem Fall notwendig. Regelmäßige Kontrollen von Blutdruck, Serumkalium, Renin und Aldosteron sollten erfolgen (100, 101). Es kommt beim APA in über 50% der Fälle postoperativ zu einer schnellen und dauerhaften Blutdrucknormalisierung (102, 105, 106).

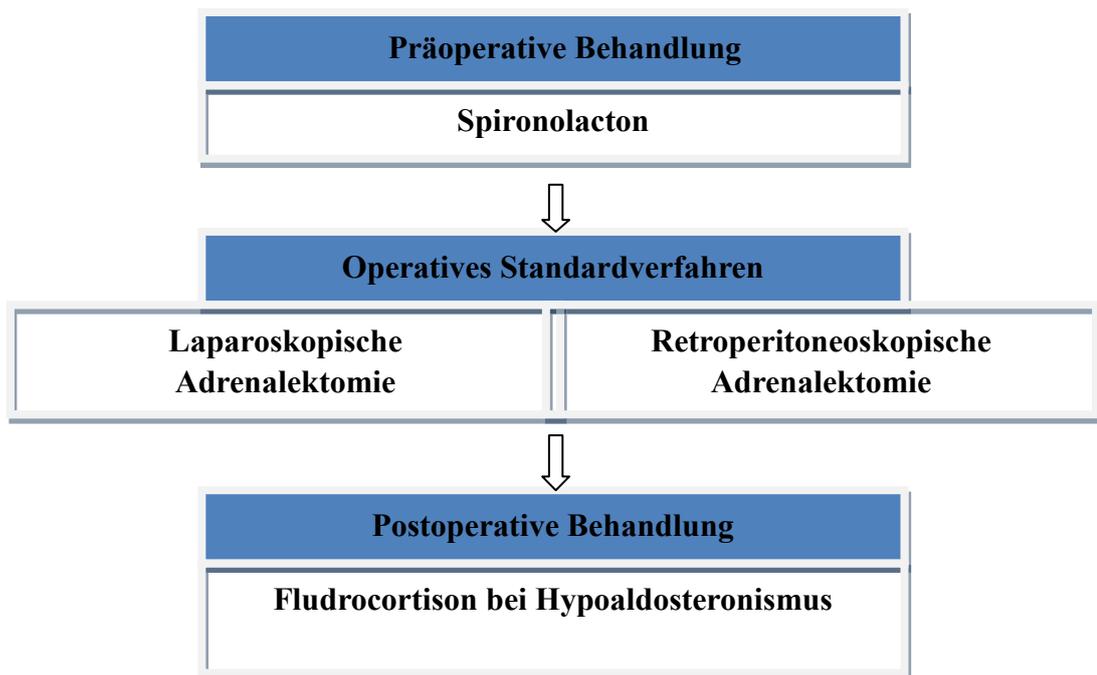


Abbildung 8: Therapieschema bei APA

Im Fall eines IHA wird es mit MR-Antagonisten Spironolacton behandelt, um die Wirkung des vermehrt produzierten Aldosterons am Rezeptor zu blockieren. Bei Vorliegen einer Hypokaliämie wird diese nach Beginn der Behandlung mit Spironolacton häufig schnell ausgeglichen. Die Entfaltung der antihypertensiven Wirkung kann aber bis zu mehreren Wochen dauern. Dabei sind sowohl engmaschige Blutdruckkontrollen als auch Überprüfung von Elektrolyten und Nierenfunktion erforderlich, um eine Hyperkaliämie oder einen hypotensionsbedingten Kreatininanstieg im Serum rechtzeitig zu erkennen. In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch den Einsatz von Spironolacton eine zusätzliche Protektion vor Endorganschäden erreicht werden konnte (107).

Weil einer der Hauptmetaboliten von Spironolacton auch an Sexualsteroidhormonrezeptoren bindet, wird die Wirkung des Sexualsteroidhormons gehemmt. Es kann zur Gynäkomastie, verminderter Libido und Erektionsstörungen beim Mann und Zyklusstörungen, Mastodynie bei der Frau kommen. Deswegen ist eine

angepasste Dosierung des Spironolactons sehr wichtig. Bei der Spironolactontherapie mit einer Dosis von 25-75 mg pro Tag sind die Nebenwirkungen über einen längeren Zeitraum relativ selten aufgetreten. Die Inzidenz einer Gynäkomastie beim Mann korreliert mit der Dosis des Spironolactons (108, 109).

Beim Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen des Spironolactons kann der selektive MR-Antagonist Eplerenon versucht werden. Die Antihypertensiva Wirksamkeit von Eplerenon ist im Vergleich mit Spironolacton ca. 40% geringer, deshalb ist bei der Medikamentenumstellung auf Eplerenon eine höhere Tagesdosierung notwendig. Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit sollte Eplerenon zweimal täglich genommen werden, um eine optimale Wirkung zu erreichen (60). Wenn der Blutdruck unter dieser Monotherapie nicht ausreichend eingestellt ist, müssen andere Antihypertensiva noch zusätzlich gegeben werden.

Amilorid kann ebenfalls zur Behandlung des PHA eingesetzt werden (99, 110). Die Wirkung beruht auf einer Blockierung des ENaC. Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus wird das Sexualsteroidhormon nicht wie bei Spironolacton gehemmt und es treten daher auch weniger unerwünschte Nebenwirkungen als bei Spironolacton auf. Hypertonie und Hypokaliämie kann durch Amilorid verbessert werden (111). Im Vergleich mit Spironolacton wirkt Amilorid aber weniger effektiv und zeigt keine positive Beeinflussung auf die Endothelfunktion (112).

Außerdem spielen die allgemeine Maßnahmen (Tab. 9) wie Gewichtskontrolle, Reduktion oder Beendigung von Alkoholkonsum, salzarme Kost und körperliche Aktivität bei der Blutdrucksenkung einen Rolle. Obwohl eine Nikotinabstinenz den Blutdruck kaum senkt, wird das kardiovaskuläre Risiko damit relevant reduziert.

Allgemeine Maßnahmen	
Gewichtskontrolle	Eine Abnahme des Körpergewichts von 10 kg senkt bei Übergewichtigen den systolischen Blutdruck um 5-20 mmHg
Diätetische Maßnahmen	Senken den systolischen Blutdruck um 8-14 mmHg
Alkoholkonsum	Reduktion auf 30g/Tag bei Männern und 20g/Tag bei Frauen senkt den systolischen Blutdruck um 2-4 mmHg
Salzarme Kost	Kochsalz-Zufuhr < 5-6 g/Tag senkt den systolischen Blutdruck um 2-8 mmHg

Tabelle 9: Empfohlene Lebensstiländerungen der ÖGH bei Hypertonie (113)

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Die in den letzten Jahren erworbenen Erkenntnisse über die Testverfahren im Bezug auf die Diagnose des PHA haben zur Entwicklung und Etablierung einer standardisierten Stufendiagnostik bei Verdacht auf PHA im klinischen Alltag geführt. Aufgrund der komplexen Diagnostik und deren Interpretation wird dies im Alltag oft nicht adäquat angewendet.

Eine korrekte Subtypdifferenzierung des PHA ist jedoch besonders wichtig, um den Patienten eine gezielte Therapie anzubieten und ggf. eine Heilung zu erreichen. Hier spielt die sNNVBE als Goldstandard in der Differentialdiagnostik eine unersetzbare Rolle. Aber die schwierige Durchführung und Interpretation des Testes behindern die Diagnosestellung und den Einsatz im Alltag. Es ist deshalb notwendig zu untersuchen, wie die Prozedur der sNNVBE durch interdisziplinäre Maßnahmen optimiert und standardisiert werden kann und wie man die Auswertung bezüglich des individuellen Status mit Hilfe eines festen Algorithmus interpretieren kann.

Es sollten Patienten mit Verdacht auf PHA bei schwer einstellbarer Hypertonie mittels der dargestellten Stufendiagnostischen Verfahren untersucht werden.

Durch eine definierte Stufendiagnose und die vielfältige Analyse sollte ein aktueller Zwischenstand der wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich der Diagnostik widergespiegelt werden. Es sollte dadurch in der Zukunft eine optimierte Patientenversorgung im Rahmen der Diagnosestellung gewährleistet werden.

Im Speziellen sollten Sensitivität und Spezifität der einzelnen Testverfahren geprüft werden.

Darüber hinaus sollte die Qualität der sNNVBE in retrospektiven Kollektiven analysiert werden und mit der Qualität nach Standardisierung in einer prospektiven Untersuchung verglichen werden.

Als Maßnahme zur Verbesserung der Diagnosestellung des PHA und zur Verbesserung der sNNVBE sollten im prospektiven Teil 5 Maßnahmen eingeführt werden und deren Einfluss auf die Testergebnisse analysiert werden:

1. Planungs-CT
2. SOPs
3. Cortisol-Schnelltest
4. Fokussierung auf 1-2 erfahrene interventionelle Radiologen
5. Interdisziplinäre sNNVBE-Prozedur

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Im Rahmen einer Registerstudie zusammen mit dem deutschen Conn Registers (Ethikvotum-Nr.: 3027) wurden vom Jahr 2008 bis 2012 retrospektiv und prospektiv die zur Diagnose PHA führende Testverfahren, insbesondere die sNNVBE* evaluiert. Die Patienten, die aufgrund eines PHA-Verdachts untersucht wurden, sind für die aktuelle Analyse nach dem Zeitpunkt der Diagnose in 2 Gruppen, eine retrospektive Gruppe (2008-2010) mit n = 39 Patienten und eine prospektive Gruppe (2011-2012) mit n = 36 Patienten unterteilt und differenziert ausgewertet. Eine Gruppe von n = 49 Patienten mit essentieller Hypertonie im Zeitraum 2008-2012 diente als Vergleichskollektiv.

* Alle Patienten erhielten eine sNNVBE

2.2 Patienten

Es wurde insgesamt 124 Patienten mit Verdacht auf PHA zwischen 2008 und 2012 retrospektiv und prospektiv evaluiert. Bei 75 Patienten wurde ein PHA als endgültige Diagnose festgelegt. Bei 20 Patienten mit essentieller Hypertonie wurde im Rahmen der PHA Abklärung ebenfalls eine sNNVBE durchgeführt. In Zusammenschau aller Befunde konnte ein PHA am Ende jedoch ausgeschlossen werden. Sämtliche Untersuchungen wurden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt (Abb. 10).

2.3 Laborverfahren und Referenzbereiche

Natrium-, Kalium-, und Kreatinin-Werte im Serum sowie Natrium- und Kalium-Werte im Urin wurden mit Standardverfahren bestimmt. Aldosteron, Renin, Cortisol, und

ACTH wurden mit verschiedenen Immunoassays aus Blutplasma der Patienten bestimmt. Dies erfolgte im Zentralinstitut für klinische Chemie und Labordiagnostik des Universitätsklinikums Düsseldorf. Die verschiedenen Messverfahren der Hormone sind in den nächsten Absätzen jeweils getrennt aufgeführt und erläutert.

2.3.1 Aldosteron

COAT-A-Count® der Firma Siemens, Bad Nauheim, Deutschland

Im Coat-A-Count Radioimmunoassay der DPC zur Bestimmung von Aldosteron konkurriert ¹²⁵J-markiertes Aldosteron in einer vorgegebenen Zeit mit dem Aldosteron im Patientenserum um die Bindung an Aldosteron spezifische Antikörper, die auf die Innenwandung von Polypropylen-Röhrchen fest aufgebracht sind. Nach der Reaktion wird das freie nicht an die Antikörper gebundene Aldosteron in einem Gamma-Counter gemessen. Die ungebundene markierte Antikörper-Menge ist direkt proportional zu der Konzentration von Aldosteron in der Probe. Die Menge von Aldosteron in einer Patientenprobe wird an einer Standardkurve ermittelt.

Aufrecht	40-310 pg/ml
liegend	10-160 pg/ml

Tabelle 10: Referenzbereiche von Aldosteron

2.3.2 Renin

CLIA, LIAISON ® der Firma DiaSorin, Dietzenbach, Deutschland

Der Direkt-Renin-Assay ist ein immunochemiluminometrischer Assay. Zwei spezifische monoklonale Antikörper werden benutzt. Ein monoklonaler Antikörper wird biotinmarkiert und zum Einfangen benutzt und der zweite monoklonale Antikörper wird mit Akridinium-Ester markiert und zum Nachweis benutzt. Der zum Einfangen benutzte Antikörper erkennt Renin und Prorenin, wogegen der markierte Antikörper Renin und

aktiviertes Prorenin feststellt. Die Plasmaprobe wird mit den zwei Antirenin Antikörpern eine vorgegebene Zeit inkubiert. Die Bildung eines löslichen Sandwich-Komplexes findet nur bei Vorhandensein von Renin-Molekülen, die die beiden Antikörper überbrücken, statt. Streptavidin beschichtete Magnetpartikel und Assaypuffer werden hinzugegeben und eine vorgegebene Zeit inkubiert. Aufgrund der hohen Affinität zwischen dem biotinmarkierten Antikörper und Streptavidin wird der Sandwich-Komplex eingefangen und auf die Streptavidin-Magnetpartikel platziert. Der an die Magnetpartikel gebundene eingefangene Komplex wird dann vom Instrument gewaschen, um ungebundene Plasmakomponenten und mit Akridium-Ester markierte Antikörper zu entfernen. Die Küvettenwannen mit den gewaschenen Magnetpartikeln werden in den System-Luminometer transportiert, der automatisch Triggerlösung 1 (Wasserstoffperoxid) und Triggerlösung 2 (verdünntes Natriumhydroxid) injiziert und die Chemilumineszenzreaktion initiiert. Das Licht wird vom Luminometer quantitativ bestimmt und als RLU ausgedrückt. Die gebundene markierte Antikörper-Menge ist direkt proportional zu der Konzentration von Renin in der Probe.

In Ruhe	1,5-18 ng/l
Nach Belastung	2,1-26 ng/l

Tabelle 11: Referenzbereiche von Renin

2.3.3 Cortisol

Cortisol Assay E170® der Firma Roche, Mannheim, Deutschland

Der Cortisol Assay E170 basiert auf einer kompetitiven Bindung von Cortisol im Patientenserum und einem mit Ruthenium-markierten Cortisol an einen spezifischen Antikörper für menschliches Cortisol. Das Patientenserum wird mit dem biotinmarkierten Antikörper und dem mit Ruthenium markierten Cortisol inkubiert. In Abhängigkeit von der Cortisolkonzentration im Serum formen sich Cortisol-Antikörper-Immunkomplexe. In einer zweiten Inkubation werden Streptavidin

beschichtete Magnetpartikel hinzugegeben. Wegen der hohen Affinität zwischen Biotin und Streptavidin binden sich die biotinmarkierten Antikörper sofort an die Streptavidin beschichteten Magnetpartikel. Der an die Magnetpartikel gebundene Komplex wird dann gewaschen, um ungebundenes Patienten-Cortisol und ungebundenes Ruthenium-markiertes Cortisol zu entfernen. Durch Anlegen einer Spannung wird eine Elektrochemilumineszenzreaktion initiiert. Das Licht wird mittels Photomultiplikator gemessen. Die Signalintensität ist umgekehrt proportional zur Cortisolkonzentration in der Probe und lässt sich aus der Standardkurve ablesen.

Morgens 7-10 Uhr	6,2-19,4 µg/dl
Nachmittags / abends	2,3-11,9 µg/dl

Tabelle 12: Referenzbereiche von Cortisol

2.3.4 ACTH

Elecsys® der Firma Roche, Mannheim, Deutschland

Die Elecsys-Assays basieren wie die gängigen immunologischen Methoden auf Antigen-Antikörper-Reaktionen. Die sogenannten Sandwich-Assays laufen nach folgendem Grundprinzip ab: Die Patientenprobe wird mit zwei unterschiedlich markierten Antikörpern inkubiert. Einer der Antikörper ist mit einem Rutheniumkomplex markiert, an den anderen Antikörper ist Biotin gekoppelt. Die beiden Antikörper sind hochspezifisch für Bindungsstellen (Epitope) von ACTH. Sie bilden mit ACTH aus der Patientenprobe während der Inkubationsphasen einen Immunkomplex nach dem Sandwich-Prinzip. Der mit Biotin gekoppelte Antikörper bindet die Antigen-Antikörper-Sandwichkomplexe an eine Festphase, die mit Streptavidin beschichtet ist. Diese „Festphase“ sind paramagnetische Mikropartikel, die in einer Durchflussmesszelle durch Aktivierung eines Magneten an der Oberfläche einer Elektrode fixiert werden. Die nichtgebundenen Komponenten werden mit einer

Tripropylamin (TPA)-Lösung aus der Durchflussmesszelle her ausgespült. In der Durchflussmesszelle findet die elektrochemische Nachweisreaktion statt. Hierfür sind der mit dem Ruthenium-Komplex markierte Antikörper und die TPA-Lösung essentiell erforderlich. Während der elektrochemischen Reaktion gibt der Ruthenium-Komplex Lichtsignale ab, die zur Quantifizierung von ACTH gemessen werden.

Morgens 7-10 Uhr	10-60 pg/ml
Nachmittags / abends	3-30 pg/ml

Tabelle 13: Referenzbereiche von ACTH

2.4 Selektive Nebennierenvenenblutentnahme

Bei 95 Patienten wurde eine sNNVBE durch erfahrende Radiologen durchgeführt. Laborschein (Abb. 9) und Röhrchen wurden nach einem standardisierten Muster entsprechend vorbereitet.

Technisches Vorgehen der sNNVBE:

Schritt1: Punktion der V. femoralis

Schritt2: Einbringen einer 5F-Schleuse

Schritt3: Kontrolle der Position der Katheterspitze unter Durchleuchtung

Schritt4: Blutentnahme mittels Sidewinder-Katheter

The image shows a laboratory requisition form for 'Endokrinologische Funktionsdiagnostik'. At the top, there is a handwritten note: 'AVS Aldosteronwerte ≥ 1200 / ≥ 12000 pg/mL und Cortisolwerte ≥ 630 µg/dL bitte bitte bitte nachverdünnen !!! Die Untersuchung ist sonst sinnlos. Danke!'. The patient's name is 'Musterpatient' and the condition is '- Aufkleber -'. The form contains a grid of test options, with 'AVS' (Aldosteron, Cortisol) circled in red. Another red circle highlights a list of sampling times: NNR1, PR1, NNL1, PL1, NNR2, PR2. The form also includes sections for 'Abnahmezeiten', 'Formulare / Etiketten', and 'Laborinterne Felder'.

Abbildung 9: Laborscheinmuster für sNNVBE

Es sollte darauf geachtet werden, dass die Röhrcchen nach Möglichkeit nicht mit viel Vakuum hämolytische Blut ansaugen, weil photometrische Methoden beeinträchtigt werden und durch den Sog, auch Blut aus der VCI oder V. renalis gezogen wird.

2.4.1 Cortisol-Schnelltest

Die rechte Nebennierenvene ist oft schwierig zu katheterisieren, weil sie kurz ist und in einem spitzen Winkel direkt in die VCI mündet. Ein Cortisol-Schnelltest während der sNNVBE wurde ab dem Jahr 2009 in unserem Zentrum eingesetzt, um die Erfolgsraten einer bilateralen Katheterisierung zu erhöhen. Es wurde je nach dem Ergebnis des Cortisol-Schnelltestes (ca. 30 min.) entschieden, ob eine 2. Blutentnahme aus der rechten Nebennierenvene nötig war.

2.4.2 Selektivitätsindex

SI zeigt, ob die Nebennierenvenen erfolgreich kanüliert werden. Die PCC in der

Nebennierenvene und in der VCI werden untereinander verglichen. Wenn die PCC in der Nebennierenvene 1,2-fach mehr als die in der VCI ist, dann gilt es als eine erfolgreiche Katheterisierung. Die Blutproben werden hintereinander aus der rechten Nebennierenvene, der VCI, der linken Nebennierenvene und der VCI entnommen. Es gibt in der Regel einen zeitlichen Unterschied zwischen den Blutentnahmen aus den beiden Nebennierenvenen sowie den zwei Blutentnahmen aus der VCI.

Um die Darstellung zu vereinfachen, wird der Zeitpunkt der Blutentnahme aus der rechten Nebennierenvene und der VCI t1 und der Zeitpunkt der Blutentnahme aus der linken Nebennierenvene und der 2. Blutentnahme aus der VCI t2 genannt. SI wird aus der PCC der Nebennierenvenen und PCC der VCI zum Zeitpunkt t1 für die Beurteilung der Selektivität der sNNVBE berechnet.

Um den Einfluss des zeitlichen Unterschiedes auf die Selektivität zu analysieren, wird SI auch aus PCC der Nebennierenvenen und PCC der VCI zum Zeitpunkt t2 berechnet.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung des Datensatzes erfolgte mit SPSS 19.0 für Windows und Microsoft Excel. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede der Ergebnisse aus Messungen und Berechnungen erfolgte mittels T-Test bei unabhängigen Stichproben und T-Test bei verbundenen Stichproben sowie nichtparametrischer T-Tests.

Die angegebenen Signifikanzen beziehen sich auf die Mittelwerte der bestimmten Konzentrationen, der Messungen und der Berechnungen. Für signifikante Unterschiede muss $P < 0,05$ gelten.

3 Ergebnisse

Im Folgenden die Darstellung der Ergebnisse in Form von Tabellen, Abbildungen und kurzer Beschreibung.

3.1 Patienten

Insgesamt wurden 124 Patienten mit Hypertonie im Zeitraum 2008-2012 retrospektiv und prospektiv im Rahmen dieser Arbeit untersucht (Abb.10). Sekundäre Hypertonieursachen, wie renovaskuläre oder renoparenchymatöse Erkrankungen sowie obstruktive Schlafapnoe wurden im Vorfeld ausgeschlossen.

Bei 75 Patienten wurde ein PHA mittels des Kochsalzbelastungstestes bestätigt und eine sNNVBE veranlasst. Die Patienten mit PHA wurden nach dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme in zwei Gruppen geteilt. Die retrospektive Gruppe bestand aus 39 Patienten, die zwischen 2008 und 2010 in unserem Zentrum behandelt wurden und 36 Patienten, die sich im Jahr 2011 und 2012 in der Behandlung befanden, gehörten zu der prospektiven Gruppe.

49 Patienten mit essentieller Hypertonie wurden als Kontrollgruppe mit untersucht. Bei 20 von diesen Patienten wurde bei einem initialen PHA Verdacht ebenfalls eine sNNVBE durchgeführt (Abb. 10).

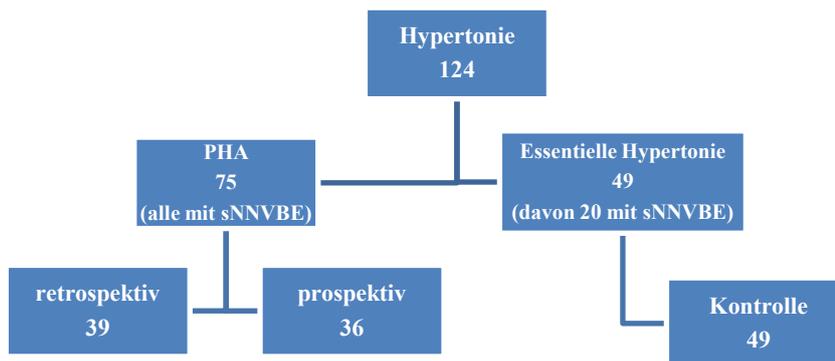


Abbildung 10: Übersicht der eingeschlossenen Patienten im Zeitraum 2008-2012 mit dem Verdacht auf PHA

3.1.1 Klinische Parameter

Body Mass Index (BMI):

BMI wurden bei allen Patienten erfasst. Laut WHO-Definition wurde ein BMI von $> 30 \text{ kg/m}^2$ als Adipositas definiert.

44% Patienten in der retrospektiven Gruppe, 42% Patienten in der prospektiven Gruppe und 21% Patienten in der Kontrollgruppe hatten eine Adipositas (Abb. 11).

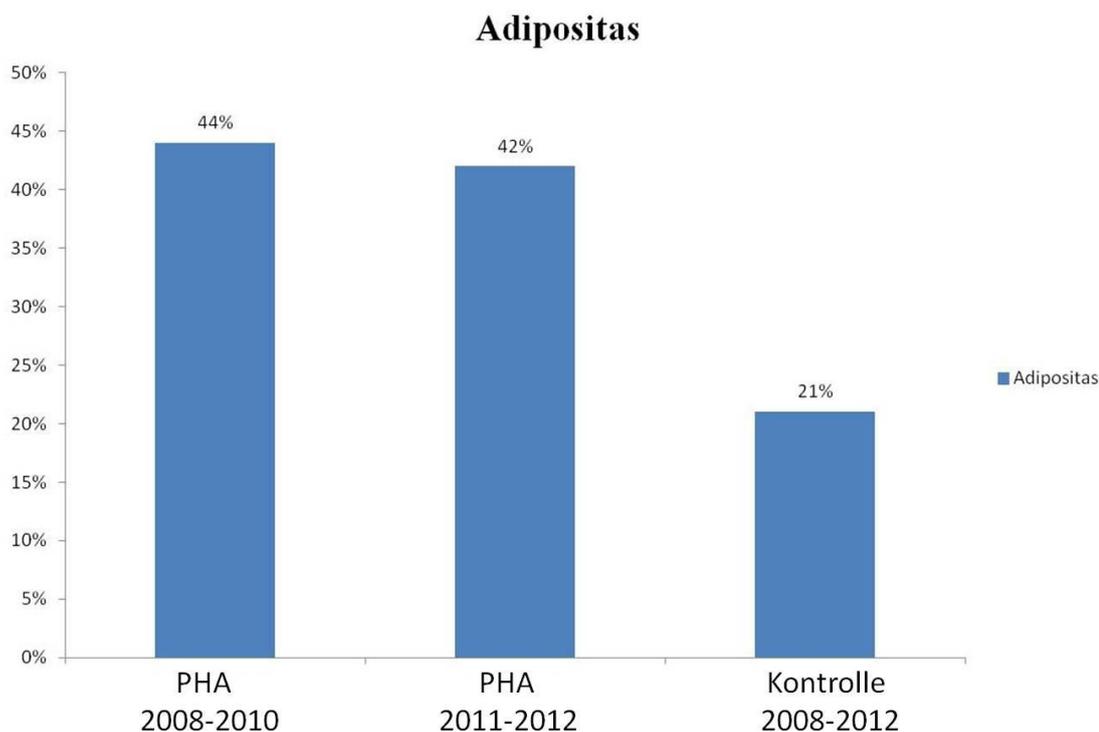


Abbildung 11: Adipositas in den verschiedenen Gruppen

Blutdruck:

Der durchschnittliche Blutdruckwert der retrospektiven Patienten laut Aufzeichnung der Krankenakten betrug 148 ± 19 mmHg/ 87 ± 11 mmHg. Der Blutdruckmaximalwert dieser Gruppe lag bei 200 ± 19 mmHg/ 120 ± 11 mmHg.

Bei den prospektiven Patienten wurde der Blutdruckwert ambulant in drei Wiederholungen im Abstand von 2 Minuten gemessen und der Mittelwert aus den drei Messungen lag bei 160 ± 21 mmHg/ 93 ± 12 mmHg und der Blutdruckmaximalwert war 209 ± 21 mmHg/ 115 ± 12 mmHg.

In der Kontrollgruppe war der durchschnittliche Blutdruckwert 148 ± 27 mmHg/ 86 ± 19 mmHg. Der Maximalwert der Kontrollgruppe betrug 186 ± 27 mmHg/ 120 ± 19 mmHg (Abb. 12).

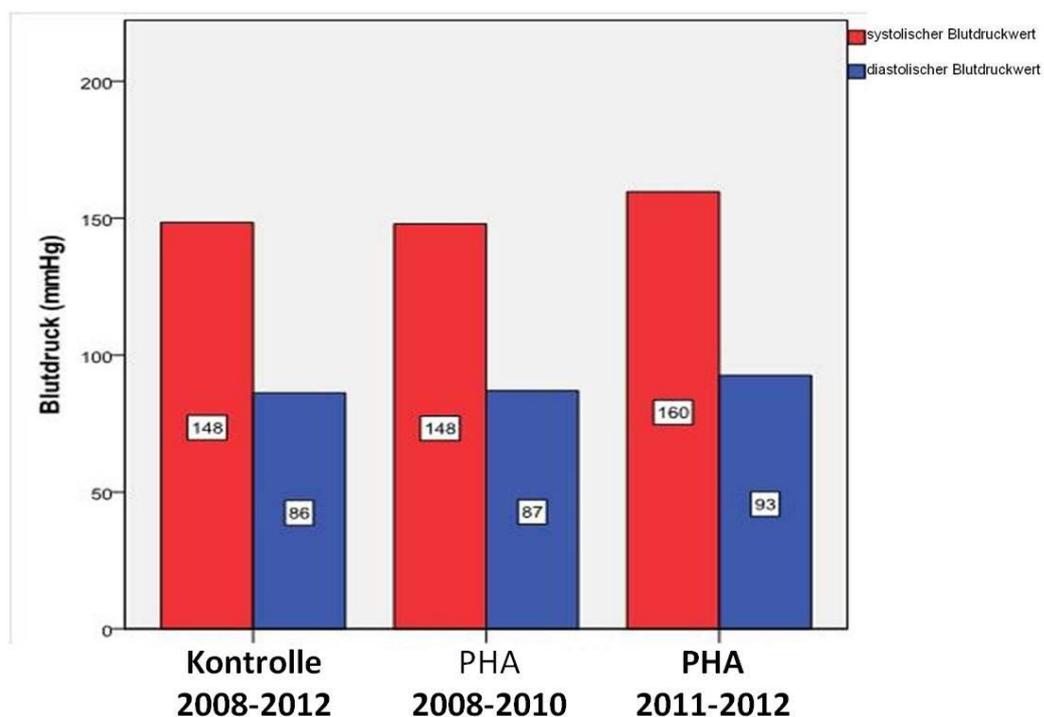


Abbildung 12: Vergleich der Blutdruckwerte in den 3 Gruppen

Der durchschnittliche Blutdruckwert bei den Patienten mit PHA lag bei 154 ± 21 mmHg/ 90 ± 12 mmHg. Wenn man die Mittelwerte des Blutdrucks der Patienten mit PHA und der Patienten mit essentieller Hypertonie verglich, konnten keine signifikante Unterschiede sowohl systolisch ($P = 0,311$) als auch diastolisch ($P = 0,282$) unter Anwendung des unabhängigen T-Testes festgestellt werden.

	PHA 2008-2010 n = 39	PHA 2011-2012 n = 36	PHA 2008-2012 n = 75	Kontrolle 2008-2012 n = 49
Alter (Jahre)	50 ± 11	55 ± 11	54 ± 12	53 ± 11
Geschlecht (m/w)	22/17	22/14	44/31	20/29
BMI (kg/m ²)	29,4 ± 5,5	29,0 ± 5,5	29,2 ± 5,4	27,4 ± 4,1
Anzahl Medikamente	4 ± 2	4 ± 2	4 ± 2	4 ± 2
RR systolisch (mmHg)	148 ± 19	160 ± 21	154 ± 21	148 ± 27
RR diastolisch (mmHg)	87 ± 11	93 ± 12	90 ± 12	86 ± 19

Tabelle 14: Klinische Parameter in den verschiedenen Gruppen

3.1.2 Laborparameter beim Screening

In Tabelle 15 wurden die für das Screening relevanten Basisblutparameter dargestellt. Es zeigte sich deutliche Unterschiede von Aldosteron ($P < 0,001$) und Renin ($P < 0,001$) sowie Serumkalium ($P = 0,007$) zwischen der PHA-Gruppe und Kontrollgruppe. Hinsichtlich des Kreatinin-Mittelwertes muss angemerkt werden, dass sich keine Patienten mit bekannter hochgradiger Niereninsuffizienz in der Anamnese in Studienkollektiven befanden.

	PHA 2008-2010 n = 39	PHA 2011-2012 n = 36	PHA 2008-2012 n = 75	Kontrolle 2008-2012 n = 49	P-Wert
Kalium (mmol/l)	3,4 ± 0,4	3,5 ± 0,6	3,5 ± 0,5	3,8 ± 0,5	P = 0,007
Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,5	P = 0,277
Aldosteron (pg/ml)	221 ± 125	180 ± 93	202 ± 112	99 ± 63	P < 0,001
Renin (ng/l)	2,5 ± 2,4	2,9 ± 3,5	2,7 ± 3,0	10 ± 15	P < 0,001
ARQ	155 ± 150	119 ± 106	138 ± 131	31 ± 35	P < 0,001

Tabelle 15: Laborparameter beim Screening

Der ARQ war bei Patienten mit PHA signifikant höher als den bei Patienten mit essentieller Hypertonie (Abb. 13).

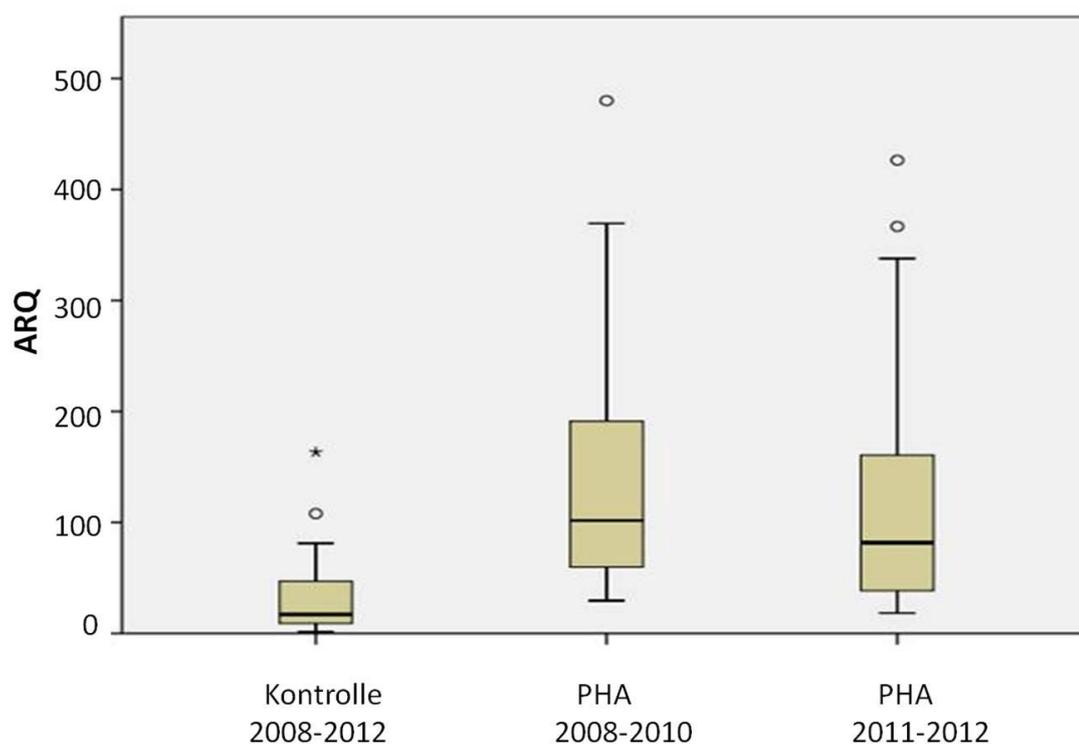


Abbildung 13: ARQ beim Screening

3.2 Demographische Daten

Von den 39 retrospektiven Patienten mit PHA waren 17 weiblich und 22 männlich. Dies entsprach einer Verteilung von 44% Frauen und 56% Männern (Abb. 14). In der retrospektiven Gruppe wurden 25 Patienten mit einseitigem APA und 14 Patienten mit bilateralem IHA klassifiziert (Abb. 14). Es zeigte sich bei der prospektiven Gruppe eine vergleichbare Verteilungstendenz wie bei der retrospektiven Gruppe (Abb. 15). In der prospektiven Gruppe wurden insgesamt 22 Patienten mit APA und 14 Patienten mit IHA klassifiziert und davon waren 14 Patienten weiblich und 22 Patienten männlich (Abb. 15).

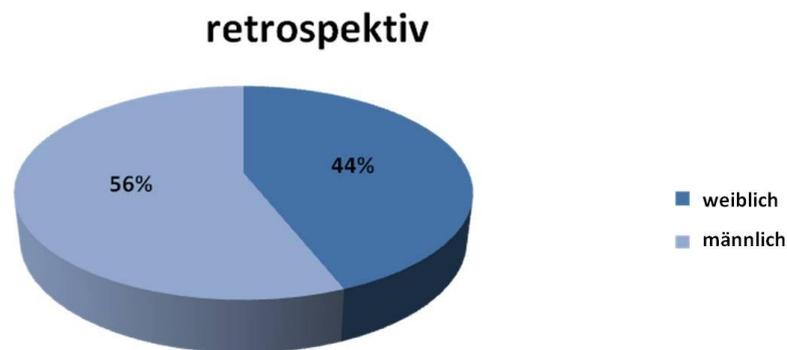


Abbildung 14: Geschlechterverteilung in der retrospektiven Gruppe



Abbildung 15: Geschlechterverteilung in der prospektiven Gruppe

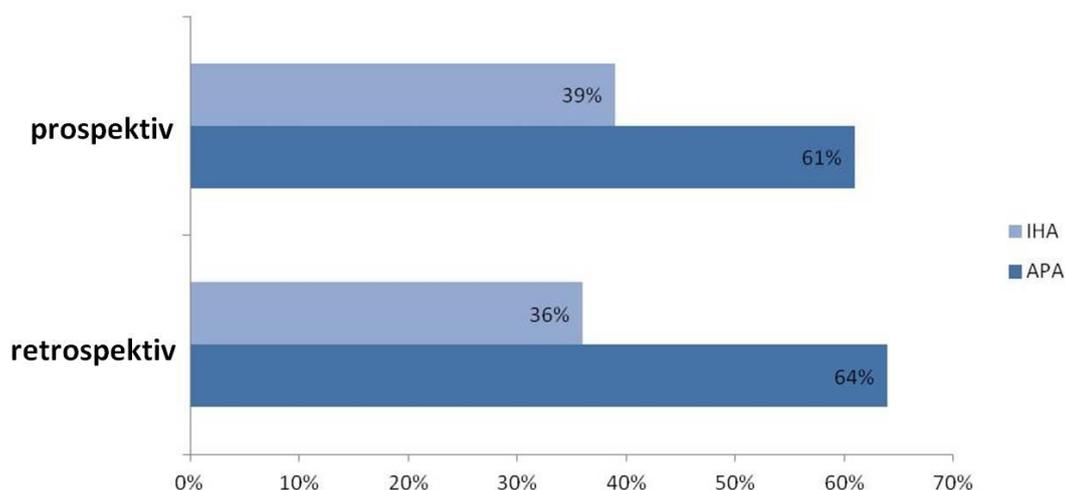


Abbildung 16: Verteilung zwischen APA und IHA bei Patienten mit PHA

3.3 Kochsalzbelastungstest

Natrium-, Kalium-Werte wurden vor der Kochsalzinfusion in Serum und Urin bestimmt. Nach der 4-stündigen Kochsalzinfusion zeigten Aldosteron und Renin sowohl bei den Patienten mit PHA als auch bei den Patienten mit essentieller Hypertonie eine abfallende Tendenz. Im Vergleich der Mittelwerte der laborchemischen Parameter zwischen der Kontrollgruppe und PHA-Gruppe konnte man feststellen, dass das Aldosteron nach der Belastung nicht ausreichend in der PHA-Gruppe supprimiert werden konnte. Es war auffällig, dass die Renin-Werte vor und nach der Kochsalzinfusion signifikant unterschiedlich zwischen der Kontrollgruppe und der PHA-Gruppe waren ($p = 0,001$) (Abb. 17, 18).

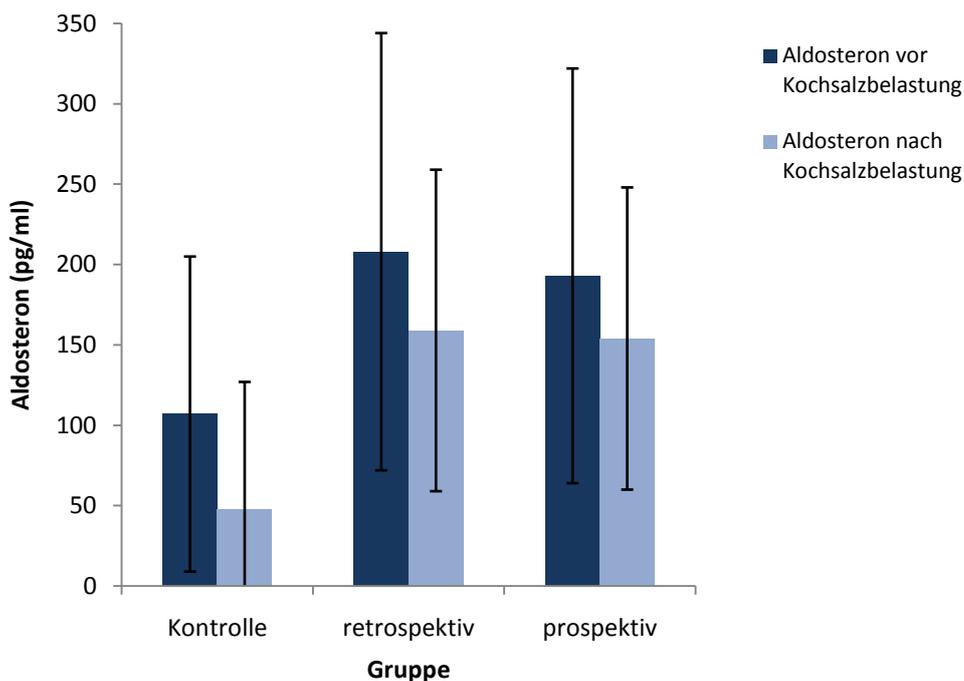


Abbildung 17: Veränderung des Aldosterons nach Kochsalzbelastung

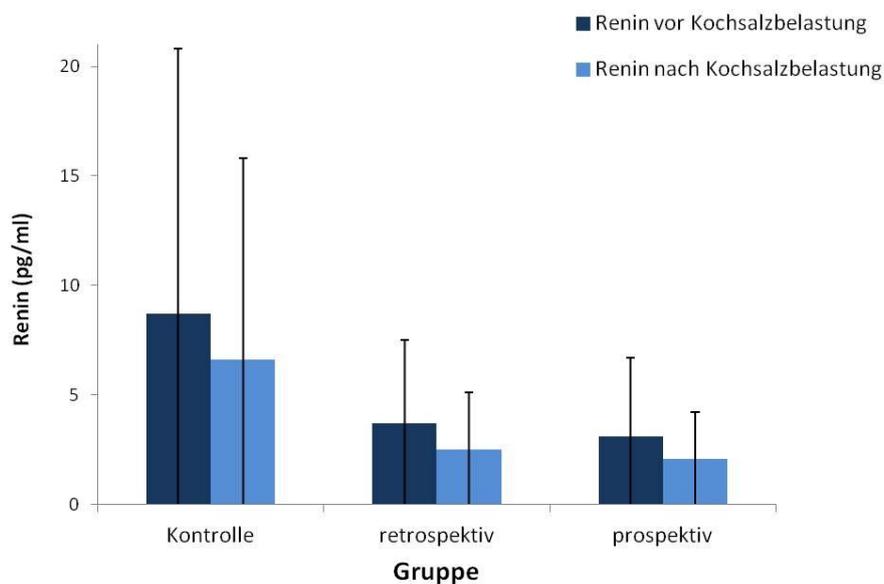


Abbildung 18: Veränderung des Renins nach Kochsalzbelastung

Der durchschnittliche Aldosteron-Wert lag nach der Kochsalzbelastung bei 159 ± 100 pg/ml in der retrospektiven Gruppe und bei 154 ± 94 pg/ml in der prospektiven Gruppe, während er in der Kontrollgruppe bei 48 ± 79 pg/ml lag ($P < 0,001$) (Abb. 17).

Außerdem unterschied sich auch das Serumkalium signifikant zwischen den Patienten mit PHA und Patienten mit essentieller Hypertonie ($P < 0,001$) (Abb. 19).

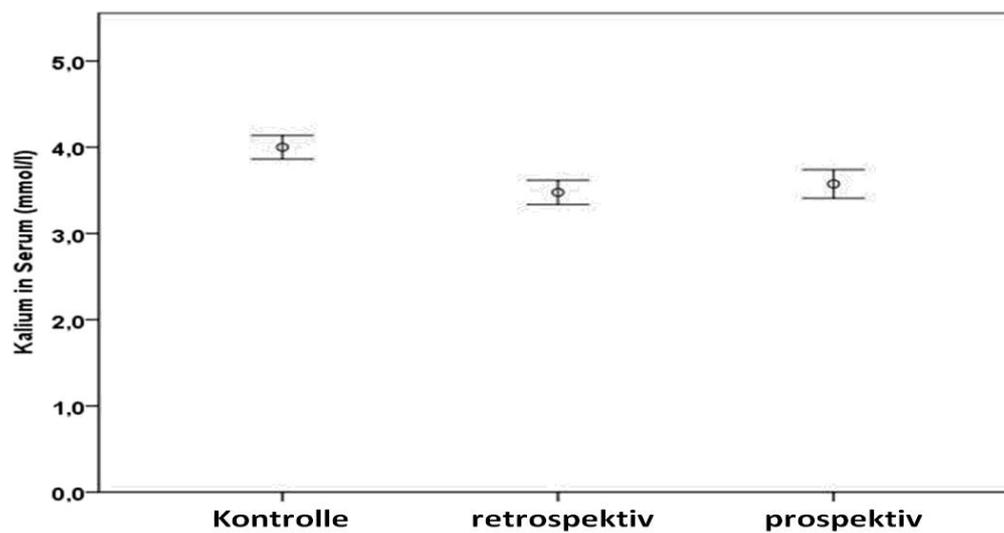


Abbildung 19: Vergleich des Serumkaliums zwischen den verschiedenen Gruppen vor Kochsalzbelastungstest

Ergebnisse

	PHA 2008-2010 retrospektiv	PHA 2011-2012 prospektiv	PHA 2008-2012	Kontrolle 2008-2012	P-Wert
Natrium Serum vor Kochsalzbelastung (mmol/l)	142 ± 2	143 ± 3	142 ± 3	142 ± 2	P = 0,346
Kalium Serum vor Kochsalzbelastung (mmol/l)	3,4 ± 0,4	3,6 ± 0,5	3,5 ± 0,5	4,0 ± 0,4	P < 0,001
Natrium Urin vor Kochsalzbelastung (mmol/l)	73 ± 58	74 ± 45	74 ± 50	95 ± 48	P = 0,095
Kalium Urin vor Kochsalzbelastung (mmol/l)	57 ± 27	60 ± 44	58 ± 37	52 ± 38	P = 0,524
Aldosteron Serum vor Kochsalzbelastung (pg/ml)	208 ± 136	193 ± 129	201 ± 132	107 ± 98	P < 0,001
Aldosteron Serum nach Kochsalzbelastung (pg/ml)	159 ± 100	154 ± 94	157 ± 96	48 ± 79	P < 0,001
Renin Plasma vor Kochsalzbelastung (ng/l)	3,7 ± 3,8	3,1 ± 3,6	3,4 ± 3,7	8,7 ± 12,1	P = 0,001
Renin Plasma nach Kochsalzbelastung (ng/l)	2,5 ± 2,6	2,1 ± 2,1	2,3 ± 2,3	6,6 ± 9,2	P = 0,001

Tabelle 16: Laborparameter beim Kochsalzbelastungstest

3.4 Orthostasetest

30 Patienten von der retrospektiven Gruppe und 32 Patienten von der prospektiven Gruppe erhielten einen Orthostasetest unter standardisierten Bedingungen. Auch wurde der Test bei 18 Patienten aus der Kontrollgruppe durchgeführt.* Insgesamt lag die Sensitivität des Testes bei 63% und Spezifität bei 89%. Es konnte beobachtet werden, dass die Sensitivität des Testes beim Patienten mit IHA deutlich höher als beim Patienten mit APA war.

* Bei bilateraler Hyperplasie oder bei Gesunden: Anstieg des Aldosteron nach Orthostase

Bei APA: Aldosteron auf gleichem Niveau oder gar paradoxer Abfall nach Orthostase

(Siehe Seite 13-14)

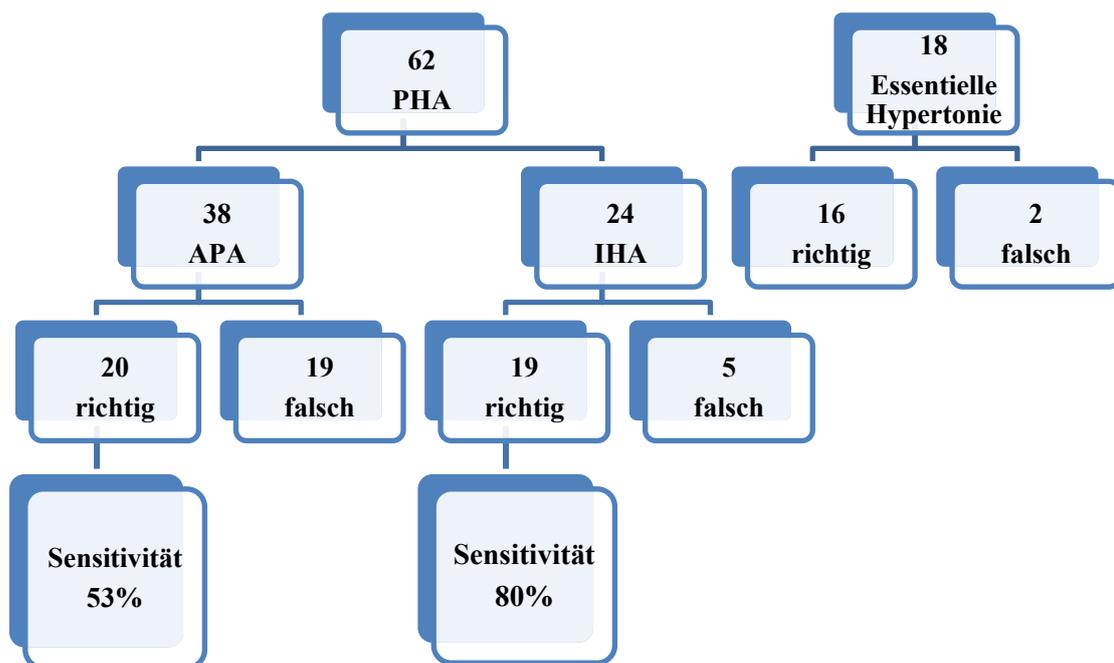


Abbildung 20: Sensitivität des Orthostasetestes

3.5 Selektive Nebennierenvenenblutentnahme

Folgende Maßnahmen zur Verbesserung der sNNVBE wurden unternommen:

1. Planungs-CT
2. SOPs
3. Cortisol-Schnelltest
4. Fokussierung auf 1-2 erfahrene interventionelle Radiologen
5. Interdisziplinäre sNNVBE-Prozedur

3.5.1 Cortisol-Schnelltest

Im Zeitraum von 2008 bis 2012 wurden insgesamt 95 sNNVBE in unserem Zentrum durchgeführt. Ein Cortisol-Schnelltest während der sNNVBE wurde in 2008 in 0% der Fälle, in 2011 und 2012 in 100% der Fälle durchgeführt, Ziel des Testes war es, die Erfolgsraten der Katheterisierung zu erhöhen.

Bei allen retrospektiven und prospektiven Patienten mit einer gesicherten Diagnose des PHA wurde zur Subtypdifferenzierung zwischen APA und IHA eine sNNVBE veranlasst. 83% Patienten davon hatten einen Cortisol-Schnelltest. 20 Patienten von der sog. Kontrollgruppe bekamen während des stationären Aufenthaltes ebenfalls eine sNNVBE. Ein Cortisol-Schnelltest wurde bei 75% Patienten aus der Kontrollgruppe durchgeführt (Abb. 21).

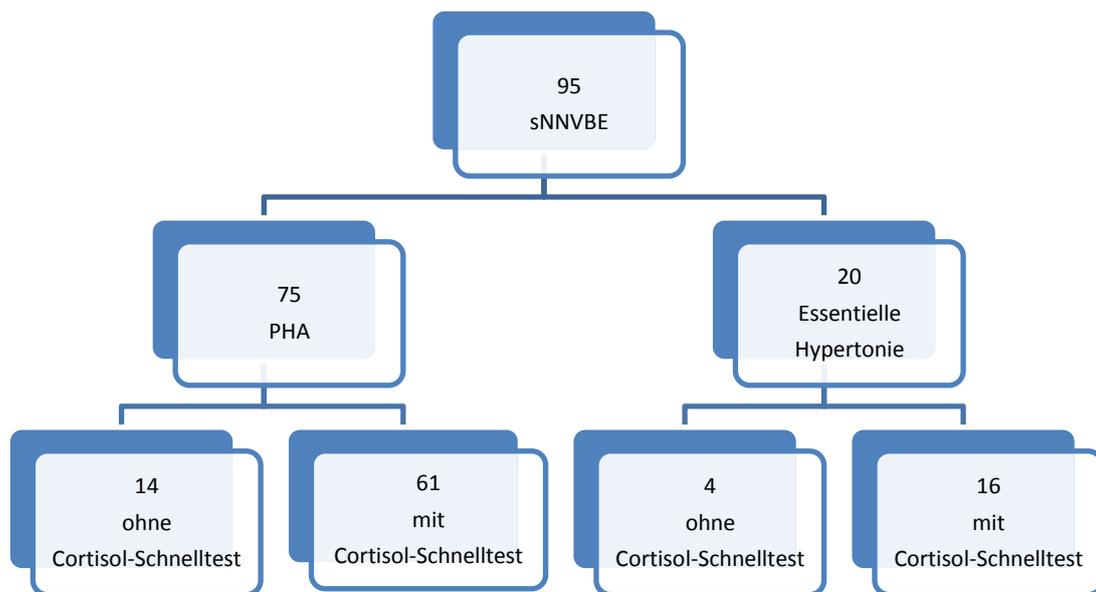


Abbildung 21: Übersicht des Cortisol-Schnelltestes während der sNNVBE von 2008 bis 2012

Aufgrund der effektiven Beeinflussung auf die Erfolgsraten einer bilateralen selektiven Katheterisierung wurde der Cortisol-Schnelltest zunehmend während der sNNVBE eingesetzt. Ab dem Jahr 2011 wurde es als Standard in das Standard-Prozedur-Protokoll aufgenommen und routinemäßig während der sNNVBE angewendet (Abb. 22).

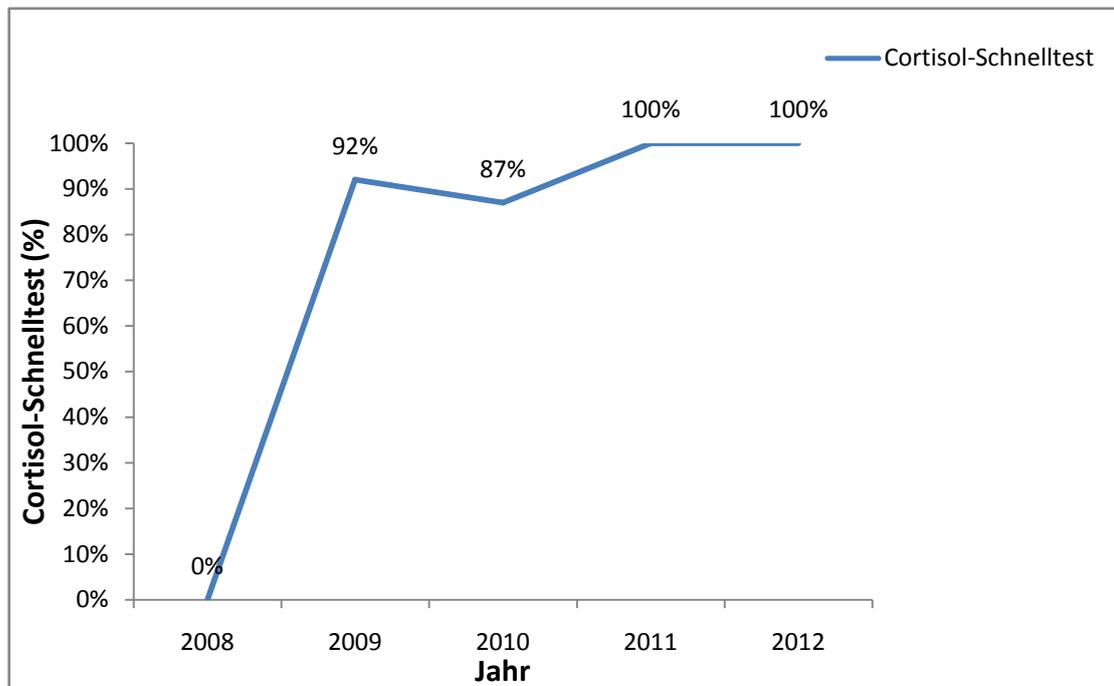


Abbildung 22: Prozentuale Darstellung des eingesetzten Cortisol-Schnelltestes während der sNNVBE von 2008 bis 2012

3.5.2 Erfolgsraten der sNNVBE

Als eine selektive Katheterisierung der Nebennierenvene wurde $SI > 1,2$ ($PCC_{\text{Nebennierenvenen}}/PCC_{\text{VCI}} > 1,2$) im Vorfeld festgelegt. Die PCC der 1. Blutentnahme aus der VCI wurde zur Auswertung des Testergebnisses verwendet.

In der retrospektiven Gruppe erhielten 22 Patienten eine bilaterale sNNVBE. Bei 16 Patienten wurde nur die linke Nebennierenvene erfolgreich katheterisiert und bei 1 Patienten nur die rechte Nebennierenvene selektiv getroffen (Abb. 23).

In der prospektiven Gruppe wurde bei 32 Patienten eine erfolgreiche bilaterale sNNVBE durchgeführt. Während bei 3 Patienten nur die linke Nebennierenvene selektiv katheterisiert wurde, konnte bei einem Patienten die Blutprobe nur aus der rechten Nebennierenvene entnommen werden (Abb. 23).

In der Kontrollgruppe wurde bei 16 Patienten eine bilaterale sNNVBE durchgeführt. 3 Patienten erhielten nur eine selektive Katheterisierung der linken Nebennierenvene und bei einem Patienten konnte weder die rechte Nebennierenvene noch die linke Nebennierenvene selektiv katheterisiert werden.

Insgesamt hatten 56% der Patienten in der retrospektiven Gruppe (2008-2010) und 89% der Patienten in der prospektiven Gruppe (2011-2012) eine erfolgreiche Katheterisierung der Nebennierenvenen (Abb. 23).

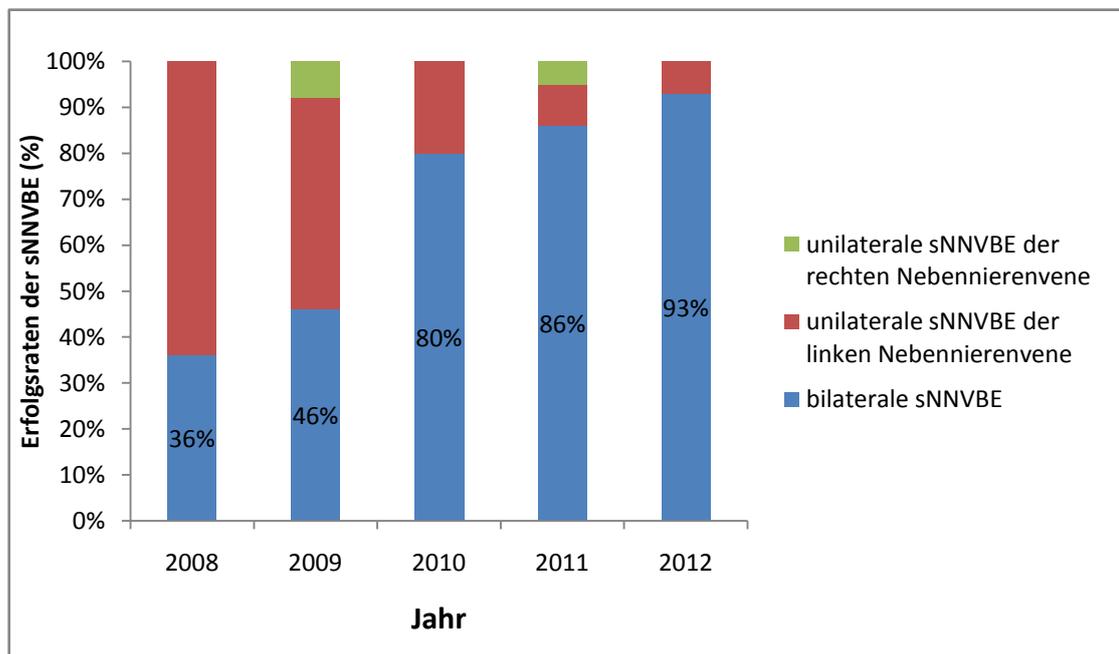


Abbildung 23: Erfolgsraten der sNNVBE von 2008 bis 2012

Nach Durchführung des Cortisol-Schnelltestes während der sNNVBE konnte die Selektivität einer bilateralen kanülierten sNNVBE von 36% (2008 ohne

Cortisol-Schnelltest) auf 64% (2009-2010) und auf 89% (2011-2012) gesteigert werden (Abb. 24).

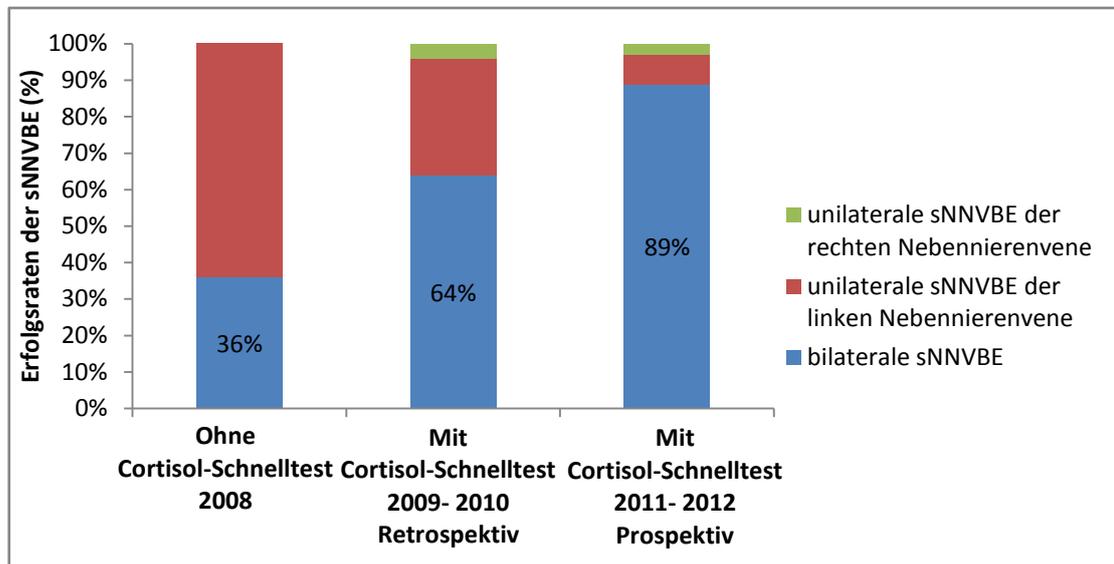


Abbildung 24: Vergleich der Erfolgsraten der sNNVBE

3.5.3 Vergleich der Aldosteron-Cortisol-Quotienten (ACQ) von Nebennierenvenen und VCI bei einseitiger Katheterisierung

Insgesamt wurde bei 21 Patienten nur eine Nebennierenvene selektiv katheterisiert. 12 Patienten davon hatten einen APA und bei 9 Patienten wurde ein IHA diagnostiziert. Im Vergleich der Mittelwerte des ACQ zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,02$) zwischen den Gruppen APA und IHA (Abb. 25).

Die Sensitivität sowohl für APA als auch für IHA lag unter Verwendung eines $SI > 1,2$ und Anwendung eines Quotienten ($ACQ_{\text{Nebennierenvenen}}/ACQ_{\text{VCI}} < 1$) bei 67%.

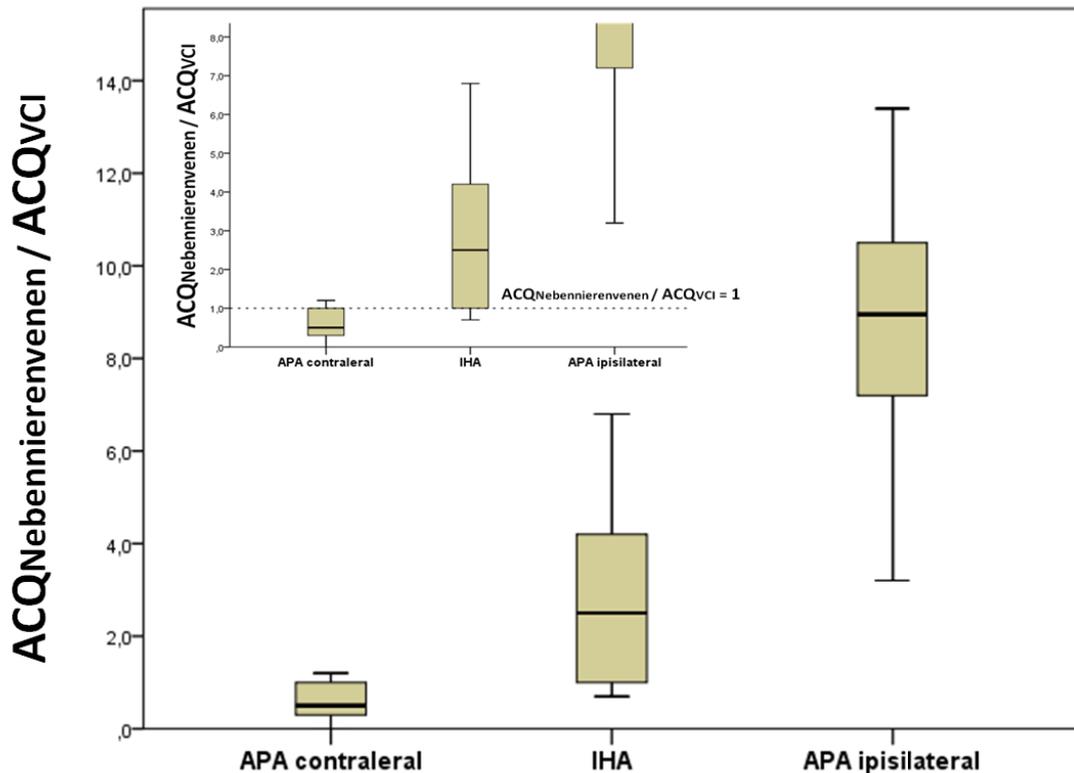


Abbildung 25: Vergleich der ACQ von Nebennierenvenen und VCI bei einseitig selektiv katheterisierten Nebennierenvenen

3.5.4 Einfluss der Zeitkomponente auf die Selektivität

Der SI wurde aus PCC der beiden Nebennierenvenen und PCC der VCI berechnet. Es wurde zuerst eine Blutprobe aus der rechten Nebennierenvene entnommen. Im Zeitabstand von ca. 30 Minuten erfolgte die Blutentnahme aus der linken Nebennierenvene. Dabei wurde die Blutprobe aus der VCI zu den entsprechenden Zeitpunkten entnommen (PCct1 und PCct2), um eine etwaige Stress induzierte Änderung der Cortisolfreisetzung über die Zeit berücksichtigen zu können. Als Änderung der PCC wurde eine Änderung $\geq 10\%$ ($PCct2 \geq 1,1 \times PCct1$) im Vorfeld definiert.

Bei 4 Patienten konnte man die Kanüle nicht auf der Zielposition der rechten

Nebennierenvene platzieren und bei 4 Patienten war keine Blutentnahme aus der VCI zum Zeitpunkt t2 stattgefunden.

Bei 67 Patienten mit PHA wurde eine sNNVBE mit der entsprechenden Blutentnahme aus der VCI zum jeweiligen Zeitpunkt durchgeführt. Der Zeitabstand zwischen t1 und t2 betrug ca. 25-35 Minuten.

Im Zeitraum von t1 zu t2 konnte kein signifikanter Anstieg der PCC bei Patienten mit PHA beobachtet werden. Die durchschnittliche Veränderung PCCT2 im Vergleich zu PCCT1 betrug + 4,8% (Abb. 26).

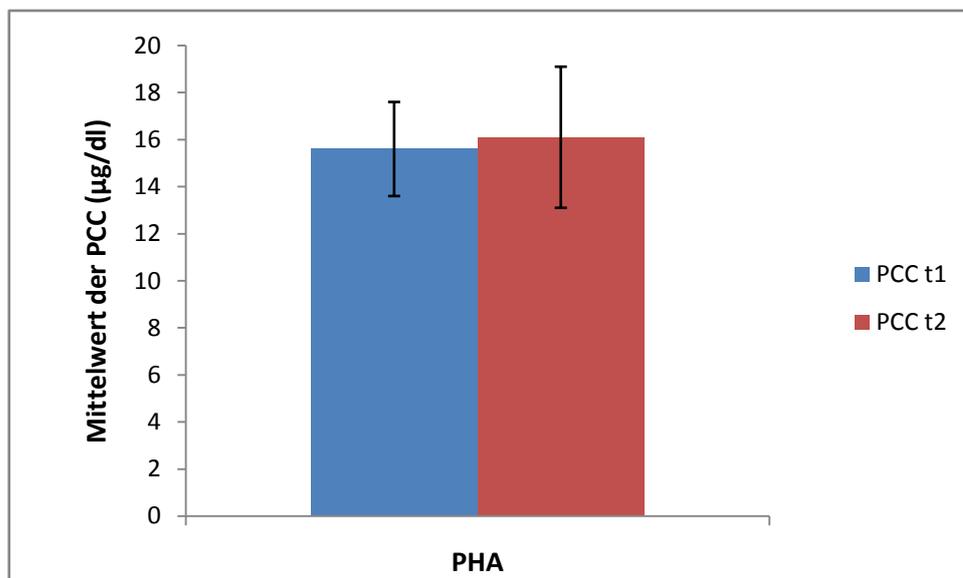


Abbildung 26: Vergleich des Mittelwertes der PCCT1 und PCCT2 bei Patienten mit PHA

In der Hälfte (52%) der Fälle unterschieden sich PCCT1 und PCCT2 um bis 10%; in 25% der Interventionen wurde die Toleranz von 20% überschritten. Ein Überschreiten des Delta PCCT1/2 von mehr als 30%, 40% und 50% war in 15%, 9% und 1% der Untersuchungen der Fall. Keiner der 67 Fälle hatte ein Delta > 60%. Der gewählte Cut-Off für die Bestimmung der Selektivität ist mit > 20% (SI > 1,2) somit noch deutlich innerhalb des Schwankungsbereiches (Abb. 27).

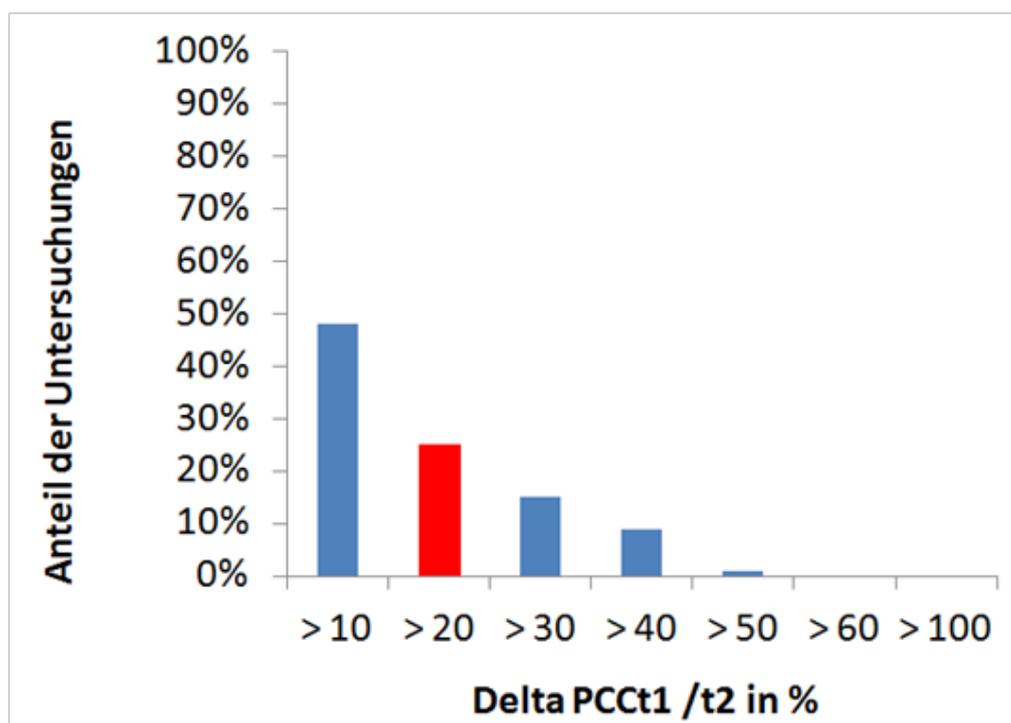


Abbildung 27: Prozentuale Darstellung der PCC-Änderungen über die Zeit. Rot markiert der Anteil der Untersuchungen, die eine 20%ige Änderung überschreiten (n = 67 Untersuchungen gesamt)

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv unseres Zentrums ist mit einem Durchschnittsalter von 53 ± 11 Jahren sowie einer Geschlechtsverteilung von 59% männlicher und 41% weiblicher Patienten vergleichbar mit den anderen Studien (54, 62). Das Patientenkollektiv unseres Zentrums kann somit bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung als typisch und repräsentativ für ein Spezialzentrum mit primärem Hyperaldosteronismus bezeichnet werden.

Der BMI lag durchschnittlich bei $29,2 \pm 5,2$ kg/m² bei den Patienten mit PHA und bei $27,4 \pm 4,1$ kg/m² bei den Patienten mit essentieller Hypertonie. Ein BMI von $27,2 \pm 3,8$ kg/m² bei 85 Patienten mit PHA wurde von Fallo et al im Jahr 2006 berichtet (62). Bei einer anderen Arbeit von Rossi et al. wurde ermittelt, dass ein BMI von $28,3 \pm 4,8$ kg/m² bei 31 APA-Patienten sowie ein BMI von $27,0 \pm 4,5$ kg/m² bei 33 IHA-Patienten festgestellt werden konnten (114). Im Vergleich mit dieser Studie war der BMI in unserem Patientengut etwas höher, er könnte durch die generelle Veränderung des Lebensstils (Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung) in den letzten Jahren bedingt sein.

Der durchschnittliche Blutdruck war in der PHA-Gruppe (154/90 mmHg vs. 148/86 mmHg) statistisch nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Vergleichbare Blutdruckwerte von Patienten mit PHA und Patienten mit essentieller Hypertonie wurden schon in einer anderen Studie belegt (74). Des Weiteren nahmen die Patienten von beiden Gruppen im Mittel 4 verschiedenen Antihypertensiva als Dauertherapie ein. Darüber hinaus konnten die Blutdruckwerte trotz ein- bis mehrfacher antihypertensiver Therapie in den beiden Gruppen nicht zufriedenstellend eingestellt werden. Somit kann man davon ausgehen, dass der Blutdruck bei unserem Patientenkollektiv schlecht auf eine Standard Therapie mit Antihypertensiva ansprach. Laut den von Funder et al

herausgegebenen Leitlinien sollte unser Patientenkollektiv einem Screening auf PHA unterzogen werden (60).

4.2 Screening

Das entscheidende Merkmal des PHA ist die autonome, RAAS unabhängige Aldosteronsekretion. Basierend auf dieser Überlegung wird der ARQ als ein sensitives Screeningsverfahren des PHA weltweit anerkannt und verwendet. Aufgrund des Einsetzes verschiedener immunoradiometrischer oder immunochemiluminometrischer Assays wird der ARQ heutzutage häufig mit PAC und PRC berechnet. Um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden, wird von einigen Experten noch ein Vorhandensein einer pathologisch erhöhten PAC gefordert (Cut-Off-Wert > 150 pg/ml) (71).

Im Rahmen des Screenings fanden wir signifikante Unterschiede der Laborparameter zwischen Patienten mit PHA und Patienten mit essentieller Hypertonie. Die durchschnittliche PAC war entsprechend deutlich höher in der PHA-Gruppe (202 pg/ml vs. 99 pg/ml) als in der Kontrollgruppe. Umgekehrt wies das Renin in der Kontrollgruppe einen etwa 4-fach höheren Wert (10 vs. 2,7 ng/l) auf. Niedrige PRC bei Patienten mit PHA wies auf die RAAS-unabhängige Autonome der Aldosteronsekretion mit konsekutiver Renin Suppression hin. Bei der Mehrheit der Patienten mit PHA betrug die PRC weniger als 5 ng/l (94, 115). Der ARQ, zeigte wie erwartet, deutlich höhere Werte bei Patienten mit PHA als bei Patienten mit essentieller Hypertonie (138 vs. 31).

Bei 73% Patienten mit PHA war der ARQ erhöht. 65% der Patienten hatten einen PAC höher als 150 pg/ml. Bei der Arbeit von Stowasser und Gordon im Jahr 2004 mit 74 PHA-Patienten wurde auch ein ähnliches Ergebnis bezüglich der PAC vorgestellt. Die PAC war bei 36% der PHA-Patienten niedriger als 150 pg/ml (72). In einer anderen

Studie von Mosso L et al. aus dem Jahr 2003 wurden bei 43% Patienten mit PHA eine PAC zwischen 90 und 160 pg/ml ermittelt (29).

Im Hinblick auf die Kaliumwerte kann festgestellt werden, dass die Werte der PHA-Gruppe sich im unteren Normbereich befanden, jedoch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (3,5 vs. 3,8 mmol/l). Dies deutet auf eine überwiegende Mehrheit der Patienten mit normokaliämischer Form des PHA hin. Dies wurde auch bereits von anderen Arbeitsgruppen beschrieben und hat Eingang in die Leitlinien von Funder et al. gefunden (60, 116, 117).

Als Fazit lässt sich festhalten, dass das Screening auf einen PHA anhand der alleinigen Messung von Aldosteron, Renin oder Kalium nur einen bescheidenen diagnostischen Wert hat. Um möglichst viele Patienten mit PHA frühzeitig zu erkennen und rechtzeitig zu therapieren, sollten die drei Laborparameter unter Berücksichtigung der eingenommenen Medikamente bei Verdacht auf PHA beurteilt werden. Bei schwer einstellbarer Hypertonie könnte das Screening auch ohne Absetzen der meisten Antihypertensiva durchgeführt werden. Es muss jedoch angemerkt werden, dass ein positives Screening keinesfalls vornherein mit der Diagnose eines PHA gleichzusetzen ist. Ein Betätigungstest ist in jeden Fall zur Diagnosesicherung zwingend erforderlich.

4.3 Kochsalzbelastungstest

Um ein positives Screening zu verifizieren und das Krankheitsbild des PHA zu diagnostizieren, wird ein Bestätigungstest durchgeführt. Verschiedene Testverfahren stehen zur Verfügung (60), wobei sich aufgrund der einfachen Durchführbarkeit und risikoarmen Anwendung der Kochsalzbelastungstest in vielen Zentren als Bestätigungstest durchgesetzt hat.

In unserem Patientenkollektiv lagen die Aldosteronwerte in der PHA-Gruppe vor (201

vs. 107 pg/ml) und nach (154 vs. 48 pg/ml) der Infusion signifikant höher als die in der Kontrollgruppe. Mit dem Cut-Off-Wert von 50 pg/ml nach der Infusion konnte eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 80% gezeigt werden. Dies entspricht den Angaben aus vorherigen Publikationen, in denen eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 88% beschrieben wurden (77). In einer anderen Studie von Giacchetti et al. wurden eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 100% mit dem Cut-Off-Wert 70 ng/l erreicht (79).

Gemäß den derzeit gültigen Leitlinien könnte ein PHA bei PAC nach der Infusion niedriger als 50 pg/ml ausgeschlossen werden (60).

4.4 Orthostasetest

Der Orthostasetest wird zur Subtypisierung des PHA eingesetzt. Das Prinzip des Tests basiert auf der unterschiedlichen Reaktion von APA und IHA auf Angiotensin II (88). Bei APA kann ein paradoxer Abfall des Aldosterons und nach Orthostase beobachtet werden. In unserer Arbeit zeigte der Test eine Sensitivität von 63% und eine Spezifität von 89%. Es ist auffällig, dass die Sensitivität in der IHA-Gruppe (80% vs. 53%) deutlich höher ist, als in der APA-Gruppe. Dies könnte durch das Vorliegen eines zumindest zum Teil Angiotensin II sensiblen APA erklärt werden (87). Als Grund könnte auch eine höhere Empfindlichkeit auf Angiotensin II beim IHA in Frage kommen (118).

Die Nützlichkeit des Orthostasetestes in der Subtyppdifferenzierung zwischen APA und IHA wurde häufig diskutiert. In einer prospektiven Studie wurde eine relativ niedrige Sensitivität von ca. 50% gezeigt. Die Durchführung des Orthostasetestes war somit in ihrer Wertigkeit umstritten (84).

Der Orthostasetest ist einfach durchführbar und komplikationsarm. Um eine

korrekte Diagnose zu finden, kann er nur in Zusammenschau mit Bildgebung und sNNVBE als eine nützliche Methode in der Subtypisierung des PHA eingesetzt werden.

4.5 sNNVBE

4.5.1 Erfolgsrate der sNNVBE und Cortisol-Schnelltest

Die schwierige Durchführung und Interpretation des Testes hat in der Vergangenheit oft dazu geführt, dass die sNNVBE weniger verwendet wurde, auch bei uns im Zentrum. Selbst in spezialisierten Zentren waren niedrige Erfolgsraten einer bilateralen sNNVBE zu verzeichnen. Abhängig von den verwendeten Kriterien der Selektivität und dem Zentrum lag diese zwischen 30,5-95% (83, 91, 92, 93, 94). Das venöse Blut der linken Nebennierenvene wird meist aspiriert, wenn die Katheterspitze sich an der Kreuzung zwischen der V. suprarenalis und der V. phrenica inferior befindet. Aufgrund der ungünstigen anatomischen Position und des geringen Durchmessers von der rechten Nebennierenvene scheint es häufig schwierig, diese selektiv zu katheterisieren (69). Deshalb sind die technische Erfahrungen des durchführenden Radiologen und die entsprechende Interpretation für den Test besonders wichtig. Mittlerweile werden Cortisol-Schnelltest und ACTH-Stimulation während der sNNVBE verwendet, um die Erfolgsrate einer bilateralen Katheterisierung zu erhöhen (95, 96, 97).

Zurzeit sind zwei unterschiedliche Durchführungsverfahren (mit oder ohne Cosyntropin-Stimulation) bezüglich der sNNVBE beschrieben (60). Verschiedene Cut-Off-Werte des SI werden je nach Durchführungsverfahren gewählt und variieren zwischen 1,1 und 5,0 (119). Die Erfolgsrate ist somit auch von dem benutzten Cut-Off-Wert des SI abhängig (120). Der höhere Cut-Off-Wert wird meistens von Zentren verwendet, in den eine sNNVBE mit Cosyntropin-Stimulation durchgeführt wird. In unserem Zentrum wird keine Cosyntropin-Stimulation durchgeführt und ein Cut-Off-Wert des SI von 1,2 verwendet. Dieser wurde auch in vielen anderen Studien

als ausreichend zur Beurteilung der Selektivität erachtet (120, 121).

Folgende 5 Maßnahmen wurden bei uns im Zentrum zur Verbesserung der sNNVBE angewendet:

1. Planungs-CT
2. SOPs
3. Cortisol-Schnelltest
4. Fokussierung auf 1-2 erfahrene interventionelle Radiologen
5. Interdisziplinäre sNNVBE-Prozedur

In der Stufendiagnostik findet die Bildgebung (CT, MRT) bei der Differenzierung und Therapiefindung einen breiten Einsatz. Allerdings zeigte sie bei vielen Studien eine unbefriedigende Sensitivität (81, 82, 83, 84).

In der Analyse von Kempers MJ et al. wurden die Ergebnisse der Bildgebung (CT und MRT) mit den Ergebnissen der sNNVBE aus 38 Studien verglichen. Bei 38% der Patienten stimmten die Bildgebung und die sNNVBE nicht überein (119). Trotzdem ist die Bildgebung in der Stufendiagnostik unverzichtbar, weil die Bildgebung dem Radiologen eine exakte anatomische Darstellung der Nebennieren ermöglicht. Bei einer nur einseitig selektiven Katheterisierung der Nebennierenvenen oder Undurchführbarkeit der sNNVBE spielt die Bildgebung eine wichtige Rolle als Ergänzung für die Diagnosestellung.

Im Jahr 2007 wurde der Einsatz des Cortisol-Schnelltestes während sNNVBE erstmals von Mengozzi et al. berichtet. In dieser Studie wurde mithilfe des Cortisol-Schnelltestes bei allen 5 PHA-Patienten eine bilaterale Katheterisierung erfolgreich durchgeführt (95). In einer anderen Studie von Auchus et al. aus dem Jahr 2009 konnte die Erfolgsrate einer selektiven sNNVBE von 73% auf 97% erhöht werden.

Der Cortisol-Schnelltest wurde ab dem Jahr 2009 in unserem Zentrum eingesetzt. Alle PHA-Patienten in der prospektiven Gruppe (2011-2012) und 64% der PHA-Patienten in

der retrospektiven Gruppe (2008-2010) erhielten einen Cortisol-Schnelltest während der sNNVBE.

Verglich man die Erfolgsrate zwischen den beiden Gruppen, konnte festgestellt werden, dass die Erfolgsrate durch die Anwendung des Cortisol-Schnelltestes und der anderen genannten Maßnahmen von 36% (2008) auf 93% (2012) gesteigert wurde. Die Verbesserung der Erfolgsrate lag sicher zum großen Teil daran, dass durch die Rückmeldung des Cortisol-Schnelltestes eine erneute Katheterisierung der vorher nicht erfolgreich katheterisierten rechten Nebennierenvene erfolgen konnte. Beim wiederholten Versuch konnte die rechte Nebennierenvene meist erfolgreich kanüliert werden. Im Jahr 2008 wurde noch kein Cortisol-Schnelltest während der sNNVBE durchgeführt. Die Erfolgsrate einer bilateralen Katheterisierung lag bei 36%. Nach Einführung des Cortisol-Schnelltestes konnte die Erfolgsrate auf 64% in 2009 und 2010 sowie auf 89% in 2011 und 2012 erhöht werden.

Bei nur einseitig sNNVBE ist es nützlich, den ACQ der selektiv katheterisierten Nebennierenvenen mit dem ACQ der VCI zu vergleichen. Mithilfe der anderen Maßnahmen, insbesondere der Bildgebung kann eine korrekte Diagnose gestellt werden. Ein signifikanter Unterschied des Quotienten von ACQ der Nebennierenvenen und ACQ der VCI wurde sich zwischen den Gruppen APA und IHA ergeben ($p = 0,02$).

4.5.2 Einfluss der Zeitkomponente auf die Selektivität

Für die Durchführung der sNNVBE sind derzeit zwei Durchführungsverfahren (mit oder ohne Cosyntropin-Infusion) anhand drei Protokolle beschrieben (60).

Die simultane Kanülierung beider Nebennierenvenen ist technisch schwer möglich und kaum in der Praxis einsetzbar. Einige Forschungsgruppen bevorzugen die kontinuierliche Cosyntropin Infusion vor und während der sNNVBE, weil durch dieses

ACTH-Derivat die stressbedingten Schwankungen der Cortisol- und Aldosteronfreisetzung während der nichtsimultanen sNNVBE minimiert und physiologische pulsatile Schwankungen ausgeglichen werden können. Durch die Stimulation der Nebennierenrinde kann zwar der Cortisolgradient von der Nebennierenvene zur VCI maximiert werden und somit eine höhere Selektivität erreicht werden, aber es kann auch zur einer falsch-positiven Zuordnung des APA führen. Die Zuverlässigkeit einer korrekten Subtypisierung des PHA wird somit eingeschränkt (97, 122).

In unserem Zentrum wird die sNNVBE ohne Cosyntropin Infusion sequenziell durchgeführt. Die sNNVBE ist ein invasiver Eingriff, eine Cortisolfreisetzung kann deswegen durch Stress induziert werden (123). Eine prospektive Studie zeigte, dass eine stressbedingte Cortisolsekretion die Selektivität der sNNVBE beeinflussen kann (90). Um den Einfluss des zeitlichen Unterschiedes bezüglich der stressbedingten, zeitabhängigen Cortisolfreisetzung auf die Selektivität zu beurteilen, haben wir die PCC der VCI und SI an 2 Zeitpunkten miteinander verglichen. Eine erhöhte PCC der VCI zum Zeitpunkt t2 wurde bei Patienten mit PHA beobachtet.

Insgesamt zeigte sich zwar eine ansteigende Tendenz der PCC von der VCI zum Zeitpunkt t2, die individuellen Veränderungen waren jedoch sehr unterschiedlich.

Im Vergleich der PCCT1 und PCCT2 konnte man beobachten, dass bei den meisten Patienten (75%) der Cortisolspiegel zwischen 0% und 20% schwankt. Unter Berücksichtigung dieser stressbedingten Änderung der Cortisolfreisetzung während der sNNVBE aber auch der Messvariabilität des Testverfahrens erscheint, den $SI > 1,2$ als eine erfolgreiche Katheterisierung zu definieren, zu knapp kalkuliert zu sein. Dieser Cut-Off wurde jedoch auch von anderen Zentren als ausreichend zur Beurteilung der Selektivität ohne ACTH Stimulation verwendet (120, 121). Für zukünftige Analysen wäre ein Cut-Off von $SI > 1,5$ zu favorisieren, um sich weiter von der stress- und

messungsbedingten Schwankung abzusetzen.

5 Zusammenfassung

Der PHA ist eine der häufigsten Ursachen der sekundären Hypertonie mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Ein frühes Erkennen dieser Erkrankung mit einer korrekten Differentialdiagnose des Subtyps ist deswegen im klinischen Alltag besonders wichtig. Nur so können Patienten rechtzeitig kausal therapiert und je nach Subtyp mitunter geheilt werden. Folgeerkrankungen des Bluthochdrucks wie Schlaganfall, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz können so vermieden oder verzögert werden.

Bei dieser Arbeit wurden insgesamt 124 Patienten bei Verdacht auf PHA mit Hilfe einer standardisierten Stufendiagnostik untersucht. Das Ergebnis hinsichtlich des Screenings und Diagnosesicherung zeigte klinisch und laborchemisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit PHA und Patienten mit essentieller schwer einstellbarer Hypertonie. Interdisziplinäre Maßnahmen (Planungs-CT, SOPs, Cortisol-Schnelltest, Fokussierung auf 1-2 erfahrene interventionelle Radiologen und interdisziplinäre sNNVBE-Prozedur) konnten die Erfolgsrate einer bilateralen Katheterisierung deutlich erhöhen. Bei nur einseitig getroffener sNNVBE ist es nützlich, den ACQ der selektiv katheterisierten Nebennierenvenen mit dem ACQ der VCI zu vergleichen. Eine unstimulierte sequenzielle Durchführung der sNNVBE ergibt daher zuverlässige Ergebnisse in der Subtyppufferenzierung zwischen APA und IHA. Eine stressbedingte Cortisolfreisetzung während der sNNVBE wurde gezeigt. Die Selektivität der Kanülierung wurde aber dadurch nicht relevant beeinflusst. Eine Erhöhung des bisher gewählten Cut-Offs wäre jedoch zukünftig zu überlegen.

Aufwändige Testverfahren und die oft schwierige Interpretation behindern die Diagnosestellung im klinischen Alltag. Nur durch Etablierung und Durchsetzung standardisierter Maßnahmen kann dies gelingen und auf diese Weise die Diagnostik beschleunigen und verbessern.

6 Literaturverzeichnis

1. Conn JW. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 6-17
2. Reincke M, Seiler L, Rump LC. Normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus *Dtsch Arztebl* 2003; 100: 184-190
3. Conn JW, Cohen EL, Rovner DR et al. Normokalemic Primary Aldosteronism. A detectable cause Of curable "essential" Hypertension. *Jama* 1965; 193: 200-206
4. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M et al. A chimeric 11 β -hydroxylase/aldosteron synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262-265
5. Jackson RV, Lafferty A, Torpy DJ et al. New genetic insights in familial hyperaldosteronism. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 970: 77-88
6. Gordon RD, Stowasser M, Klemm SA et al. Primary aldosteronism – some genetic, morphological, and biochemical aspects of subtypes. *Steroids* 1995; 60: 35-41
7. Gross F. Renin and hypertension, physiological or pathological agents. *Klin Wochenschr* 1958; 36(15): 693-706
8. Ibarra-Rubio ME, Pedraz-Chaverri J. The current concept of the renin angiotensin System. *Rev Invest Clin* 1993; 45 (2): 165-177
9. Torpy DJ, Stratakis CA, Chrousos GP. Hyper- and hypoaldosteronism. *Vitamins and hormones* 1999; 57: 177-216
10. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of Mineralocorticoid Action. *Hypertention* 2005; 46: 1227-1235
11. Young WF. Minireview: primary aldosteronism- changing concepts in diagnosis and treatment *Endocrinology* 2003; 144: 2208-2213
12. Young DB. Quantitative analysis of aldosterone`s role in potassium regulation. *Am J Physiol* 1988; 255: 811-822

13. Rogerson FM, Fuller PJ. Mineralocorticoid action. *Steroids* 2000; 65(2): 61-73
14. Halimi JM, Mimran A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1801-1802
15. Hené RJ, Boer P, Koomans HA et al. Plasma aldosterone concentrations in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982; 21: 98-101
16. Walker WG. Hypertension related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 164-173
17. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 261-273
18. Novello M, Catena C, Nadalini E et al. Renal cysts and hypokalemia in primary aldosteronism: results of long-term follow-up after treatment. *J. Hypertens* 2007; 25: 1443-1450
19. McMahon GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Cardiol Rev* 2004; 12: 44-48
20. Struthers AD. Aldosterone-induced vasculopathy. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 239-241
21. Rocha R, Funder JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular System. *Ann NY Acad Sci* 2002; 970: 89-100.
22. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat. Rev Nephrol* 2013; 9(8): 459-469
23. Ganguly A . Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828-1834
24. Loh KC, Koay ES, Khaw MC et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2854-2859
25. Gordon RD. Primary aldosteronism: actual epidemics or false alarm? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48(5): 666-673
26. Mulatero P, Stowasser M, Loh K C et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045-1050

27. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 2005; 51: 386-394
28. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293-2300
29. Mosso L, Carvajal C, González A et al. Primary hyperaldosteronism an hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161-165
30. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5): 1863-1867
31. Rossi GP. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(2), 313-332
32. Ito Y, Takeda R, Karashima S et al. Prevalence of primary aldosteronism among prehypertensive and stage 1 hypertensive subjects. *Hypertens Res* 2011; 34: 98-102
33. Strauch B, Zelinka T, Hampf M et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 349-352
34. Mulatero P, Monticone S, Veglio F. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 3-9
35. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley D et al. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care* 2007; 30: 1699-1703
36. Mukherjee JJ, Khoo CM, Thai AC et al. Type 2 diabetic patients with resistant hypertension should be screened for primary aldosteronism. *Diab Vasc Dis Res* 2010; 7: 6-13
37. Di Murro A, Petramala L, Cotesta D et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010; 11: 165-172

38. Bernini G, Moretti A, Argenio G et al. Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 523-529
39. Schirpenbach C, Seiler L, Beuschlein F et al. Primary aldosteronism: Diagnosis and differential diagnosis. *J Lab Med* 2004; 28 (2): 135-143
40. Hollenberg NK, Chenitz WR, Adams DR, et al. Reciprocal influence of salt intake on adrenal glomerulosa and renal vascular responses to angiotensin II in normal man. *J Clin Invest* 1974; 54: 32-42
41. Fallo F, Barzon L, Biasi F et al. Zona fasciculata-like histotype and aldosterone response to upright posture are not related in aldosterone producing adenomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 74-78
42. Fontes RG, Kater CE, Biglieri EG et al. Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 1991; 4: 786-791
43. Fardella C, Mosso L. Prevalence of primary aldosteronism in unselected hypertensive populations: screening and definitive diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4003-4004.
44. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by examethasone. *Can Med Assoc J* 1966; 95: 1109-1119
45. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ et al. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including a new familial variety. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18: 283-286
46. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV et al. A novel form of human Mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3117-3123
47. Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer GG et al. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 149-159

48. Onoda N, Ishikawa T, Nishio K et al. Cushing's syndrome by left adrenocortical adenoma synchronously associated with primary aldosteronism by right adrenocortical adenoma: report of a case. *Endocr J* 2009; 56: 495-502
49. Markou A, Tsigou K, Papadogias D et al. A unique case of a benign adrenocortical tumor with triple secretion of cortisol, androgens, and aldosterone: development of multiple sclerosis after surgical removal of the tumor. *Hormones* 2005; 4: 226-230
50. Wajiki M, Ogawa A, Fukui J et al. Coexistence of aldosteronoma and pheochromocytoma in an adrenal gland. *J Surg Oncol* 1985; 28: 75-78
51. Tan GH, Carney JA, Grant CS et al. Coexistence of bilateral adrenal phaeochromocytoma and idiopathic hyperaldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 603-609
52. Born-Frontsberg 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(4): 1125-1130
53. Stowasser M, Sharman J, Leano R et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5070-5076
54. 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; 45:1243-1248
55. Quinkler M, Born-Frontsberg E, Fourkiotis VG. Comorbidities in primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 2010; 42: 429-434
56. Catena C, Colussi G, Nadalini E. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168: 80-85
57. Nishimura M, Uzu T, Fujii T et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 261-266

58. Takeda R, Matsubara T, Miyamori I. Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan *J Endocrinol Invest* 1995;18: 370-373
59. Sechi LA, Novello M, Lapenna R et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006; 295: 2638-2645
60. Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266-3281
61. Reincke M, Meisinger C, Holle R. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm Metab Res* 2010; 42: 435-439
62. Fallo F, Veglio F, Bertello C et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 454-459
63. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld R et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 31: 453-459
64. Monticone S, Viola A, Tizzani D et al. Primary Aldosteronism: Who Should be Screened? *Horm Metab Res* 2012; 44: 163-169
65. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1589-1593
66. Montori VM, Young WF. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 619-632

67. Lim PO, MacDonald TM. Primary aldosteronism, diagnosed by the aldosterone to renin ratio, is a common cause of hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59(4): 427-430
68. Tomaschitz A, Pilz S. Aldosterone to renin ratio: a reliable screening tool for primary aldosteronism? *Horm Metab Res* 2010; 42(6): 382-391
69. Stowasser M, Taylor PJ, Pimenta E et al. Laboratory investigation of primary aldosteronism. *Clin Biochem Rev* 2010; 31(2): 39-56
70. Mulatero P, Robert GD, Giacchetti G. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 114-119
71. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 607-618
72. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 33-39
73. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(4): 699-705
74. Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 43-48
75. Mulatero P, Rabbio F, Milan A et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 897-902
76. Seifarth C, Trenkel S, Schobel H et al. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 457-465

77. Mulatero P, Milan A, Fallo F et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2618-2623
78. Schirpenbach C, Reincke M. Screening for primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20 (3): 369-384
79. Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G et al. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens* 2006; 24: 737-745
80. 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; 52:1749-1755.
81. Harper R, Ferrett CG, Mnknight JA et al. Accuracy of CT scanning and adrenal vein sampling in the pre-operative Localization of aldosterone-secreting adrenal adenomas. *QJM* 1999; 92: 643-650
82. Magill SB et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1066-1071
83. Young WF, Stanson AW, Thompson GB et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227-1235
84. Jeshen HG, Lau WC et al. A prospective evaluation of postural stimulation testing, computed tomography and adrenal vein sampling in the differential diagnosis of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 182-188
85. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2008; 26(4): 613-621
86. Born-Frontsberg E, Quinkler M. Conn's syndrome. *Internist* 2009; 50: 17-26
87. Gordon RD, Laragh JH, Funder JW. Low renin hypertensive states: perspectives, unsolved problems, future research. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 108-113

88. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4526-4533
89. Espiner EA, Ross DG, Yandle TG et al. Predicting surgically remedial primary aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing and adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3637-3644
90. Seccia TM, Miotto D, Battistel M et al. A stress reaction affects assessment of selectivity of adrenal venous sampling and of lateralization of aldosterone excess in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(5): 869-875
91. Vonend O, Ockenfels N, Gao X, et al. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's Registry. *Hypertension* 2011; 57: 990-995
92. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics* 2005; 25: 143-158
93. Harvey A, Kline G, Pasieka JL. Adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism: comparison of radiographic with biochemical success and the clinical decision-making with "less than ideal" testing. *Surgery* 2006; 140: 847-853
94. Mulatero P, Monticone S, Bertello C et al. Confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 2010; 42: 406-410
95. Mengozzi G, Rossato D, Bertello C et al. Rapid cortisol assay during adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. *Clinical Chemistry* 2007; 53:1968-1971
96. Auchus RJ, Michaelis C, Wians FH et al. Rapid cortisol assays improve the success rate of adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *Annals of Surgery* 2009; 249: 318-321
97. Seccia TM, Miotto D, De Toni R. Adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling for identifying surgically curable subtypes of primary aldosteronism: comparison of 3 different protocols. *Hypertension*. 2009; 53(5): 761-766

98. Nishikawa T, Omura M, Satoh F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Endocrine Journal* 2011; 58: 711-721
99. Lim PO, Young WF, MacDonald TM et al. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2001; 19: 353-361
100. Vonend O, Rump LC. Normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 24-27
101. Rutherford JC, Taylor WL, Stowasser M et al. Success of surgery for primary aldosteronism judged by residual autonomous aldosterone production. *World J Surg* 1998; 22: 1243-1245
102. Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ et al. Response to unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: effect of potassium levels and angiotensin responsiveness. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 319-322
103. Sukor N. Primary aldosteronism: from bench to bedside. *Endocrine* 2012; 41(1): 31-39
104. Otero FR, Grigorian LS, Lado ML et al. Association between refractory hypertension and cardiometabolic risk. The HIPERFRE study. *Nefrologia* 2008; 28(4): 425-432
105. Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg* 2005; 29: 155-159
106. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlusser Y et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994; 121: 877-885
107. Quinkler M, Reincke M. Modern pharmacological aspects of hyperaldosteronism therapy. *Internist* 2006; 47(9): 953-959
108. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820-825
109. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J. Hypertens* 2011; 29: 980-990

110. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004; 22: 2217-2226
111. Griffing GT, Melby JC. The therapeutic use of a new potassium-sparing diuretic, amiloride, and a converting enzyme inhibitor, MK-421, in preventing hypokalemia associated with primary and secondary hyperaldosteronism. *Clin Exp Hypertens A Theory Practice* 1983; 5: 779-801
112. Farquharson CA, Struthers AD. Increasing plasma potassium with amiloride shortens the QT interval and reduces ventricular extrasystoles but does not change endothelial function or heart rate variability in chronic heart failure. *Heart* 2002; 88: 475-480
113. Richtliniengruppe der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2007. *Journal für Hypertonie* 2007; 11: 7-11
114. Rossi GP, Bernini G, Desideri G et al. Renale Damage in primary aldosteronism. Results of the PAPY study *Hypertension* 2006; 48: 232-238
115. Willenberg HS, Vonend O, Schott M, Gao X et al. Comparison of the saline infusion test and the fludrocortisone suppression test in the diagnosis of primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 2012; 44: 527-532
116. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003; 21(11): 2149-2157
117. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A et al. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(5): 952-957
118. Ganguly A, Dowdy AJ, Luetscher JA et al. Anomalous postural response of plasma aldosterone concentration in patients with aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 401-404
119. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L et al. Systematic review:

- Diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Annals of Internal Medicine* 2009; 151; 329-337
120. Rossi GP, Pitter G, Bernante P et al. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *Journal of Hypertension* 2008; 26: 989-997.
121. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1083-1090
122. Rossi GP, Ganzaroli C, Miotto D. Dynamic testing with high-dose adrenocorticotrophic hormone does not improve lateralization of aldosterone oversecretion in primary aldosteronism patients. *Journal of Hypertension* 2006; 24: 371-379
123. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clinical Endocrinology* 2009; 70: 14-17

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. L. C. Rump, Direktor der Klinik für Nephrologie, für die Aufnahme in der Arbeitsgruppe des deutschen Conn-Registers und für sein stetes und freundliches Interesse am Fortschreiten dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. O. Vonend für die Überlassung des Themas, für die Anregung zu wissenschaftlichem Arbeiten und für die vorbildliche Betreuung. Seine große Fachkompetenz sowie das kontinuierliche Begleiten dieser Arbeit waren für das Gelingen von entscheidender Bedeutung.

Des Weiteren möchte ich Frau Dr. C. Schmidt und Frau H. Schwarz für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung der klinischen Studien danken. Ihre überaus freundliche Aufnahme und große Hilfsbereitschaft haben ein sehr angenehmes Arbeitsklima geschaffen.

Schließlich gilt mein Dank auch allen Personen, die durch ihre freundliche Unterstützung zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

26.11.2014 Xing Gao