

PRIMÄRER HYPERALDOSTERONISMUS

TEXT DR. MED. CLAUDIUS HELMSCHRODT

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist durch eine von Renin unabhängige, autonome Aldosteron-Produktion charakterisiert.

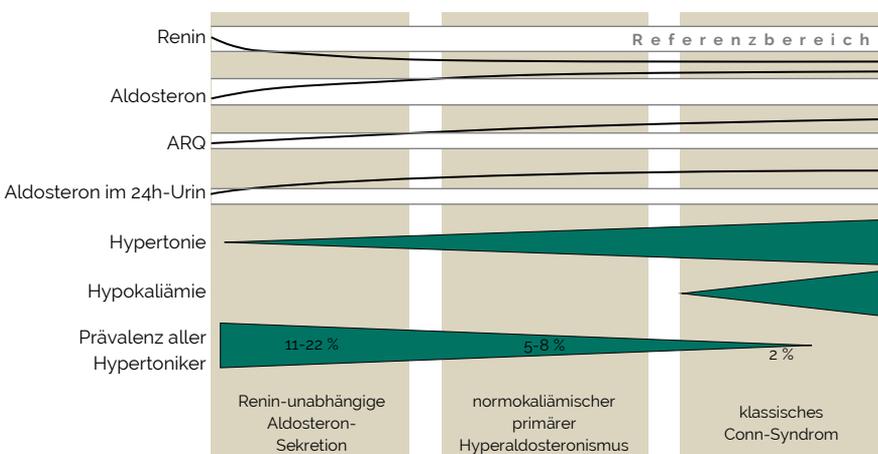
Es ist die häufigste Form der sekundären Hypertonie¹. In den ersten Jahrzehnten nach der Erstbeschreibung durch Conn 1955 gingen die meisten Experten davon aus, dass die Prävalenz bei Patienten mit essentieller Hypertonie bei 1 % läge und eine Hypokaliämie die *conditio sine qua non* wäre.

Werden jedoch hypertensive Patienten einem gründlichen Screening unterzogen, so haben nach aktuellen Studien zwischen 5 und 8 % dieser Patienten einen PHA²⁻⁷, von denen wiederum nur zwischen 9 und 37 % eine Hypokaliämie aufweisen^{4,8}.

Offenbar gibt es keine kategorische Trennung zwischen physiologischer Regulation und Autonomie. Vielmehr existiert ein Kontinuum von Renin-unabhängigem Aldosteronismus, der von dezenten Zeichen einer Autonomie mit Normotonie bis hin zu offenkundiger Autonomie mit schwerer Hypertension reicht⁹. Demnach kann man bei normotensiven Patienten in 11,3 % der

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

- Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist die häufigste Form der sekundären Hypertonie (Prävalenz 4-22 %).
- Charakteristikum: eine von Renin unabhängige Aldosteron-Produktion.
- Relevanz: Patienten mit PHA haben häufiger Schlaganfälle (4x), Myokardinfarkte (6x) und Vorhofflimmern (12x) als hypertensive mit äquivalentem Blutdruck ohne PHA.
- Der PHA ist behandelbar:
 - Unilaterale Hypersekretion: laparoskopische unilaterale Adrenalectomie
 - Bilaterale Hypersekretion: medikamentöse Therapie z. B. mit Mineralocorticoidrezeptor-Antagonisten
- Screening: Der **Aldosteron/Renin-Quotient (ARQ)** ist nicht ideal, da nur 75 % der Fälle mit biochemisch erkennbarem Hyperaldosteronismus detektiert werden – jedoch gibt es aktuell keine bessere Alternative.
 - Die korrekte Bestimmung ist präanalytisch anspruchsvoll.
 - Blutdruck-Medikamente beeinflussen den ARQ.
 - Der numerische Wert des Cutoffs unterscheidet sich in Abhängigkeit des verwendeten Testsystems.
- Da Aldosteron pulsatil produziert wird, ist die Bestimmung der **Aldosteron-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin** zu empfehlen.



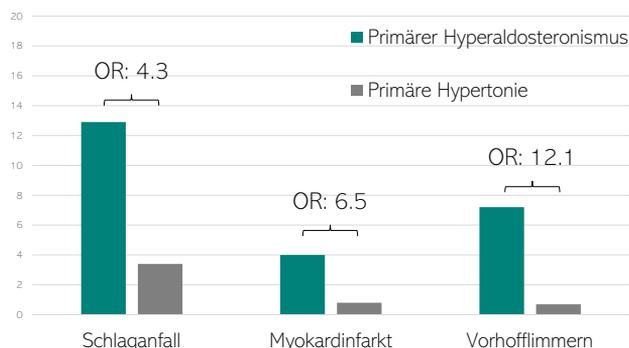
Kontinuum von Renin-unabhängiger Aldosteron-Sekretion:

Jenseits der kategorischen Definition des primären Hyperaldosteronismus gibt es ein Kontinuum parallel zur Schwere der Hypertonie^{2-7,9}

Fälle biochemische Zeichen von primärem Aldosteronismus finden und bei Hypertonikern im Stadium II in 22.0 % der Fälle⁹.

RELEVANZ DES PHA

Patienten mit PHA weisen im Vergleich zu Patienten mit äquivalentem Blutdruck eine höhere Morbidität auf: Sie leiden signifikant häufiger an Herzversagen, Schlaganfall, Herzinfarkt und Vorhofflimmern¹¹:



Da die negativen Auswirkungen der Aldosteron-Überproduktion mit einer unilateralen laparoskopischen Adrenalectomie oder einer Therapie mit Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten reversibel sind, wird ein Screening bei Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen eines PHA allgemein empfohlen^{1, 11, 12}.

DER ALDOSTERON-/RENIN-QUOTIENT (ARQ)

Allgemeines

Der Aldosteron-/Renin-Quotient (ARQ) ist aktuell der genaueste und zuverlässigste Screening-Test¹¹.

ARQ-Testbedingungen

Die Sensitivität des ARQ ist am höchsten bei morgendlicher Probenahme, mindestens 2 Stunden nach dem Schlafen¹. Idealerweise haben die Patienten uneingeschränkte Salz-Zufuhr und eine Normokaliämie. Die Körperhaltung sollte notiert werden, da es Referenzbereiche für Renin und Aldosteron in Abhängigkeit von der Körperposition (sitzend oder liegend) gibt.

GLOSSAR

Direkte Renin-Konzentration (DRC), *direct renin concentration*, ist die Renin-Masse, die mit ELISA gemessen wird. Einheit: [pg/ml] oder [µU/ml], wird im MZLA bestimmt.

Plasma-Renin-Aktivität (PRA), engl. *plasma renin activity*, ist die enzymatische Aktivität des Renins, also der Umsatz von Angiotensinogen zu Angiotensin I. Bestimmung mit RIA. Einheit: [ng/ml/h], wird zunehmend durch die Direkte Renin-Konzentration verdrängt.

Aldosteron-Konzentration (AC), engl. *aldosteron concentration*, kann sowohl aus Serum als auch aus Plasma mittels ELISA bestimmt werden.

biochemische Zeichen von primärem Aldosteronismus waren in der Studie⁹ definiert als: Urin-Aldosteron > 12 µg/24 Std.; Urin-Na+ ≥ 180 mmol/24 Std. und Serum-Renin-Konzentration < 12 pg/ml (sitzend) oder < 8,5 pg/ml (liegend)

ARQ-Probenmaterial

Parameter	Probenmaterial	Präanalytik
Aldosteron (AC)	1 ml EDTA-Plasma oder Serum	Bei Raumtemperatur einige Stunden stabil
Renin, direkte Konzentration (DRC)	1 ml EDTA-Plasma als einzig validiertes Material	NICHT kühlen, sonst falsch hohe Werte!

Die Prorenin-Blutkonzentration ist ungefähr zehnfach höher als die von Renin. Durch Kryoaktivierung kann es zur Bildung von aktivem Prorenin kommen, das der Test genauso wie Renin erkennt. Somit kann es zu falsch hohen Renin-Konzentrationen kommen. Die Präanalytik ist also so zu gestalten, dass der Temperaturbereich von 2 bis 8 °C (Kryoaktivierung) vermieden wird.

ARQ-Grenzwerte

International werden unterschiedliche ARQ-Grenzwerte verwendet. Zudem sind die Grenzwerte abhängig vom Analyten und dessen Maßeinheit¹:

	PRA	PRA	DRC	DRC*
Einheit	ng/ml/h	pmol/L/min	µU/ml	pg/ml*
AC*	200	16	24	38
	260	22	32	50*
	400	31	49	77
AC	750	60	91	1440
	1000	80	122	1920

*im MZLA verwendete Assays, Maßeinheiten & Grenzwerte

ARQ-Medikamenteneinfluss

Insbesondere Mineralokortikoid-Antagonisten sollten 4 Wochen vor der Bestimmung des ARQ abgesetzt werden¹. Das Absetzen aller interferierender Medikamente ist bei mildem Hypertonus leicht umsetzbar, aber problematisch bei anderen Patienten¹. Man sollte überlegen, auf Medikamente mit

QUELLEN

¹ Funder 2016 JCEM
² Burello 2020 Hypertension (Prävalenz PHA:7,8 %)
³ Mosso 2003 Hypertension (Prävalenz PHA:6,0 %)
⁴ Rossi 2006 JACC (Prävalenz PHA:4,8 %)
⁵ Omura 2004 Hypertension Res (Prävalenz PHA: 6,0 %)
⁶ Stowasser 2003 J Hypertens
⁷ Monticone 2017 JACC (Prävalenz PHA: 5,9 %)
⁸ Mulatero 2004 J Clin Endocrinol Metabol
⁹ Brown 2017 Ann Int Med
¹⁰ Brown 2020 Ann Int Med (Prävalenz PHA: 11,3 - 22,05 %)
¹¹ Milliez 2005 JACC
¹² Young 2020 uptodate
¹³ Vieweg 1992 Am J Physiol
¹⁴ Siragy 1995 J Clin Endocrinol Metab
¹⁵ Rossier 2015 Physiol Rev
¹⁶ Griffin 2020 Circulation

minimalem Einfluss auf den ARQ umzustellen. Falls die Diskontinuation von interferierender Medikation nicht möglich ist, sollte der Test dennoch durchgeführt werden und die Resultate im Lichte möglicher Einflussfaktoren interpretiert werden.

Eine Übersichtstabelle des Medikamenteneinflusses finden Sie unter: www.arq.mzla.de.

” *Aldosteron wird variabel und pulsatil sezerniert.*

ALDOSTERON IM URIN

Es ist zu berücksichtigen, dass die Bestimmung von Aldosteron im 24-Stunden-Urin die gesamte Aldosteronausscheidung über einen Tag widerspiegelt, während Plasmawerte lediglich Auskunft über einen einzelnen Zeitpunkt geben. Angesichts der variablen und pulsatilen Sekretion von Aldosteron^{13,14} sollten Schlussfolgerungen nicht auf Basis einer Einzelbestimmung gezogen werden und, wenn durchführbar, die Aldosteron-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin quantifiziert werden.



© Shutterstock

SALZ UND BROT MACHEN WANGEN ROT

Exkurs: Evolution und Salzkonsum

Während eines Großteils seiner Evolution lebte der Mensch in heißer und tropischer Umgebung¹⁵. *Homo sapiens* entwickelte einen effektiven Mechanismus, die Körpertemperatur über Wärmeabgabe durch die Schweißdrüsen zu regulieren – mit obligatorischem Verlust von Na⁺ und Cl⁻. Unsere Vorfahren lebten offenbar in einer „Welt ohne Salz“, ähnlich wie die Yanomami-Indianer im Amazonasgebiet heutzutage:

	Westliche Diät	Yanomami-Indianer
Salzaufnahme:	>10 g/d	<0,5 g/d
Urin-Na ⁺ :	>150 mmol/d	1 mmol/d
Urin-Aldosteron:	<12 µg/d	>300 µg/d
Plasma-Renin:	n bis ↓	↑↑

Diese Population in Nord-Brasilien/Süd-Venezuela, die auf Salz in der Nahrung verzichtet, bietet eine ungewöhnliche Möglichkeit, die hormonelle Salz-Regulation und den Blutdruck, der während der gesamten Lebensspanne normal bleibt, zu studieren. Bei den Yanomami liegt definitionsgemäß ein sekundärer Hyperaldosteronismus mit hohem Plasma-Renin und hoher Urin-Aldosteron-Konzentration vor. Für einen Großteil der Evolution war solch eine Konstellation für *homo sapiens* die Regel. Es liegt nahe, dass die Aldosteron- und Renin-Werte bei Menschen in Industrieländern aufgrund exzessiver Salz-Aufnahme supprimiert sind.

Man kann spekulieren, dass Gene, die Salz im Körper halten, essenziell für das

Überleben des Jäger und Sammlers waren: In einer salzarmen Umgebung können z. B. bei Durchfallerkrankungen schnell lebensbedrohlich werden.

Die Entwicklung der Haltbarmachung von Nahrungsmitteln durch Salzen im Laufe der neolithischen Revolution machte Lebensmittel zu allen Jahreszeiten verfügbar. Der Anstieg des Salzkonsums von täglich 0,5 g Salz auf durchschnittlich 10 g/Tag in den meisten westlichen Ländern innerhalb kürzester Zeit (im Bezug auf Evolution) ließ keine genetische Adaptation über Selektion von „Salz-Ausscheidungs-Genen“ zu – mit der Konsequenz einer Hypertonus-Epidemie.

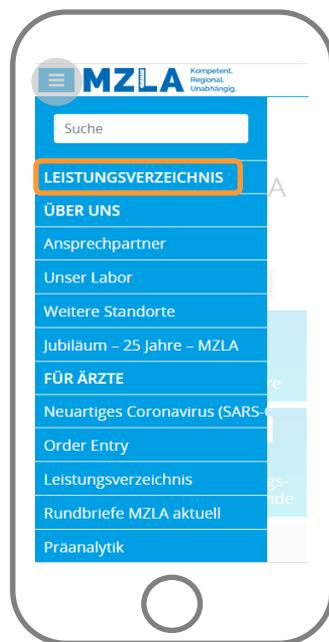
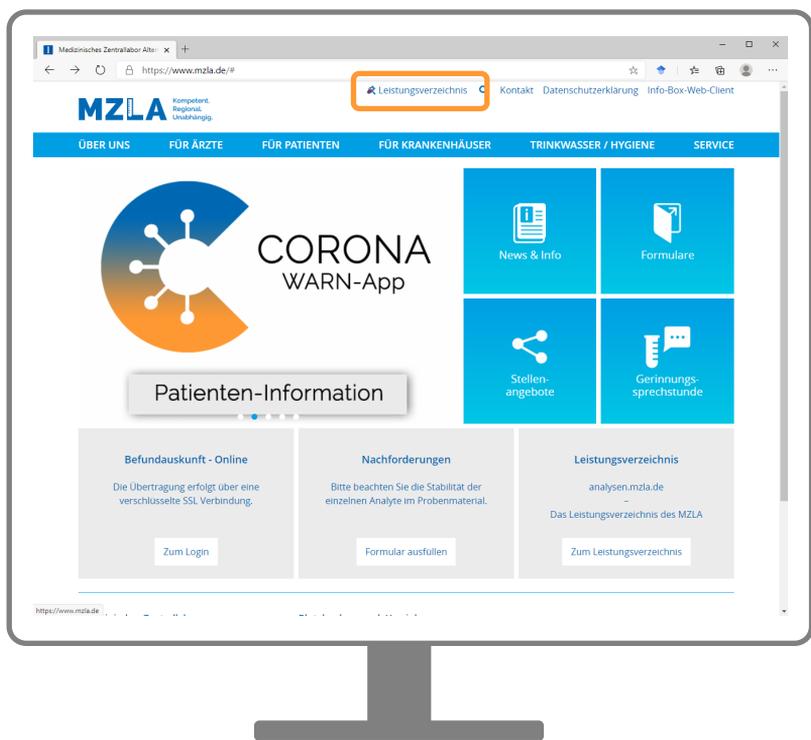
Der natriuretische Effekt von SGLT-2-Hemmern¹⁶ könnte diesem **Gen-Kultur-Mismatch** entgegenwirken.

Neues elektronisches Leistungsverzeichnis

Unser altbewährtes gedrucktes Leistungsverzeichnis, welches Sie gerne weiterhin als gedrucktes Exemplar erhalten können (ein Anruf genügt), wird ab sofort durch ein elektronisches Leistungsverzeichnis ergänzt.

Unsere Ärzte arbeiten kontinuierlich daran, dass Sie zukünftig noch schneller an die gewünschten Informationen gelangen.

Bitte lassen Sie uns wissen, wie es Ihnen gefällt.



Medizinisches Zentrallabor Altenburg GmbH & Co. KG
und MZLA Versorgungszentrum GmbH

Am Waldessaum 8 · 04600 Altenburg

Telefon: 03447 - 5688 10
Telefax: 03447 - 5688 20
E-Mail: labor@mzla.de
Web: www.mzla.de