

## Therapieresistente Hypertonie

# Hormon-Check nicht vergessen!

Caroline Schirpenbach, Martin Reincke,  
Felix Beuschlein

Bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie sollte man auch nach einer hormonellen Ursache fahnden. Am häufigsten liegt einer endokrin bedingten Hypertonie ein primärer Hyperaldosteronismus zugrunde, seltener sind Phäochromozytom und Morbus Cushing. Am Beginn der Diagnostik stehen Hormonmessungen, gefolgt von Funktionstest und Bildgebung. Die Therapie der Wahl ist in den meisten Fällen die Operation.

Drei Viertel aller Patienten mit arterieller Hypertonie haben trotz des bekannten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und renale Folgeschäden einen nicht ausreichend eingestellten Blutdruck [1]. Ursachen sind meist ungenügende antihypertensive Behandlung und mangelnde Compliance. 2 – 5 % der Patienten leiden jedoch an einer echten therapieresistenten Hypertonie: Diese liegt definitionsgemäß vor, wenn unter dreifacher antihypertensiver, maximal dosierter Behandlung, welche ein Diuretikum beinhaltet, kein normwertiger Blutdruck (< 140/90 mmHg bzw. < 130/80 mmHg bei Diabetes oder Nierenerkrankung) erreicht werden kann [2, 3].

Die Ursachen hierfür sind vielfältig (Tabelle 1) und beinhalten in einem Teil der Fälle einen adrenalen Hormonexzess:



Bis zu 30 % der Patienten mit therapieresistenter Hypertonie leiden an einem primären Hyperaldosteronismus [4], seltener finden sich andere Formen eines Hormonexzesses wie Phäochromozytom oder Cushing-Syndrom [5].

### Primärer Hyperaldosteronismus

Der primäre Hyperaldosteronismus betrifft 5 bis 12 % aller Patienten mit arterieller Hypertonie und findet sich umso häufiger, je ausgeprägter der Bluthochdruck ist [6]. Bei 20 bis 31 % der Patienten mit therapieresistenter Hypertonie liegt aktuellen Studien zufolge ein primärer Hyperaldosteronismus vor

[4, 7, 8]. Entgegen früherer Annahmen zeigt sich die Erkrankung meist als oligosymptomatische arterielle Hypertonie mit normalen Serum-Kaliumwerten [9]. Nur bei weniger als einem Drittel der Patienten besteht das „klassische“ Krankheitsbild einer hypokaliämischen Hypertonie und weiterer Symptome (Tabelle 2). Es ist daher nicht sinnvoll, nur in Anwesenheit einer Hypokaliämie nach einem primären Hyperaldosteronismus zu suchen, da hierdurch ein Großteil der Patienten nicht erfasst wird. Zum Screening erfolgt die möglichst zweimalige morgendliche Blutentnahme mit Bestimmung von Aldosteron und

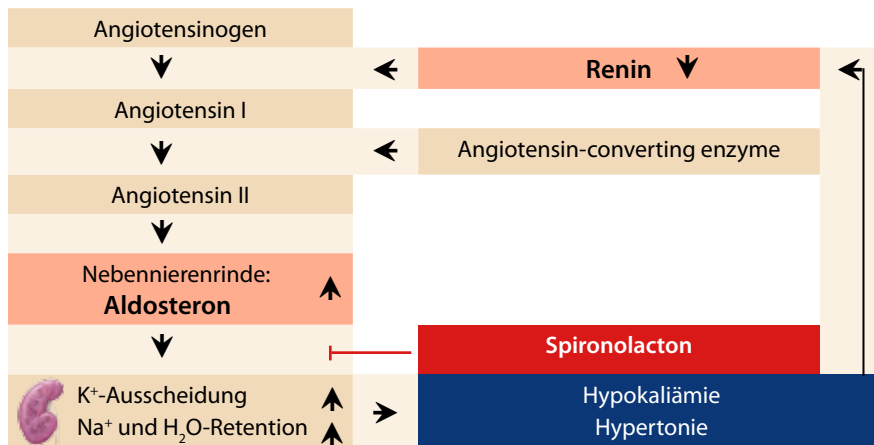


Abb. 1. Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei primärem Hyperaldosteronismus

Renin, welche in typischer Weise verändert sind: Das autonom gebildete Aldosteron führt zu einer Suppression von Renin, der Aldosteron/Renin-Quotient ist damit im Vergleich zum Gesunden erhöht (Abb. 1).

Da zahlreiche Substanzen die Renin- und Aldosteronspiegel beeinflussen, muss man vor der Bestimmung des Aldosteron/Renin-Quotienten die folgenden Medikamente vorübergehend absetzen: Spironolacton und Eplerenon

(sechs Wochen),  $\beta$ -Blocker, Alpha-Agonisten, Thiazid-Diuretika und Angiotensin-II-Antagonisten (eine Woche). Bei erhöhtem Aldosteron/Renin-Quotienten erfolgt zur Diagnosesicherung ein Bestätigungstest, um die beim primären Hyperaldosteronismus autonome Aldosteronsekretion zu sichern (Abb. 3). Hierfür wird meist der Kochsalzbelastungstest eingesetzt. Ursache des Aldosteron-Exzesses ist in zwei Drittel der Fälle eine bilaterale Nebennierenhyperplasie [10], bei einem Drittel der Patienten findet sich

Häufige Ursachen einer nicht ausreichend eingestellten arteriellen Hypertonie	
Ursachen einer unzureichenden Blutdruckeinstellung	
Behandlung	Nicht ausreichende antihypertensive Behandlung Noncompliance
Pseudoresistenz	Weißkittelhypertonie Pseudohypertonie
Ursachen einer therapieresistenten Hypertonie	
Volumenstatus	Hypervolämie Exzessive NaCl-Zufuhr
Medikamentenbedingt	Glukokortikoide Nichtsteroidale Antiphlogistika Orale Antikonzeptiva Sympathomimetika, Amphetamine Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus)
Sekundäre Hypertonie (außer endokrinen Ursachen)	Nierenarterienstenose Renoparenchymatöse Hypertonie Schlafapnoe-Syndrom Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
Endokrine Hypertonie	Primärer Hyperaldosteronismus Cushing-Syndrom Phäochromozytom

Tabelle 1

ein aldosteronproduzierendes Adenom (Abb. 2). Welcher Subtyp vorliegt, wird mit Hilfe der Bildgebung (MRT/Dünnschicht-CT der Nebennieren) in Verbindung mit weiterer Funktionsdiagnostik ermittelt. Da kleine Raumforderungen der Bildgebung entgehen und andererseits hormoninaktive Tumoren der Nebenniere irreführende Befunde liefern können, sollte die Durchführung eines Nebennierenvenenkatheters (selektive Blutentnahme aus den Nebennierenvenen zur Messung von Aldosteron und Kortisol) in einem spezialisierten Zentrum erfolgen.

Therapie der Wahl des aldosteronproduzierenden Adenoms ist die laparoskopische einseitige Adrenaektomie. Wichtig ist, die betroffenen Patienten über mindestens einen Monat bis eine Woche vor der Operation mit Spironolacton zu behandeln, um einen postoperativen Hypoaldosteronismus zu verhinder-

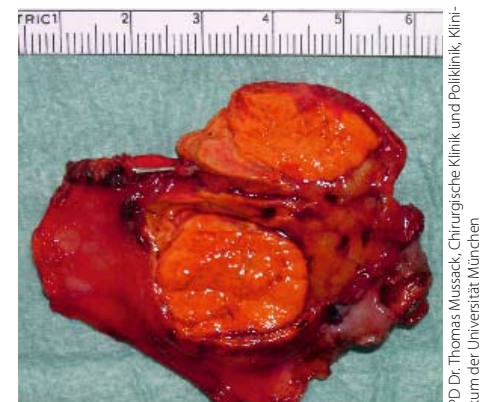


Abb. 2: Chirurgisches Resektat eines aldosteronproduzierenden Adenoms

dern. Nach der Operation sind zwischen einem und zwei Drittel der Patienten normotensiv, in den restlichen Fällen kommt es zu einer Verbesserung der Blutdruckwerte [11]. Patienten mit bilateraler Nebennierenhyperplasie profitieren nicht von einem operativen Vorgehen und werden daher medikamentös durch Aldosteron-Antagonisierung behandelt (Spironolacton 25 – 50 mg/Tag, ggf. Steigerung auf 100 (– 200) mg/Tag). Limitierend sind die Nebenwirkungen, v. a. Gynäkomastie, Impotenz und Zyklusstörungen, welche bei 10 – 20 % der Patienten auftreten [12]. Der selektive Mineralokortikoidantagonist Eplerenon weist eine gerin-

gere Rate an Nebenwirkungen auf, ist jedoch derzeit zur Therapie eines primären Hyperaldosteronismus in Deutschland nicht zugelassen [13].

### Phäochromozytom/Paragangliom

Als Ursache einer therapieresistenten Hypertonie zeigte sich in einer aktuelleren Studie bei 4 % der Patienten ein Phäochromozytom [14]. Bei dieser Erkrankung führt ein vom Nebennierenmark ausgehender Tumor (bzw. bei dem

intermittierende, krisenhafte hypertensive Episoden, die oft mit Palpitationen, Schwitzen, Blässe und Schwäche einhergehen (Tabelle 2) [15, 16]. Des Weiteren können paradoxe Blutdruckanstiege unter antihypertensiver Behandlung etwa mit einem Betablocker auf ein Phäochromozytom hinweisen.

Das Screening stützt sich auf die Messung der Katecholamine im 24-h-Sammelurin sowie der Plasma-Metanephrine, welche eine höhere Sensitivität und Spezifität besitzen (Tabelle 3). Zu beachten ist, dass trizyklische Antidepressiva, L-DOPA sowie hochdosierte Diuretika zu einem falsch-positiven Ergebnis führen können. Bei grenzwertigen Befunden kann ein Clonidin-Suppressionstest erfolgen: Bei Gesunden verringert sich durch den präsynaptischen Alpha-2-Agonisten die Noradrenalin-Freisetzung aus sympathischen Nervenendigungen, nicht jedoch beim Phäochromozytom (Abfall < 50 %).

Bei hormonanalytisch gesicherter Diagnose werden zur Lokalisation des Tumors CT/MRT sowie die Szintigraphie eingesetzt [17]. Da bis zu 25 % der Phäochromozytome auf einer hereditären Ursache beruhen, wird ein genetisches Screening i. d. R. empfohlen.

Die Therapie des Phäochromozytoms besteht in der operativen Entfernung des Tumors. Dies führt in 60 % zur Heilung und in 30 % zur Besserung der Hypertonie [15]. Präoperativ ist eine medikamentöse Alpha-Rezeptorenblockade erforderlich (Phenoxybenzamin zu Beginn zweimal 10 mg/Tag, dann Steigerung auf 140 – 200 mg/Tag). Als Nebenwirkungen können Hypotonie, Reflextachykardie und Schwellung der Nasenschleimhaut auftreten. Tachykardien kann man mit der Gabe eines Alpha-Blockers begegnen, keinesfalls jedoch ohne gleichzeitige Alpha-Blockade.

Etwa 15 % der Phäochromozytome sind maligne und metastasieren bevorzugt in Skelett und Leber. Aufgrund fehlender histologischer und biochemischer Kriterien sind Metastasen das einzige sichere Zeichen von Malignität. Neben der chirurgischen Resektion werden in diesen Fällen die <sup>131</sup>I-MIBG-Therapie, selten Radiatio und Chemotherapie, eingesetzt.

### Cushing-Syndrom

Der Hyperkortisolismus stellt eine seltene Ursache einer arteriellen Hypertonie dar. Daten für seine Prävalenz bei therapieresistenter Hypertonie liegen nicht vor, unter den von einem ekto-

**Es ist nicht sinnvoll, nur bei erniedrigten Serum-Kaliumwerten nach einem primären Hyperaldosteronismus zu fahnden. Meist verläuft die Erkrankung oligosymptomatisch mit normalen Kaliumwerten.**

etwa zehnmal selteneren Paragangliom ein Tumor des Grenzstrangs) zu einer autonomen Katecholaminbildung. Die ungezügeltere Katecholaminproduktion führt in fast allen Fällen zu einer arteriellen Hypertonie. Das Fehlen typischer paroxysmaler hypertensiver Episoden schließt ein Phäochromozytom allerdings nicht aus: Bei etwa 60 % der Patienten ist der Blutdruck dauerhaft erhöht [15]. Ein geringerer Anteil zeigt

**Prävalenz und Symptome von primärem Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom und Cushing-Syndrom**

	Primärer Hyperaldosteronismus	Phäochromozytom/ Paragangliom	Cushing-Syndrom
Vorkommen	• 1 000 pro 100 000 Personen (5 – 12 % aller Hypertoniker)	• 0,5 pro 100 000 Personen [23]	• 0,5 – 1 pro 100 000 Personen
Vorkommen bei therapieresistenter Hypertonie	• bis 30 % [4]	• 4 % [14]	• keine Daten • ektopes Cushing-S.: in 30 % therapieresistente Hypertonie [18]
Leitsymptome	• arterielle Hypertonie • 30 % Hypokaliämie	• 50 – 60 % dauerhafte Hypertonie • 40 – 50 % intermittierende Hypertonie	• > 80 % arterielle Hypertonie • 90 % stammbetonte Fettverteilung • 90 % Striae, Plethora, Hautinfekte und/oder Hautatrophie
Weitere Symptome	• Kopfschmerzen • Muskelschwäche • Tetanien • Parästhesien • Polyurie	• Kopfschmerzen • Palpitationen • Schwitzen, Fieber • Unruhe • Blässe • Tremor	• Hirsutismus • psych. Auffälligkeiten • Zyklusstörungen • Muskelschwäche • Osteoporose • Hyperglykämie

Tabelle 2



**Haben Sie eine unserer letzten Sonderveröffentlichungen verpasst?**

Dann bestellen Sie sie einfach nach!

Als Leser von *Der Allgemeinarzt* können Sie nun kostenlos folgende Sonderpublikationen anfordern:



Wirkstoff Bibliothek 8: Inhalatives Humaninsulin



Wirkstoff Bibliothek 9: Pioglitazon



Sonderheft Blutzucker messen mit der Arzthelferin

Einfach Titel ankreuzen und samt eines adressierten und mit 145 Cent frankierten Rückumschlags (Größe B4) an nachstehende Adresse senden:

**Verlag Kirchheim + Co GmbH**  
**Stichwort: Bestellservice**  
**Kaiserstraße 41**  
**55116 Mainz**



**Screening, Diagnosesicherung und Differenzialdiagnostik bei adrener Hypertonie**

Primärer Hyperaldosteronismus	Phäochromozytom/Paragangliom	Cushing-Syndrom
<b>Screening</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aldosteron/Renin-Quotient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metanephrine im Plasma</li> <li>• Katecholamine im 24 h-Urin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason-Hemmtest</li> <li>• Speichelkortisol-Tagesprofil</li> <li>• Kortisol im 24 h-Urin</li> </ul>
<b>Diagnosesicherung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kochsalzbelastungstest (Fludrokortison-Test)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ggf. Clonidin-Test</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ggf. Testwiederholung</li> </ul>
<b>Differenzialdiagnostik</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT/MRT</li> <li>• Nebennierenkatheter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT/MRT</li> <li>• Szintigraphie (<sup>123</sup>J MIBG)</li> <li>• ggf. genetische Diagnostik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACTH-Messung</li> <li>• ggf. CRH-Test, ggf. hochdosierter Dexamethason-Hemmtest</li> <li>• ggf. Sinus-petrosus-Katheter</li> <li>• Bildgebung entsprechend Hormon-Diagnostik</li> </ul>

Tabelle 3

Cushing-Syndrom betroffenen Patienten entwickeln 30 % eine therapieresistente Hypertonie [18]. Zu den häufigsten klinischen Symptomen neben der Hypertonie zählen Stammfettsucht, Hautveränderungen, rundes Gesicht, Muskelschwäche, diabetische Stoffwechsellage, Hirsutismus, Zyklusstörungen und psychische Auffälligkeiten (Tabelle 2) [19].

Bei entsprechendem Verdacht kommen drei Methoden zum Einsatz (20, 21): Im niedrigdosierten *Dexamethason-Hemmtest* zeigt sich nach exogener Glukokortikoidgabe eine fehlende Kortisol-Suppression. Bei der *Kortisol-Tagesrhythmik* finden sich erhöhte Werte ohne das typische nächtliche Absinken. Im *24-Stunden-Sammelurin* zeigt sich ein erhöhtes freies Kortisol. Um die Ursache des Hyperkortisolismus zu ermitteln, kommen Messung von ACTH und weitergehende Funktionstests (CRH-Test, hochdosierter Dexamethason-Hemmtest, ggf. Sinus-petrosus-Katheter) zum Einsatz. Je nach Ergebnis erfolgt die Wahl der adäquaten Bildgebung,

d. h. MRT der Hypophyse, CT/MRT der Nebennieren oder bei Verdacht auf ein ektopes Cushing-Syndrom die weitere Schnittbildgebung und ggf. ergänzende szintigraphische Verfahren.

Die Therapie ist primär chirurgisch. Eine medikamentöse adrenostatische Behandlung und Radiatio bleiben inoperablen Fällen vorbehalten. Bei zentralem Cushing-Syndrom erfolgt die transsphe-noidale Adenomentfernung, wodurch in 70 – 80 % der Fälle eine Heilung erreicht wird [22]. Beim adrenalen Cushing-Syndrom wird der Nebennierentumor i. d. R. laparoskopisch reseziert. ■

Literatur unter [www.allgemeinarzt-online.de](http://www.allgemeinarzt-online.de)



Dr. med. Caroline Schirpenbach (Foto)  
 Prof. Dr. med. Felix Beuschlein, Prof. Dr. med. Martin Reincke  
 Medizinische Klinik Innenstadt, Klinikum der Universität München  
 80336 München