

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Endokrine Hypertonie // Endocrine Hypertension

Pilz S, Theiler-Schwetz V

Pandis M, Trummer C

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2019; 23

(1), 25-34

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

kleiner
leichter
leiser*

**BOSCH
+SOHN**

boso



Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät

Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientennummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Endokrine Hypertonie

S. Pilz, V. Theiler-Schwetz, M. Pandis, C. Trummer

Kurzfassung: Die endokrine Hypertonie ist die häufigste sekundäre Hypertonieform und betrifft ca. 5 bis 15 % aller hypertensiven Patienten. Eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie von sekundären Hypertonieformen kann zu einer partiellen oder vollständigen Heilung der arteriellen Hypertonie führen und bewirkt folglich auch eine signifikante Reduktion von Morbidität und Mortalität.

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist bei weitem die häufigste endokrine Hypertonieform mit einer Prävalenz von ca. 5 bis 10 % bei arteriellem Hypertonus. Eine Abklärung auf eine sekundäre endokrine Hypertonie sollte grundsätzlich nur bei begründetem klinischen Verdacht erfolgen, wobei beim PHA ein sehr weitreichendes Screening bei ca. jedem 2. Hypertoniepatienten (v.a. bei resistentem Hypertonus) erfolgen sollte. Auch beim Phäochromozytom/Paragangliom sollte die Schwelle zur Abklärung sehr niedrig angesetzt werden.

Obwohl sekundäre Hypertonieformen sehr häufig sind, werden viele Patienten nicht oder

zu spät diagnostiziert und therapiert, wobei diesbezüglich geschätzt wird, dass über 90 % der PHA-Fälle unerkannt bleiben. Es sind daher unbedingt Maßnahmen erforderlich, um diese diagnostische und therapeutische Lücke zu schließen, sodass das Outcome von Patienten mit arterieller Hypertonie verbessert werden kann.

Schlüsselwörter: sekundäre Hypertonie, primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Diagnostik, Therapie

Abstract: Endocrine Hypertension. Endocrine hypertension is the most frequent cause of secondary hypertension affecting approximately 5 to 15% of hypertensive patients. Early diagnosis and therapy of endocrine forms of hypertension can partially or totally cure arterial hypertension thus translating into significantly reduced morbidity and mortality.

Primary aldosteronism (PA) is by far the most common endocrine form of hypertension with

a prevalence of about 5 to 10% in hypertensive patients. In general, diagnostics for endocrine hypertension should only be performed in case of a high clinical suspicion, but for PA a wide screening in about every second hypertensive patient (in particular in resistant hypertension) is recommended. The barrier to diagnostic procedures for pheochromocytoma/paraganglioma should also be low.

Although endocrine forms of hypertension are very common, many affected patients are not or too late diagnosed and treated, and it is estimated that over 90% of PA cases remain unrecognized. Therefore, actions are required to close this diagnostic and treatment gap in order to improve the outcome of patients with arterial hypertension. **J Hyperton 2019; 23 (1): 25–34.**

Keywords: secondary hypertension, primary hyperaldosteronism, pheochromocytoma, diagnostics, therapy

■ Einleitung

Eine sekundäre Hypertonie ist eine spezifische, kausal therapierbare Hypertonieform [1–5]. Die endokrine Hypertonie ist hierbei die häufigste sekundäre Hypertonieform mit einer Prävalenz von ca. 5 bis 15 % bei Patienten mit arteriellem Hypertonus [1–5]. Eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie von sekundären Hypertonieformen kann zu einer partiellen oder vollständigen Heilung der arteriellen Hypertonie führen und bewirkt folglich auch eine signifikante Reduktion von Morbidität und Mortalität [1–5].

Bei den verschiedenen endokrinen Hypertonieformen ist der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) mit Abstand am häufigsten mit einer Prävalenz von ca. 5 bis 10 % [1–9]. Eine Übersicht über die endokrinen Hypertonieformen findet sich in Tabelle 1. Neben dem PHA hat hier auch das Phäochromozytom/Paragangliom als Leitsymptom eine arterielle Hypertonie [10, 11]. Bei den meisten anderen endokrinen Hypertonieformen ist, abgesehen von seltenen genetischen Formen, die arterielle Hypertonie nur fakultativ bzw. als Begleitsymptom einer ansonsten anderweitig klinisch apparenten Erkrankung (wie z. B. Cushing-Syndrom) vorhanden [3–5].

Ein generelles Screening auf endokrine Hypertonieformen bei allen Patienten mit arterieller Hypertonie wird nicht empfohlen, sondern es sollte je nach Anamnese, Klinik bzw. Laborbefunden eine gezielte Diagnostik erfolgen [1–9]. Bevor die spezifischen endokrinen Hypertonieformen in diesem Artikel

Tabelle 1: Endokrine Hypertonieformen (adaptiert nach [5])

Adrenal bedingte Ursachen

1. Primärer Hyperaldosteronismus
2. Phäochromozytom/Paragangliom
3. Cushing-Syndrom
4. Hyperdeoxykortikosteronismus
 - a) Adrenogenitales Syndrom (AGS) mit 11 β -Hydroxylase- oder 17-Hydroxylase-Mangel
 - b) Deoxykortikosteron (DOC) produzierender Tumor
 - c) Glukokortikoid-Resistenz

Apparenter Mineralokortikoid-Exzess/11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel

1. Genetisch bedingt: Syndrom des apparenten Mineralokortikoid-exzesses
2. Erworben: Lakritze, Cushing-Syndrom (v.a. ektopes Cushing-Syndrom)

Liddle-Syndrom und Gordon-Syndrom

Primärer Hyperparathyreoidismus

Hypophysär bedingte Ursachen

1. Akromegalie
2. Morbus Cushing

Sekundärer Hyperaldosteronismus: renovaskuläre Hypertonie, Renin-produzierender Tumor

Schilddrüsenfunktionsstörungen

1. Hypothyreose
2. Hyperthyreose

ausgeführt werden, sei auf spezielle Charakteristika verwiesen, die generell verdächtig auf eine sekundäre Hypertonieform sind (siehe Tabelle 2) [1].

■ Primärer Hyperaldosteronismus (PHA)

Der PHA (klassischerweise auch bekannt als Conn-Syndrom) ist definiert als „eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen die Aldosteron-Sekretion unangemessen zu hoch in Bezug auf

Eingelangt am: 27.02.2019, angenommen nach Review am: 03.06.2019
Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Assoz. Prof. PD Dr. Stefan Pilz, PhD, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, E-mail: stefan.pilz@chello.at

Tabelle 2: Patientencharakteristika mit Verdacht auf sekundäre Hypertonie (adaptiert nach [1])

Junger Patient (< 40 Jahre) mit Grad-2-Hypertonie oder Auftreten eines arteriellen Hypertonus in der Kindheit

Akute Verschlechterung einer Hypertonie bei Patienten mit vormalig dokumentierter chronisch stabiler Normotension

Resistenter arterieller Hypertonus

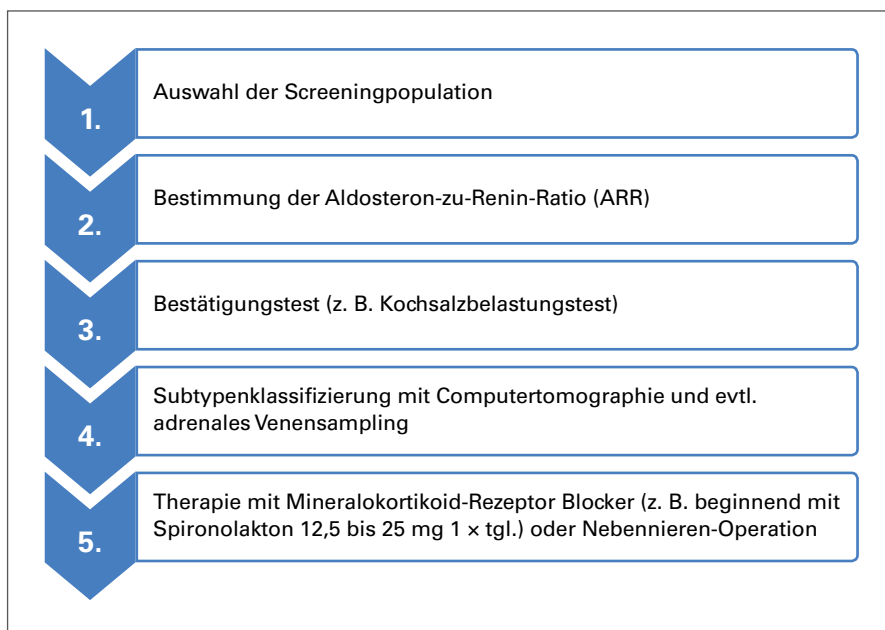
Schwere (Grad 3) Hypertonie oder hypertensiver Notfall

Ausgeprägter Hypertonie-bedingter Organschaden

Klinische oder biochemische Hinweise auf endokrine Hypertonie oder chronische Nierenerkrankung

Klinische Hinweise auf ein obstruktives Schlafapnoesyndrom

Symptome mit Verdacht auf Phäochromozytom oder Familienanamnese eines Phäochromozytoms

**Abbildung 1:** 5 Schritte bei Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus

den Salz- (Natrium-) Status, relativ autonom von wichtigen Regulatoren der Aldosteron-Sekretion (Angiotensin II und Kalium) und nicht suppressierbar durch Salzbelastung ist“ [6, 7]. Als häufigste endokrine Hypertonieform findet man diese Erkrankung bei ca. 5–10 % (in manchen Literaturstellen auch bis 20 %) aller Patienten mit arterieller Hypertonie, wobei die Prävalenz mit steigenden Blutdruckwerten zunimmt [6–9]. Diagnostik und Therapie des PHA kann man grob vereinfacht in 5 Schritten zusammenfassen (Abbildung 1).

Die mit Nachdruck zu betonende klinische Bedeutung des PHA liegt darin begründet, dass Patienten mit PHA im Vergleich zu primärer/essentieller arterieller Hypertonie, selbst bei gleichen Blutdruckwerten, ein massiv erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben [9, 12, 13]. Dies wird u.a. durch verschiedene blutdruckunabhängige, z. B. pro-inflammatorische und pro-thrombotische Effekte von Aldosteron bewirkt, da der Mineralokortikoid-Rezeptor (MR) auch in verschiedensten Organen exprimiert wird [13]. Klassischerweise bewirkt Aldosteron jedoch eine verminderte renale Natriumausscheidung und erhöhte Kaliumausscheidung, weswegen Patienten

Tabelle 3: Indikationen zur Abklärung auf einen primären Hyperaldosteronismus

Blutdruck über 150/100 mm Hg bei drei Messungen an unterschiedlichen Tagen

Resistenter arterieller Hypertonus mit Blutdruck über 140/90 mm Hg trotz Therapie mit 3 antihypertensiven Medikamenten (inklusive eines Diuretikums)

Kontrollierter arterieller Hypertonus (Blutdruck < 140/90 mm Hg) mit jedoch vier oder mehr antihypertensiven Medikamenten

Arterieller Hypertonus mit spontaner oder Diuretika-induzierter Hypokaliämie

Arterieller Hypertonus bei Nebennieren-Inzidentalom

Arterieller Hypertonus bei Schlafapnoe-Syndrom

Arterieller Hypertonus und Familienanamnese eines in jungen Jahren (< 40 Jahre) aufgetretenen arteriellen Hypertonus oder zerebrovaskulären Ereignisses

Alle hypertensiven erstgradig Verwandten eines Angehörigen mit primärem Hyperaldosteronismus

mit PHA häufig, jedoch keinesfalls obligat, eine Hypokaliämie aufweisen. Die bei einem PHA erhöhte Natriumretention führt zu erhöhter Vasopressin-Freisetzung mit konsekutiv erhöhter Wasserrückresorption in der Niere und erhöhtem Durst, wodurch sich in der Regel keine Hyponatriämie entwickelt, aber der Blutdruck ansteigt [13]. Diese Volumsexpansion führt auch zur vermehrten Freisetzung von atrialen natriuretischen Peptiden (ANP) sowie zu einer Suppression von Adrenalin und zu einer glomerulären Hyperfiltration [13]. Da es beim PHA durch diverse Aldosteron-Effekte (u.a. Natriumretention, RR-Anstieg etc.) zu einer Supprimierung des Renins kommt, resultiert eine Erhöhung des Aldosteron-zu-Renin-Quotienten (= Aldosteron-zu-Renin-Ratio [ARR]), der somit auch als Screeningtest für diese Erkrankung empfohlen wird [6, 7].

Gemäss aktuellen Richtlinien wird bei den in Tabelle 3 aufgelisteten Konstellationen ein Screening auf einen PHA mittels Bestimmung der ARR empfohlen, da bei diesen Patienten (v.a. auch in der Kombination Hypokaliämie und resistenter arterieller Hypertonie) die Vortestwahrscheinlichkeit für einen PHA deutlich erhöht ist [6, 7]. Eine Umsetzung dieser Empfehlungen bedeutet, dass in etwa bei jedem zweiten Patienten mit arterieller Hypertonie eine ARR-Bestimmung durchgeführt werden sollte. Dieses Screening wird jedoch in der klinischen Routine kaum umgesetzt, weswegen vermutlich über 90 % der Patienten mit PHA derzeit nicht diagnostiziert und somit auch weitgehend untherapiert sind [14–16].

Es gibt jedoch zahlreiche Faktoren, die neben der Labormethodik einen Einfluss auf die ARR haben, wobei in der klinischen Routine zu berücksichtigende Einflussgrößen auf die ARR gemäss den Richtlinien der Endocrine Society in Tabelle 4 aufgelistet sind. Die prominenteste Empfehlung ist, dass MR-Blocker (z. B. Spironolaktone) für zumindest 4 Wochen vor Bestimmung der ARR abgesetzt werden sollten, wohingegen die Richtlinien explizit erwähnen, „dass in vielen Fällen die ARR trotz fortgeführter Medikamenteneinnahme (z. B. ACE-Hemmer oder Betablocker) oder anderer suboptimaler Bedingungen der Testung ausreichend interpretiert werden

Tabelle 4: Auswahl wichtiger Faktoren* für die Bestimmung und Interpretation der Aldosteron-zu-Renin-Ratio (ARR) (adaptiert nach [6])

Hypokaliämie ausgleichen (Cave: Hypokaliämie supprimiert Aldosteron; falsch negative ARR bei schwerer Hypokaliämie möglich).

Normale Kochsalzzufuhr

Folgende Medikamente sollten zumindest 4 Wochen vor der ARR-Testung abgesetzt werden: Spironolaktone, Eplerenon, Amilorid, Triamteren (ggf. passager ersetzen durch z. B. Doxazosin oder Verapamil).

Die Blutabnahme sollte am Vormittag nach 5–15 Minuten im Sitzen erfolgen, nachdem der Patient schon zumindest 2 Stunden wach (aus dem Bett) ist (Cave: beim Hinlegen reduziert sich die ARR).

Verarbeitung der Proben bis zur Zentrifugierung bei Raumtemperatur (nicht im Eis); danach ggf. schnell einfrieren.

Bzgl. Interpretation der ARR sind folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- Junge Frauen haben relativ häufig falsch erhöhte ARR-Werte wegen einerseits oralen Kontrazeptiva (diese reduzieren Renin) und wegen der antimineralokortikoiden Wirkung des Progesterons (Cave: 2. Zyklushälfte häufig erhöhte ARR).
- Ältere Menschen und Patienten mit Niereninsuffizienz haben häufig höhere ARR.
- Diuretika, ACE-Hemmer und AT2-Blocker reduzieren die ARR (durch Reninanstieg) und Betablocker erhöhen die ARR (durch Reninabfall).

*Es handelt sich um eine Auswahl verschiedener Faktoren für die Bestimmung und Interpretation der ARR, die bei weitem nicht vollständig ist.

kann“ [6, 7]. Bei grenzwertigen Ergebnissen ist jedoch eine Wiederholung der Untersuchung nach Optimierung der Einflussfaktoren in Betracht zu ziehen.

In der Laboranalytik kann bei der Reninbestimmung entweder die Konzentration des Renins oder aber, was seltener anzutreffen und aufwendiger ist, die enzymatische Aktivität von Renin gemessen werden, welches als Protease das Angiotensinogen in das Angiotensin I umsetzt. Die Herausforderung bei der Interpretation der ARR liegt darin, dass es gemäß Richtlinien der Endocrine Society unterschiedliche Cut-off-Werte für eine positive/pathologische ARR gibt, welche in Tabelle 5 aufgelistet sind [6, 7, 17]. Zusätzlich zur erhöhten ARR wird für einen positiven Screeningtest eines PHA teilweise auch gefordert, dass das Aldosteron im Plasma einen bestimmten Grenzwert überschreitet, wobei diesbezüglich in der Literatur Werte von 6–15 ng/dL angegeben werden [6]. Jedes Zentrum ist somit gefordert, einen lokalen Cut-off-Wert in Hinblick auf die jeweilige Laboranalytik zu etablieren.

Wenn man schliesslich eine eindeutig pathologisch erhöhte ARR festgestellt hat, ist dies alleine in den meisten Fällen noch nicht diagnostisch für einen PHA, da es sich nur um einen Screeningtest handelt, der einen sogenannten Bestätigungstest erfordert. In den Richtlinien wird jedoch festgehalten, dass man bei einer eindeutigen Laborkonstellation, d. h. bei spontaner Hypokaliämie mit Plasma-Aldosteron > 20 ng/dL und supprimiertem Renin (unter dem Detektionslimit des Assays) ohne Bestätigungstest bereits die Diagnose PHA stellen kann [6, 7]. Bei pathologisch erhöhter ARR sollte ansonsten einer der in Tabelle 6 angeführten Bestätigungstests durchgeführt werden, wobei dies sowie auch die weitere Abklärung an einem Zentrum mit entsprechender Expertise durchgeführt werden sollte.

Bei positivem Bestätigungstest und somit biochemisch verifiziertem PHA wird gemäß Richtlinien zur Subtypenklassifizierung (siehe Tabelle 7 bzw. Subtypen des PHA), vor allem zur Differenzierung des Aldosteron-produzierenden Adenoms von der bilateralen adrenalen Hyperplasie sowie zur Diagnostik eines extrem seltenen Aldosteron sezernierenden Karzinoms, eine radiologische Bildgebung (in erster Linie Nativ-CT) empfohlen, ggf. mit anschließendem adrenalen Venensampling [6, 7]. Bezüglich der Subtypenklassifizierung zeigte eine rezente randomisierte Studie jedoch keinen relevanten Unterschied im Outcome bei PHA-Patienten, die entweder gemäß dem Ergebnis des adrenalen Venensamplings oder gemäß CT-Befund (OP-Indikation bei einseitiger adrener Raumforderung von ≥ 7 mm) therapiert wurden [18]. Dies stellt die Empfehlung der Endocrine Society in Frage, welche bis auf junge Patienten (Alter < 35 Jahre) mit einseitiger Nebennierenraumforderung, Hypokaliämie und ausgeprägtem Aldosteronexzess, zur Subtypenklassifizierung ansonsten ein adrenales Nebennierenvenensampling empfiehlt [6, 7].

In der **Therapie des PHA** wird bei Patienten mit beidseitiger adrener Erkrankung eine MR-Blocker-Therapie empfohlen. Dies wird auch bei Patienten mit PHA empfohlen, die unwillig oder untauglich für eine Operation sind bzw. auch bei Patienten mit erhöhter ARR, die eine weitere Abklärung/Untersuchung ablehnen. Als MR-Blocker wird primär Spironolaktone in einer Startdosis von 12,5 bis 25 mg einmal täglich empfohlen. Je nach klinischem Ansprechen kann diese Dosis schrittweise auf bis zu maximal 100 mg pro Tag angehoben werden. Durch agonistische Wirkungen am Progesteron-Rezeptor und antagonistische Wirkung am Androgen-Rezeptor kann Spironolaktone zu diversen Nebenwirkungen führen, wie z. B. Gynäkomastie,

Tabelle 5: Aldosteron-zu-Renin-Ratio- (ARR-) Cut-off-Werte gemäß der Richtlinie der Endocrine Society (nach [1])

	Renin-Konzentration (mU/L)	Renin-Konzentration (ng/L)	Reninaktivität (ng/ml/h)	Reninaktivität (pmol/L/min)
Aldosteron (ng/dL)	2,4*	3,8	20	1,6
	3,7	5,7	30	2,5
	4,9	7,7	40	3,1
Aldosteron (pmol/L)	91	144	750	60
	122	192	1000	80

Die Cut-off-Werte sind u. a. von der verwendeten Labormethode abhängig.

*Cut-off-Wert der Medizinischen Universität Graz (für den IDS-Assay, welcher auch am Universitätsklinikum Innsbruck und Linz sowie im LKH Steyr in Verwendung ist; teils auch niedrigerer Cut-off d. h. 1,12 ng/dL/mU/L für diesen Assay in Verwendung) [6, 17]

Tabelle 6: Bestätigungstests für den primären Hyperaldosteronismus gemäss Endocrine Society Guideline (nach [6])**1) Intravenöser Kochsalzbelastungstest**

Durchführung: Infusion 2 Liter physiologischer Kochsalzlösung über 4 Stunden; Beginn sollte zwischen 8:00 und 9:30 Uhr vormittags sein und der Patient sollte vor der Infusion schon 1 Stunde liegen und dann während der Infusion liegen bleiben.

Blutabnahme mit Bestimmung von Aldosteron, Renin, Kalium und Kortisol vor dem Beginn und nach dem Ende der Infusion.

Interpretation des Aldosterons am Testende: > 10 ng/dL = positiv; < 5 ng/dL = negativ; 5–10 ng/dL = Graubereich; ≥ 6,8 ng/dL bester Cut-off

Cave: Hohes Kortisol am Testende könnte Stressbelastung anzeigen, mit evtl. falsch hohem Aldosteron; schwere Hypokaliämie sollte vermieden werden, da dies zu falsch niedrigem Plasma-Aldosteronwerten führen kann.

2) Fludrokortison-Suppressionstest

Durchführung: Die Patienten erhalten 0,1 mg Fludrokortison (Astonin H®) alle 6 Stunden über 4 Tage gemeinsam mit KCl-Supplementen, um einen Serumkaliumwert um 4 mmol/L zu erreichen/halten (4 mal tgl. Kalium messen) und NaCl-Supplemente (30 mmol dreimal täglich zu den Mahlzeiten), um eine Harnnatriumausscheidung von zumindest 3 mmol/kg Körpergewicht zu erreichen.

Bestimmung von Aldosteron und Reninaktivität am Tag 4 um 10:00 Uhr in sitzender Position (plus Kortisol um 7:00 und 10:00 Uhr).

Interpretation: Positiver Test bei Aldosteron am Tag 4 um 10:00 Uhr > 6 ng/dL, vorausgesetzt dass Reninaktivität < 1 ng/ml/h ist und dass das Kortisol um 10:00 niedriger als um 7:00 ist (um einen ACTH-Effekt auszuschließen).

3) Oraler Kochsalzbelastungstest

Durchführung: Die Patienten sollen ihre orale Kochsalzaufnahme auf über 200 mmol (ca. 6 g) pro Tag für 3 Tage erhöhen und das ganze durch Bestimmung der 24h-Harnnatriumausscheidung verifizieren.

Bestimmung des Harnaldosterons im 24h-Sammelharn (vom Morgen des Tag 3 bis zum Morgen des Tag 4).

Interpretation des Harnaldosterons: < 10 µg/24h = negativ; > 12–14 µg/24h = positiv

4) Captopril-Test

Durchführung: Nach 1 Stunde Sitzen oder Stehen erhalten die Patienten Captopril 25–50 mg oral.

Bestimmung der Reninaktivität, Androsteron und Kortisol zum Zeitpunkt 0 sowie 1 und 2 Stunden nach Captoprileinnahe, wobei die Patienten nach Captoprileinnahe bis zum Testende sitzen sollen.

Interpretation: Aldosteron soll physiologischerweise um > 30 % supprimiert werden; bei primärem Hyperaldosteronismus bleibt Aldosteron hoch und die Reninaktivität bleibt supprimiert.

Tabelle 7: Subtypen des primären Hyperaldosteronismus (adaptiert nach [8])

	Prävalenz (%)
Aldosteron-produzierendes Adenom (APA)	30
Bilaterale (idiopathische) adrenale Hyperplasie (BAH)	60
Primäre (unilaterale) adrenale Hyperplasie	2
Aldosteron-produzierendes Nebennierenkarzinom	< 1
Familiärer Hyperaldosteronismus (FH)	
– Glukokortikoid supprimierbarer Hyperaldosteronismus (FH Typ 1)	< 1
– FH Typ 2 (BAH oder APA)	< 6
– FH Typ 3 (KCNJ5-Mutation)	< 1
– FH Typ 4 (CACNA1H-Mutation)	< 0,1
Ektope Aldosteron-produzierende Adenome oder Karzinome	< 0,1

reduzierte Libido oder Zyklusunregelmäßigkeiten (Cave: Spironolakton ist in der Schwangerschaft kontraindiziert), wobei die Nebenwirkungen dosisabhängig sind. Da natürlich auch Hyperkaliämien und ein akutes Nierenversagen als Nebenwirkungen bei MR-Blocker-Therapie auftreten können, sollten regelmäßig Kontrollen der Elektrolyte und des Kreatinins, z. B. innerhalb 1 Woche (bzw. besser noch innerhalb von 3 Tagen) und 4 Wochen nach Therapieeinleitung erfolgen.

Eine Alternative zu Spironolakton ist Eplerenon, welches ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hat und v.a. beim Auftreten einer Gynäkomastie unter Spironolakton mit einer Startdosis von 25 mg 1-0-1 tgl. verschrieben werden kann. Evtl. kann auch, v.a. bei Nebenwirkungen auf MR-Blocker, eine Therapie mit Amilorid verabreicht werden, welches den epithelialen Natriumkanal (ENaC) inhibiert, der auch das hauptsächliche Wirkungsziel der MR-Blocker darstellt. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die PATHWAY-2 Studie gezeigt hat, dass bei resistenter arterieller Hypertonie die blutdrucksenkende

Wirkung von Spironolakton auch bei Patienten ohne PHA mit der ARR direkt korrelierte und Spironolakton sowie Amilorid anderen antihypertensiven Medikamenten überlegen war [19]. Bezüglich der medikamentösen Therapie des PHA gibt es zudem Hinweise, dass die Aufhebung einer Reninsuppression unter der Therapie mit MR-Blockern indikativ für ein gutes Therapieansprechen ist [20].

Bei einseitigem PHA (meistens Aldosteron produzierendes Adenom, selten auch einseitige adrenale Hyperplasie) wird eine unilaterale Adrenalektomie empfohlen, da man dadurch eine lebenslange medikamentöse Therapie evtl. vermeiden kann, die vermutlich auch in Bezug auf harte klinische Endpunkte unterlegen ist. Präoperativ wird eine MR-Blocker-Behandlung empfohlen, um einerseits eine gute Blutdruckeinstellung und einen Kaliumausgleich zu erreichen und um andererseits einen postoperativen Hypoaldosteronismus (durch präoperative Stimulierung der kontralateralen Nebenniere im Rahmen einer MR-Blocker-Therapie) zu vermeiden. MR-Blocker sind (genauso wie Kalium-Supplemente) postoperativ sofort abzusetzen. Postoperativ sollten regelmäßig Elektrolyt- (Kalium-) Bestimmungen erfolgen, wobei manche Zentren in den ersten Tagen (bis Tag 4 bzw. bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus) tägliche Kontrollen empfehlen und auch der Blutdruck postoperativ engmaschig kontrolliert werden sollte. Zudem sollte postoperativ auf eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution geachtet werden. Hinsichtlich der Nachsorge nach der Adrenalektomie bei PHA hat man sich im Rahmen der sogenannten PASO- (Primary Aldosteronism Surgical Outcome) Studie auf definierte Kriterien für einen biochemischen und klinischen Therapieerfolg festgelegt [21]. Die Erhebung dieses Therapieansprechens sollte 3 Monate und 6–12 Monate nach der Operation erfolgen, danach jährliche Kontrollen. In der PASO-Studie mit 705 Patienten mit unilateralem PHA hatten nach der Adrenalektomie 37 % einen kompletten klinischen Therapieerfolg (= normotensiv ohne antihypertensive Medikamente) und 94 % einen kompletten biochemischen Therapie-

erfolg [20]. Vor allem Frauen und jüngere Patienten hatten eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für einen kompletten klinischen Therapieerfolg.

Die Herausforderung der Zukunft besteht darin, die hohe Zahl an undiagnostizierten und somit in der Regel untherapierten Patienten mit PHA zu reduzieren, ohne dabei in eine allzu unkritische, kostenintensive und organisatorisch nicht zu bewältigende Massendiagnostik einzutreten. Vorrangig sollten Patienten mit ausgeprägtem Aldosteron-Exzess erkannt werden, da sie vermutlich am meisten von einer spezifischen Therapie profitieren. Herausfordernd ist es dabei, ein konkretes Zentrum/Klinik/Praxis-spezifisches Vorgehen bei der diagnostischen Abklärung zu implementieren, welches auf die lokalen Gegebenheiten im Hinblick auf z. B. Labormethodik, Expertise etc. abgestimmt ist (siehe Youtube Video zum PHA [22]). Man sollte dabei aus praktischen Gründen bedenken, dass eine MR-Blockertherapie v.a. beim resistenten arteriellen Hypertonus unabhängig vom Vorliegen eines PHA sehr effektiv ist (*Cave*: immer die potenziellen Nebenwirkungen und Kontraindikationen der MR-Blocker beachten) [1, 19].

■ Phäochromozytom, Paragangliom

Phäochromozytome sind Tumore von chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, während Paragangliome von extra-adrenalen chromaffinen Zellen abstammen. Im Gegensatz zum PHA ist das Phäochromozytom/Paragangliom (*Anmerkung*: Im Weiteren wird zur Vereinfachung statt Phäochromozytom/Paragangliom nur der Begriff Phäochromozytom verwendet) eine sehr seltene Erkrankung mit einer Prävalenz bei ambulanten Patienten mit arterieller Hypertonie von ca. 0,2–0,6 % [10]. Die klinische Symptomatik kann sehr heterogen sein, wobei die klassische klinische Trias aus Kopfschmerzen, Schwitzen und Palpitation nur bei ca. 10 % der Patienten zu beobachten ist. Phäochromozytom-Patienten sind nicht immer hypertensiv, sondern können teils auch durch orthostatische Hypotonie symptomatisch sein (Tabelle 8) [10, 11].

Die klinische Bedeutung von Phäochromozytomen liegt v.a. darin dass sie häufig zu Lebzeiten nicht diagnostiziert werden und dass sie – gemäß historischen Studien – unbehandelt in der Regel tödlich verlaufen. Eine Abklärung auf Phäochromozytom wird bei jedem Patienten mit entsprechender/verdächtiger Klinik, v.a. bei paroxysmal auftretenden Symptomen empfohlen, bei jedem Nebenniereninzidentalom, bei hereditärer Prädisposition für ein Phäochromozytom (z. B. von-Hippel-Lindau-Syndrom), sowie bei medikamentös induzierten Blutdruckentgleisungen bei z. B. Narkose [10, 11]. Die Schwelle zur diagnostischen Abklärung auf ein Phäochromozytom sollte, v.a. aufgrund des fatalen unbehandelten Verlaufes der Erkrankung, niedrig sein [10, 23].

Bezüglich der Phäochromozytomabklärung können entweder die fraktionierten Metanephriene (d. h. getrennte Bestimmung von Metanephrin und Normetanephrin) im Plasma oder im 24h-Sammelharn verwendet werden [10]. Die Bestimmung im Plasma oder im Harn wird als gleichwertig angesehen, wobei vielerorts die meistens praktisch leichter durchführbare Bestimmung im Plasma präferiert wird. Zum besseren Verständnis der Diagnostik sei erklärt, dass Metanephriene und

Tabelle 8: Klinik bei Phäochromozytom

Arterielle Hypertonie	80 bis 90 %
– davon permanent	50 bis 60 %
– davon intermittierend (paroxysmal)	30 %
Kopfschmerzen	60 bis 90 %
Schwitzen	55 bis 75 %
Palpitationen	50 bis 70 %
Blässe	40 bis 45 %
Hyperglykämie	40 %
Müdigkeit	25 bis 40 %
Übelkeit	20 bis 40 %
Gewichtsverlust	20 bis 40 %
Angst, Panik	20 bis 40 %
Orthostatische Hypotonie	10 bis 50 %
Flush	10 bis 20 %

Normetanephriene Stoffwechselmetaboliten von Adrenalin und Noradrenalin sind, welche grundsätzlich kontinuierlich (und nicht abhängig von der teils episodischen exozytotischen Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin) von den Tumoren durch das dort membrangebundene Enzym Catecholamine-O-Methyltransferase (COMT) gebildet werden [10]. Etwa die Hälfte aller Phäochromozytome produzieren einen Mix aus Noradrenalin und Adrenalin, während die andere Hälfte fast ausschliesslich Noradrenalin oder Noradrenalin und Dopamin produzieren (*Anmerkung*: Paragangliome produzieren fast ausschliesslich Noradrenalin oder Noradrenalin und Dopamin; in extrem seltenen Fällen nur Dopamin, welches gemeinsam mit seinem Metaboliten Methoxytyramin gemessen werden kann) [10].

Für die Bestimmung der Plasma-Metanephriene und/oder -Normetanephriene wäre es optimal, wenn die Blutabnahme nach zumindest 30-minütigem Liegen erfolgt. Da dies organisatorisch oft nur schwer möglich ist, kann aus pragmatischer Sicht auch eine initiale Bestimmung der Plasma-Metanephriene/Normetanephriene im Sitzen erfolgen. Da im Sitzen die Metanephrin/Normetanephrin-Werte im Plasma grundsätzlich höher sind als im Liegen, kann bei „negativen“ Metanephrienen/Normetanephrienen im Sitzen ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden. Andererseits sollte bei erhöhten Plasma-Metanephrienen/Normetanephrienen im Sitzen eine Testwiederholung nach zumindest 30 Minuten im Liegen erfolgen, um falsch positive Ergebnisse zu minimieren. Falsch positive Testergebnisse mit erhöhten Metanephrienen/Normetanephrienen können auch durch Stress (z. B. im Rahmen einer akuten Erkrankung) sowie durch Medikamente bedingt sein (z. B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren [SSRI], selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren [SNRI], Monoaminoxidase-Inhibitoren etc.; *Anmerkung*: bei positivem Screeningtest immer auch Medikamentenliste zwecks Einfluss auf Laboranalytik überprüfen) [10, 24]. Nikotinkonsum und Kaffee können evtl. auch zu falsch positiven Ergebnissen führen und sollten vor der Blutabnahme pausiert werden [24]. Die fraktionierten Metanephriene sind hierbei sehr sensitiv (d. h. ein negatives Testergebnis bedeutet mit hoher Sicherheit einen Ausschluss der Erkrankung), aber leider nicht sehr spezifisch mit häufig falsch positiven (leicht) erhöhten Werten. Diebezüglich sollte so vorgegangen werden, dass bei einem positiven Test, bei dem Plasma-Metanephrin und/

oder -Normetanephrin erhöht, aber weniger als 3-fach über dem oberen Grenzbereich liegen, eine Testwiederholung unter optimalen Bedingungen erfolgen sollte (z. B. im Liegen und ohne vorangehendem Rauchen; evtl. optimierte Medikation). Sind dann die Metanephrene und Normetanephrene im Normbereich, kann ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden.

Bei noch immer (leicht) erhöhten Plasma-Metanephrinen/Normetanephrinen sollte in erster Linie ein Clonidinhemmtest durchgeführt werden (alternativ empfehlen manche Autoren auch eine Kombination aus Chromogranin A und 24h-Harn-Metanephrinen). Bei einem Clonidinhemmtest, welcher in liegender Position durchgeführt wird, erfolgt nach initialer Blutabnahme zur Bestimmung von Normetanephrin und Noradrenalin die orale Verabreichung von 300 µg Clonidin (300 µg pro 70 kg Körpergewicht) und nach weiteren 180 Minuten die nochmalige Bestimmung von Normetanephrin (sollte zum Ausgangswert über 40 % abfallen) und Noradrenalin (sollte über 50 % abfallen). Wenn jedoch schon bei einer einzigen Blutabnahme (selbst unter suboptimalen) Bedingungen (oder bei einer Bestimmung im 24h-Sammelharn) die Metanephrene und/oder Normetanephrene 3-fach oder mehr über dem oberen Grenzbereich liegen, kann man grundsätzlich die biochemische Diagnose eines Phäochromozytoms als gesichert ansehen und es sollte eine weitere bildgebende Diagnostik erfolgen.

Bei sehr großen (z. B. über 5 cm großen) oder bilateralen Phäochromozytomen sollte (zusätzlich zur initialen Bildgebung, welche in erster Linie ein CT ist) eine 123Jod-MIBG- (Metaiodobenzylguanidin-) Szintigraphie durchgeführt werden, um eine evtl. Metastasierung auszuschließen bzw. zu detektieren. Bei bereits radiologisch vorbekannten Metastasen im z. B. CT wird initial ein 18F-FDG-PET/CT als bevorzugte Bildgebung empfohlen. Malignität ist beim Phäochromozytom übrigens durch eine vorhandene Metastasierung definiert (ca. 10–17 % aller Phäochromozytome sind maligne).

Bei Diagnosestellung eines Phäochromozytoms sollte auch immer eine genetische Testung erwogen (angeboten) werden, da ca. jeder 3. Patient bzw. Patientin eine genetische Mutation mit Prädisposition für ein Phäochromozytom aufweist (z. B. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2; Neurofibromatose Typ 1; von-Hippel-Lindau-Syndrom etc.). Es wird dabei je nach vorliegenden Befunden (z. B. nach Lokalisation, Vorhandensein von Metastasen, Dominanz von entweder Normetanephrin oder Metanephrin, Klinik eines Syndroms etc.) eine sequentielle genetische Testung durchgeführt [10].

Ein nicht metastasiertes Phäochromozytom wird meistens durch eine komplette Adrenalectomie therapiert. Präoperativ empfehlen die Richtlinien eine zumindest 7- bis 14-tägige Therapie mit einem Alphablocker, d. h. Phenoxybenzamin (Dibenzylan®) mit einer üblichen Startdosis von 10 mg 1-0-1 tgl. (alternativ z. B. Doxazosin [Supressin®] beginnend mit 2 mg/Tag). Phenoxybenzamin sollte dann je nach Klinik/Blutdruck auf eine Zieldosis von 1 mg/kg/Tag präoperativ hinauf titriert werden (z. B. Steigerung um ca. 10 mg/Tag; *Cave*: auf orthostatische Dysregulation achten). Falls die Alpha-Blocker-Therapie nicht ausreichend ist, werden zusätzlich Kalziumkanal-Blocker empfohlen (z. B. Amlodipin). Eine Betablocker-Therapie kann zur Tachykardie-Kontrolle indiziert sein,

sollte aber erst nach ausreichender Alpha-Blocker-Therapie eingeleitet werden, da ansonsten paradoxe Blutdruckanstiege induziert werden könnten (*Cave*: überwiegende Vasokonstriktion aufgrund zu geringer Alpha-Blockade). Postoperativ sollte v.a. in den ersten 24 bis 48 Stunden eine regelmäßige Kontrolle von Blutdruck, Herzfrequenz und Blutzucker (*Cave*: Hypoglykämierisiko) erfolgen, wobei v.a. die postoperative Hypotonie sehr gut auf Volumsgabe anspricht.

Ca. 2–4 Wochen nach der Adrenalectomie sollte eine Follow-up-Untersuchung erfolgen, um die erfolgreiche Resektion des Phäochromozytoms auch biochemisch zu verifizieren (z. B. Bestimmung der fraktionierten Plasma-Metanephrene). Danach sind lebenslange (zumindest) jährliche endokrinologische Kontrollen empfohlen. Bei bekannten Mutationen/Syndromen werden bei Phäochromozytompatienten aber teils „personalisierte“ Vorgehensweisen hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Follow-up des Phäochromozytoms empfohlen [10]. Bei malignem/metastasiertem Phäochromozytom ist primär die operative Therapie empfohlen; weitere Therapieoptionen sind auch eine 131Jod-MIBG sowie eine Chemotherapie (vorzugsweise im Rahmen einer klinischen Studie).

■ Hyperkortisolismus – Cushing-Syndrom

Das endogene Cushing-Syndrom/Hyperkortisolismus ist eine sehr seltene Erkrankung (mit einer Inzidenz von nur ein paar Fällen pro Million Einwohner pro Jahr), die durch einen Glukokortikoidhormonexzess charakterisiert ist. Meistens liegt ein sogenannter Morbus Cushing, d. h. ein ACTH-produzierender Hypophysentumor, vor. In selteneren Fällen handelt es sich um einen Kortisol-produzierenden Nebennierentumor bzw. in manchen, v.a. klinisch ausgeprägten Fällen um einen ektopen ACTH-produzierenden Tumor (z. B. Bronchialkarzinom) [25–29].

Das klassische Cushing-Syndrom hatte in den 1950er Jahren ohne kausale Therapie ein medianes Überleben von nur 4,6 Jahren und auch heute noch eine deutlich erhöhte Mortalität, welche 1,7- bis 4,8-fach über derjenigen der Allgemeinbevölkerung liegt. Die häufigsten Todesursachen sind kardiovaskuläre Erkrankungen, venöse Thrombosen (Thrombembolien) und Infektionen. Beim Cushing-Syndrom steht jedoch der arterielle Hypertonus im Vergleich zu anderen Symptomen/klinischen Stigmata des Cushing-Syndroms eher im Hintergrund. Eine Diagnostik auf einen Hyperkortisolismus sollte gemäss Richtlinien nur bei ausgeprägtem klinischen Verdacht durchgeführt werden. Typische Cushing-Stigmata wären hierbei z. B. faziale Plethora (Rötung), Neigung zu Blutergüssen/Hautblutungen, proximale Myopathie, Striae – wenn über 1 cm breit und livide/rötlich. Andere mögliche Charakteristika sind eine auffallend zentrale Adipositas mit vergleichsweise dünnen Extremitäten, eine rundliche Gesichtsform (Vollmondgesicht), zigarettenpapierartige dünne Haut, sowie weiters auch evtl. schlechte Wundheilung, Hirsutismus, Akne, Osteoporose bzw. in extrem ausgeprägten Fällen von v.a. ektopem Cushing-Syndrom eine massiv ausgeprägte Hypokaliämie mit metabolischer Alkalose. Bezüglich der genauen Diagnostik und Therapie des Cushing-Syndroms verweise ich aufgrund der eher geringen Bedeutung bei der arteriellen Hypertonie auf die entsprechende Fachliteratur [25–29].

Für die Praxis sei jedoch erwähnt, dass es bei klinischem Verdacht auf ein Cushing-Syndrom vier als grundsätzlich gleichwertig angesehene Tests gibt, von denen 2 positive Testresultate für die Diagnosestellung eines Cushing-Syndroms gefordert werden. Der bei der Abklärung auf einen Hyperkortisolismus in Österreich weitläufig gängigste Test ist dabei der 1 mg-Dexamethasonhemmtest. Dabei wird 1 mg Dexamethason (Fortecortin®) zwischen 23:00 und 24:00 oral verabreicht und am nächsten Morgen zwischen 8:00 und 9:00 das Serum-Kortisol bestimmt, um zu evaluieren, ob das Kortisol entsprechend supprimierbar ist, wobei ein Wert von $\geq 1,8 \mu\text{g/dL}$ (18 ng/mL , 50 nmol/L) als pathologisch angesehen wird. Die anderen Tests sind die Bestimmung des mitternächtlichen Speichelkortisols (Cut-off $0,145 \mu\text{g/dL}$ [$1,45 \text{ ng/mL}$, 4 nmol/L]; zumindest 2 Messungen empfohlen), das freie Kortisol im 24h-Sammelharn (Cut-off ist der jeweilige obere Referenzbereich des Assays; zumindest 2 Messungen empfohlen) oder der 48h- (2 mg/Tag) Dexamethasonhemmtest (beginnend um 9:00 Uhr alle 6 Stunden 0,5 mg Dexamethason verabreichen; Cut-off für Kortisol nach 48 Stunden: $1,8 \mu\text{g/dL}$ (18 ng/mL , 50 nmol/L)).

Hinsichtlich einer detaillierteren Beschreibung der Hyperkortisolismus-Abklärung und der zu berücksichtigenden Einflussfaktoren (*Cave*: z. B. Stress oder akute Erkrankungen erhöhen das Kortisol und können zu falsch positiven Ergebnissen führen) verweise ich auf die entsprechenden Richtlinien [11, 25–29]. Es sollte jedoch zumindest angemerkt werden, dass diverse Medikamente einen Einfluss auf das Kortisol haben könnten und z. B. bei der Einnahme von oralen Kontrazeptiva durch Erhöhung des CBG das Kortisol im Serum regelmäßig erhöht ist (*Anmerkung*: Hierbei ist dann vor allem die Bestimmung des freien und nicht an CBG gebundenen Kortisols im 24h-Sammelharn hilfreich). Wichtig zu erwähnen ist zudem auch, dass die alleinige basale Bestimmung des Serumkortisols (dieser Wert weist zudem eine starke Schwankung auf) keine diagnostische Wertigkeit hat. Bei bestätigtem Hyperkortisolismus (2 positive Tests) sollte dann (spätestens) auch das Plasma-ACTH bestimmt werden, um die Genese des Hyperkortisolismus zu differenzieren und dann in weiterer Folge den Patienten entsprechend kurativ (in erster Linie Operation) zu therapieren (*Cave*: Postoperativ brauchen erfolgreich therapierte Patienten mit Cushing-Syndrom immer passager einen Glukokortikoidersatz, um nicht in eine potenziell lebensbedrohliche Addison-Krise/Nebenniereninsuffizienz zu schlittern!).

■ Hyperdeoxykortikosteronismus

Bei jungen Patienten mit der Konstellation arterielle Hypertonie, Hypokaliämie und niedriges Aldosteron und Renin sollte man differentialdiagnostisch vor allem an einen Hyperdeoxykortikosteronismus denken, der durch einen Überschuss von Nebennierenhormonen wie v.a. Deoxykortikosteron (DOC) ausgeprägte mineralokortikoide Wirkungen hervorruft [5, 30].

Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Bei einem AGS handelt es sich um eine Gruppe von genetisch bedingten Erkrankungen, bei denen es aufgrund eines Enzymdefektes der Nebennierenhormonsynthese zu einem Kortisolmangel mit konsekutiver ACTH-Erhöhung und folg-

lich Überproduktion diverser anderer Nebennierenhormone kommt. Über 90 % der AGS-Fälle werden durch einen 21-Hydroxylase-Defekt verursacht, der jedoch zu keiner arteriellen Hypertonie führt.

Bei einem 11 β -Hydroxylase-Mangel, der eine Prävalenz von ca. 1:100.000 hat, kommt es aufgrund einer defekten Konversion von DOC zu Kortikosteron zu hohen Werten von DOC und 11-Deoxykortisol [30]. Bei Mädchen kommt es zusätzlich zu den oben erwähnten Symptomen des Hyperdeoxykortikosteronismus zu Akne, Hirsutismus und Virilisierung und bei Knaben zu Pseudopubertas praecox. Bei der initialen Testung zeigen sich erhöhte Serumwerte von DOC, 11-Deoxykortisol, Androstendion, Testosteron und Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S), die alle über dem jeweiligen Referenzbereich liegen sollten. Nachfolgend kann eine genetische Testung die Erkrankung verifizieren.

Ein 17 α -Hydroxylase-Mangel ist mit einer Prävalenz von weniger als 1 Fall pro 1 Million Geburten sehr selten [5]. Es kommt aufgrund dieses Enzymdefektes zu einer eingeschränkten Synthese von Kortisol und Geschlechtshormonen. Neben den Symptomen des Hyperdeoxykortikosteronismus haben Knaben einen Pseudohermaphroditismus oder sind phänotypisch weiblich und bei Mädchen zeigt sich eine primäre Amenorrhoe. Bei der initialen Testung zeigen sich niedrige Werten von Androstendion, Testosteron, DHEA-S, 17-Hydroxyprogesteron, Aldosteron und Kortisol, welche alle entweder unter dem Referenzbereich oder in der untersten Quartile liegen sollten. Durch eine nachfolgende genetische Testung kann dann die Diagnose gesichert werden. Sowohl 11 β -Hydroxylase-Mangel als auch 17 α -Hydroxylase-Mangel werden in erster Linie mit Glukokortikoiden behandelt, welche u.a. die ACTH- und somit auch DOC-Synthese hemmen.

DOC-produzierender Tumor

DOC-produzierende Tumore sind eine absolute Rarität, wobei sie neben DOC auch teils Androgene und Östrogene sezernieren und in jedem Lebensalter auftreten können [5]. Neben den relativ rasch auftretenden Symptomen des Hyperdeoxykortikosteronismus kann es bei Frauen zu Virilisierungen und bei Männern zu Feminisierung kommen. Diagnostisch sieht man neben deutlich erhöhten Werten von DOC im Serum oder Tetrahydrodeoxykortikosteron im Harn einen großen Nebennierentumor, dessen operative Entfernung natürlich das primäre Therapieziel darstellt.

Glukokortikoid-Resistenz

Bei der primären Glukokortikoid-Resistenz, auch Chrousos-Syndrom genannt, handelt es sich um eine extreme seltene (erst ein paar Fälle publiziert) genetische Erkrankung, bei der es durch Punktmutation des NR3C1-Gens zu einer Glukokortikoidresistenz kommt [5, 31]. Es kommt dabei neben den Symptomen eines Hyperdeoxykortikosteronismus auch zu einer Hyperandrogenämie. Bei der initialen Testung zeigen sich erhöhte Werte von Kortisol, DOC, 11-Deoxykortisol, Androstendion, Testosteron und DHEA-S. Weiters ist die 24h-Harn-Kortisolausscheidung erhöht, bei gleichzeitig nicht supprimiertem ACTH. Die finale Diagnosestellung erfolgt durch eine genetische Testung des NR3C1-Gens. Therapiert wird mit synthetischen Glukokortikoiden.

■ Apparenter Mineralokortikoid-Exzess (AME)/11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ-2- (11 β HSD2-) Mangel

Bei einem apparenten Mineralokortikoid-Exzess (AME) handelt es sich um ein Syndrom mit fehlender oder eingeschränkter Aktivität des Enzyms 11 β HSD2, welches charakterisiert ist durch die Trias arterielle Hypertonie, Hypokaliämie und supprimiertes Aldosteron und Renin [5, 32, 33]. In Aldosteron-Zielorganen führt 11 β HSD2 u.a. zu einer „Inaktivierung“ von Kortisol zu Kortikosteron, wodurch der MR durch Aldosteron und nicht durch das wesentlich höher konzentrierte Kortisol aktiviert werden sollte. Eine reduzierte 11 β HSD2-Aktivität führt somit zu einer überschießenden Aktivierung des MR durch Kortisol.

Der AME kann als absolute Rarität genetisch bedingt sein, wobei diese Erkrankung meist im Kindesalter apparent wird und neben der oben genannten Trias auch eine erhöhte Kortisol-zu-Kortikosteron-Ratio im Harn zeigt. Die Diagnose wird durch eine genetische Testung gesichert. Therapeutisch sprechen die Patienten gut auf einen MR-Blocker, z. B. Spironolaktan an.

Ein AME kann auch erworben sein, durch z. B. übermäßigen Konsum von Lakritze oder Carbenoxolon, welche die 11 β HSD2 inhibieren. Symptome eines AME können aber auch durch Zufuhr exogener Mineralokortikoide bedingt sein. Bei den erworbenen Formen eines AME ist natürlich die Anamnese diagnostisch. Eine überschießende Aktivierung des MR kann aber auch bei einem massiven Kortisolüberschuss auftreten. Dies kann v.a. bei einem ektopen Cushing-Syndrom der Fall sein, bei dem massiv erhöhte Serumkortisolwerte zu einer ausgeprägten Hypokaliämie und metabolischer Alkalose führen können [34].

■ Liddle-Syndrom, Gordon-Syndrom

Das Liddle-Syndrom ist eine seltene, autosomal dominant vererbte Erkrankung mit aktivierender Mutation des epithelialen Natriumkanals (ENaC) [35–37]. Betroffene haben einen in jungen Jahren auftretenden arteriellen Hypertonus, eine Hypokaliämie, metabolische Alkalose, sowie niedriges Aldosteron und Renin (*Anmerkung*: Eine EnaC-Aktivierung ist ein klassischer MR-mediierter Effekt). Die Diagnose kann durch eine genetische Sequenzierung der Gene SCNN1A, SCNN1B und SCNN1G erfolgen. Therapeutisch sprechen die Patienten sehr gut auf EnaC-Blocker, d.h. auf Amilorid oder Triamteren an, wohingegen MR-Blocker unwirksam sind.

Das Gordon-Syndrom ist ebenfalls eine seltene, meistens autosomal dominant vererbte Erkrankung mit Hyperkaliämie sowie supprimiertem Renin und relativ niedrigem Aldosteron. Beim Gordon-Syndrom kommt es durch verschiedene Mutationen zu einer Aktivierung des Thiazid-sensitiven Na/Cl-Kotransporters (NCC) sowie verminderter Expression des „Renal Outer Medullary Potassium Channels“ (ROMK). Die Diagnosesicherung erfolgt durch eine genetische Testung, wobei die Patienten dann mit Salzrestriktion und Thiazid-Diuretika behandelt werden [36].

■ Primärer Hyperparathyreoidismus

Ein primärer Hyperparathyreoidismus (Prävalenz fast 1 %) ist typischerweise charakterisiert durch eine Hyperkalziämie mit erhöhtem oder unangemessen zu hohem Parathormon (PTH), was meistens auf ein (oder mehrere) Nebenschilddrüsenadenome zurückzuführen ist [38, 39]. Diese Erkrankung kann u.a. zu Urolithiasis, eingeschränkter Nierenfunktion und Osteoporose führen. Ein Zusammenhang mit arterieller Hypertonie und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko wurde auch beschrieben, die Evidenzlage dazu ist aber teilweise inkonsistent [40]. Dennoch ist es für den Kliniker wichtig zu beachten, dass v.a. bei erhöhten Serumkalziumwerten eine Bestimmung des PTH erfolgen sollte. Bei biochemischem Nachweis eines primären Hyperparathyreoidismus (Kalzium und PTH hoch) erfolgt dann eine Bildgebung der Nebenschilddrüsen mit Sonographie. Therapiert wird der primäre Hyperparathyreoidismus in der Regel durch eine Nebenschilddrüsenoperation, wobei bezüglich genauerer Diagnostik und Therapie auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen wird [38, 39].

■ Hypophysär bedingte Ursachen

Eine Akromegalie (Prävalenz ca. 2,8 bis 13,7 Fälle pro 100.000) wird verursacht durch erhöhte Werte des Wachstumshormons sowie des Insulin-like-growth-Factors-1 (IGF-1) und ist meistens auf ein Wachstumshormon sezernierendes Hypophysenadenom zurückzuführen [41–43]. Die typischen Charakteristika einer Akromegalie sind Riesenwuchs (im Kindesalter) sowie vergrößerte Akren mit u.a. auch zunehmender Schuhgröße im Erwachsenenalter, nicht mehr passendem Ring, Karpaltunnelsyndrom etc. Diesbezüglich ist oft ein Gesichtsvergleich mit alten Fotos diagnostisch wegweisend. Darüber hinaus kann eine Akromegalie neben einem Diabetes mellitus und einer Kardiomyopathie regelmäßig auch zu einer arteriellen Hypertonie mit v.a. erhöhtem diastolischem Blutdruck führen [42–44]. Als Screeningtest auf eine Akromegalie wird die IGF-1-Bestimmung im Serum empfohlen, bei erhöhten Werten weitere Spezialabklärung in einem entsprechenden Zentrum. Zur Bestätigung der Diagnose wird klassischerweise ein Glukosesuppressionstest durchgeführt, bei dem evaluiert wird, ob Glukose zu einer ausreichenden Wachstumshormonsuppression führt. Therapeutisch wird eine Akromegalie primär durch chirurgische Exstirpation eines Hypophysenadenoms behandelt (siehe Fachliteratur) [42, 43].

Das Cushing-Syndrom, welches meistens als Morbus Cushing durch ein Hypophysenadenom bedingt ist, wurde bereits weiter oben abgehandelt. Es sollte hierbei aber auch bedacht werden, dass ein exogener Hyperkortisolismus durch eine Glukokortikoidtherapie wesentlich häufiger ist als der endogene Hyperkortisolismus.

■ Sekundärer Hyperaldosteronismus

Ein sekundärer Hyperaldosteronismus liegt typischerweise bei einer renovaskulären Hypertonie vor, bei der aufgrund einer Nierenarterienstenose eine konsekutive Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) vorliegt [45]. In der Diagnostik kann zwar ein erhöhtes Renin und Aldosteron ein Hinweis sein, aber die Abklärung erfolgt primär durch Bildgebung (mit Verweis auf die entsprechende Fachliteratur [45]).

Ein Renin-produzierender Tumor (auch Reninom oder Tumor des Juxtaglomerulären Apparates genannt) kann über eine vermehrte Reninproduktion zu einem Hyperaldosteronismus mit Hypertonie und Hypokaliämie sowie metabolischer Alkalose und deutlich erhöhtem Renin führen [46, 47]. Es handelt sich dabei um eine extrem seltene Erkrankung, die v.a. in der Kindheit auftritt, wobei bei entsprechendem Verdacht anhand der Klinik und der Laborveränderungen eine Bildgebung mit Feststellung eines Nierentumors diagnostisch wegweisend sein kann. In der Abklärung kann auch ein renales Venensampling mit Bestimmung des Renins aus beiden Nebennierenvenen diagnostisch hilfreich sein [46, 47]. Obwohl die Patienten gut auf RAAS-blockierende Medikamente ansprechen, ist doch die operative Tumorentfernung grundsätzlich die Therapie der Wahl [46, 47].

■ Schilddrüsenfunktionsstörungen

Schilddrüsenhormone haben weitreichende Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem, wobei sowohl eine Hypothyreose als auch eine Hyperthyreose zu erhöhten Blutdruckwerten führen können [48–51]. Eine Hyperthyreose ist neben allgemeinen Symptomen wie z. B. vermehrtes Schwitzen, Tremor und Tachykardie v.a. durch einen erhöhten systolischen Blutdruck charakterisiert, wohingegen bei der Hypothyreose neben einer langsameren Herzfrequenz eher eine diastolische Hypertonie vorliegt [48–51].

Eine laborchemische Bestimmung von TSH und Thyroxin (fT₄) sollte bei klinischem Verdacht auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung erfolgen. Bei einer subklinischen Hypothyreose

mit erhöhtem TSH und im Normbereich gelegentlichem Thyroxin (fT₄) zeigte sich in einer rezenten Meta-Analyse ein blutdrucksenkender Effekt einer LT₄-Therapie von -4,80 mmHg (95 % CI: -6,50 bis -3,09, $p < 0,001$) auf den systolischen RR und -2,74 mmHg (95 % CI: -4,06 bis -1,43, $p < 0,001$) auf den diastolischen RR. Für eine genauere Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen sei auf die entsprechenden Richtlinien verwiesen [52–55].

■ Conclusio

Die korrekte Diagnosestellung sekundärer endokriner Hypertonieformen ermöglicht in vielen Fällen eine kausale Therapie, welche konsekutiv auch zu einer deutlich reduzierten Morbidität und Mortalität führt. Der Kliniker sollte sich v.a. bewusst sein, dass der PHA die häufigste endokrine Hypertonieform ist und aktuell massiv unterdiagnostiziert und somit untertherapiert ist, was eine dringend notwendige Optimierung der dbzgl. Diagnostik impliziert. In diesem Zusammenhang ist aber auch die wichtige Rolle der MR-Blocker-Therapie bei einem resistenten arteriellen Hypertonus zu betonen.

Viele der anderen endokrinen Hypertonieformen sind zwar sehr selten, sollten aber bei entsprechendem klinischen Verdacht einer endokrinologischen Diagnostik zugeführt werden. Bei manchen dieser Erkrankungen, wie z. B. beim Phäochromozytom, sollte die Schwelle zur Diagnostik eher niedrig sein, wohingegen bei anderen sehr seltenen Erkrankungen, wie z. B. dem Cushing-Syndrom, nur bei wirklich hoch spezifischen Symptomen eine Abklärung eingeleitet werden sollte. Manche Routinelaborbefunde wie z. B. eine Hypokaliämie (plus evtl. metabolische Alkalose) oder auch ein erhöhtes Serumkalzium sollten zu einer weiteren endokrinologischen Diagnostik führen, bei der meistens das klassische Prinzip „zuerst Labordiagnostik und erst dann eine Bildgebung“ Gültigkeit hat. Jedenfalls hat die Umsetzung einer konsequenten, richtig eingesetzten Abklärung auf endokrine Hypertonieformen das Potenzial, das Outcome der Patienten mit arterieller Hypertonie deutlich zu verbessern.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Stefan Pilz, Ph.D



Er hat nach dem Abschluss seiner Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin die Ausbildung zum Internisten plus Zusatzfach für Endokrinologie und Stoffwechsel an der Medizinischen Universitätsklinik, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Medizinischen Universität Graz absolviert.

Seine Forschungsschwerpunkte sind sekundäre Hypertonieformen mit Fokus auf den primären Hyperaldosteronismus, Vitamin D und Kalziumstoffwechsel sowie kardiovaskuläre Endokrinologie (über 250 Pubmed-Publikationen; H-Index von 53).

Literatur:

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953–2041.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018; 138: e484–e594.
- Pappachan JM, Buch HN. Endocrine Hypertension: A Practical Approach. *Adv Exp Med Biol* 2017; 956: 215–37.
- Lechner B, Heinrich D, Nöbling S, et al. [Update on endocrine hypertension]. *Internist (Berl)* 2018; 59: 1163–79.
- Young WF Jr, Calhoun DA, Lenders JWM, Stowasser M, Textor SC. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2017; 38: 103–22.
- Pilz S, Tomaschitz A, Trummer C, et al. Primärer Hyperaldosteronismus: Diagnostik und Therapie. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2017; 10: 82–91.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1889–916.
- Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med* 2019; 285: 126–48.
- Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev* 2018; 39: 1057–88.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915–42.
- Pilz S. Nebenniereninsuffizienz und Nebenniereninzidentalome. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129: 81–101.
- Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 41–50.
- Willenberg HS. How to escape from primary aldosteronism? news and views on an adrenal disorder of salt retention. *Horm Metab Res* 2017; 49: 151–63.
- Buffolo F, Monticone S, Burrello J, et al. Is primary aldosteronism still largely unrecognized? *Horm Metab Res* 2017; 49: 908–14.
- Funder JW. Primary aldosteronism as a public health issue. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 972–3.
- Brown MJ, Drake WM. Primary aldosteronism as a public health issue – Authors' reply. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 97–4.
- Manolopoulou J, Fischer E, Dietz A, et al. Clinical validation for the aldosterone-to-renin ratio and aldosterone suppression testing using simultaneous fully automated chemiluminescence immunoassays. *J Hypertens* 2015; 33: 2500–11.
- Dekkers T, Preijbsz A, Kool LJS, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 739–46.
- Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and

- blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 464–75.
20. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 51–9.
21. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 689–99.
22. Youtube-Kanal „Dr. Stefan Pilz“; <https://www.youtube.com/watch?v=Z4jYPaki-wk>
23. Gruber M, Dörr R, Eisenhofer G. [Pheochromocytoma: update on diagnosis and therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 486–90.
24. Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and pheochromocytoma—don't be fooled by every elevated metanephrine. *N Engl J Med* 2011; 364: 2268–70.
25. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526–40.
26. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2807–31.
27. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev* 2015; 36: 385–486.
28. Valassi E, Franz H, Brue T, et al. Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: 613–24.
29. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47: 259–73.
30. Melcescu E, Phillips J, Moll G, Subauste JS, Koch CA. 11Beta-hydroxylase deficiency and other syndromes of mineralocorticoid excess as a rare cause of endocrine hypertension. *Horm Metab Res* 2012; 44: 867–78.
31. Nicolaides NC, Charmandari E. Crousos syndrome: from molecular pathogenesis to therapeutic management. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 504–14.
32. Razzaghy-Azar M, Yau M, Khattab A, New MI. Apparent mineralocorticoid excess and the long term treatment of genetic hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 165: 145–50.
33. Funder JW. Apparent mineralocorticoid excess. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 165: 151–3.
34. Schwetz V, Aberer F, Stiegler C, et al. Fluconazole and acetazolamide in the treatment of ectopic Cushing's syndrome with severe metabolic alkalosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015; 2015: 150027.
35. Mumford E, Unwin RJ, Walsh SB. Liquorice, Liddle, Bartter or Gitelman-how to differentiate? *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 38–9.
36. Baudrand R, Vaidya A. The low-renin hypertension phenotype: genetics and the role of the mineralocorticoid receptor. *Int J Mol Sci* 2018; 19: E546.
37. Tetti M, Monticone S, Burrello J, et al. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. *Int J Mol Sci* 2018; 19: E812.
38. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018; 391: 168–78.
39. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3561–9.
40. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: R297–R308.
41. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 552–61.
42. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3933–51.
43. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine* 2017; 55: 346–59.
44. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017; 20: 4–9.
45. Textor SC. Renal Arterial Disease and Hypertension. *Med Clin North Am* 2017; 101: 65–79.
46. Trnka P, Orellana L, Walsh M, Pool L, Borzi P. Reninoma: an uncommon cause of Renin-mediated hypertension. *Front Pediatr* 2014; 2: 89.
47. Gu WJ, Zhang LX, Jin N, et al. Rare and curable renin-mediated hypertension: a series of six cases and a literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 209–16.
48. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med* 2014; 127: 691–8.
49. Ichiki T. thyroid hormone and vascular remodeling. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 266–75.
50. Delitala AP. Subclinical hyperthyroidism and the cardiovascular disease. *Horm Metab Res* 2017; 49: 723–31.
51. He W, Li S, Zhang JA, Zhang J, Mu K, Li XM. Effect of levothyroxine on blood pressure in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 454.
52. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 215–28.
53. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7: 167–86.
54. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26: 1343–421.
55. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24: 1670–751.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung