



**BIOSCIENTIA**  
MEDIZIN. LABOR. SERVICE.

# THERAPIERESISTENTE HYPERTONIE UND HORMONE

LABORUNTERSUCHUNGEN ZUR ABKLÄRUNG HORMONELLER URSACHEN



# // HYPERALDOSTERONISMUS-HYPERCORTISOLISMUS-KATECHOLAMINEXZESS. HORMONELLE STÖRUNGEN ALS EINE HÄUFIGE URSACHE GEZIELT ABKLÄREN.

## DARUM GEHT'S

- Wenn unter einer medikamentösen Therapie mit mindestens drei Antihypertensiva einschließlich eines Diuretikums der Blutdruck nicht unter 140/90 mmHg eingestellt werden kann (therapieresistente Hypertonie), könnte eine hormonelle Störung zugrunde liegen.
- Die wichtigsten Ursachen endokriner Hypertonieformen sind der primäre Hyperaldosteronismus, der Hypercortisolismus und das Phäochromozytom.
- Als basales Screening wird die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten (Hyperaldosteronismus) im Plasma, des Cortisols (Hypocortisolismus) im Speichel sowie im 24-h-Sammelurin und die Messung der Metanephrine im Plasma (Phäochromozytom) empfohlen.

## EINFÜHRUNG

Wenn auch mit einer Dreifachkombination der Blutdruck keinen Normwert erreicht, sollten Sie unter anderem an eine hormonelle Störung denken. Lesen Sie im folgenden Beitrag, wie Sie auf Ihrer Ursachensuche am effektivsten vorgehen und welche Tests jetzt sinnvoll sind.

Eine therapieresistente Hypertonie liegt vor, wenn auch unter einer medikamentösen Therapie mit mindestens drei Antihypertensiva einschließlich eines Diuretikums der Blutdruck nicht unter 140/90 mmHg eingestellt werden kann. Entsprechend den Leitlinien der Hochdruckliga beträgt der Anteil der therapieresistenten Patienten unter allen Hypertonikern 2–5 %, in größeren Studien auch bis 14 % [2]. Eine nicht ausreichende medikamentöse Therapie, eine mangelnde Compliance oder eine unerkannte sekundäre Hypertonie sind mögliche Ursachen. Neben renoparenchymatösen oder renovaskulären Veränderungen kann die therapieresistente Hypertonie auch durch hormonelle Störungen bedingt sein. Als wichtigste Ursachen endokriner Hypertonieformen gelten der primäre Hyperaldosteronismus, der Hypercortisolismus und das Phäochromozytom.

Insgesamt sind etwa 12 % aller Hypertonieformen durch Erkrankungen der Nebenniere bedingt. Mit einer Prävalenz von 8–12 % stellt der normokaliämische Hyperaldosteronismus die häufigste Form der sekundären Hypertonie dar. Das klassische Conn-Syndrom, das zusätzlich von einer hypokaliämischen Alkalose begleitet wird, liegt bei 0,1–1,0 %. Unter allen Patienten mit arterieller Hypertonie nimmt das Phäochromozytom 0,2–0,4 % ein [3], das Cushing-Syndrom ca. 0,3 %. Der Anteil der Patienten mit einer endokrinen Hypertonieform in der Gruppe der therapieresistenten Hypertoniker liegt nochmals deutlich höher, bei 30 %.

## URSACHEN EINER UNGENÜGENDEN BLUTDRUCKSENKUNG

- Non-Compliance
- Unerkannte sekundäre Hochdruckursache
- Wasser- und Natriumretention
  - übersteigerte Natriumzufuhr
  - Flüssigkeitsretention infolge RR-Senkung
  - Unzureichende Diuretikatherapie
  - Zunehmende Niereninsuffizienz
- Inadäquate medik. Therapie
  - Unterdosierung
  - Irrationale Kombinationstherapie
  - Pharmakologische Interaktionen
- Progressive Gewichtszunahme
- Überhöhter Alkoholkonsum
- Schlafapnoe
- Chronische Schmerzzustände
- Pharmakologische Interaktionen
  - Sympathomimetika
  - Appetitzügler
  - Orale Kontrazeptiva, Steroide
  - Lakritze, Biogastrone
  - nicht steroidale Antiphlogistika
  - Erythropoetin
  - Antidepressiva

## HYPERCORTISOLISMUS/MORBUS CUSHING

### Typische Fettverteilungsstörung

Die Hypertonie bei Patienten mit einem endogenen Hypercortisolismus ist in der Regel sehr häufig und wird von anderen Zeichen des endogenen Hypercortisolismus begleitet. Aufgrund des eiweißkatabolen Effektes des Cortisols kommt es zu einem Schwund der Muskulatur mit dünnen Extremitäten sowie atropher Haut,

deren elastisches Gewebe unter Bildung von Dehnungsstreifen (Striae rubrae distensae) auseinander weicht. Es zeigt sich eine typische Fettverteilungsstörung: Vollmondgesicht, Büffelnacken, Stammfettsucht. Falls gleichzeitig die Androgenproduktion gesteigert ist, werden Akne und bei Frauen auch Virilismus, Hirsutismus, Oligomenorrhö oder Amenorrhö beobachtet.

**Cortisol um 23 Uhr und im Sammelurin, Dexamethasonhemmtest (1 mg)**

Das Cushing-Syndrom wird über die fehlende Tagesrhythmik und den Hypercortisolismus nachgewiesen. Als Basaldiagnostik kommt die Bestimmung des Cortisols um 23 Uhr ( $\geq 2 \times$ ) im Speichel und die Messung des Cortisols im 24-h-Sammelurin ( $\geq 2 \times$ ) infrage.

Wichtigster funktioneller Test ist der niedrig dosierte Dexamethasonhemmtest (1 mg). Ist ein Testergebnis auffällig im Sinne eines Hinweises auf ein Cushing-Syndrom, sollte dieses durch mindestens einen weiteren anderen Test bestätigt werden [22, 23]. Wird ein Hypercortisolismus nachgewiesen, erfolgt anschließend die Differenzialdiagnostik einschließlich bildgebender Diagnostik und eine eventuelle operative Therapie [22]. Autonome Katecholaminsekretion

**Phäochromozytom/Paragangliom**

Bei etwa 90 % der Patienten führt die durch Phäochromozytome oder Paragangliome bedingte autonome Sekretion von Katecholaminen zum Leitsymptom Hypertonie. Diese kann sich als persistierende Hypertonie oder als krisenhafter Blutdruckanstieg manifestieren. Die katecholaminbedingte Hypertonie geht zudem mit verschiedenen subjektiven Symptomen einher [9, 10, Tab. 1].

**BESTIMMUNG DER PLASAMETANEPHRINE**

Der Screeningtest für das Phäochromozytom mit der höchsten Sensitivität (96 %) bei einer Spezifität von etwa 80 %, ist die Messung der Metanephriene im Plasma. Im Graubereich gegebenenfalls Kontrolle der Plasma-Metanephriene beim nüchternen, seit 20 Minuten liegenden Patienten. Wichtig ist zusätzlich, andere störende Faktoren wie trizyklische Antidepressiva, Phenoxybenzamin, Levodopa oder Amphetamine und Genussmittel (Alkohol, Nikotin, Koffein) vorher auszuschließen. Liegt weiterhin ein grenzwertiger Befund vor, ist die Durchführung eines Clonidin-Tests sinnvoll [4, 8, Abb. 1].

**TAB. 1 // KLINISCHE SYMPTOME BEI PHÄOCHROMOZYTOM/PARAGANGLIOM**

HYPERTONIE	ÜBER 90%
davon Dauerhypertonie	50–60 %
davon intermittierend	40–50 %
Kopfschmerzen	70–90 %
Schwitzen	60–70 %
Palpitationen	50–70 %
Fieber	60–70 %
Tremor	40–50 %
Nervosität	35–40 %
Gewichtsverlust	30–60 %
Blässe	30–60 %
Pectangina	20–50 %
Übelkeit	20–45 %
Schwäche	15–40 %

*Bei Anwesenheit aller fettgedruckter Symptome besteht eine diagnostische Sensitivität von ca. 90 % für eine autonome Katecholaminsekretion.*

**KATECHOLAMIN- UND METANEPHRIN-MESSUNG IM 24-h-URIN**

Die Bestimmung der fraktionierten Katecholamine und Metanephriene im 24-h-Sammelurin ist insbesondere dann empfohlen, wenn durch die Bestimmung der Plasma-Metanephriene keine eindeutige Klärung erreicht werden kann, weil diese z. B. im Graubereich liegen [Abb. 1].

Besteht klinisch trotz eines biochemischen Ausschlusses weiter der dringende Verdacht, soll man die Screening-Untersuchungen wiederholen, z. B. Durchführung der 24-h-Urinsammlung direkt im Anschluss an eine Phäochromozytom verdächtige „Krise“ [11, Abb. 1].

**Bildgebende Verfahren**

Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (NMR) können zur Lokalisation eines Phäochromozytoms beitragen [9, 10]. Die Jod-123-MIBG-Szintigraphie steht

vor allem zur Darstellung von extra-adrenalen Phäochromozytomen zur Verfügung. Zusätzlich kann bei Bedarf eine Positronenemissionstomographie (PET) eingesetzt werden.

**Genetische Diagnostik**

Der Anteil der familiär auftretenden Tumoren wird auf 5–25 % geschätzt (Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2; Von-Hippel-Lindau-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1, Phäochromozytom-Paragangliom-Syndrom) [9, 10].

Die genetische Diagnostik ist entscheidend für die zeitgerechte Identifizierung von Genträgern bei familiären Phäochromozytomerkrankungen und stellt die Grundlage für eine frühzeitige Therapie eines Phäochromozytoms oder assoziierter Tumorerkrankungen dar.

Da familiäre Phäochromozytome sowohl syndromal als auch nicht-syndromal auftreten können, empfiehlt sich zur Indikationsstellung für die genetische Diagnostik und zur Aufklärung des Patienten eine genetische Beratung. Die kurative Therapie ist die Operation [5–6, 12].

**PHA-SCREENING: ZIELGRUPPEN**

Bei folgenden Patientengruppen wird ein PHA-Screening mit Bestimmung des Aldosteron/Renin-Quotienten (ARQ) empfohlen [1]:

- Hypertoniker mit spontanet oder durch Diuretika induzierten Hypokaliämie
- Schwer einstellbare Hypertoniker mit einem Blutdruck von  $> 140/90$  trotz Therapie mit drei oder mehr Antihypertensiva
- Hypertoniker  $< 40$  J mit einem cerebrovaskulären Ereignis oder Hypertoniker mit einer positiven Familienanamnese für eine jugendliche Hypertonie
- Hypertoniker mit einem Inzidentalom der Nebenniere
- Alle Hypertoniker bei denen Verwandte 1. Grades einen primären Hyperaldosteronismus hatten
- Hypertoniker mit einem Blutdruck von  $> 150/100$  bei drei Messungen an drei unterschiedlichen Tagen
- Hypertoniker mit einem Blutdruck  $< 140/90$  unter einer Therapie mit 4 oder mehr Antihypertensiva
- Hypertoniker mit einer Schlafapnoe

**// BLUTABNAHME BEIM SITZENDEN PATIENTEN: FREIE PLASMA-METANEPHRINE //**

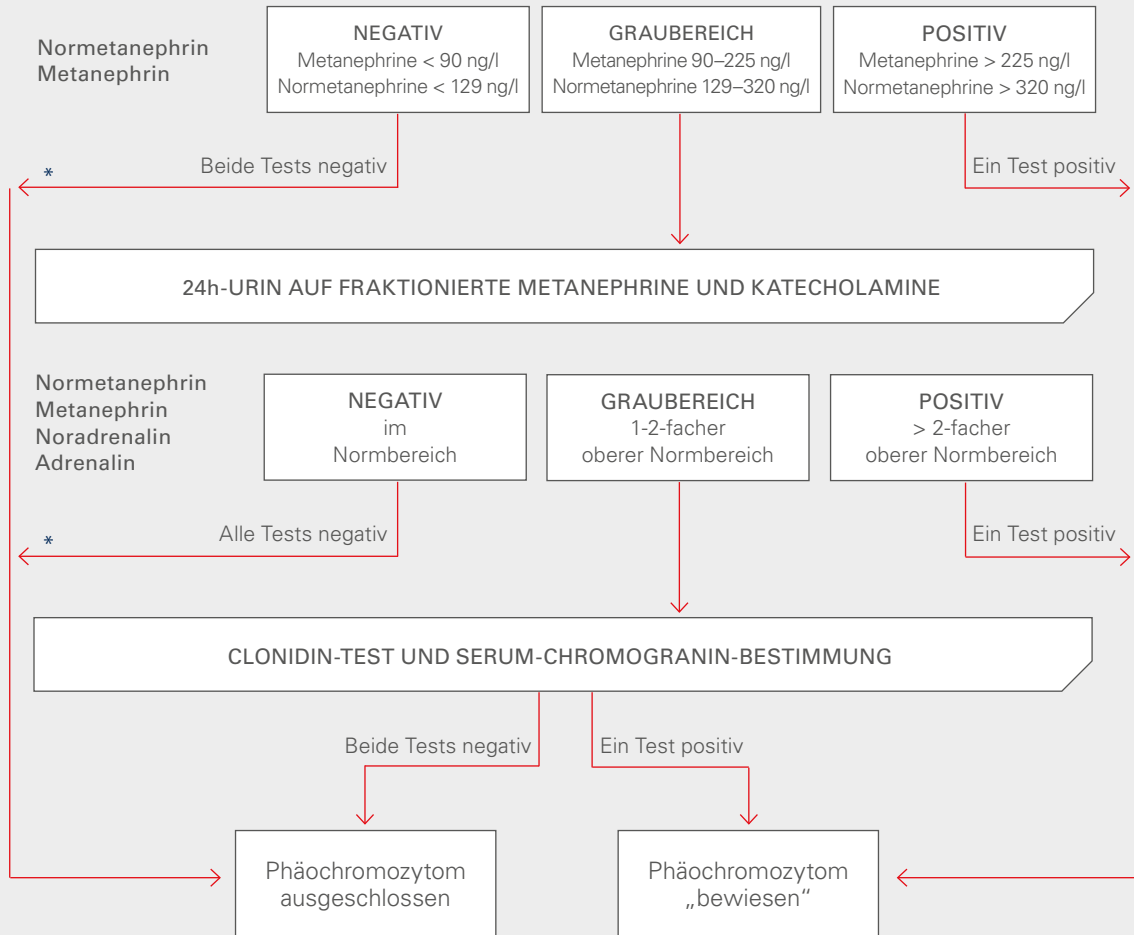


ABB. 1 Diagnostik des Phäochromozytoms

Folgende Antihypertensiva sollten vor der Bestimmung des Aldosteron/Renin-Quotienten abgesetzt werden [Tab. 2]:

**2 Wochen vor der Blutentnahme:**

- Beta-Blocker
- AT2-Antagonisten
- Schleifendiuretika
- Zentrale  $\alpha$ -2 Rezeptor-Agonisten (Clonidin,  $\alpha$ -Methyl-Dopa)
- ACE-Hemmer
- Renin Inhibitoren
- Calcium Antagonisten (DHP-Typ)

**4 Wochen vor der Blutentnahme:**

- Spironolacton, Epleronon, Amilorid, Triamteren
- Eine alternative Medikation zur Therapie der Hypertonie während der Diagnostik steht zur Verfügung [Tab. 3].
- Die Bestätigung zur Diagnosesicherung sollte durch den Kochsalzbelastungstest oder bei Kontraindikationen gegen diesen Test durch den Fludrocortison-Suppressionstest oder evtl. die Bestimmung des Aldosteron-18-Glucuronid im 24-h-Sammelurin unter NaCl-reicher Ernährung erfolgen [1, 19].

**DIFFERENZIALDIAGNOSE**

Wenn durch Screening und Bestätigungstest ein primärer Hyperaldosteronismus nachgewiesen ist, orientiert sich die differenzialdiagnostische Abklärung an biochemischen (Nebenerenvenenkatheter mit Aldosteron- und Cortisolbestimmung) und bildgebenden Verfahren [1, 21].

Ziel ist hierbei, die operativ heilbare Form des primären Hyperaldosteronismus zu identifizieren während die andere Form des primären Hyperaldosteronismus, die bilaterale adrenale Hyperplasie, medikamentös lebenslang auch unter Einsatz von Spironolacton therapiert werden muss [1].

TAB. 2 // EFFEKTE VON ANTIHYPERTENSIVA AUF DEN ALDOSTERON/RENIN-QUOTIENTEN [39]

MEDIKAMENTENGRUPPE	EMPFOHLENE PAUSE
<b>Erhöhung des Aldosteron/Renin-Quotienten (falsch positive Ergebnisse):</b>	
• Beta-Rezeptor-Blocker	2 Wochen
• Zentrale $\alpha$ -2 Rezeptor-Agonisten (z. B. Clonidin, $\alpha$ -Methyl-Dopa)	2 Wochen
<b>Erniedrigung des Aldosteron/Renin-Quotienten (falsch negative Ergebnisse):</b>	
• Schleifendiuretika	2 Wochen
• ACE-Hemmer	2 Wochen
• Kalziumantagonisten (DHP-Typ)	2 Wochen
• Renin Inhibitoren	2 Wochen
• Angiotensin-II-Antagonisten (Typ 1 Rezeptor) (z. B. Sartan)	2 Wochen
• Spironolacton, Eplerenon, Drospirenon, Amilorid, Triamteren	mind. 4 Wochen
• zusätzlich Kautabak und Lakritze 4 Wochen vorher vermeiden	

TAB. 3 // MEDIKAMENTE MIT GERINGEM EINFLUSS AUF PLASMA-ALDOSTERON-SPIEGEL [1]

MEDIKAMENT	ÜBLICHE DOSIS	KOMMENTARE
Verapamil (langsame Freisetzung)	90–120 mg 2 x täglich	Allein oder mit anderen Medikamenten aus dieser Tab.
Hydralazine	10–12.5 mg 2 x täglich, steigern, wenn nötig	Zur Verhinderung einer Reflextachykardie zuerst Verapamil (langsame Freisetzung) geben. Mit niedrigen Dosen beginnen, um das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern.
Prazosin	0,5–1 mg 2–3 x täglich, steigern, wenn nötig	
Doxazosin	1–2 mg 1 x täglich, steigern, wenn nötig	Auf Orthostasesyndrom monitorieren
Terazosin	1–2 mg 1 x täglich, steigern, wenn nötig	

## FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Im Hinblick auf eine gezielte und im Idealfall kurative Therapie hat die sichere Identifizierung von Patienten mit einer endokrinen Hypertonie entscheidenden Einfluss. Patienten mit einer therapieresistenten Hypertonie, aber auch junge

Patienten und solche mit typischer Begleitsymptomatik sollten einem basalen Screening unterzogen werden, um ein Phäochromozytom, einen Hyperaldosteronismus und einen Hypercortisolismus auszuschließen.

Zum Ausschluss falsch positiver Ergebnisse sollten die Befunde in der Regel durch eine hormonelle Diagnostik und Differenzialdiagnostik bestätigt werden [Abb. 2].

**PRÄANALYTIK UND PROBENMATERIAL**

**AUTONOME KATECHOLAMINSEKRETION – BESTIMMUNG DER PLASMA-METANEPHRINE**

- Medikamente, die den Metabolismus beeinflussen
  - a) MAO-Hemmer, alpha-Methyldopa, trizyklische Antidepressiva: Vanillinmandelsäure/ Katecholamine/Metanephriene
  - b) Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Bromocriptin, Chlorpromazin: Urinkatecholamine
- Spezifische Medikamenten-Interaktionen
  - a) Kontrastmittel: Metanephriene
  - b) Methenaminmandelat: Urinkatecholamine
- Stimulation endogener Katecholamine: Stress, Nikotin, Koffein (Kaffee, schwarzer Tee meiden + 20%), Alkohol, Aspirin, Quinidin, Tetrazykline, Theophyllin, Erythromycin, Medikamentenentzug (Ethanol, Clonidin), Vasodilatatortherapie (z.B. Phenoxybenzylamine)
- Exogene Katecholamine: Nasentropfen, Bronchodilatoren, Appetitzügler, Hustensirupzusätze
- Die Abnahme für die Bestimmung der Metanephriene im Plasma soll in liegender/ruhender Position, ca. 20 min nach Legen einer Verweilkanüle, erfolgen.
- Physische Aktivität vor Diagnostik vermeiden (Treppensteigen + 84%)
- Folgende Nahrungsmittel vor Abnahme vermeiden da sie Katecholamine enthalten oder auf den Katecholaminhaushalt wirken: Bananen, Bohnenkaffee, Käse, Mandeln, Nüsse, Tee, Vanille und Zitrusfrüchte
- Keine Tageszeit- und Zyklusabhängigkeit der Plasma-Metanephriene
- Probenmaterial: 1 ml EDTA-Plasma (tiefgefroren)
- EDTA-Blut direkt nach der Entnahme zentrifugieren und Plasma abtrennen und einfrieren, tiefgefroren versenden

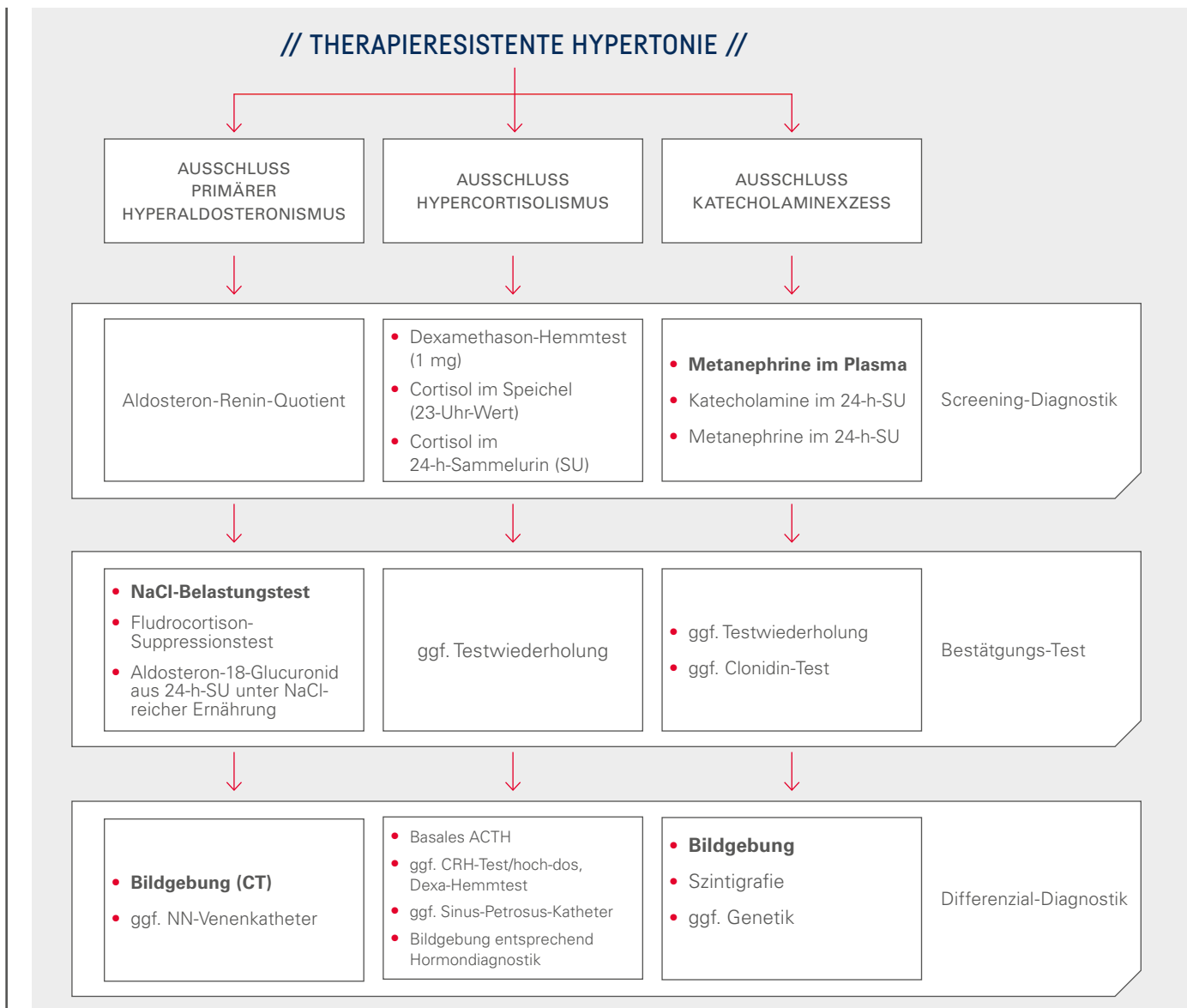


ABB. 2 Screening, Bestätigungsuntersuchungen und Differenzialdiagnostik bei adrener Hypertonie



## HYPERCORTISOLISMUS/ MORBUS CUSHING

- Cortisol im Speichel (23 Uhr)
- Cortisol im 24-h-Sammelurin: 30 ml Urinprobe des 24-h-Sammelurins (Gesamtmenge angeben) in Borsäureröhrchen geben und mischen.
- Cortisol nach Dexamethason-Hemmtest: Blutentnahme morgens, zwischen 8 und 9 Uhr, 1 ml Serum, nach 1 mg Dexamethason am Vorabend um 23 Uhr [22].

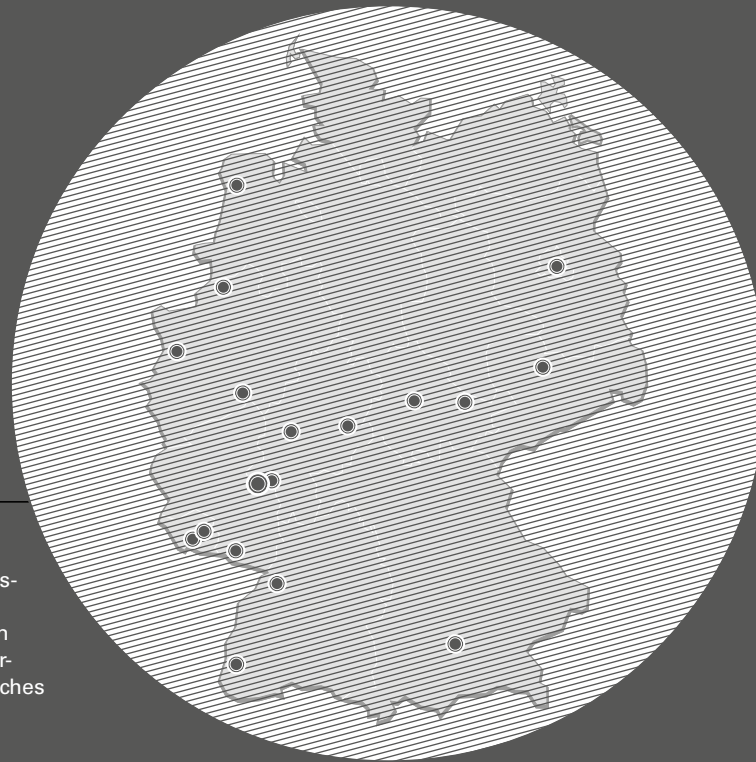
Es sollten keine exogenen Glucocorticoide vor oder während der Diagnostik eingenommen bzw. angewendet werden.

## PRÄANALYTIK UND PROBENENTNAHME ZUR BESTIMMUNG DES ARQ

- Patient sollte sich vor der Blutentnahme mindestens 2 h in aufrechter Position (sitzend, stehend oder gehend) befunden haben.
- Blutentnahme (EDTA-Blut) bei aufrecht sitzender Stellung des Patienten morgens zwischen 8 und 10 Uhr nach 5–15-minütiger Ruhephase im Sitzen.
- Einige Antihypertensiva sollten einen gewissen Zeitraum vor der Blutentnahme abgesetzt werden [Tab. 2]. Eventuelle Alternativmedikation [Tab. 3]
- Falls nicht alle potenziell auf den ARQ Einfluss nehmenden Medikamente vor der Blutabnahme abgesetzt werden können, sollte die Blutentnahme trotzdem erfolgen und der ARQ unter Berücksichtigung der eventuellen Einflussfaktoren interpretiert werden. Zum Beispiel kann bei Patienten mit einem schweren PHA oft der Mineralcorticoidrezeptorantagonist (z. B. Spironolacton) nicht abgesetzt werden, weil sonst die Gesundheit des Patienten gefährdet ist. In diesem Fall kann z. B. der ARQ trotzdem interpretiert werden, solange das Renin supprimiert ist.
- Da eine Hypokaliämie zu falsch negativen Befunden führt, muss diese vorher durch Kaliumsupplementation ausgeglichen werden [15]. Es sollte ein Kaliumwert von 4 mmol/l erreicht werden.
- Creatininbestimmung, da eine eingeschränkte Nierenfunktion einen falsch positiven ARQ zur Folge haben kann.
- Es sollte in der Zeit vor der Blutentnahme keine Natrium-Restriktion erfolgen (ausreichend Kochsalz = 9–15 g pro Tag, entspricht normaler Ernährung).
- Gewinnung von 1 ml EDTA-Plasma durch Zentrifugation des EDTA-Blutes.
- Überführung des EDTA-Plasmas in ein neues, mit Materialangabe („EDTA-Plasma“) und Patientendaten beschriftetes Röhrchen.
- **Versendung gefroren auf Trockeneis.**
- Überweisungs-/Anforderungsschein mit dem Vermerk „**Aldosteron/Renin-Quotient**“ einsenden.

## LITERATUR

1. Funder JW et al.: The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin Endocrinol Metab*, 101(5): 1889–1916, 2016.
2. Quinkler et al: Primary Hyperaldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110: 263-271, 2002.
3. Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10 % tumor. *J Surg Oncol*;89(3):193–201, 2005.
4. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama*; 287(11):1427–34, 2002.
5. N. Unger, C. Pitt, I.L.Schmidt, M. K. Walz; K. W. Schmid, T. Phillip, K. Mann and S. Petersen: Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *European Journal of Endocrinology*, 154: 409–417, 2006.
6. K. Miehle, J. Kratzsch, J.W.M. Lenders, R. Kluge, R. Paschke and C. A. Koch: Adrenal incidentaloma diagnosed as pheochromocytoma by plasma chromogranin A and plasma metanephrines. *J. Endocrinol. Invest.* 28: 1040–1042, 2005.
7. Lenders et al: Is Supine Rest Necessary before Blood Sampling for Plasma Metanephrines? *Clinical Chemistry* 53; No. 2: 352–354, 2007.
8. Hickman PE, Leong M, Chang J, Wilson SR, McWhinney B. Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of phaeochromocytoma. *Pathology*; 41(2):173–7, 2009.
9. Eisenhofer G, Siegert G, Kotzerke J, Bornstein SR, Pacak K. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res.* May;40(5):329–37. Review 2008.
10. Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, Ying AK, Perrier ND, Ayala-Ramirez M, Jimenez C. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol et al.*; 95(5):2023–37. Review 2010.
11. Quinkler et al. Diagnostik und Therapie des Phäochromozytoms. *MMW-Fortsch. Med Nr.* 7/2010.
12. Beineke, M: Hypertonieabklärung – Metanephrine/Normetanephrine im Plasma. *Bioscientia Bericht b 37*
13. Reincke et al: Normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus. *Deutsches Ärzteblatt* 100: 184–190, 2003.
14. Schirpenbach et al: Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus. *Deutsches Ärzteblatt Jg.* 106: 305–311, 2009.
15. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*;136(6):1227–35, 2004.
16. Perschel F. H. et al: Rapid Screening Test for Primary Hyperaldosteronism: Ratio of Plasma Aldosterone to Renin Concentration Determined by Fully Automated Chemiluminescence Immunoassays. *Clinical Chemistry* 50:9 : 1650–1655, 2004.
17. Tiu S.-C. et al: The Use of Aldosterone-Renin Ratio as a Diagnostic Test for Primary Hyperaldosteronism and Its Test Characteristics under Different Conditions of Blood Sampling. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(1): 72–78 , 2005.
18. Schwartz G. L. et al: Screening for Primary Aldosteronism in Essential Hypertension: Diagnostic Accuracy of the Ratio of Plasma Aldosterone Concentration to Plasma Renin Activity. *Clinical Chemistry* 51:2 386–394, 2005.
19. Diederich S, Bidlingmaier M, Quinkler M, Reinicke M: Diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Med Klin (Munich)*; 102: 16–21, 2007.
20. Mosso L et al.: Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–165, 2003.
21. Beineke, M: Hypertonieabklärung – Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus. *Bioscientia Bericht b 36*
22. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*; 93(5): 1526–40, 2008.
23. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, Ennis R, Erwin PJ, Montori VM. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(5):1553–62, 2008.



## LABOR | NETZWERK

Akkreditierte Diagnostik aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik steht Ihnen an 19 Standorten ebenso zur Verfügung wie unser umfangreiches Servicepaket.

### REGIONALLABORE

#### BERLIN

Lützowstraße 89/ 90  
10785 Berlin  
T +49 30 48526100  
F +49 30 48526275

#### FREIBURG

Berliner Allee 2  
79110 Freiburg  
T +49 761 4000650  
F +49 761 40006510

#### GIESSEN

Rudolf-Diesel-Straße 4  
35394 Gießen  
T +49 641 300210  
F +49 641 30021100

#### INGELHEIM

Konrad-Adenauer-Straße 17  
55218 Ingelheim  
T +49 6132 7810  
F +49 6132 781214

#### JENA

Orlaweg 2  
07743 Jena  
T +49 3641 40130  
F +49 3641 401338

#### KARLSFELD

Liebigstraße 14  
85757 Karlsfeld  
T +49 8131 5940  
F +49 8131 594109

#### KARLSRUHE

Am Rüppurrer Schloß 1  
76199 Karlsruhe  
T +49 721 6277500  
F +49 721 6277900

#### MAINZ

Wallstraße 3-5  
55122 Mainz  
T +49 6131 576080  
F +49 6131 5760844

#### MOERS

Zum Schürmannsgraben 30  
47441 Moers  
T +49 2841 1060  
F +49 2841 10618

#### SAARBRÜCKEN

Winterberg 1  
66119 Saarbrücken  
T +49 681 88379133  
F +49 681 88379142

#### ST. INGBERT

Otto-Kaiser-Straße 8a  
66386 St. Ingbert  
T +49 6894 9550100  
F +49 6894 9550109

#### WEHNRATH

Albert-Einstein-Straße 13  
51580 Wehnrath  
T +49 2265 9929-0  
F +49 2265 9929-99