

# Untersuchungen zum diagnostischen Stellenwert der Aldosteron-Vorstufe 18-Hydroxycorticosteron in der Diagnose und Differentialdiagnose des primären Hyperaldosteronismus\*

Studies on the diagnostic value of the aldosterone precursor 18-hydroxycorticosterone in the diagnosis and differential diagnosis of primary hyperaldosteronism

S. Abdelhamid<sup>1</sup>, L. Thomas<sup>2</sup>, U. Nensel<sup>1</sup>, H. Lorenz<sup>3</sup>, A. Röckel<sup>1</sup>, J.A. Bönhof<sup>1</sup>, H. Müller-Lobeck<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden

<sup>2</sup> Laboratoriumsmedizin, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt/Main

<sup>3</sup> Institut für Biometrie und Statistik, Neuberg

## Zusammenfassung:

18-OH-Corticosteron (18-OHB) wird als die unmittelbare Vorstufe der Aldosteron-Synthese angesehen. In-vitro-Untersuchungen sowie vereinzelt klinischen Beobachtungen zufolge sollen Nebennierenrinden-Adenome, im Gegensatz zu Nebennierenrinden-Hyperplasie, vermehrt 18-OHB bilden. In der vorliegenden Studie wurde an 1.272 Patienten einer Hochdruckambulanz, wobei bei 84 Patienten mit primärem Aldosteronismus infolge eines Adenoms sowie bei 110 Patienten infolge einer Nebennierenrinden-Hyperplasie die Diagnose gesichert werden konnte, der diagnostische Stellenwert von 18-OHB im Vergleich zu den Aldosteron-Metaboliten Aldosteron-18-Glucuronid (ALD-18-G) und Tetrahydroaldosteron (TH-ALD) untersucht. Dies im Hinblick auf: 1. die Erkennung eines primären Aldosteronismus, und 2. der differentialdiagnostischen Unterscheidung zwischen einem Adenom und einer Hyperplasie.

Bezüglich der ersten Fragestellung wurde für 18-OHB – hinsichtlich der Unterscheidung zwischen dem primären Aldosteronismus infolge eines Adenoms und einer essentiellen Hypertonie – eine diagnostische Sensitivität von 99,2% bei einer diagnostischen Spezifität von 95,2% berechnet. Deutlich geringer war mit einer diagnostischen Sensitivität von 79,7% bei einer diagnostischen Spezifität von 60,9% die Abgrenzung zwischen dem primären Aldosteronismus infolge einer Hyperplasie und einer essentiellen Hypertonie.

18-OHB war bei 11 der 84 Adenom- und 5 der 110 Hyperplasie-Patienten zunächst das einzig erhöhte Steroid im 24 h-Urin. Bei ihnen konnte erst innerhalb einer bis zu 2-jährigen Beobachtungszeit ein langsamer Anstieg der Aldosteron-Metabolite beobachtet werden. Somit stellt das 18-OHB einen „Frühmarker“ der Erkrankung dar.

In der Unterscheidung zwischen einem Nebennierenrinden-Adenom und einer Hyperplasie besitzt 18-OHB mit einer diagnostischen Sensitivität von 84,5% bei einer diagnostischen Spezifität von 96,4% ein höheres Abgrenzungsvermögen als Tetrahydroaldosteron und Aldosteron-18-Glucuronid dar.

Für die Unterscheidung des Adenoms von der Hyperplasie ließ sich für 18-OH-Corticosteron im 24 h-Urin ein Wert von 7,9 µg/die als eine optimale Diskriminanzschwelle berechnen. Bei einer höheren Ausscheidung ist in 84,5% der Fälle mit einem Nebennierenrinden-Adenom zu rechnen. Hinsichtlich der diagnostischen Wertung von 18-OHB sind weder geschlechts- noch altersspezifische Abhängigkeiten zu berücksichtigen.

Die Bestimmung von Tetrahydroaldosteron (oder Aldosteron-18-Glucuronid) in Kombination mit 18-OH-Corticosteron stellt die optimale Methode zur Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus, insbesondere infolge eines Adenoms, dar.

Schlüsselwörter:

18-Hydroxycorticosteron – Tetrahydro-Aldosteron – primärer Hyperaldosteronismus – Nebennierenrinden-Adenom – Nebennierenrinden-Hyperplasie

Summary:

18 OH-corticosterone (18 OH-B) is considered to be the immediate precursor of aldosterone. In vitro studies and few clinical observations show that adrenal adenomas (associated with primary aldosteronism), in contrast to adrenal hyperplasia, produce increased amounts of 18 OH-B. In this study the diagnostic value of 18 OH-B was compared with that of the aldosterone metabolites aldosterone-18-glucuronide (ALD-18-G) and tetrahydroaldosterone (TH-ALD) in regard to recognition of primary aldosteronism and differential diagnosis of adenomas and hyperplasia. 1,272 outpatients with hypertension were studied, whereby the diagnosis of primary aldosteronism could be confirmed, in 84 patients due to adrenal adenomas and in 110 patients due to adrenal hyperplasia. A diagnostic sensitivity of 99.2% and a diagnostic specificity of 95.2% was calculated for 18 OH-B when differentiating primary aldosteronism due to adenomas from essential hypertension. This was markedly lower when differentiating between primary aldosteronism due to hyperplasia and essential hypertension; the diagnostic sensitivity here was 79.7% and the diagnostic specificity 60.9%

Furthermore, in 11 of the 84 adenoma cases and in 5 of the 110 hyperplasia cases 18 OH-B was at first the only elevated steroid. Only over an observation period of up to two years could a slow increase in the aldosterone metabolites be observed in these patients. Thus, 18 OH-B is an "early maker" for primary aldosteronism.

When distinguishing between adrenal adenomas and adrenal hyperplasia, 18 OH-B was revealed to be of higher diagnostic value than TH-Ald and Ald-18-G, with a diagnostic sensitivity of 84.5% and a diagnostic specificity of 96.4%. A cut-off point for 18-OH-B of 7.9 µg/24 h was estimated for discrimination between adenomas and hyperplasia. Higher excretion of 18-OH-B indicates adrenal adenomas in 84.5% of cases. The diagnostics value of 18-OH-B ist not affected by gender or age.

The combined estimation of both urinary 18-OH-B and TH-Ald provides a reliable method for the identification of cases with primary aldosteronism particularly due to adrenal adenomas.

Keywords:

18-OH corticosterone – tetrahydroaldosterone – primary aldosteronism – adrenal adenomas

## Einleitung

Von den sekundären Hochdruckformen gewinnt das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus zunehmend an Bedeutung, und zwar aus diagnostischen und therapeutischen Gründen. Durch die Entwicklung radioimmunologischer Verfahren hat die hormonelle Diagnostik an Praktikabilität erheblich gewonnen. Dem primären Hyperaldosteronismus liegt eine primär gesteigerte Aldosteron-Produktion zugrunde, verursacht durch entweder ein Nebennierenrinden-Adenom oder eine -Hyperplasie. Die Unterscheidung beider Formen ist deshalb von Bedeutung, da im ersten Fall die Operation eine Heilung bewirken kann, im zweiten Fall ist eine spezielle Therapie notwendig. Die bisher üblichen Erkennungskriterien der Erkrankung eines erhöhten Blutdruckes mit Hypokaliämie und Hyporeninämie reichen hierzu oft nicht aus (1 – 4). Eine Verbesserung der Diagnostik ist nur durch Steroidbestimmungen zu erzielen. Üblicherweise werden die Aldosteron-Metabolite Aldo-

steron-18-Glucuronid und/oder Tetrahydro-Aldosteron im 24 h-Urin bestimmt. Häufig liegt der erste und seltener der zweite jedoch auch bei operativ gesichertem Nebennierenrinden-Adenom im Normbereich (5 – 7). Plasma-Analysen sind bei ambulanter Hochdruck-Diagnostik im unselektionierten Hochdruckkollektiv durch zu hohe, falsch positive Werte belastet (9, 10, 11) (Plasmakonzentrationen sind abhängig von Tagesschwankungen der Steroidausschüttung und der Körperhaltung). Außerdem erlaubt eine Aldosteron-Bestimmung nicht die Unterscheidung zwischen einem Nebennierenrinden-Adenom und einer -Hyperplasie.

Besonders bei atypischen Fällen können klinische und klinisch-chemische Parameter aber auch radiologische Methoden nur eine grobe Orientierung geben. Aus diesem Grunde wird nach einer zusätzlichen Unterscheidungsgröße neben der Aldosteron-Bestimmung im Urin in der Steroiddiagnostik gesucht. Geeignet hierzu ist die Bestimmung der Aldosteron-Vorstufe 18-Hydroxycorticosteron (12 – 14). Der diagnostische Stellenwert dieses

Steroids wurde bisher noch nicht ausreichend in einem großen Patientenkollektiv untersucht.

18-Hydroxycorticosteron (18-OHB) wird vorwiegend in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde produziert und als die unmittelbare Vorstufe der Aldosteron-Synthese angesehen (15 – 20). Ulick (12) hat als erster 1964 bei Patienten mit primärem Aldosteronismus erhöhte 18-OHB-Sekretionsraten gemessen. 1969 haben Vacsei et al. (8) festgestellt, daß von Nebennierenrinden-Adenomgewebe in vitro radioaktives Progesteron in erhöhtem Umfang in Aldosteron und 18-OHB umgewandelt wird, dies war beim hyperplastischen Nebennierenrindengewebe nicht der Fall. Biglieri und Schambelan (14) haben vorgeschlagen, für die Differentialdiagnose zwischen Adenom und Hyperplasie den Ruhewert der 18-OHB-Konzentration im Plasma zu bestimmen. In einer früheren Studie konnte unsere Arbeitsgruppe (13) in vereinzelten Fällen feststellen, daß eine pathologisch gesteigerte 18-OHB-Sekretion vor einer gesteigerten Aldosteron-Produktion bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus auftreten kann.

In der vorliegenden Studie sollten an einem repräsentativen Patientenkollektiv von Hypertonikern folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welchen Stellenwert hat die Bestimmung von 18-OHB im Vergleich zu den Aldosteron-Metaboliten, Aldosteron-18-Glucuronid und Tetrahydro-Aldosteron im 24 h-Urin in der
  - Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus,
  - differentialdiagnostischen Unterscheidung zwischen Adenom und Hyperplasie?
2. Welchen Einfluß haben Alter, Geschlecht und bei Patienten mit essentieller Hypertonie der Renin-Status auf 18-OHB im 24 h-Urin?

Die Untersuchungen erfolgten an gesunden Probanden, Patienten mit essentieller Hypertonie sowie bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus.

## Material und Methoden

### *Steroidbestimmungsverfahren*

Neben 18-Hydroxycorticosteron (18-OHB) wurden Aldosteron-18-Glucuronid sowie Tetrahydro-Aldosteron im 24 h-Urin radioimmunologisch bestimmt nach bereits von unserer Arbeitsgruppe publizierten Verfahren (21, 22).

### *Patientenkollektiv und klinische Methoden*

Untersucht wurden:

- 99 normotensive Probanden
- 1.272 Patienten, die zur Klärung der Ursachen einer Hypertonie zugewiesen wurden. Aufgrund entsprechender Diagnostik wurden folgende Diagnosen gestellt:

- 128 Patienten mit essentieller Hypertonie (EH) und niedrigem Renin,
- 724 Patienten mit EH und normalem Renin,
- 84 Patienten mit EH und hohem Renin,
- 84 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus infolge eines Nebennierenrinden-Adenoms,
- 110 Patienten mit primärem Aldosteronismus infolge einer Nebennierenrinden-Hyperplasie.

Bei den normotensiven Probanden wurde der Blutdruck zu unterschiedlichen Zeiten mehrfach bestimmt. Bei den Hypertonie-Patienten fanden die Untersuchungen 3 Wochen nach Absetzen (bei Spironolacton 6 Wochen) jeglicher Medikation statt. Patienten, denen eine Medikamentenkarenz nicht zuzumuten war, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Bei allen Teilnehmern wurde neben einer konventionellen Labordiagnostik (Natrium, Kalium, Kreatinin, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Eiweiß i.U. und Urinsediment) Renin in Ruhe und nach Orthostase-Stimulation gemessen. Im 24 h-Urin wurden 18-OH-Corticosteron, Aldosteron-18-Glucuronid und Tetrahydro-Aldosteron bestimmt, gleichzeitig die Ausscheidung von Natrium, Kalium und Kreatinin, letzterer Parameter zur Beurteilung der Güte und der Bedingungen der Urinsammlung. Von 96% aller Patienten wurden mehr als zwei 24 h-Urinperioden gesammelt. Die Urinproben wurden bis zur Analyse tiefgefroren aufbewahrt. In Abhängigkeit von Renin-Verhalten wurden die Patienten mit essentieller Hypertonie unterteilt in eine Gruppe mit niedrigem, eine zweite mit normalem und eine weitere mit hohem Renin. In dieser Studie wurden die Daten der Patienten mit erhöhten Renin-Werten nicht in die Statistik mit aufgenommen, da beim primären Hyperaldosteronismus in der Regel niedrige Renin-, in vereinzelten Fällen normale Renin-Werte gefunden werden.

Die Untersuchungen fanden unter ambulanten und freien Kostbedingungen statt. In allen Fällen wurden die Nieren und Nebennieren sonographisch beurteilt. Darüber hinaus wurde bei allen Patienten mit erhöhten Steroidwerten eine Computertomographie der Nebennieren durchgeführt. Diese Methode fand auch bei 40% der Patienten mit essentieller Hypertonie Anwendung, und zwar, wenn eine der Nebennieren sonographisch nicht sicher zu beurteilen war oder wenn die Steroidausscheidung im oberen Referenzbereich lag. Unter solchen Bedingungen wurden auch mehrfach Steroidanalysen durchgeführt. Eine Nebennieren-Szintigraphie wurde bei 30 der 84 Nebennierenrinden-Adenom- und 83 der 110 -Hyperplasie-Fälle durchgeführt. Bei allen Adenom-Patienten wurde die Diagnose operativ bestätigt. In dem hier erwähnten Patientenkollektiv konnte mit Hilfe der folgenden Methoden eine Nierenarterienstenose ausgeschlossen werden: <sup>131</sup>Jodhippuran-Ganzkörper-Clearance und/oder Duplexsonographie und/oder venöse und/oder arterielle digitale Subtraktionsangiographie.

### *Statistische Methoden*

Die Verteilung der interessierenden Variablen wurde deskriptiv anhand geeigneter Kennziffern untersucht. Mit einfaktoriellen Varianzanalysen wurde nach signifikanten Unterschieden zwischen den Patientengruppen

## Originalie

gesucht. Im Rahmen einer Diskriminanzanalyse wurden logistische Regressionen gerechnet und Schätzwerte für die Klassifikationsschwellen (cut-off-points) bestimmt. Abschließend wurden für festgelegte cut-off-points die diagnostische Sensitivität und die Spezifität sowie die diagnostische Effektivität ermittelt.

Alle Prüfungen erfolgten auf dem 5%-Signifikanzniveau und wurden auf MS-DOS Rechner unter WINDOWS 3.1 mit der Statistiksoftware SAS 6.08 durchgeführt.

## Ergebnisse

### Steroidanalysen bei Normalpersonen und verschiedenen Patientenkollektiven

#### Normalpersonen

Mittelwerte und Standardabweichungen (1SD) der Steroide 18-OH-Corticosteron, Tetrahydro-Aldosteron und Aldosteron-18-Glucuronid sind in der Tab. 1 aufgeführt. Der Mittelwert  $\pm$  SD für 18-OH-Corticosteron war  $3,4 \pm 1,2 \mu\text{g}/\text{die}$  mit einer Spannweite von  $1,6 - 6,5 \mu\text{g}/\text{die}$ .

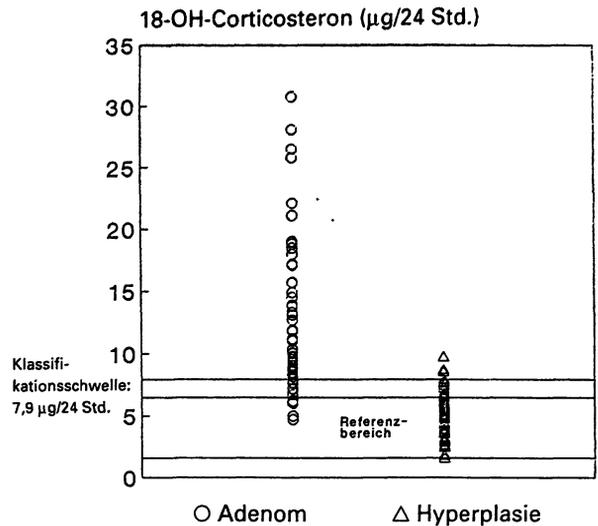


Abb. 1: Vergleich der individuellen 18-OH-Corticosteronwerte im 24 h-Urin bei 84 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus infolge eines Nebennierenrinden-Adenoms und 110 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus infolge einer Hyperplasie. Klassifikationsschwelle (cut-off-point) =  $7,9 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$

Tab. 1: 18-OH-Corticosteron, Tetrahydroaldosteron und Aldosteron-18-Glucuronid im 24 h-Urin bei normotensiven Personen und Patienten mit essentieller Hypertonie (unterteilt nach Renin Klassifikation zur Darstellung der Relation zum Renin) und Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus infolge eines Nebennierenrinden-Adenoms oder einer Nebennierenrindenhypertrophie. Zusätzlich sind Kreatinin, Natrium und Kalium aufgeführt ( $\bar{x}$  = Mittelwert, SD = Standardabweichung, \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ ).

Pat. n	Kreatinin g/die	Natrium mmol/die	Kalium mmol/die	$\mu\text{g}/\text{die}$			
				Aldosteron-18- Glucuronid	Tetrahydro- Aldosteron	18-OH-Cortico- steron	
<b>Normotensive Personen</b>							
$\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$	99	$1,2 \pm 0,3$	$144,0 \pm 34,8$	$55,2 \pm 18,2$	$7,3 \pm 3,5$	$32,7 \pm 14,1$	$3,4 \pm 1,2$
Min - Max		0,8 - 2,2	97,5 - 258,5	16,0 - 99,0	3,5 - 17,5	10,0 - 70,0	1,5 - 6,5
<b>Essentielle Hypertonie mit niedrigem Renin</b>							
$\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$	128	$1,4 \pm 0,4$	$168,2 \pm 51,8$	$53,7 \pm 17,4$	$7,9 \pm 3,3$	$39,9 \pm 14,1$	$3,4 \pm 1,4$
Min - Max		0,8 - 2,5	99,0 - 342,0	17,0 - 104,0	3,5 - 17,3	13,5 - 69,7	1,5 - 6,5
<b>Essentielle Hypertonie mit normalem Renin</b>							
$\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$	724	$1,4 \pm 0,4$	$162,9 \pm 46,0$	$54,5 \pm 19,0$	$7,9 \pm 3,3$	$39,4 \pm 14,1$	$3,6 \pm 3,3$
Min - Max		0,8 - 2,7	95,0 - 342,0	13,0 - 135,0	3,5 - 17,5	10,7 - 70,0	1,5 - 6,5
<b>Essentielle Hypertonie mit hohem Renin</b>							
$\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$	84	$1,4 \pm 0,3$	$164,5 \pm 44,2$	$50,7 \pm 17,0$	$8,4 \pm 3,1$	$41,7 \pm 13,1$	$3,7 \pm 1,4$
Min - Max		0,9 - 2,3	95,0 - 301,5	18,0 - 104,0	3,6 - 15,8	14,1 - 66,3	1,5 - 6,5
<b>Primärer Hyperaldosteronismus (Nebennierenrindenadenom)</b>							
$\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$	84	$1,4 \pm 0,4$	$156,7 \pm 38,6$	$67,5 \pm 17,5$	$25,8 \pm 14,0$	$150,1 \pm 66,5$	$11,2 \pm 4,4$
Min - Max		0,9 - 2,5	98,0 - 275,0	29,0 - 118,0	10,2 - 108,3	78,1 - 436,6	5,0 - 30,3
<b>Primärer Hyperaldosteronismus (Nebennierenrindenhypertrophie)</b>							
$\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$	110	$1,4 \pm 0,3$	$164,2 \pm 31,0$	$63,7 \pm 14,5$	$19,9 \pm 7,8$	$113,6 \pm 37,9$	$5,0 \pm 1,5$
Min - Max		0,8 - 2,6	101,0 - 266,0	35,5 - 100,0	8,7 - 69,3	70,0 - 306,9	1,9 - 9,3

Für Tetrahydro-Aldosteron betragen die Werte  $32,7 \pm 14,1 \mu\text{g}/\text{die}$  (Spannweite  $10,0 - 70,0 \mu\text{g}/\text{die}$ ) und für Aldosteron-18-Glucuronid  $7,3 \pm 3,5 \mu\text{g}/\text{die}$  (Spannweite  $3,5 - 17,5 \mu\text{g}/\text{die}$ ).

#### Patienten mit essentieller Hypertonie

Die Ausscheidung an 18-OH-Corticosteron war vergleichbar mit derjenigen von normotensiven Probanden (Tab. 1), das gleiche galt auch für Aldosteron-18-Glucuronid. Diejenige von Tetrahydro-Aldosteron war im Referenzbereich und im Durchschnitt gegenüber normotensiven Probanden nur leicht erhöht.

#### Primärer Hyperaldosteronismus infolge Nebennierenrinden-Adenom

Alle Werte der genannten Steroide waren signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ). 6 der 84 Adenom-Patienten wiesen nor-

male 18-OH-Corticosteron-Werte auf (Tab. 1, Abb. 1). 10 von 84 Patienten hatten eine leicht erhöhte 18-OH-Corticosteron-Ausscheidung zwischen  $6,5$  und  $7,9 \mu\text{g}/\text{die}$ . Bei 71 von den 84 Fällen (84,5%) betrug die Ausscheidung an 18-OH-Corticosteron mehr als  $7,9 \mu\text{g}/\text{die}$ , wobei die Hälfte dieser Patienten eine Ausscheidung von mehr als  $10,0 \mu\text{g}/\text{die}$  aufwies. Bei 17 der 84 Patienten war Aldosteron-18-glucuronid im Referenzbereich; bei ihnen war 18-OH-Corticosteron erhöht.

#### Primärer Hyperaldosteronismus infolge einer Nebennierenrinden-Hyperplasie

Die 18-OH-Corticosteron-Ausscheidung gegenüber normotensiven Probanden und den Patienten mit essentieller Hypertonie war nicht signifikant erhöht. Die 18-OH-Corticosteron-Ausscheidung war bei 91 der 110 untersuchten Patienten im Referenzbereich (Tab. 1., Abb. 1). Eine

Tab. 2: Steroidparameter im 24 h-Urin bei 6 von 11 Patienten mit Nebennierenrinden-Adenom und zunächst isolierter Erhöhung von 18-OH-Corticosteron.

Patient	Alter	Geschlecht	Untersuchungsdatum	µg/die		
				Aldosteron-18-Glucuronid	Tetrahydro-Aldosteron	18-OH-Corticosteron
1	35	m	07/84	9,5	65,2	10,8
			12/85	8,1	58,2	18,9
			03/86	16,1	52,0	15,0
			06/85	26,4	194,8	15,0
			08/88	26,9	150,4	12,8
2	40	w	08/88	16,0	65,4	8,7
			11/88	10,0	63,8	10,1
			09/89	23,2	162,0	11,0
			10/89	28,0	195,1	12,1
3	50	w	09/88	14,8	48,6	8,6
			12/88	15,3	65,6	8,8
			06/89	12,3	49,2	12,7
			04/90	24,5	98,4	9,1
			06/90	24,1	152,5	8,1
4	39	m	06/89	13,2	61,1	11,1
			09/89	14,1	62,0	9,8
			02/90	21,0	92,8	18,0
			10/90	27,2	118,9	7,1
5	46	w	06/89	9,7	54,9	9,1
			11/89	4,3	52,6	12,4
			03/90	15,9	69,4	8,8
			01/91	22,6	126,5	18,4
6	50	w	03/90	4,1	54,1	9,1
			05/90	7,0	63,1	12,1
			06/91	30,5	92,1	19,1
			07/91	29,1	99,2	18,7

Ausscheidung zwischen 6,5 und 7,9 war bei 15 Patienten (13,6%) festzustellen. Lediglich in 4 Fällen (3,6%) lag die Ausscheidung zwischen 7,9 und 9,3 µg/die; bei diesen bestand eine makronoduläre Hyperplasie der Nebennieren. Aldosteron-18-Glucuronid war bei 30% der 110 Patienten im Referenzbereich, Tetrahydro-Aldosteron war bei 11 der 110 Patienten im oberen Referenzbereich. Bei der Hälfte dieser Patienten war 18-OH-Corticosteron erhöht.

*Relation von 18-OH-Corticosteron, Tetrahydro-Aldosteron und Aldosteron-18-Glucuronid bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus im Frühstadium der Erkrankung*

Bei 11 der 84 Adenom- und 5 der 110 Hyperplasie-Patienten war zunächst eine, bis zu zwei Jahren zu beobachtende, isolierte Erhöhung von 18-OH-Corticosteron festzustellen. Bei diesen Patienten waren die Aldosteron-Parameter zunächst in dieser Phase im Referenzbereich, und erst im weiteren Verlauf konnte ein langsamer Anstieg von Tetrahydroaldosteron und Aldosteron-18-Glucuronid nachgewiesen werden. Ein Beispiel von 6 Adenom-Patienten ist in Tab. 2 aufgeführt. Mit Anstieg der Aldosteron-Parameter blieb die 18-OH-Corticosteron-Ausscheidung bei den Adenom-Patienten gleich hoch, bei den Hyperplasie-Patienten ging diese nur in einem Fall zurück. Bei den anderen 4 Hyperplasie-Patienten lag die 18-OH-Corticosteron-Ausscheidung zwischen 6,8 und 9,3 µg/die. Wiederholte Sonographien und CT-Untersuchungen dieser Patienten ergaben das Bild einer doppelseitigen, nodulären Hyperplasie.

*Abgrenzung des primären Hyperaldosteronismus von der essentiellen Hypertonie*

Die differentialdiagnostische Bedeutung von 18-OH-Corticosteron im Vergleich zu Aldosteron-18-Glucuronid und Tetrahydro-Aldosteron in der Unterscheidung von primärem Aldosteronismus und essentieller Hypertonie ist in Tab. 3 dargestellt. Bei etwa gleicher diagnostischer Sensitivität grenzt 18-OH-Corticosteron das Nebennierenrinden-Adenom besser gegenüber der essentiellen Hypertonie ab als Aldosteron-18-Glucuronid und Tetrahydroaldosteron (Tab. 3a). Deutlich geringer sind jedoch die diagnostische Sensitivität und Spezifität bei der Nebennierenrinden-Hyperplasie (Tab. 3b). Das ist verständlich, denn bei den meisten Hyperplasie-Patienten werden im Referenzbereich liegende Werte vorgefunden.

Tab. 3a: Varianzanalyse zur Ermittlung der Trenneigenschaften von 18-OH-Corticosteron, Aldosteron-18-Glucuronid und Tetrahydro-Aldosteron zur Abgrenzung der Patienten mit essentieller Hypertonie (mit niedrigem Renin; n = 128) von denjenigen mit primärem Aldosteronismus bei Nebennierenrinden-Adenom (n = 84).

Variable	F-Wert	p-Wert	Freiheits-Grade	Sensitivität %	Spezifität %
18-OH-Corticosteron	346,7	<0,0001	1,210	99,2	96,2
Aldosteron-18-Glucuronid	190,6	<0,0001	1,210	96,9	89,3
Tetrahydro-Aldosteron	329,5	<0,0001	1,210	99,9	82,1

Tab. 3b: Varianzanalyse zur Ermittlung der Trenneigenschaften von 18-OH-Corticosteron, Aldosteron-18-Glucuronid und Tetrahydro-Aldosteron zur Abgrenzung der Patienten mit essentieller Hypertonie (mit niedrigem Renin; n = 128) von denjenigen mit primärem Aldosteronismus bei Nebennierenrinden-Hyperplasie (n = 110).

Variable	F-Wert	p-Wert	Freiheits-Grade	Sensitivität %	Spezifität %
18-OH-Corticosteron	78,2	<0,0001	1,236	79,7	60,9
Aldosteron-18-Glucuronid	248,6	<0,0001	1,236	89,1	87,3
Tetrahydro-Aldosteron	416,6	<0,0001	1,236	99,9	95,5

*Abgrenzung des Nebennierenrinden-Adenoms von der Hyperplasie*

Aus den Werten von diagnostischer Sensitivität und Spezifität (Tab. 3c) ist ersichtlich, daß 18-OH-Corticosteron das Nebennierenrinden-Adenom besser von der -Hyperplasie abgrenzt als Aldosteron-18-Glucuronid und Tetrahydro-Aldosteron. Es kann daher als die wichtigste differentialdiagnostische Größe gelten. Für 18-OH-Corticosteron ergibt sich ein positiver prädiktiver Wert von 94,7% und ein negativer prädiktiver Wert von 89,1%, sowie eine diagnostische Effizienz von 92,1%. Für Tetrahydro-Aldosteron betragen diese Werte jeweils 70,2%, 67,9% und 68,6%. Für Aldosteron-18-Glucuronid ergaben sich die Werte 64,7%, 64,3% und 64,4%. Hinsichtlich der Unterscheidung des Nebennierenrinden-Adenoms von einer -Hyperplasie wurde für 18-OH-Corticosteron ein Wert von 7,9 µg/die als optimale Klassifikationsschwelle er-

Tab. 3c: Varianzanalyse zur Ermittlung der Trenneigenschaften von 18-OH-Corticosteron, Aldosteron-18-Glucuronid und Tetrahydro-Aldosteron zur Abgrenzung der Patienten mit primärem Aldosteronismus infolge eines Nebennierenrinden-Adenoms (n = 84) von denjenigen mit einer Hyperplasie (n = 110).

Variable	F-Wert	p-Wert	Freiheits-Grade	Sensitivität %	Spezifität %
18-OH-Corticosteron	185,7	<0,0001	1,192	84,5	96,4
Aldosteron-18-Glucuronid	13,4	<0,0003	1,192	39,3	83,6
Tetrahydro-Aldosteron	23,2	<0,0001	1,192	47,6	84,5

mittelt (Tab. 3c, Abb. 1). Bei einer 18-OH-Corticosteron-Ausscheidung von über 7,9 µg/die liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Adenom vor; so fand sich oberhalb dieser Klassifikationsschwelle in 84,5% unseres Kollektivs ein Nebennierenrinden-Adenom. Eine niedrige 18-OH-Corticosteron-, aber hohe Ausscheidung an Tetrahydro-Aldosteron und/oder Aldosteron-18-Glucuronid deuten auf eine Nebennierenrinden-Hyperplasie hin.

*Einflußgrößen, Alter, Geschlecht sowie Renin-Verhalten bei Patienten mit essentieller Hypertonie*

Eine Abhängigkeit des 18-OHB vom Alter bzw. Geschlecht der Patienten war anhand des vorhandenen Datenmaterials nicht festzustellen (Tab. 4, 5). Hinsichtlich des Renin-Verhaltens in der essentiellen Hypertonie-Gruppe (Tab. 1) finden sich keine bedeutsamen Unterschiede

Tab. 4: Einfluß des Alters auf die Ausscheidung der genannten Steroide bei normotensiven Personen und Patienten mit essentieller Hypertonie, sowie primärem Hyperaldosteronismus.

Patienten n	Alters- gruppen	µg/ die		
		Aldosteron- 18-Glucuronid	Tetrahydro- Aldosteron	18-OH-Cortico- steron
<b>Normotensive Personen</b>				
34	≤ 29	8,7 ± 3,6	29,0 ± 12,7	3,4 ± 1,4
29	30 - 39	6,3 ± 3,3	30,9 ± 15,1	3,4 ± 1,1
20	40 - 49	8,3 ± 3,8	40,5 ± 13,1	3,5 ± 1,2
13	50 - 59	5,0 ± 1,2	32,3 ± 13,4	3,2 ± 0,9
3	≥ 60	5,3 ± 2,3	43,8 ± 12,9	3,0 ± 1,3
<b>Essentielle Hypertonie mit niedrigem Renin</b>				
6	≤ 29	7,9 ± 3,0	38,4 ± 20,8	3,7 ± 2,0
17	30 - 39	6,8 ± 2,8	36,2 ± 12,8	3,0 ± 1,0
48	40 - 49	8,6 ± 3,2	41,2 ± 14,2	3,7 ± 1,4
45	50 - 59	8,3 ± 3,8	39,8 ± 14,6	3,4 ± 1,3
12	≥ 60	5,5 ± 1,1	39,4 ± 10,7	2,9 ± 1,3
<b>Essentielle Hypertonie mit normalem Renin</b>				
130	≤ 29	7,7 ± 3,3	37,3 ± 13,3	3,8 ± 1,4
126	30 - 39	8,0 ± 3,8	39,5 ± 14,2	3,5 ± 1,3
265	40 - 49	8,1 ± 3,3	40,2 ± 14,2	3,7 ± 1,4
159	50 - 59	7,7 ± 2,9	39,1 ± 14,4	3,5 ± 1,3
44	≥ 60	7,7 ± 3,3	41,6 ± 14,7	3,3 ± 1,1
<b>Essentielle Hypertonie mit hohem Renin</b>				
25	≤ 29	8,0 ± 3,3	41,4 ± 14,0	4,1 ± 1,6
22	30 - 39	9,6 ± 3,2	40,5 ± 12,1	3,8 ± 1,5
28	40 - 49	7,9 ± 2,9	43,1 ± 14,4	3,3 ± 1,1
7	50 - 59	8,8 ± 3,8	40,3 ± 11,3	3,1 ± 0,9
2	≥ 60	7,2 ± 2,6	43,1 ± 6,6	5,8 ± 0,9
<b>Primärer Hyperaldosteronismus (Nebennierenrindenadenom)</b>				
5	≤ 29	29,0 ± 12,8	121,8 ± 59,0	10,8 ± 3,0
13	30 - 39	34,4 ± 26,1	191,6 ± 114,7	13,1 ± 6,6
40	40 - 49	24,8 ± 11,0	145,7 ± 53,9	11,2 ± 4,2
24	50 - 59	23,1 ± 7,0	145,0 ± 46,0	10,4 ± 3,6
2	≥ 60	11,4 ± 1,6	98,1 ± 24,6	10,8 ± 3,4
<b>Primärer Hyperaldosteronismus (Nebennierenrindenhypertrophie)</b>				
4	≤ 29	27,4 ± 10,9	104,1 ± 25,5	4,2 ± 2,0
27	30 - 39	20,9 ± 6,7	116,4 ± 38,1	5,7 ± 1,7
39	40 - 49	20,7 ± 9,9	115,0 ± 44,6	4,9 ± 1,4
30	50 - 59	17,3 ± 4,8	109,7 ± 30,1	4,7 ± 1,3
10	≥ 60	19,4 ± 6,0	115,8 ± 39,8	5,0 ± 1,4

## Originalie

Tab. 5: 18-OH-Corticosteron, Tetrahydro-Aldosteron und Aldosteron-18-Glucuronid bei normotensiven Personen und Patienten mit essentieller Hypertonie, sowie primärem Hyperaldosteronismus. Relation der Steroide zum Geschlecht. Angegeben sind die Mittelwerte und die einfache Standardabweichung (G = gesamt, M = männlich, W = weiblich).

	Patienten n	µg/die		
		Aldosteron- 18-Glucuronid	Tetrahydro- Aldosteron	18-OH-Cortico- steron
<b>Normotensive Personen</b>				
G	99	7,3 ± 3,5	32,7 ± 14,1	3,4 ± 1,2
M	36	7,7 ± 3,4	30,9 ± 12,9	3,6 ± 1,3
W	63	7,1 ± 3,6	33,8 ± 14,8	3,3 ± 1,2
<b>Essentielle Hypertonie mit niedrigem Renin</b>				
G	128	7,9 ± 3,3	39,9 ± 14,1	3,4 ± 1,4
M	75	8,0 ± 3,3	40,1 ± 14,2	3,5 ± 1,5
W	53	7,9 ± 3,4	39,5 ± 14,0	3,3 ± 1,2
<b>Essentielle Hypertonie mit normalem Renin</b>				
G	724	7,9 ± 3,3	39,4 ± 14,1	3,6 ± 3,3
M	447	8,0 ± 3,4	39,8 ± 14,5	3,7 ± 1,4
W	277	7,7 ± 3,2	38,7 ± 13,6	3,4 ± 1,3
<b>Essentielle Hypertonie mit hohem Renin</b>				
G	84	8,4 ± 3,1	41,7 ± 13,1	3,7 ± 1,4
M	56	8,8 ± 3,7	41,2 ± 13,5	3,8 ± 1,4
W	28	8,2 ± 3,1	42,8 ± 12,5	3,5 ± 1,4
<b>Primärer Hyperaldosteronismus (Nebennierenadenom)</b>				
G	84	25,8 ± 14,0	150,1 ± 66,5	11,2 ± 4,4
M	41	28,8 ± 17,6	147,7 ± 59,9	11,8 ± 5,0
W	43	22,8 ± 8,6	152,3 ± 72,9	10,6 ± 3,7
<b>Primärer Hyperaldosteronismus (Nebennierenhyperplasie)</b>				
G	110	19,9 ± 7,8	113,6 ± 37,9	5,0 ± 1,5
M	65	19,2 ± 6,4	115,9 ± 38,2	5,1 ± 1,4
W	45	21,0 ± 9,5	110,1 ± 37,7	5,0 ± 1,7

zwischen Patienten mit niedrigem, normalem oder erhöhtem Renin.

## Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der diagnostische Stellenwert der Aldosteron-Vorstufe 18-OH-Corticosteron im Vergleich zu den Aldosteron-Metaboliten Aldosteron-18-Glucuronid und Tetrahydro-Aldosteron, und zwar hin-

sichtlich der Erkennung eines primären Hyperaldosteronismus und der differentialdiagnostischen Unterscheidung zwischen einem Nebennierenrinden-Adenom und einer Hyperplasie, untersucht. Beim Hyperaldosteronismus muß die Diagnose – definitionsgemäß – zunächst auf der Aldosteron-Bestimmung basieren. Unsere Ergebnisse zeigen, daß Aldosteron-18-Glucuronid in 20% der Nebennierenrinden-Adenome und in 30% der Hyperplasie-Fälle im Referenzbereich lag. Hingegen war das Tetrahydro-Aldosteron nur bei 10% der Hyperplasie-Patienten im oberen Referenzbereich. Solche Beobachtun-

gen wurden auch von anderen Autoren (7) gemacht und bestätigen frühere eigene Untersuchungen (5, 6). Bei einem großen Anteil dieser Patienten war 18-OH-Corticosteron erhöht, insbesondere in der Adenom-Gruppe. Insgesamt war eine vermehrte Ausscheidung des 18-OH-Corticosterons bei 92,9% der Adenom- und bei 17,3% der Hyperplasie-Gruppe zu finden.

Somit wird deutlich – und hierfür sprechen auch die Ergebnisse der Diskriminanzanalysen – daß dem 18-OH-Corticosteron ein hoher Stellenwert in der Unterscheidung zwischen Patienten mit essentieller Hypertonie und solchen mit einem Nebennierenrinden-Adenom zukommt, jedoch nicht zwischen der essentiellen Hypertonie und den Patienten mit einer Nebennierenrinden-Hyperplasie. Bemerkenswert sind auch die Ergebnisse der Langzeitbeobachtungen bei den 11 Adenom- und 5 Hyperplasie-Patienten, die zunächst nur eine isolierte Erhöhung von 18-OH-Corticosteron aufweisen und bei denen erst im Laufe einer längeren Beobachtungszeit ein langsamer Anstieg der Aldosteron-Parameter zu beobachten war. Somit steht – hinsichtlich der Abgrenzung des primären Hyperaldosteronismus von der essentiellen Hypertonie – Tetrahydro-Aldosteron im Vordergrund der Steroid-Diagnostik, gefolgt von Aldosteron-18-Glucuronid. Das 18-OH-Corticosteron darf als ein „Frühmarker“ der Erkrankung gelten und trägt zur Sicherung der Diagnose bei.

Bezüglich des diagnostischen Stellenwertes von 18-OH-Corticosteron in der Unterscheidung zwischen einem Nebennierenrinden-Adenom und einer -Hyperplasie ergab die Diskriminanzanalyse für diese Meßgröße die beste Trennschärfe. Mit Hilfe der logistischen Regression wurde eine Klassifikationsschwelle (cut-off-point) von 7,9 µg/die bestimmt. Hiermit werden 84,5% der Adenom-Fälle und 96,4% der Hyperplasie-Patienten korrekt klassifiziert.

In-vitro-Untersuchungen (8) zufolge sollten nur Nebennierenrinden-Adenome (im Gegensatz zu der -Hyperplasie) vermehrt 18-OH-Corticosteron bilden können. Biglieri und Schambelan (14) fanden bei 23 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (bei 5 infolge eines Nebennierenrinden-Adenoms), daß die Bestimmung des Plasma-18-OH-Corticosterons scharf zwischen den Patientengruppen trennen kann. Diese Ergebnisse konnten von anderen Autoren (auch bei Plasma-Bestimmung)

nicht bestätigt werden (1, 23). Unsere Auswertung an einem repräsentativen Patientenkollektiv läßt erkennen, daß einerseits in 7% der Adenom-Fälle Normalwerte und andererseits bei 17,3% der Hyperplasie-Fälle leicht bis mäßig erhöhte 18-OH-Corticosteron-Werte gefunden werden können. Auch andere Autoren fanden in kleineren Kollektiven bzw. vereinzelt Beobachtungen vergleichbare Ergebnisse (1, 23). Eine normale 18-OH-Corticosteron-Ausscheidung bei Patienten mit Nebennierenrinden-Adenom kann Ausdruck einer veränderten Metabolisierung sein, derart, daß genügend Enzyme vorhanden sein müssen, die 18-OH-Corticosteron in Aldosteron umwandeln, oder aber, daß Adenome zum Teil auch über alternative Biosynthesewege Aldosteron bilden können unter Umgehung von 18-OH-Corticosteron (24). Unsere Ergebnisse zeigen, daß Hyperplasie-Fälle auch erhöhte 18-OH-Corticosteron-Werte aufweisen können. In solchen Fällen waren die Werte leicht bis mittelgradig erhöht. Von Bedeutung erscheint der Befund, daß nur 4 Patienten eine Ausscheidung von 8,0 – 9,3 µg/die hatten, und daß bei ihnen eine makronoduläre Hyperplasie der Nebennieren nachzuweisen war. Es ist anzunehmen, daß in solchen Fällen höchstwahrscheinlich die Steroidsynthese ähnlich verlaufen kann wie bei einem Adenom. Jedenfalls spricht ein 18-OH-Corticosteron-Wert über 10 µg/die mit großer Sicherheit für das Vorliegen eines Nebennierenrinden-Adenoms.

Zur diagnostischen Beurteilung des 18-OH-Corticosterons wurden der Einfluß von Geschlecht und Alter und bei essentieller Hypertonie der Renin-Status untersucht. Geschlechts- oder Altersabhängigkeiten wurden nicht nachgewiesen. Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Renin-Untergruppen der essentiellen Hypertonie waren nicht vorhanden.

Die hier vorgestellten Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß hinsichtlich der Erkennung eines primären Hyperaldosteronismus der Bestimmung von Tetrahydro-Aldosteron (oder Aldosteron-18-Glucuronid) und 18-OH-Corticosteron der Vorzug zu geben ist. Dem 18-OH-Corticosteron kommt die Rolle des Frühmarkers der Erkrankung zu, es trägt zur Sicherung der Diagnose bei und stellt die beste Meßgröße zur Unterscheidung zwischen einem Nebennierenrinden-Adenom und einer Nebennierenrinden-Hyperplasie dar. Bei der diagnostischen Beurteilung sind weder geschlechtsspezifische noch alterspezifische Unterschiede zu berücksichtigen.

Literatur:

1. Bravo, E.L.; Tarazi, R.C.; Dustan, H.P. (1983): The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am. J. Med.* 74, 641 - 651.
2. Streeten, D.H.P.; Tomycz, N.; Anderson, G.H. Jr. (1979): Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am. J. Med.* 67, 403 - 413
3. Vetter, H.; Siebenschein, R.; Studer, A.; Wittasek, F.; Furrer, J.; Glänzer, K.; Siegenthaler, W.; Vetter, W. (1978): Primary aldosteronism: inability to differentiate unilateral from bilateral, adrenal lesions by various routine clinical and laboratory data and by peripheral plasma aldosterone. *Acta Endocrinol (Kbh)* 89, 710 - 725 - 12
4. Weinberger, M.H.; Grim, C.E.; Hollifield, J.W.; Kem, D.C.; Ganguly, A.; Kramer, N.J.; Yune, H.Y.; Wellmann, H.; Donohue, J.P. (1979): Primary aldosteronism. Diagnosis, localization and treatment. *Ann. Intern. Med.* 90, 389 - 395
5. Abdelhamid, S.; Vecsei, P.; Haack, D.; Gless, K.-H.; Walb, D.; Lichtwald, K.; Fiegel, P. (1979): Dissociation in the excretion of different aldosterone metabolites and unmetabolized ("free") aldosterone in hypertension. *Clinical Science* 57, 409 - 414
6. Abdelhamid, S.; Thomas, L.; Walb, D.; Röckel, A.; Fiegel, P. (1992): Vergleichende Untersuchungen zum diagnostischen Stellenwert der Urin-Steroide Aldosteron, Aldosterone-18-Glucuronid und Tetrahydro-Aldosteron in der Diagnostik des primären und sekundären Aldosteronismus. *Lab. Med.* 16, 332 - 339
7. Gomez-Sanchez, C.E.; Holland, O.B. (1981): Urinary tetrahydroaldosterone and aldosterone-18-glucuronide excretion in white and black subjects and hypertensive patients. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 52, 214 - 219
8. Vecsei, P.; Purjesz, I.; Wolff, H.P. (1969): Studies on the biosynthesis of aldosterone in solitary adenoma and in nodular hyperplasia of the adrenal cortex in patients exhibiting Conn's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh.)* 62, 391 - 398
9. Katz, F.H.; Romfh, R.; Zimmering, P.E.; Kelly, W.G. (1972): Episodic secretion of aldosterone in supine man: Relationship to cortisol. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 35, 178 - 181
10. Streeten, D.H.P.; Anderson, G.H. JR. (1982): Simplified screening procedures for primary aldosteronism. Studies on the mechanism of the hyper-responsiveness to furosemide and standing. *Clin. and exper. hyper.-theory and practice*, A4 (9 & 10), 1663 - 1676
11. Vagnucci, A.H.; McDonald, R.H.; Drash, A.L.; Wong, A.K.C. (1974): Intradem changes of plasma aldosterone, cortisol, corticosterone and growth hormone in sodium restriction. *J. Clin. Endocrin.* 38, 761
12. Ulick, S.; Nicolis, G.L.; Vetter, K.K. (1964): Relationship of 18-hydroxy-corticosterone to aldosterone. Baulieu, E.E.; Robel, P. (eds.) *Aldosterone*. Blackwell, Oxford, 3 - 17
13. Abdelhamid, S.; Vecsei, P.; Haack, D.; Gless, K.H.; Walb, D.; Fiegel, P.; Lichtwald, K. (1981): Elevated "free" 18-OH-corticosterone excretion as a possible indicator for early diagnosis of primary aldosteronism. *J. Steroid Biochem.* 14, 913 - 920
14. Biglieri, E.G.; Schambelan, M. (1979): The significance of elevated levels of plasma 18-hydroxy-corticosterone in patients with primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 49, 87 - 91
15. Drury, P.L. (1985): Disorders of mineralcorticoid activity. *Clinics Endocrinol. Metab.* 14, 175 - 202
16. Fraser, R.; Lantos, C.P. (1978): 18-hydroxy-corticosterone: A review. *J. Steroid Biochem.* 9, 273
17. Fraser, R.; Beretta-Piccoli, C.; Brown, J.J.; Cumming, A.M.M.; Lever, A.F.; Mason, P.A.; Morton, J.H.; Robertson, J.I.S. (1981): Response of aldosterone and 18-hydroxycorticosterone to angiotensin II in normal subjects and patients with essential hypertension, Conn's syndrome, and nontumorous hyperaldosteronism. *Hypertension* 3; suppl. 1-82 - 1-92
18. James, V.H.T.; Few, J.D. (1985): Adrenocorticosteroids: chemistry, synthesis and disturbances in disease. *Clinics Endocrinol Metab.* 14, 867 - 892
19. Neher, R. (1979): Aldosterone: chemical aspects and related enzymology. *J. Endocrinol* 81, 25 - 35
20. Ulick, S. (1976): Diagnosis and nomenclature of the disorders of the terminal portion of the aldosterone biosynthetic pathway. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 6, 43 - 92
21. Connolly, T.M.; Vecsei, P.; Haack, D.; Kohl, K.-H.; Abdelhamid, S.; Ammenti, A. (1978): Aldosterone diagnosis in hypertension: Comparative evaluation of radioimmunoassays for urinary aldosterone and 18-OH-corticosterone. *Klin. Wschr. (Suppl.)* 56, 173 - 181
22. Kohl, K.H.; Vecsei, P.; Abdelhamid, S. (1978): Radioimmunoassay of tetrahydroaldosterone (Th-Aldo) in human urine. *Acta Endocrinol (Copenh.)* 87, 596
23. Lapworth, R.; Short, F.; James, V.H.T. (1989): 18-Hydroxycorticosterone as a marker for primary hyperaldosteronism. *Ann. Clin. Biochem.* 26, 227 - 232
24. Lewicka, S.; Vecsei, P.; Bige, K.; Fisher, T.; Winter, J.; Abdelhamid, S.; Heinrich, U.; Bokkenheuser, V.D.: Urinary excretion of aldosterone metabolite Kelly-M1 in patients with adrenal dysfunction. *J. Steroid Biochem.* 29, 333 - 339

Anschrift für die Verfasser:

Priv. Doz. Dr. med. S. Abdelhamid  
 Deutsche Klinik für Diagnostik  
 Aukammallee 33  
 65191 Wiesbaden