

Sekundäre Hypertonie

Wen und wie abklären?

Sekundäre Hypertonie wird als erhöhter systemischer Blutdruck (BD) aufgrund einer erkennbaren Ursache definiert. Nur 5% bis 10% der Patienten mit Hypertonie haben eine sekundäre Form, wohingegen die überwiegende Mehrheit eine essentielle (idiopathische oder primäre) Hypertonie aufweist (1). Da sekundäre Formen selten sind und das entsprechende Screening teuer und aufwändig ist, ist es nicht kosteneffektiv, eine vollständige Abklärung für sekundäre Ursachen der Hypertonie bei jedem Patienten mit einem erhöhten BD durchzuführen. Diese Übersicht zeigt, welche hypertensiven Patienten auf sekundäre Formen untersucht werden sollten und mit welchen Tests.

L'hypertension secondaire est définie comme une pression artérielle systémique élevée due à une cause identifiable. Seulement 5-10% des patients souffrant d'hypertension ont une forme secondaire, alors que la grande majorité a une hypertension artérielle essentielle (idiopathique ou primaire). Puisque les formes secondaires sont rares et le dépistage approprié est coûteux et prend du temps, il n'est pas rentable d'effectuer une évaluation complète des causes secondaires de l'hypertension chez tous les patients présentant une pression artérielle élevée. L'objectif de cet article est de fournir des informations chez quels patients hypertendus des formes secondaires doivent être recherchées et quels tests utilisés.

Die arterielle Hypertonie ist der häufigste und wichtigste kardiovaskuläre Risikofaktor bei erwachsenen Menschen. Die Prävalenz des Bluthochdrucks steigt mit dem Alter. Zum Beispiel leiden mehr als 50% der 55 bis 64 Jahre alten Männer und Frauen unter Bluthochdruck (2,3). Die meisten von ihnen haben eine essentielle oder primäre Hypertonie und nur 5% bis 10% zeigen eine erkennbare Ursache. Die Prävalenz der sekundären Hypertonie hängt vor allem vom Alter und den klinischen Merkmalen der untersuchten Population ab und vom verwendeten Screening-Verfahren zur Identifikation der Ursache der Hypertonie ab (4–7).

Definitionsgemäss liegt eine resistente Hypertonie vor, wenn der BD trotz der Verwendung von mindestens drei Antihypertensiva, wovon ein Diuretikum unter optimaler Dosierung erhöht ist. Bei diesen Patienten ist die Prävalenz der sekundären Formen deutlich höher als in einer Population von Hypertonikern, die die Ziel BD-Werte erreicht hat (Tab. 1) (8).

Bei Kindern und Jugendlichen sind die häufigsten Ursachen für Bluthochdruck Nieren-Parenchym- oder -Gefässerkrankungen und die Koarktation der Aorta (9). Bei erwachsenen Hypertonikern wurden in frühere Studien Nieren-Parenchym- und -Gefässerkrankungen als häufigste Ursachen einer sekundären Hypertonie identifiziert. In jüngerer Zeit wurde die obstruktive Schlafapnoe (OSA) als Ursache der sekundären Hypertonie erkannt und, was sogar noch wichtiger ist: die OSA offenbarte sich als die häufigste Ur-



Dr. med.
Stefano F. Rimoldi
Bern



Prof. Dr. med.
Urs Scherrer
Bern



Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Franz H. Messerli
New York

che (Tab. 1) (10). Der primäre Hyperaldosteronismus ist bei weitem die häufigste endokrine Ursache, gefolgt von Schilddrüsenerkrankungen (Hypo- oder Hyperthyreose), Hypercortisolismus (M. Cushing) und Phäochromozytom.

Wer sollte untersucht werden?

In der ersten Abklärung eines hypertensiven Patienten ist es wichtig, allgemeine klinische Hinweise auf das Vorhandensein einer sekundären Form der Hypertonie zu identifizieren (Tab. 2). Dazu gehören:

- ▶ Das Alter: Hypertonie bei präpubertären Kindern ist häufig eine sekundäre Form der Krankheit. Die häufigsten Ursachen in dieser Population sind Nieren-Parenchym oder -Gefässerkrankungen und Koarktation der Aorta (9). Junge Erwachsene (<30 Jahre) ohne Familienanamnese oder andere Risikofaktoren für Bluthochdruck sollten einem Screening für sekundäre Formen unterzogen werden. Bei älteren Erwachsenen mit bekannter Atherosklerose ist das Vorhandensein einer schweren Hypertonie oder einer akuten BD-Erhöhung suggestiv für eine sekundäre Form (d.h. Nierenarterienstenose).
- ▶ Der Habitus: Übergewichtige Patienten mit resistenter Hypertonie sollten insbesondere auf obstruktive Schlafapnoe (siehe unten) und auf endokrine Formen der Hypertonie (d.h. Cushing, Hypothyreose) untersucht werden.
- ▶ Der Blutdruck: Patienten mit resistenter Hypertonie trotz adäquater medikamentöser Therapie, so wie mit schwerer Hypertonie bei der initialen Präsentation (>180/110 mmHg) oder hypertensive Notfälle sollten auf eine sekundäre Form untersucht werden (5). Das Fehlen eines nächtlichen Blutdruckabfalls («Dipping») von >10%, bezogen auf den Tag-Wert während einer ambulanten BD Messung (ABPM) oder ein Anstieg des nächtlichen BD ("reverse Dipper") ist mit mehreren sekundären Formen der Hypertonie (z.B. OSA, Nierenarterienstenose) assoziiert (11, 12). Daher sollten "Non-Dippers" und "reverse Dippers" einem Screening für sekundären Formen unterzogen werden.
- ▶ Die generalisierte Arteriosklerose: Etwa 15–30% der Patienten mit arterieller Hypertonie und diffuser Arteriosklerose (d.h. koronare, periphere, zerebrovaskuläre Erkrankungen) haben eine signifikante Nierenarterienstenose (definiert als $\geq 50\%$) (13, 14). Das Vorhandensein einer resistenten Hypertonie, der plötzliche BD-Anstieg bei einer zuvor gut kontrollierten arteriellen Hypertonie oder das Non-Dipping deuten alle auf eine relevante Nierenarterienstenose hin.

Vor dem Screening einen Pseudo-Resistenz ausschliessen

Patienten mit resistenter Hypertonie sollten auf sekundäre Formen untersucht werden. Vor Beginn des Screenings sollte jedoch eine Pseudo-Resistenz ausgeschlossen werden (8). Die häufigsten Ursachen einer Pseudo-Resistenz sind:

- ▶ **Inadäquate Technik der Blutdruckmessung:** Es gibt zwei sehr häufige Ursachen einer Pseudo-Resistenz aufgrund ungenauer BD Messverfahren: BD-Messung, ohne dass der Patient für mindestens 5 Minuten ruhig sitzen bleibt sowie unzureichende Manschettengrösse (zu kleine Manschettengrösse kann zu falsch erhöhten BD-Werten führen (> 15 mm Hg) (15).
- ▶ **Schlechte Behandlungskontrolle:** Die Ärzte kontrollieren die Therapie oft schlecht, da sie sich zuwenig der Notwendigkeit bewusst sind, dass eine Hypertonie konsequent behandelt werden muss. Durch eine «klinische Trägheit», wird oft versäumt, die

TAB. 2	Allgemeine klinische Merkmale, die auf eine sekundäre Hypertonie hinweisen
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ früher Beginn der Hypertonie (d.h. < 30 Jahre) bei Patienten ohne andere Risikofaktoren (d.h. Familienanamnese, Übergewicht, etc.); BD bei präpubertären Kindern erhöht ▶ resistente Hypertonie (> 140/90 mm Hg trotz 3 Antihypertensiva einschliesslich einem Diuretikum) ▶ Schwere Hypertonie (> 180/110 mm Hg) oder hypertensive Notfälle ▶ Plötzlicher Anstieg des BD bei einem zuvor stabilen Patienten ▶ "Non-Dipping" oder "reverse Dipping" während der ambulanten 24 Stunden BD Messung ▶ Vorhandensein von Endorganschäden (d.h. LVH, hypertensive Retinopathie, etc.)
	BD: Blutdruck; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie

TAB. 1 Prävalenz und Ursachen sekundärer Hypertonien						
Sekundäre Ursache	Prävalenz*	Prävalenz**	Anamnese	Screening	Klinische Befunde	Laborbefunde
Obstruktive Schlafapnoe	> 5–15%	> 30%	Schnarchen, Tagesschläfrigkeit; morgendliche Kopfschmerzen, Reizbarkeit	Screening-Fragebogen; Polysomnographie	↑Nackenumfang; Adipositas; peripheres Ödem	Unspezifisch
Nierenparenchymkrankheit	1.6–8.0%	2–10%	Plötzlicher BD-Anstieg bei zuvor gut kontrollierten Patienten, Diabetes, Rauchen; generalisierte Atherosklerose; vorheriges Nierenversagen, Nikturie	Kreatinin, Nierenultraschall	Peripheres Ödem, Blässe; Muskelschwund	Kreatinin ↑ Proteinurie Ca ²⁺ ↓ K ⁺ ↑ PO ₄ ↑
Nierenarterienstenose	1.0–8.0	2.5–20%	Generalisierte Atherosklerose; Diabetes; Rauchen, wiederholter Flush-Lungenödem	Duplex, oder CT oder MRI oder Angiographie	Periumbilikales Strömungsgeräusch; periphere Verschlusskrankheit	Sekundärer Aldosteronismus: ARR → K ⁺ ↓ Na ⁺ ↓
Primärer Hyperaldosteronismus	1.4–10%	6–23%	Müdigkeit, Verstopfung, Polyurie, Polydipsie	Aldosteron-Renin-Ratio	Muskelschwäche	K ⁺ ↓ ARR ↑
Schilddrüsenerkrankung	1–2%	1–3%	<u>Hyperthyreose</u> Herzklopfen, Gewichtsverlust, Ängstlichkeit, Hitzeintoleranz <u>Hypothyreose</u> Gewichtszunahme, Müdigkeit, Obstipation	TSH	<u>Hyperthyreose</u> Tachykardie, Vorhofflimmern, laute Herztöne, Exophthalmus, Tremor <u>Hypothyreose</u> Bradykardie, Muskelschwäche, Myxödem	<u>Hyperthyreose</u> TSH ↓ fT4 und/oder fT3 ↑ <u>Hypothyreose</u> TSH ↑ fT4 ↓ Cholesterin ↑
Cushing Syndrom	0.5%	< 1.0%	Gewichtszunahme; Impotenz; Müdigkeit, psychische Veränderungen; Polydipsie und Polyurie	24h Kortisolurie, Dexamethasontest	Adipositas, Striae rubrae, Muskelschwäche, Osteopenie	24h Cortisolurie ↑ Glucose ↑ Cholesterin ↑ K ⁺ ↓
Phaeochromozytom	0.2–0.5%	< 1%	Kopfschmerzen; Herzklopfen; Flushing; Ängstlichkeit	Plasma-Metanephrine, 24h Katecholamine im Urin	Die 5 P's***: Paroxysmale Hypertonie, Pochende Kopfschmerzen, Perspiration, Palpitationen Blässe (Pallor)	Metanephrine ↑
Koarktation der Aorta	< 1%	< 1%	Kopfweg, Nasenbluten, Beinschwäche oder Claudicatio	Herzultraschall	Blutdruckdifferenz zwischen oberen und unteren Extremitäten und/oder rechtem/linkem Arm, ↓ und verzögerter femoraler Puls; interskapuläres Ausströmungsgeräusch; Rippen-einkerbung auf Thorax-Röntgen	Unspezifisch

*Prävalenz bei hypertensiven Patienten; **Prävalenz bei Patienten mit resistenter Hypertonie; *** Kaplan, Clinical hypertension
Abkürzungen: ARR: Aldosteron:Renin Ratio; Ca²⁺: Kalzium; PO₄: Phosphat; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; fT4: freies Tetrajodthyronin; fT3: freies Trijodthyronin; K⁺: Kalium

Therapie anzupassen, um einen BD-Zielwert gemäss den Richtlinien zu erreichen. Andererseits ist auf Patientenseite die Compliance schlecht, etwa 40% der Patienten mit neu diagnostiziertem Bluthochdruck weisen eine schlechte Therapietreue auf (16). Noch beeindruckender ist, dass nach zehn Jahren Follow-up nur 40% der Patienten mit ihrer vorgeschriebenen Behandlung weiterfahren (17).

- ▶ **Weisskittelhypertonie:** Weisskittelhypertonie wird als Praxis-BD > 140/90 mmHg definiert, während der 24h-Mittelwert und die tagsüber gemachten BD-Messungen im normalen Bereich liegen. Weisskittelhypertonie ist eine häufige Ursache von Pseudo-Resistenz mit einer Prävalenz zwischen etwa 20% und 30% (18). Bei Patienten mit Verdacht auf eine Weisskittelhypertonie ist eine 24h-ABPM obligatorisch.
- ▶ **Medikamentös-bedingte Hypertonie:** Mehrere Medikamente führen oft zu einer Behandlungsresistenz (19). Zu ihnen gehören z.B. NSAR und Glukokortikoide, Appetitzügler, Stimulanzen, Schleimhaut-abschwellende Mittel und, Lakritze (20).

Die Rolle einer ambulanten 24-Stunden-BD-Messung

Die ambulante Blutdruckmessung (ABPM) ist die beste Messmethode zur Beurteilung des arteriellen BD (12). ABPM spielt eine zentrale Rolle bei vermuteten sekundären Formen der arteriellen Hypertonie, da durch sie die Weisskittelhypertonie ausgeschlossen werden kann. Zudem erlaubt sie die Therapieadhärenz und das Vorhandensein einer resistenten Hypertonie und der Dippingstatus zu beurteilen. Das Vorkommen eines nächtlichen Reverse-Dipping

TAB. 3	Faktoren zur Vorhersage einer erfolgreichen Revaskularisierung einer RAS
<ul style="list-style-type: none"> ▶ resistente Hypertonie ▶ kürzliches Auftreten / Progression einer (schweren) Hypertonie ▶ Akute Nierenfunktionsverschlechterung ▶ Akute Verschlechterung der Nierenfunktion während der Therapie mit ACE-H oder ARB ▶ Flash-Lungenödem 	
<small>(RAS: Nierenarterienstenose; ACE-H: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker)</small>	

TAB. 4	Vorbereitung für die Messung der ARR *
Korrektur der Hypokaliämie (falls vorhanden) und Freistellung der Natriumzufuhr	
Umstellung der antihypertensiven Therapie auf Medikamente mit minimalen Auswirkungen auf die ARR:	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Verapamil slow-release (90–120 mg zweimal täglich) ▶ Hydralazin (zweimal täglich 10 - 12,5 mg) ▶ Doxazosin (2–8mg einmal täglich) 	
Blutentnahme:	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Am Vormittag mindestens 2 h nach dem Aufstehen und sitzend (nach 5–15 min.) ▶ Stase und Hämolyse vermeiden ▶ Blut bei Raumtemperatur bewahren 	
<small>ARR: Aldosteron: Renin-Quotienten. * Von Referenz # 49 modifiziert.</small>	

mit eventuell erhöhter Herzfrequenz deutet auf das Vorhandensein einer sekundären Form hin (z.B. OSA, Nierenarterienstenose).

Im Folgenden wird das Screening der häufigsten Ursachen einer sekundären Hypertonie beschrieben (Tab. 1).

Häufige Ursachen einer sekundären Hypertonie

Obstruktive Schlafapnoe (OSA): OSA ist als eine der häufigsten Ursachen einer sekundären Hypertonie erkannt worden (10, 21). Sie wird durch rezidivierende obstruktive Apnoen und Hypopnoen durch Kollaps der oberen Atemwege während des Schlafes verursacht. Der Schweregrad der OSA wird basierend auf dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI, Anzahl Apnoen zuzüglich Hypopnoen pro Stunde Schlaf) in mild (AHI 5-15), mittel (AHI 16-30) und schwer (AHI > 30) eingeteilt. Die meisten Patienten mit OSA klagen über übertriebene Tagesmüdigkeit, Schnarchen, morgendliche Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche und Reizbarkeit.

Typische klinische Befunde sind Übergewicht, dicker Hals, Makroglossie. Nachts und tagsüber ist der BD erhöht. Oft zeigen die Patienten eine deutliche Tachykardie und/oder Bradykardie während der Nacht, wahrscheinlich durch die erhöhte Sympathikus-Aktivität respektive den erhöhten Vagotonus (23).

Verschiedene Mechanismen wurden zur Erklärung der BD-Erhöhung bei OSA vorgeschlagen. Am besten dokumentiert sind erhöhte Sympathicus-Aktivität und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems als Resultat einer wiederkehrenden nächtlichen Hypoxämie (24–27). Ausserdem wurde die Hypoxämie mit systemischer Endotheldysfunktion assoziiert, möglicherweise durch übermässigen oxidativen Stress (28–31).

Mehrere Studien haben eine Abnahme des nächtlichen BD oder beider, des nächtlichen und des BD tagsüber nach erfolgreicher Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-Therapie der OSA gezeigt (32–35).

Wiederholtes Schnarchen und Tagesmüdigkeit sollte bei jedem Patienten mit Verdacht auf OSA mittels der Epworth Schläfrigkeitsskala untersucht werden (36,37). In diesem Fragebogen muss der Patient seine Wahrscheinlichkeit, in acht verschiedenen Situationen des täglichen Lebens einzuschlafen, bewerten (0 von «0: würde nie dösen» bis «3: hohe Chance zu dösen»). Patienten mit einem Epworth Score ≥ 10 (das auf die Anwesenheit von exzessiver Tagesschläfrigkeit hindeutet) und einem hohen klinischen Verdacht auf OSA müssen mit Hilfe der Polysomnographie abgeklärt werden (38). Wenn der klinische Verdacht bestätigt wird, sollten Patienten mit OSA mit einer Echokardiographie untersucht werden, um die systolische links- und rechtsventrikuläre Funktion, die linksventrikuläre Masse und den Pulmonalarteriendruck zu messen.

Nierenparenchymerkrankung: Die Nierenparenchymerkrankung ist die häufigste Ursache der sekundären Hypertonie bei Kindern und die zweithäufigste Ursache bei Erwachsenen (9,39). Die Urinuntersuchung auf Eiweiss, Erythrozyten und Leukozyten sowie die Messung der Serum-Kreatinin-Konzentration sind die besten Screening-Methoden. Wenn beide normal sind, ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer signifikanten renalen Parenchymerkrankung sehr gering. Wenn die Kreatinin Konzentration und/oder die Urin-Analyse pathologisch sind, sollte eine Ultraschalluntersuchung der Nieren folgen zur Beurteilung von Grösse, Form, renaler Masse, sowie Vorliegen einer Harnwegsobstruktion.

Renovaskuläre Krankheit: Bei Kindern und jungen Erwachsenen ist die fibromuskuläre Dysplasie der Nierenarterie eine

der häufigsten Ursachen einer sekundären Hypertonie und sollte durch bildgebende Untersuchungsmethoden (Screening mit Duplex-Ultraschall, Bestätigung durch Angiographie) ausgeschlossen werden. Wenn eine fibromuskuläre Dysplasie vorliegt, sollten andere Gefäßregionen (i.e. zerebrovaskulär) untersucht werden (40). Bei Erwachsenen ist die häufigste Form der renovaskulären Krankheit die arteriosklerotische renale Arterienstenose (RAS) (13). Die Prävalenz von RAS in einer allgemeinen Bevölkerung von Hypertonikern liegt zwischen 1,0% bis 8,0%, während bei Patienten mit generalisierter Arteriosklerose RAS bei etwa 25% bis 35% vorkommt (41–43). Andere klinische Hinweise, mit RAS assoziiert, sind: eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter antihypertensiver Therapie mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-H) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB), schwere Hypertonie oder plötzliche Verschlechterung von Bluthochdruck bei Rauchern, bei Patienten mit Diabetes mit einer diffusen Arteriosklerose, ein wiederholtes Flash-Lungenödem und ein periumbilikales Strömungsgeräusch bei der klinischen Untersuchung (44, 45).

Bei Patienten mit klinischen Hinweisen auf das Vorhandensein von RAS und Faktoren, die auf eine günstige Reaktion auf Revascularisation hinweisen (Tab. 3), ist ein Screening mit bildgebendem Verfahren (Duplex-Ultraschall oder CT oder MRI) empfohlen (46). Wenn das Screening eine signifikante RAS bestätigt, sollte eine Nierenangiographie mit hämodynamischer Beurteilung durchgeführt werden, um einen signifikanten transläsionellen Gradienten nachzuweisen.

Primärer Hyperaldosteronismus: Primärer Hyperaldosteronismus (PA) bezieht sich auf eine unangemessen hohe Aldosteron-Produktion, die unabhängig vom Renin-Angiotensin-System ist und nicht durch eine Natrium-Belastung unterdrückt werden kann. Die häufigsten Ursachen für den primären Hyperaldosteronismus sind ein Nebennierenadenom, eine uni-oder bilaterale adrenale Hyperplasie oder ein Glukokortikoid-abhängiger Hyperaldosteronismus (GRA). Die Prävalenz des PA liegt zwischen 1,4% und 23%, je nach Population (höhere Prävalenz bei resistenten Hypertonikern) und dem zum Nachweis des PA verwendeten Screening-Verfahrens.

Die klinischen Hinweise sind nicht sehr spezifisch. Nur etwa 40% der Patienten mit PA weisen eine Hypokaliämie auf (48). Andere klinische Merkmale sind resistente Hypertonie, Muskelschwäche, Konstipation und Müdigkeit. Hypokaliämie kann von metabolischer Alkalose, übermäßiger Natriumurinausscheidung und Hypernatriämie begleitet sein. Wenn ein PA vermutet wird, sollte in einem ersten Screening-Schritt die Plasma-Aldosteron/Renin-Ratio (ARR) beurteilt werden. Da die ARR von mehreren Faktoren wie z. B. Antihypertensiva beeinflusst wird, sollten die Patienten für die Messung vorbereitet werden (Tab. 4) (49).

Je nach der zur Beurteilung der ARR verwendeten Methode, variieren die cut-off-Werte für die Diagnose des PA (Tab. 5). Wenn die ARR erhöht ist, sollte die Diagnose mit einem Natriumbelastungstest oder einem Captopril-Unterdrückungstest bestätigt werden. Es gibt mehrere Methoden für den Natriumbelastungstest (49). Die kürzeste und einfachste ist die Messung des Plasma-Aldosterons vor und nach der Infusion von 2000 ml 0,9%-iger Kochsalzlösung iv über 4 Stunden. Wenn die Aldosteronkonzentration Postinfusion <5ng/dl ist, ist ein PA sehr unwahrscheinlich, wenn sie >10 ng/dl ist, ist er sehr wahrscheinlich (50).

ARR Cut-off-Werte für die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus				
Plasma Aldosteron (PAC)	Plasma Renin			
	Aktivität(PRA)		Direkte Konzentration (DRC)	
	ng/ml h	pmol/l min	mU/l	ng/l
ng/dl	> 27	> 2.1	> 3.3	> 5.4
pmol/l	> 750	> 59	> 90	> 150

ARR: Aldosteron-Renin-Ratio (die am häufigsten verwendeten Cut-off-Werte für die Diagnose von PA sind fett gedruckt); PAC: Plasmaaldosteronkonzentration; PRA: Plasma-Renin-Aktivität; DRC: direkten Renin-Konzentration.
 Umrechnungsfaktor: Aldosteron 1ng/dl → 27,7 pmol / l. Umrechnungsfaktor PRA 1ng/ml h → 1pmol / l min um 12,8 geteilt. Umrechnungsfaktor: PRA 1ng/ml h → DRC 1mu / l um 8,2 geteilt. Umrechnungsfaktor: PRA 1ng/ml h → 1DRC ng / l um 5,2 geteilt.

Beim Captopril-Unterdrückungstest erhalten die Patienten 25 mg bis 50 mg Captopril oral per os. 3 Stunden später wird das Plasma-Aldosteron gemessen. Ein Abfall des Plasma-Aldosterons von >30% des Ausgangswertes ist suggestiv für eine essentielle oder renovaskuläre Hypertonie (sekundärer Hyperaldosteronismus). Bei Patienten mit PA bleibt Aldosteron erhöht und PRA unterdrückt. Nach Bestätigung der Diagnose durch bildgebende Verfahren (CT oder MRT) sollte eine selektive Blutentnahme in den Nebennierenvenen durchgeführt werden.

Seltene Ursachen einer sekundären Hypertonie

Cushing-Syndrom: Das Cushing-Syndrom ist ein seltenes Syndrom. Betroffen sind <0,1% der allgemeinen Bevölkerung (51). Patienten mit diesem Syndrom zeigen einen typischen Habitus mit Adipositas, Gesichts-Fülle, Stiernacken, Hirsutismus und Striae rubrae (52). Hypertonie ist sehr häufig und betrifft etwa 80% der Patienten mit Cushing-Syndrom. Eine 24-Stunden-Urin Cortisolausscheidung >55 µg/24h ist suggestiv für Cushing. Eine weitere Möglichkeit für das Screening ist der Einzeldosis 1mg-Dexamethason-Test vor dem Schlafengehen mit Messung der Cortisol Plasmakonzentration am nächsten Morgen (cut-off 1,8 µg/dL) (53). Wenn das Screening auf ein Cushing-Syndrom hindeutet, sollte die weitere Abklärung der genauen anatomischen Ursache in einem spezialisierten Zentrum mit Erfahrung im Umgang mit diesen Patienten durchgeführt werden.

Hyper-/Hypothyreose: Sowohl eine Schilddrüsenüber- wie -unterfunktion werden mit arterieller Hypertonie in Verbindung gebracht. Bei der Hypothyreose ist insbesondere der diastolische Blutdruck erhöht, weil der niedrige kardiale Output durch periphere Vasokonstriktion kompensiert wird, um eine angemessene Gewebepfusion aufrecht zu erhalten. Andererseits geht eine Hyperthyreose mit einer erhöhten Herzleistung und einem erhöhten systolischem BD einher. Das beste Screening-Verfahren, um Funktionsstörungen der Schilddrüse zu beurteilen, ist die Messung der Plasmakonzentration des Thyreoidea stimulierenden Hormons (TSH).

Phäochromzytom: Phäochromzytom ist eine sehr seltene Ursache der sekundären Hypertonie mit einer Prävalenz von etwa 0,2%. Klinische Merkmale sind auf die paroxysmale Zunahme

der Plasma Katecholamine zurückzuführen und werden durch die «fünf P» charakterisiert (54):

- ▶ Paroxysmale Hypertonie
- ▶ Palpitation
- ▶ Perspiration
- ▶ Pallor (Blässe)
- ▶ Pochende Kopfschmerzen

Ein Screening auf Phäochromozytom sollte nur durchgeführt werden, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien vorhanden sind: resistente Hypertonie und hyperadrenergische Merkmale (die «fünf P»), Familienanamnese von Phäochromozytom mit assoziiertem genetischen Syndrom (MEN 2, von Hippel Lindau, Neurofibromatose), Nebennierentumor (Grösse >4 cm, zystische und hämorrhagische Veränderungen). Vor einem Screening kann die medikamentöse Behandlung mit Ausnahme von Katecholaminen, Amphetaminen, Antidepressiva, Levodopa und α -Blockern fortgesetzt werden.

Hauptsächlich stehen zur Verfügung zwei Screening-Tests: 24-Stunden-Urin Katecholamine und Metanephrin oder fraktionierte Plasma Metanephrine. Cut-off-Werte für diese Tests sind (55): Urin Noradrenalin: $\geq 170 \mu\text{g}/24\text{h}$, Urin Adrenalin: $\geq 35 \mu\text{g}/24\text{h}$, Urin Dopamin: $\geq 700 \mu\text{g}/24\text{h}$, Urin Normetanephrin: $\geq 900 \mu\text{g}/24\text{h}$ Urin Metanephrin: $\geq 400 \mu\text{g}/24\text{h}$, Freies Plasma Normetanephrin: $\geq 0,9 \text{ nmol/l}$, Freies Plasma Metanephrin: $\geq 0,5 \text{ nmol/l}$.

Wenn das Screening positiv ausfällt, ist eine MRI- oder CT-Untersuchung von Bauch und Nebennieren indiziert. Ist die abdominale Bildgebung negativ, ist die szintigraphische Lokalisierung mit ^{123}I -Metaiodbenzylguanidin (MIBG) oder eine zusätzliche Untersuchung wie z. B. ein Ganzkörper-MRT indiziert.

Koarktion der Aorta - Aortenisthmusstenose

Die Aortenisthmusstenose ist die zweithäufigste Ursache der Hypertonie bei Kindern und jungen Erwachsenen (9). Sie ist durch eine Verengung des Lumens der Aorta in der Regel in der Nähe des Ligamentum arteriosum (Lig. Botalli) gekennzeichnet. Diese Läsion ist

in 7% der Fälle die Ursache für einen angeborenen Herzfehler (56). Häufige Symptome sind Kopfschmerzen, kalte Füsse und Schmerzen in den Beinen während einer körperlichen Aktivität. Klinische Hinweise sind eine arterielle Hypertonie bei schwachen femoralen Pulsen. Weitere typische Befunde sind systolische Geräusche auf der Vorder- und/oder Rückseite des Thorax, sowie Erosionen der hinteren Rippen (Kollateralkreislauf) auf der Thorax-Röntgenaufnahme. Die Echokardiographie ist die Screening-Methode der Wahl, alternativ kann ein CT oder ein MRI durchgeführt werden. Frühe chirurgische Reparatur durch eine perkutane Ballon-Angioplastie ist empfohlen (57). Ein Langzeit-Follow-up ist bei dieser Population mit einem erhöhten Risiko für persistierende Hypertonie und andere Herz-Kreislauf-Komplikationen empfohlen (58).

Dr. med. Stefano F. Rimoldi

Prof. Dr. med. Urs Scherrer

Abteilung Kardiologie
Inselspital Universität Bern
stefano.rimoldi@insel.ch

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Franz H. Messerli

Division of Cardiology, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center,
New York, USA
messerli.f@gmail.com

🇨🇭 Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die meisten hypertensiven Patienten haben eine essentielle Hypertonie, nur 5 bis 10% zeigen eine erkennbare Ursache
- ◆ Das Screening auf sekundäre Hypertonie-Formen ist aufwändig und teuer
- ◆ Generelle klinische Charakteristika, die auf eine sekundäre Hypertonie hinweisen sind hohes Alter, Adipositas, eine resistente Hypertonie und eine generalisierte Arteriosklerose
- ◆ Vor dem Screening sollte eine Pseudo-Resistenz ausgeschlossen werden
- ◆ Häufigste Ursachen für eine sekundäre Hypertonie sind: Obstruktive Schlafapnoe, Nierenparenchymerkrankung, renovaskuläre Krankheit, primärer Hyperaldosteronismus
- ◆ Ungewöhnliche Ursachen sind: Cushing-Syndrom, Hyper-/Hypothyreose, Phäochromozytom, Koarktion der Aorta

Message à retenir

- ◆ La plupart des patients hypertendus ont une hypertension essentielle, seulement 5–10% montrent une cause apparente
- ◆ Le dépistage des formes secondaires d'hypertension est complexe et coûteux
- ◆ Les caractéristiques cliniques généraux, qui sont évocateurs d'hypertension secondaire sont: vieillesse, l'obésité, une hypertension résistante au traitement et une artériosclérose généralisée
- ◆ Avant d'effectuer un dépistage une pseudo-résistance doit être exclue
- ◆ Les causes les plus communes d'hypertension secondaire sont: l'apnée obstructive du sommeil, les maladies du parenchyme rénal, la maladie rénovasculaire, l'hyperaldostéronisme primaire
- ◆ Des causes inhabituelles incluent le syndrome de Cushing, l'hyper-/l'hypothyroïdie, le phéochromocytome, la coarctation de l'aorte

Literatur:

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (esh) and of the european society of cardiology (esc). *Journal of hypertension*. 2007;25:1105-1187
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics--2011 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2011;123:e18-e209
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Katarinen M, Poulter N, Primates P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Tham M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 european countries, canada, and the united states. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289:2363-2369
4. Anderson GH, Jr., Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *Journal of hypertension*. 1994;12:609-615
5. Borgel J, Springer S, Ghafoor J, Arndt D, Duchna HW, Barthel A, Werner S, Van Helden J, Hanefeld C, Neubauer H, Bulut D, Mugge A. Unrecognized secondary causes of hypertension in patients with hypertensive urgency/emergency: Prevalence and co-prevalence. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2010;99:499-506
6. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in japan. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2004;27:193-202
7. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Archives of internal medicine*. 1987;147:1289-1293
8. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment: A scientific statement from the american heart association professional education committee of the council for high blood pressure research. *Circulation*. 2008;117:e510-526
9. Arar MY, Hogg RJ, Arant BS, Jr., Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern united states. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:186-189
10. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811-817
11. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax*. 2000;55:736-740
12. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *The New England journal of medicine*. 2006;354:2368-2374
13. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation*. 2005;112:1362-1374
14. Leertouwer TC, Pattynama PM, van den Berg-Huysmans A. Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease: A case for treatment? *Kidney international*. 2001;59:1480-1483
15. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans: A statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the american heart association council on high blood pressure research. *Circulation*. 2005;111:697-716
16. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifiro G, Cricelli C, Brignoli O, Caputi AP. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in italy: A retrospective cohort study in primary care. *Journal of hypertension*. 2005;23:2093-2100
17. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *Journal of hypertension*. 2005;23:2101-2107
18. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. *American journal of hypertension*. 1995;8:790-798
19. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: An unappreciated cause of secondary hypertension. *The American journal of medicine*. 2012;125:14-22
20. Sigurjonsdottir HA, Franzon L, Manhem K, Ragnarsson J, Sigurdsson G, Wallerstedt S. Liquorice-induced rise in blood pressure: A linear dose-response relationship. *Journal of human hypertension*. 2001;15:549-552
21. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *Journal of hypertension*. 2001;19:2271-2277
22. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. The asasm manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL; 2007.
23. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Racionero MA, Pino JM, Ortuno F, Martinez I, Villamor J. Cardiac rhythm disturbances and st-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest*. 2005;127:15-22
24. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003;26:15-19
25. Leuenberger UA, Brubaker D, Quraishi S, Hogeman CS, Imadojemu VA, Gray KS. Effects of intermittent hypoxia on sympathetic activity and blood pressure in humans. *Auton Neurosci*. 2005;121:87-93
26. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*. 2004;125:112-117
27. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: Theory and therapy. *Hypertension*. 2004;43:518-524
28. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169:348-353
29. Rimoldi SF, Rexhaj E, Pratali L, Bailey DM, Hutter D, Fata F, Salmon CS, Villena M, Nicod P, Allemann Y, Scherrer U, Sartori C. Systemic vascular dysfunction in patients with chronic mountain sickness. *Chest*. 2012;141:139-146
30. Bailey DM, Rimoldi SF, Rexhaj E, Pratali L, Salinas Salmon C, Villena M, McEnery J, Young IS, Nicod P, Allemann Y, Scherrer U, Sartori C. Oxidative-nitrosative stress and systemic vascular function in highlanders with and without exaggerated hypoxemia. *Chest*. 2013;143:444-451
31. Jurado-Gamez B, Fernandez-Marin MC, Gomez-Chaparro JL, Munoz-Cabrera L, Lopez-Barea J, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011;37:873-879
32. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: A randomised parallel trial. *Lancet*. 2002;359:204-210
33. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:68-73
34. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, Bradley TD. Refractory hypertension and sleep apnoea: Effect of cpap on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003;21:241-247
35. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 1993;16:545-549
36. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540-545
37. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The epworth sleepiness scale. *Chest*. 1993;103:30-36
38. Thurnheer R, Bloch KE, Laube I, Gugger M, Heitz M. Respiratory polygraphy in sleep apnoea diagnosis. Report of the swiss respiratory polygraphy registry and systematic review of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:97-102
39. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC, Chen SC, Qiu Y, Wang C, Li S, Vassalotti JA, Collins AJ. Ckd in the united states: Kidney early evaluation program (keep) and national health and nutrition examination survey (nhanes) 1999-2004. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;51:S13-20
40. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *The New England journal of medicine*. 2004;350:1862-1871
41. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Ishani A, Collins AJ, Foley RN. Atherosclerotic renovascular disease in united states patients aged 67 years or older: Risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney international*. 2005;68:293-301
42. Rimoldi SF, de Marchi SF, Windecker S, Meier B, Allemann Y. Screening renal artery angiography in hypertensive patients undergoing coronary angiography and 6-month follow-up after ad hoc percutaneous revascularization. *Journal of hypertension*. 2010;28:842-847
43. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *American journal of hypertension*. 2010;23:1159-1169
44. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, Textor S, Sleight P. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: The pickering syndrome. *European heart journal*. 2011;32:2231-2235
45. Rimoldi SF, Yuzefpolskaya M, Allemann Y, Messerli F. Flash pulmonary edema. *Progress in cardiovascular diseases*. 2009;52:249-259
46. Baumgartner I, Lerman LO. Renovascular hypertension: Screening and modern management. *European heart journal*. 2011;32:1590-1598

-
47. Mangiacapra F, Trana C, Sarno G, Davidavicius G, Protasiewicz M, Muller O, Ntalianis A, Misonis N, Van Vlem B, Heyndrickx GR, De Bruyne B. Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension. *Circulation. Cardiovascular interventions.* 2010;3:537-542
 48. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF, Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2004;89:1045-1050
 49. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Jr., Montori VM. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008;93:3266-3281
 50. Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, Fardella C, Mosso L, Marafetti L, Veglio F, Maccario M. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2006;91:2618-2623
 51. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006;367:1605-1617
 52. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008;93:1526-1540
 53. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: A reevaluation in patients with cushing's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2004;89:1222-1226
 54. Young WF, Jr. Adrenal causes of hypertension: Pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Reviews in endocrine & metabolic disorders.* 2007;8:309-320
 55. Singh RJ. Advances in metanephrine testing for the diagnosis of pheochromocytoma. *Clinics in laboratory medicine.* 2004;24:85-103
 56. Prisant LM, Mawulawde K, Kapoor D, Joe C. Coarctation of the aorta: A secondary cause of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004;6:347-350, 352
 57. Weber HS, Cyran SE. Endovascular stenting for native coarctation of the aorta is an effective alternative to surgical intervention in older children. *Congenital heart disease.* 2008;3:54-59
 58. Stewart AB, Ahmed R, Travill CM, Newman CG. Coarctation of the aorta life and health 20-44 years after surgical repair. *British heart journal.* 1993;69:65-70