

Heinrich - Heine - Universität  
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie  
Direktor: Professor Dr. med. B.-E. Strauer

**Einfluss der Hypertrophieregression  
auf die Arrhythmogenität  
des Hochdruckherzens**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich - Heine - Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Christian Spehr

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.M. Raab  
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Perings  
Korreferent: Prof. Dr. Winter

Danksagungen:

Herrn PD Dr. med. Christian Perings danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die Unterstützung, die er mir bei der Bearbeitung gewährte, sowie für seine Geduld bei der Niederschrift der Arbeit.

Herrn PD Dr. med. Markus Hennersdorf danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung des Datenmaterials

**Meinen Eltern  
und  
meiner Ehefrau Eva**

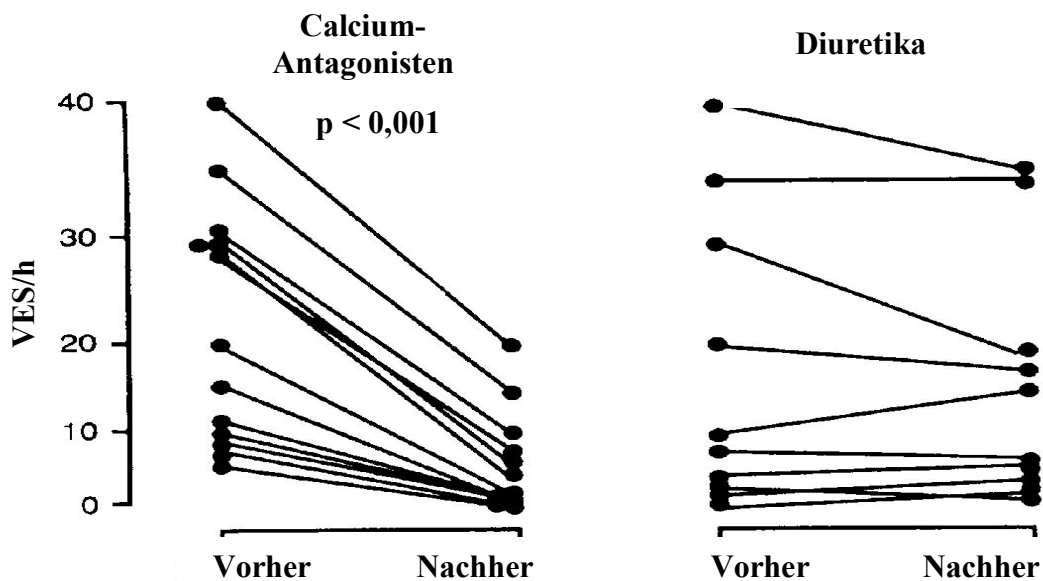
1	Einleitung .....	6
1.1	Fragestellung .....	6
1.2	Epidemiologie der Hypertonie .....	8
1.3	Epidemiologie der linksventrikulären Hypertrophie .....	10
1.4	Klinische Relevanz der Sekundärkomplikationen .....	12
2	Patientenkollektiv .....	13
3	Methodik .....	16
3.1	EKG .....	16
3.2	QT/QTc-Dispersion .....	16
3.3	Langzeit-EKG .....	17
3.4	ventrikuläre Spätpotentiale/Herzfrequenzvariabilität .....	18
3.5	Echokardiographie .....	20
3.6	Koronarangiographie .....	21
4	Statistische Methoden .....	21
5	Ergebnisse .....	22
5.1	EKG .....	22
5.2	QT/QTc-Dispersion .....	24
5.3	Langzeit-EKG .....	25
5.4	Spätpotentiale/Herzfrequenzvariabilität .....	32
5.5	Echokardiographie .....	36
6	Diskussion .....	44
7	Schlussfolgerung .....	49
8	Zusammenfassung .....	50
9	Literaturverzeichnis .....	54
10	Lebenslauf .....	61

## **1 Einleitung**

### **1.1 Fragestellung**

Die arterielle Hypertonie mit ihren Folgeerkrankungen gehört zu den relevanten Volkskrankheiten in der Bundesrepublik Deutschland. Als unmittelbare Folge der Hypertonie kommt es neben verschiedenen anderen Organschädigungen häufig zu einer Hypertrophie des linken Ventrikels mit einer signifikant höheren Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod. Therapeutisch hat sich nachweisen lassen, dass moderne Antihypertensiva zur Regression der linksventrikulären Hypertrophie führen können. In diesem Zusammenhang liegen verschiedene Untersuchungen vor, in denen unter anderem unter der Kombinationstherapie von ACE-Hemmern und Calciumkanalblockern<sup>1</sup> bzw. Thiaziddiuretika oder ACE-Hemmern und Betablockern<sup>2</sup> eine Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse beschrieben wurde. Ob die auf diese Weise erreichte Abnahme der Muskelmasse jedoch auch zu einer Prognoseverbesserung der Patienten bezüglich arrhythmogener Ereignisse führt ist bisher nur kasuistisch an kleinen Fallzahlen untersucht worden. So untersuchten Messerli et al. Ende der achtziger Jahre 23 Patienten mit arterieller Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie, von denen 13 mit Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem und Isradipin) und zehn mit Hydrochlorothiazid behandelt wurden<sup>32</sup>. In beiden Subkollektiven kam es zu einer Blutdrucksenkung, der Muskelmassenindex und die Arrhythmiehäufigkeit, sowohl atrial als auch ventrikulär, nahmen jedoch nur in der Calciumantagonistengruppe signifikant ab. Die Ergebnisse bezüglich der ventrikulären Extrasystolie sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1



Prävalenz ventrikulärer Extrasystolen vor und nach antihypertensiver Therapie mit Ca-Antagonisten bzw. Diuretika (nach Messerli et al.)<sup>32</sup>

Weitere Untersuchungen zeigten einen positiven Effekt auf die linksventrikuläre Hypertrophie bei anderen Medikamentengruppen<sup>1,2</sup>. Unter oben genannten Gesichtspunkten soll in der vorliegenden Untersuchung der Zusammenhang zwischen einer generellen pharmakologischen Hypertrophieregression und einer konsekutiven Abnahme der erhöhten Arrhythmieprävalenz untersucht werden.

## 1.2 Epidemiologie der Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist eine multifaktorielle Erkrankung mit genetischen und nicht genetischen Ursachen. Es ist zwar eine familiäre Häufung zu beobachten, ein eindeutig monogenetischer Erbgang ist jedoch in den wenigsten Fällen zu erkennen. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie (systolischer RR  $\geq 140$  mmHg und/oder diastolischer RR  $\geq 90$  mmHg)<sup>3</sup> liegt in Deutschland bei circa 15%<sup>4</sup> und zählt damit sicher zu den bedeutenden Volkskrankheiten, wobei bei etwa 2/3 der Patienten die Hypertonie bekannt und die Dunkelziffer bei ca. 1/3 anzusetzen ist. Man unterscheidet drei verschiedene Hochdruckformen, je nach dem ob jeweils nur der systolische, diastolische Blutdruck oder aber beide erhöht sind, zusätzlich differenziert man verschiedene Schweregrade der Hypertonie:

**Tabelle 1**

Hochdruckformen
isolierte systolische Hypertonie
isolierte diastolische Hypertonie
kombinierte systolisch-diastolische Hypertonie

**Tabelle 2**

	systolischer RR in mmHg	diastolischer RR in mmHg
Grenzwert-Hypertonie	140-149	90-94
leichte Hypertonie	140-159	90-99
mäßige Hypertonie	160-179	100-109
schwere Hypertonie	>180	>110

nach WHO<sup>3</sup>

Bei jüngeren Hypertonikern überwiegt die kombinierte systolisch-diastolische Hypertonie, während bei älteren Patienten (> 60 Jahre) die isolierte systolische Hypertonie prävaliert. Die Folgen der



arteriellen Hypertonie manifestieren sich zerebral, renal, sowie am peripher-arteriellen Gefäßsystem und führen nach dem „Global Burden of Disease“ zur insgesamt dritthäufigsten fassbaren Todesursache nach Unterernährung und Rauchen<sup>5</sup>.

Die einzelnen Organmanifestationen sind im Überblick in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3

---

Augenhintergrund
- Fundus Hypertonicus I-IV
Gehirn
- Hypertensive Blutung
- Hypertensive Encephalopathie
- Transiente ischämische Attacken
Blutgefäße
- Atherosklerose
Nieren
- Abnahme der Nierendurchblutung
- Abnahme der glomerulären Filtrationsrate
- Niereninsuffizienz
Herz
- Hypertrophie
- Systolische Pumpfunktionsstörung
- Diastolische Pumpfunktionsstörung
- Dilatation
- KHK

---

nach Strauer<sup>4</sup>

Besonders herauszustellen sind die kardialen Folgeerkrankungen, zu denen es bei circa 75% aller Patienten mit Hypertonie im Sinne vaskulärer Veränderungen oder adaptativer Linksherzhypertrophie kommt<sup>6</sup>. Neben dem erhöhten KHK-Risiko und der Hypertrophie des linken Ventrikels kommt es sekundär zur Dilatation des linken

Ventrikels und im Endstadium schließlich zur Herzinsuffizienz. So hatten 75% der Patienten die im Rahmen der Framingham-Studie herzinsuffizient wurden initial eine arterielle Hypertonie<sup>7</sup>. Die Inzidenz von supra- und/oder ventrikulären Arrhythmien liegt bei Patienten mit arterieller Hypertonie bei etwa 96% und ist damit etwa zehnmal so hoch wie bei vergleichbaren normotensiven Patienten<sup>8</sup>. Eine eindeutige Beziehung zwischen der Höhe der arteriellen Hypertonie sowie der Sterberate<sup>9</sup> bzw. dem relativen Risiko eines arrhythmogenen Todes<sup>10</sup> ist bekannt und nachgewiesen. Bis zu einem Blutdruck von 125mmHg systolisch beträgt das relative Risiko 1, erhöht sich bis 155mmHg systolisch auf 2,3 und weist sein Maximum mit 3,2 jenseits von 155 mmHg systolisch auf<sup>10</sup>. Die prinzipiell gute Therapierbarkeit der arteriellen Hypertonie und die dadurch mögliche Prophylaxe der Sekundärkomplikationen unterstreichen die klinische Bedeutung der Früherkennung und Therapie im Alltag.

### **1.3 Epidemiologie der linksventrikulären Hypertrophie**

Man unterscheidet zwei verschiedenen Arten der linksventrikulären Hypertrophie: konzentrische Hypertrophie und exzentrische Hypertrophie (Dilatation). Die konzentrische Hypertrophie führt zu einer gleichmäßigen Zunahme der Wanddicke im linken Ventrikel, wobei relativ dazu gesehen das Volumen des Ventrikels abnimmt. Die seltenere exzentrische Hypertrophie entwickelt sich oft erst nach längerer Druckbelastung und ist gekennzeichnet durch eine asymmetrische Verdickung der Ventrikelwand bei gleichzeitiger Dilatation des Ventrikels. Als Ursache einer linksventrikulären Hypertrophie kommen verschiedene Mechanismen in Betracht, wobei Volumenbelastung und Druckbelastung als häufigste Faktoren zu nennen sind, und die arterielle Hypertonie als quantitativ wichtigste Entität für letztere gilt. In echokardiographischen Studien ist gezeigt worden, dass die Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie bei Patienten mit milder Hypertonie bei 20%<sup>11</sup> und bei Patienten mit schwerer Hypertonie bei bis zu 50%<sup>12</sup> liegt.

Die linksventrikuläre Hypertrophie bei arterieller Hypertonie wurde zunächst nur als kompensatorischer Prozess gewertet, der die normale myokardiale Wandspannung initial noch aufrecht erhält<sup>13</sup> und die Pumpfunktion des Myokards bei erhöhten Ventrikeldrücken sicherstellt. Mittlerweile ist die linksventrikuläre Hypertrophie jedoch als eigenständiger pathologischer Vorgang identifiziert worden, der zu diastolischer Dysfunktion, Einschränkung der Koronarreserve sowie vermehrter Arrhythmieneigung führen kann<sup>14</sup>. Als Folge der arteriellen Hypertonie kommt es zu einer Muskelmassenzunahme des Herzens mit Entwicklung einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie und einer interstitiellen Fibrose mit Kollagenvermehrung sowie zu einer Mediahypertrophie der koronaren Widerstandsgefäße. Auf dem Boden der so entstehenden koronaren Mikroangiopathie kommt es durch strukturelle und funktionelle Anpassungsvorgänge des Herzmuskels frühzeitig zu einer diastolischen Relaxationsstörung<sup>15,16</sup>. Die aus der Mikroangiopathie resultierende Einschränkung der Koronarreserve wird durch eine endotheliale Dysfunktion noch verstärkt. Vasodilatierende Endothelfaktoren wie zum Beispiel NO (Stickoxid) werden vermindert gebildet, während vasokonstriktorische Faktoren wie Angiotensin II und Endothelin überwiegen<sup>5</sup>.

Neben Myokardischämien kann es im Verlauf der hypertensiven Herzerkrankung auch zu einer vermehrten Arrhythmogenität kommen. Eine erhöhte Arrhythmieneigung kann prinzipiell auf drei verschiedenen elektrophysiologischen Mechanismen<sup>6</sup> beruhen wobei modifizierende Faktoren wie zum Beispiel Ischämie, Elektrolytverschiebungen oder Katecholamine als funktionelle Einflussgrößen wichtig sind:

- **Abnorme Automatie:** Eine Veränderung transmembranöser Ionenströme führt zu einer Abnahme des Ruhemembranpotentials auf Werte um etwa -50mV und daraus resultierender Inaktivierung des schnellen Natriumioneneinstroms. Die Depolarisation wird anstelle

dessen durch langsame Calcium Kanäle getriggert, wodurch in jedem Myokardgebiet Areale mit Schrittmacherfunktion entstehen können.

- **Getriggerte Aktivität:** Es besteht keine Möglichkeit der spontanen Depolarisation, sodass jedwede Arrhythmie an vorausgegangene Depolarisationen gekoppelt ist. Im Anschluss an eine Depolarisation kommt es zu frühzeitigen oder späten Nachdepolarisationen, die bei genügend großer Amplitude ihrerseits wieder einzelne oder Serien von Erregungen auslösen können.
- **Reentry:** Elektrische Inhomogenitäten oder anatomische Hindernisse im Myokard führen zu einer fehlenden Erregbarkeit und bedingen eine Umleitung der Erregung. Wenn die durch das Hindernis vorgegebene Umlaufbahn größer als die Länge der umlaufenden Erregung ist, kann es zu einer Wiedererregung der proximalen Myokardanteile kommen, wodurch sich die Tachykardie selbst triggert und unterhält. Ist die Umlaufzeit um das Hindernis zu klein, so läuft die Erregung in ihr eigenes Refraktärgebiet und erlischt.

Die abnorme Automatie ist hauptsächlich bei der dilatativen Kardiomyopathie als Ursache für Arrhythmien zu nennen, Makro-Reentry-Tachykardien sind meist postinfarziell oder bei additiven Leitungsbahnen zu beobachten, während die getriggerte Aktivität außer bei Elektrolytverschiebungen und pharmakologisch-toxischen Nebenwirkungen vor allem bei der linksventrikulären Hypertrophie zu beobachten ist.

#### **1.4 Klinische Relevanz der Sekundärkomplikationen**

Die arterielle Hypertonie mit ihren für den Patienten zumeist geringen Symptomen und dem daraus resultierend geringen Leidensdruck ist eine weit verbreitete Erkrankung, wobei vor allem die bereits in Tabelle 3 dargestellten möglichen Folgeerkrankungen

für den täglichen Klinik- bzw. Praxisbetrieb in Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Bedeutung sind, da sie oft für den Patienten eine weitaus höhere Tragweite besitzen und einschneidender sind als die arterielle Hypertonie selbst.

## **2 Patientenkollektiv**

Im Rahmen dieser prospektiven Studie untersuchten wir konsekutiv 59 Patienten mit seit mehr als fünf Jahren bestehender arterieller Hypertonie, der Follow-up betrug im Mittel  $61,5 \pm 27,1$  Monate. Bei sämtlichen Patienten wurden im Rahmen der unter anderem auch invasiven Diagnostik koronare Makroangiopathien, Vitien, Kardiomyopathien oder Myokarditiden ausgeschlossen, so dass im Zusammenhang mit einer pektanginösen Symptomatik bei allen Patienten eine koronare Mikroangiopathie bei vorliegendem Hochdruckherz anzunehmen war. Von den 59 untersuchten Patienten waren 38 (64,4%) männlich und 21 (35,6%) weiblich. Das mittlere Alter betrug zu Studienbeginn  $58,1 \pm 6$  Jahre, wobei der jüngste Patient 41 Jahre und der älteste Patient 70 Jahre alt waren. Die mittleren Blutdruckwerte maßen  $155,9 \pm 24,8$  mmHg systolisch und  $91,5 \pm 15,6$  mmHg diastolisch, was nach den aktuellen Richtlinien der WHO einer leichten arteriellen Hypertonie entspricht<sup>3</sup>. Bei 25 (42,4%) der Patienten lag eine isolierte systolische, bei drei (5,1%) der Patienten eine isoliert diastolische und bei insgesamt 31 (52,5%) der Patienten eine kombiniert systolisch-diastolische Hypertonie vor. In der Therapie wurden jeweils  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, Diuretika oder Ca-Antagonisten einzeln und in beliebiger, maximal dreifacher Kombination eingesetzt. Anfangs wurden neun (15,3%) der Patienten mit einer dreifach, 20 (33,9%) mit einer zweifach und 27 (45,8%) mit einer einfach antihypertensiven Therapie behandelt. Drei (5,1%) der Patienten waren initial ohne eine antihypertensive Therapie. Der durchschnittliche echokardiographisch bestimmte Muskelmassenindex betrug  $150 \pm 49,5$  g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (Norm < 134g/m<sup>2</sup>). 24 Patienten hatten zu Beginn der Studie eine

echokardiographisch nachgewiesene linksventrikuläre Hypertrophie. Bei elf der Patienten ergab sich im EKG ein Sokolow-Lyon Index  $>3,5$  mV, als elektrokardiographischer Hinweis auf das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie. Der durchschnittliche Sokolow-Lyon Index aller Untersuchten betrug zu Beginn  $2,9 \pm 1$  mV. Bei vier (7,1%) der Patienten lagen in der Vorgeschichte ein oder mehrere dokumentierte ventrikuläre Tachyarrhythmien im Sinne von nsVT (nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie = Salven mit einer HF  $>100/\text{min}$  über  $>6$  Schläge in  $<30$  Sekunden), sVT (anhaltende Tachykardien = Salven mit einer HF  $>100/\text{min}$  über  $>30$  Sekunden), Kammerflattern oder Kammerflimmern vor. Die mittlere QT-Dispersion betrug zu Beginn der Untersuchungsreihe 55ms (Norm  $< 40\text{ms}$ ), 33 (56%) der Patienten hatten eine pathologisch verlängerte QT-Dispersion, bei 26 (44%) Patienten war die QT-Dispersion  $< 40\text{ms}$ . Ein Überblick über das Patientenkollektiv ist in Tabelle 4 gegeben:

**Tabelle 4**

---

Alter (in Jahren)	58,1 ± 6
Follow up Dauer (in Monaten)	61,5 ± 27,1
Geschlecht	
- männlich (n =)	38
- weiblich (n =)	21
Blutdruck (in mmHg)	
- systolisch	155,9 ± 24,8
- diastolisch	91,5 ± 15,6
Antihypertensive Therapie	
- einfach	17,2 %
- zweifach Kombination	32,8 %
- dreifach Kombination	44,8 %
MMI (in g/m <sup>2</sup> )	150 ± 49,5
LVH (echokardiographisch)	
- positiv	N = 24
- negativ	N = 25
SLI (in mV)	2,9 ± 1
QT Dispersion (in msec)	55 ± 2

---

### **3 Methodik**

#### **3.1 EKG**

Im Rahmen der Untersuchung wurden Elektrokardiogramme aller Patienten ausgewertet. Es lagen die Standardableitungen nach Einthoven, die unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger, sowie die unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson vor. Die Aufzeichnung erfolgte bei einer Papiergeschwindigkeit von 50mm/s. Eine linksventrikuläre Hypertrophie wurde angenommen, wenn der Sokolow-Lyon Index (SLI) mehr als 3,5 mV betrug. Der Sokolow-Lyon Index berechnet sich aus den unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson, indem man den größten Ausschlag der S-Zacke in  $V_{1/2}$  und den der R-Zacke in  $V_{5/6}$  addiert. Des Weiteren wurden Kammerendteilveränderungen beurteilt. Signifikante ST-Strecken Senkungen ( $>0,1$  mV) und T-Negativierungen in den Ableitungen  $V_4$ - $V_6$  galten als Hinweis für das Vorliegen einer sekundären Ischämie<sup>19</sup>.

#### **3.2 QT/QTc-Dispersion**

Bei den abgeleiteten 12-Kanal-Standard-Elektrokardiogrammen wurden die QT-Zeiten vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle in allen Ableitungen ausgemessen. Die QT-Dispersion dient zur arrhythmogenen Risikostratifizierung und in diesem Sinne als Hinweis für intraventrikuläre Repolarisationsstörungen. Sie ist eindeutig mit dem Hypertrophieausmaß sowie spontanen hypertrophiebedingten Arrhythmien korreliert<sup>21</sup> und errechnet sich aus der Differenz zwischen der längsten und der kürzesten QT-Zeit. Eine pathologische QT-Dispersion wird angenommen, wenn die Differenz 40ms überschreitet. Die korrigierte QT-Zeit (QTc) errechnet sich gemäß der Formel von Bazett<sup>22</sup> und berücksichtigt die Abhängigkeit der QT-Zeit von der Herzfrequenz:



$$QTc = QT / (RR)$$

(QT = QT-Intervall in msec, RR = Zykluslänge in msec)

### 3.3 Langzeit-EKG

Im Rahmen der diagnostischen Maßnahmen wurden ebenfalls Langzeit-EKG's aufgezeichnet. Die Untersuchung diente der Erkennung von Herzrhythmusstörungen und damit auch der Identifizierung von Risikopatienten in Bezug auf den plötzlichen Herztod und wurde mit einem kombinierten Aufnahme-/Auswertesystem (Sherpa oder Tracker) der Firma Reynolds, Irvine, Kalifornien/USA durchgeführt. Ausgewertet wurden die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen, Couplets (zwei aufeinander folgende ventrikuläre Extrasystolen), Salven (drei bis sechs aufeinanderfolgende ventrikuläre Extrasystolen), nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (mehr als sechs aufeinanderfolgende ventrikuläre Extrasystolen mit einer Frequenz > 100/min kürzer als 30s anhaltend), anhaltende ventrikuläre Tachykardien (länger als 30s anhaltend), supraventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Salven, Vorhofflattern/-flimmern, sowie die maximale Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro Stunde.

Zu den relevanten Arrhythmien gehörten in Anlehnung an die in Tabelle 5 dargestellte LOWN/WOLF-Klassifikation<sup>20</sup>: Couplets, Salven, nicht anhaltende Kammertachykardien (nsVT) und anhaltende Kammertachykardien (sVT). Auf Vorhofebene wurden Salven, supraventrikuläre Tachykardien und Vorhofflattern/-flimmern als relevant bewertet.

**Tabelle 5**

	Grad	
<b>Einfache VES</b>	0	KeineVES
	I	Monomorphe VES (< 30/h)
	II	Monomorphe VES (> 30/h)
<b>Komplexe VES</b>	IIIa	Polymorphe VES
	IIIb	Ventrikulärer Bigeminus
	IVa	Couplets (2 VES hintereinander)
	IVb	Salven ( $\geq 3$ VES hintereinander)
	V	Früh einfallende R/T-VES (R-auf-T-Phänomen)

LOWN/WOLF-Klassifikation<sup>20</sup>

### 3.4 ventrikuläre Spätpotentialen/Herzfrequenzvariabilität

Die Spätpotentialanalyse (LP) wurde mittels der hochauflösenden Signalwert-Mittelungs-Methode (SA-EKG) durchgeführt. Diese EKG-Methode ermöglicht es Störsignale, wie Hautwiderstand und Muskeleigenpotentiale, herauszufiltern. Um dieses zu erreichen wird das arithmetische Mittel aus aufeinanderfolgenden Signalen gebildet, wobei jeder QRS-Komplex registriert wird. Durch Verstärkung sich wiederholender und Abschwächung zufälliger, sich nicht wiederholender Signale, werden auf diese Weise die Störsignale herabgesetzt, sodass selbst schwache Signale, die normalerweise durch Störsignale überlagert sind, erfasst werden können. Zur Berechnung und Analyse der Daten wurde das Predictor I Software-System der Firma MicronProducts, Finchburg, Massachusetts/USA verwendet. Dieses System wertet die Ableitungen nach Franck mit orthogonaler, bipolarer X-, Y- und Z-Elektrodenkonfiguration und einer Anordnung von jeweils zwei Elektroden (+/-) pro Achse über etwa 100 – 300 Herzschläge und einen bidirektionalen Hochpass-Filter von 40 – 250 Hz bei einer Samplingfrequenz von 1000 - 2000 Hz aus. Eine siebte Elektrode dient als Referenzelektrode. Bei der zeitabhängigen Analyse der Daten kommen die Simson-Kriterien<sup>23</sup>

zur Anwendung, welche sich aus der Breite des QRS-Komplexes (QRS), der Spannung auf den letzten 40ms des QRS- Komplexes (RMS) und der Dauer der niederamplitudigen Signale unter 40 $\mu$ V am Ende des QRS-Komplexes (LAS) rekrutieren. Positive Simson-Kriterien ergeben sich, wenn die QRS-Dauer länger als 114 ms, RMS niedriger als 20  $\mu$ V oder LAS länger als 38 ms sind.

**Tabelle 6**

<b>Positive Simson-Kriterien</b>	
QRS-Dauer in ms	> 114
RMS-Höhe in $\mu$ V	< 20
LAS-Dauer in ms	> 38

Ventrikuläre Spätpotentiale (LP) gelten entsprechend den Empfehlungen der American Heart Association<sup>24</sup> als positiv, wenn mindestens zwei der drei Simson-Kriterien positiv, d.h. pathologisch sind.

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) wurde mittels Kurzzeit-EKG-Aufzeichnung<sup>25</sup> über den Zeitraum von jeweils 20 min durchgeführt. Die Datengewinnung und Auswertung erfolgte dabei, wie auch bei der Spätpotentialanalyse, mit dem Predictor I Software-System der Firma MicronProducts, Finchburg, Massachusetts/USA unter Verwendung der gleichen Elektrodenkonfiguration. Die aufgezeichneten EKG-Daten wurden von einem Arrhythmiecomputer verarbeitet und anschließend im Zeit- oder Frequenzbereich weiter ausgewertet. Die in dieser Untersuchung durchgeführte Zeitbereichsanalyse (Time domain analysis) umfasst die Aufzeichnung und Berechnung statistischer Parameter aufeinanderfolgender RR-Intervalle im Hinblick auf unterschiedliche Beeinflussung durch Sympathiko- und Parasympathikotonus. Ziel der Datenerhebung ist es die verschiedenen Parameter, wie Mittelwert (HRV-HR), Standardabweichung (HRV-SD) und die Differenzen derselben

(MSSD, PNN50), zu quantifizieren und als krankheitsspezifische prognostische Marker zu verwenden.

### 3.5 Echokardiographie

Um die Linksherzhypertrophie zu quantifizieren wurden alle Patienten echokardiographisch untersucht. Die Untersuchung wurde unter Verwendung eines elektronischen 84°-Sektorscanners mit integriertem gepulstem Doppler (PW) durchgeführt. Die Frequenz des Schallkopfes betrug 2,25 MHz. Die zweidimensionalen Echokardiographien wurden mit Hilfe eines computerisierten Lightpen-Systems ausgewertet. Der linke Ventrikel wurde in Linksseitenlage des Patienten mit Standardanlotung in der langen und kurzen Achse, im Vierkammer- und im Zweikammerblick untersucht. Entsprechend den Echokardiographie-Richtlinien der American Heart Association<sup>17</sup> wurden die Wandstärken des Septum interventriculare in Systole und Diastole (IVSs und IVSd), der Posterolateralwand in Systole und Diastole (LVPWs und LVPWd) sowie der linksventrikuläre enddiastolische (LVEDD) und endsystolische (LVESD) Durchmesser nach dem leading edge Verfahren bestimmt. Aus den bestimmten Werten ließen sich die Verkürzungsfraction ( $FS = (LVEDD - LVESD) / LVEDD * 100$ ) sowie die linksventrikuläre Muskelmasse (LVMM) berechnen, welche gemäß der Penn-Konvention nach der Formel von Devereux<sup>18</sup> erfolgte:

$$LVMM = 1,04 * [(LVEDD + IVSd + LVPWd)^3 - LVEDD^3] - 13,6$$

Der Muskelmassenindex (MMI) ist definiert als die linksventrikuläre Muskelmasse in Gramm pro Quadratmeter Körperoberfläche. Bei einem Muskelmassenindex größer als 134 g/m<sup>2</sup> liegt eine linksventrikuläre Hypertrophie vor<sup>39</sup>, in später durchgeführten Untersuchungen wird eine linksventrikuläre Hypertrophie teilweise schon bei Muskelmassenindices > 116g/ m<sup>2</sup> angenommen<sup>40</sup>, für unsere Untersuchungen galt jedoch der Grenzwert von 134 g/m<sup>2</sup>.

### **3.6 Koronarangiographie**

Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurden zunächst, aus differentialdiagnostischen Gründen, bei kardialer Symptomatik, wie Dyspnoe und pektanginösen Beschwerden, unter der Fragestellung einer koronaren Makroangiopathie koronarangiographiert. Auf diese Weise konnten Myokardischämien auf dem Boden einer koronaren Makroangiopathie ausgeschlossen werden. Dieser Ausschluss relevanter Makroangiopathien erfolgte durch eine Herzkatheteruntersuchung mit Lävokardiographie und Koronarangiographie in Judkins-Technik.

### **4 Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung und Korrelation der erhobenen Untersuchungsdaten erfolgte mittels der SPSS Datenanalysesoftware (Version 10.0). Es wurden die Mittelwerte, die Standardabweichungen, sowie Minima und Maxima errechnet und mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Z-Testes auf ihre Normalverteilung überprüft. Zum Vergleich quantitativer Daten aus verbundenen Stichproben wurden der Wilcoxon-Test, sowie der T-Test verwendet. Die funktionale Abhängigkeit verschiedener Variablen wurde durch die Korrelation nach Pearson berechnet. Qualitative Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson miteinander verglichen. Ein signifikanter Unterschied wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% bezüglich der Gleichheit der verschiedenen untersuchten Gruppen angenommen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 EKG

Bei der EKG Betrachtung bezüglich der hypertrophieassoziierten Veränderungen kann vor allem der Sokolow-Lyon-Index (SLI) als leicht zu erhebender Parameter ausgewertet werden. Bei der Auswertung der Veränderungen wurden verschiedene Subkollektive gebildet. Das Subkollektiv mit einer gesamt gesehenen Verschlechterung des Sokolow-Lyon-Index (Gruppe 1) zeigte eine deutliche Zunahme des MMI. Bei denjenigen Patienten, deren SLI zu Beginn der Untersuchungsreihe pathologisch war und sich im Verlauf normalisierte (Gruppe 4), konnte eine ausgeprägte Reduktion des MMI beobachtet werden, während es im umgekehrten Fall (Gruppe 3) zu einer starken Zunahme des MMI kam. Die Ergebnisse im Einzelnen sind in Tabelle 7 dargestellt:

**Tabelle 7**

		Muskelmassenindex in g/m <sup>2</sup>			
		Anfang	Ende	n	p
SLI nimmt zu	(Gr. 1)	144 ± 56	163 ± 44	20	< 0,05
SLI wird normal	(Gr. 4)	188 ± 33	162 ± 18	3	n.s.
SLI wird pathologisch	(Gr. 3)	135 ± 23	174 ± 32	3	n.s.

In Übereinstimmung mit der bereits vorhandenen Literatur zeigt sich auch in dieser Untersuchung, dass der Sokolow-Lyon-Index nur als ein unzureichender Parameter zur Quantifizierung der linksventrikulären Hypertrophie gesehen werden darf<sup>27</sup>. Die echokardiographische Evaluation des Hypertrophieausmaßes ist hier die Methode der Wahl. Das Subkollektiv mit der Verbesserung des Sokolow-Lyon-Index (Gruppe 2) zeigte eine tendenzielle Abnahme der ventrikulären Gesamtextrasystolierate sowie eine signifikante Verringerung der VES pro Stunde bei sich jedoch im Ganzen verschlechternden Spätpotentialanalyseparametern. Die QT Dispersion als weiterer elektrokardiographischer Marker verbesserte

sich ebenfalls signifikant. Die Ergebnisse im Einzelnen sind in Tabelle 8 dargestellt:

**Tabelle 8**

	<b>Sokolow-Lyon-Index abgenommen (Gr. 2)</b>		
	<b>Anfang</b>	<b>Ende</b>	<b>p</b>
RR systolisch in mmHg	158 ± 23	152 ± 19	n. s.
RR diastolisch in mmHg	91 ± 13	85 ± 12	< 0,05
Anzahl der VES in 24 Stunden	1218 ± 2720	128 ± 115	n. s.
maximale Zahl der VES pro Stunde	65 ± 82	10 ± 10	< 0,05
Anzahl der Couplets	4 ± 12	3 ± 8	n. s.
QRS in ms	106 ± 16	114 ± 30	n. s.
RMS in µV	48 ± 29	35 ± 16	< 0,05
LAS in ms	33 ± 13	36 ± 22	n. s.
QT-Dispersion in ms	55 ± 22	44 ± 16	< 0,05

Im Subkollektiv, mit Verschlechterung des SLI (Gruppe 1), konnte man eine ausgeprägte Zunahme des Muskelmassenindex und Persistenz bzw. eine Zunahme der ventrikulären Extrasystolie sowie eine signifikante Verschlechterung der Spätpotentialanalyseparameter beobachten. Eine Übersicht über die hier gefundenen Ergebnisse ist in Tabelle 9 gegeben:

**Tabelle 9**

	<b>Sokolow-Lyon-Index zugenommen (Gr. 1)</b>		
	<b>Anfang</b>	<b>Ende</b>	<b>p</b>
RR systolisch in mmHg	148 ± 20	155 ± 26	n. s.
RR diastolisch in mmHg	88 ± 17	89 ± 12	n. s.
Anzahl der VES in 24 Stunden	659 ± 1698	700 ± 1850	n. s.
maximale Zahl der VES pro Stunde	73 ± 140	58 ± 171	n. s.
Anzahl der Couplets in 24h	1 ± 1	3 ± 6	n. s.
QRS in ms	100 ± 15	106 ± 19	< 0,05
RMS in µV	61 ± 36	45 ± 30	< 0,05
LAS in ms	27 ± 11	32 ± 12	n. s.
QT-Dispersion in ms	53 ± 17	42 ± 15	< 0,05
MMI in g/m <sup>2</sup>	143 ± 55	161 ± 44	< 0,05

Auch beim Vergleich der erhobenen Spätpotentialparameter mit dem Sokolow-Lyon-Index zeigt sich, dass dieser zur Risikostratifizierung nicht geeignet ist. Sowohl bei einer Abnahme als auch bei einer Zunahme kommt es zu einer Verschlechterung der Spätpotentialparameter.

## **5.2 QT/QTc-Dispersion**

Bei 10,7% der untersuchten Patienten verlängerte sich im Beobachtungszeitraum die QT-Dispersion. 25% der Patienten zeigten im Verlauf eine Verkürzung der QT-Dispersion, während bei 64,3% der Patienten keine wesentliche Veränderung nachweisbar war. Es ließ sich keine Korrelation zwischen Höhe des systolischen Blutdrucks oder dem MMI und der QT-Dispersion ableiten.



Bei der Untersuchung der Patienten, deren QT-Dispersion im Verlauf der Studie größer, das heißt inhomogener, geworden ist, zeigte sich eine Zunahme der ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen ( $56 \pm 74$  vs.  $119 \pm 91$  bzw.  $8 \pm 11$  vs.  $127 \pm 109$ ;  $p = \text{n.s.}$ ). Bei diesem Subkollektiv kam es ebenfalls zu einer Zunahme der QRS-Dauer ( $94 \text{ ms} \pm 9 \text{ ms}$  vs.  $118 \text{ ms} \pm 50 \text{ ms}$ ;  $p = \text{n.s.}$ ), sowie zu einer Spannungsabnahme der RMS-Signale ( $56 \mu\text{V} \pm 40 \mu\text{V}$  vs.  $50 \mu\text{V} \pm 21 \mu\text{V}$ ;  $p = \text{n.s.}$ ). Im Vergleich dazu verbesserten sich bei Patienten mit einer Abnahme der QT-Dispersion die Parameter aus den Langzeit-EKG Untersuchungen. Die ventrikulären Extrasystolen verminderten sich von anfangs durchschnittlich  $2534 \pm 3976$  auf  $118 \pm 207$  am Ende der Nachbeobachtungszeit ( $p = \text{n.s.}$ ), die fehlende Signifikanz ist in diesem Fall sicherlich auf die hohe Standardabweichung zurückzuführen. Die ventrikulären Extrasystolen pro Stunde verringerten sich von  $207 \pm 282$  auf  $9 \pm 13$  ( $p < 0,05$ ). Bei den im Langzeit-EKG registrierten Couplets kam es in diesem Subkollektiv ebenfalls zu einer Abnahme ( $72 \pm 71$  vs.  $5 \pm 8$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 8$ ).

### **5.3 Langzeit-EKG**

Die Auswertung der Langzeit-Elektrokardiogramme bei Studieneintritt ergab für die beiden Patientenkollektive mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie, sowie für das Gesamtkollektiv die in Tabelle 10 aufgeführten Durchschnittswerte.

**Tabelle 10**

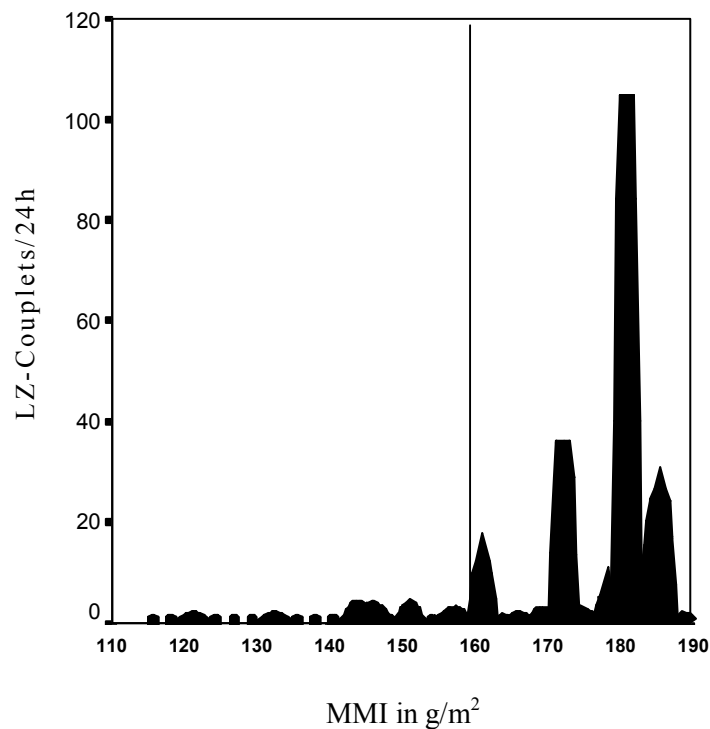
	<b>Gesamtkollektiv Mittelwert</b>
Anzahl der VES in 24h	710 ± 1823
maximale Zahl der VES pro Stunde	72 ± 135
Anzahl der Couplets in 24h	18 ± 96
Anzahl der SVES in 24h	470 ± 2329

	<b>LVH positiv Mittelwert</b>	<b>LVH negativ Mittelwert</b>	<b>p</b>
Anzahl der VES in 24h	1107 ± 2478	383 ± 637	n. s.
maximale Zahl der VES pro Stunde	95 ± 167	57 ± 102	n. s.
Anzahl der Couplets in 24h	37 ± 135	0,1 ± 0,3	n. s.
Anzahl der SVES in 24h	885 ± 3278	59 ± 104	n. s.

Beim Vergleich des Hypertonikergesamtkollektives mit einem in der Literatur beschriebenen Normotonikerkollektiv<sup>27</sup> zeigt sich bei den an arterieller Hypertonie leidenden Patienten eine deutlich höhere Extrasystolierate. Die Anzahl der einfachen VES betrug im Gesamtkollektiv im Mittel 710 pro Tag, wobei 26% der Patienten mehr als 100 VES pro Tag aufwiesen. Bei 28,6% der Patienten mit LVH und 25% der Patienten ohne LVH konnten mehr als 100 VES pro Tag festgestellt werden. Mehr als 100 VES pro Tag werden im Vergleich dazu in Normalkollektiven nur bei bis zu 8% der Patienten<sup>41,42</sup> beschrieben. Die Neigung zu komplexventrikulären Extrasystolen in Form von Couplets war bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie deutlich ausgeprägter als bei den Patienten ohne eine pathologische Vermehrung der Muskelmasse, bei denen Couplets kaum zu beobachten waren. Als cut-off-point konnte

hier, wie in Abbildung 2 dargestellt, ein ventrikulärer Muskelmassenindex von  $161 \text{ g/m}^2$  ermittelt werden.

**Abbildung 2**

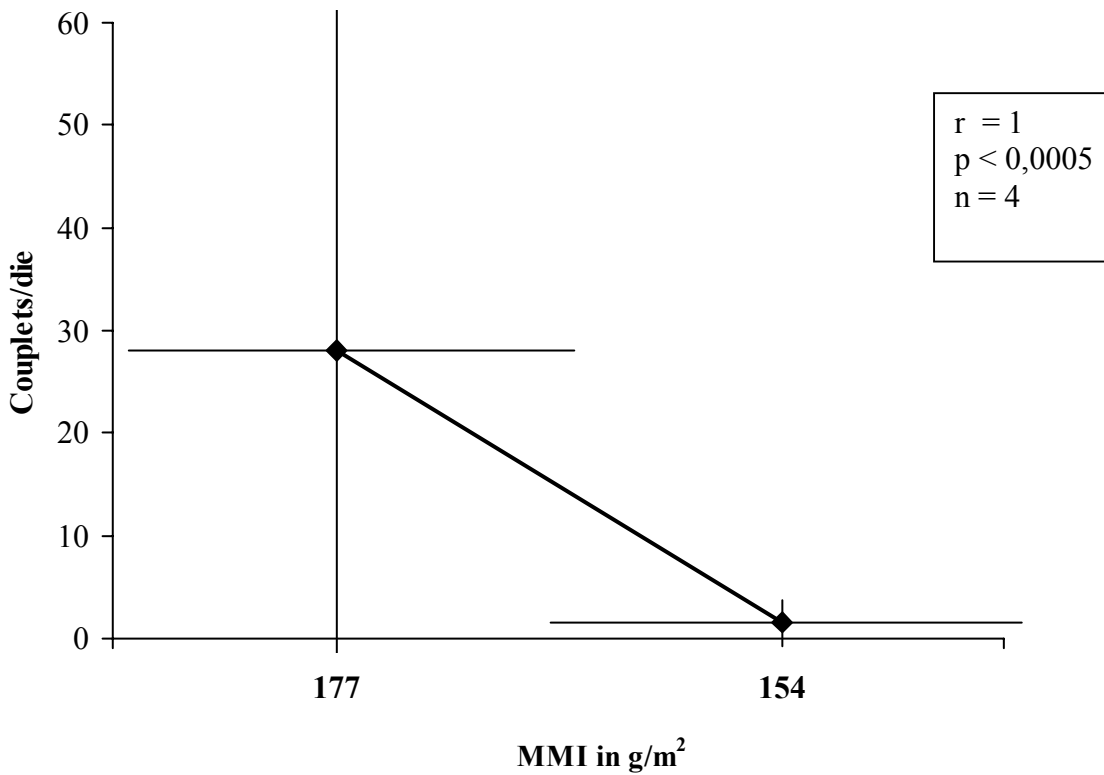
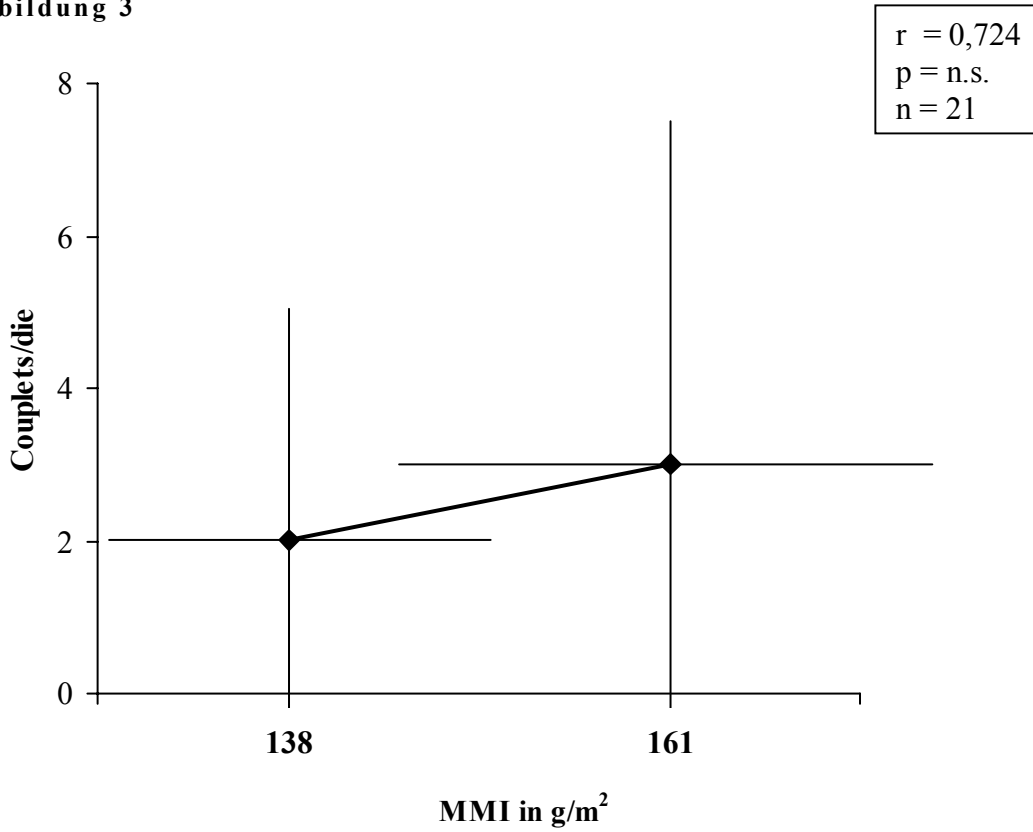


Zusammenhang zwischen dem Muskelmassenindex und einer Häufung ventrikulärer Couplets, cut-off-point

Wie in Abbildung 3 dargestellt nahm mit einer Zunahme des MMI im Verlauf der Untersuchung auch die Zahl von Couplets zu.

Bei Patienten mit einer Abnahme des MMI zeigte sich eine deutliche Verminderung der Häufigkeit von Couplets ( $27 \pm 52$  vs.  $1 \pm 2$ ;  $p < 0,0005$ ).

Abbildung 3

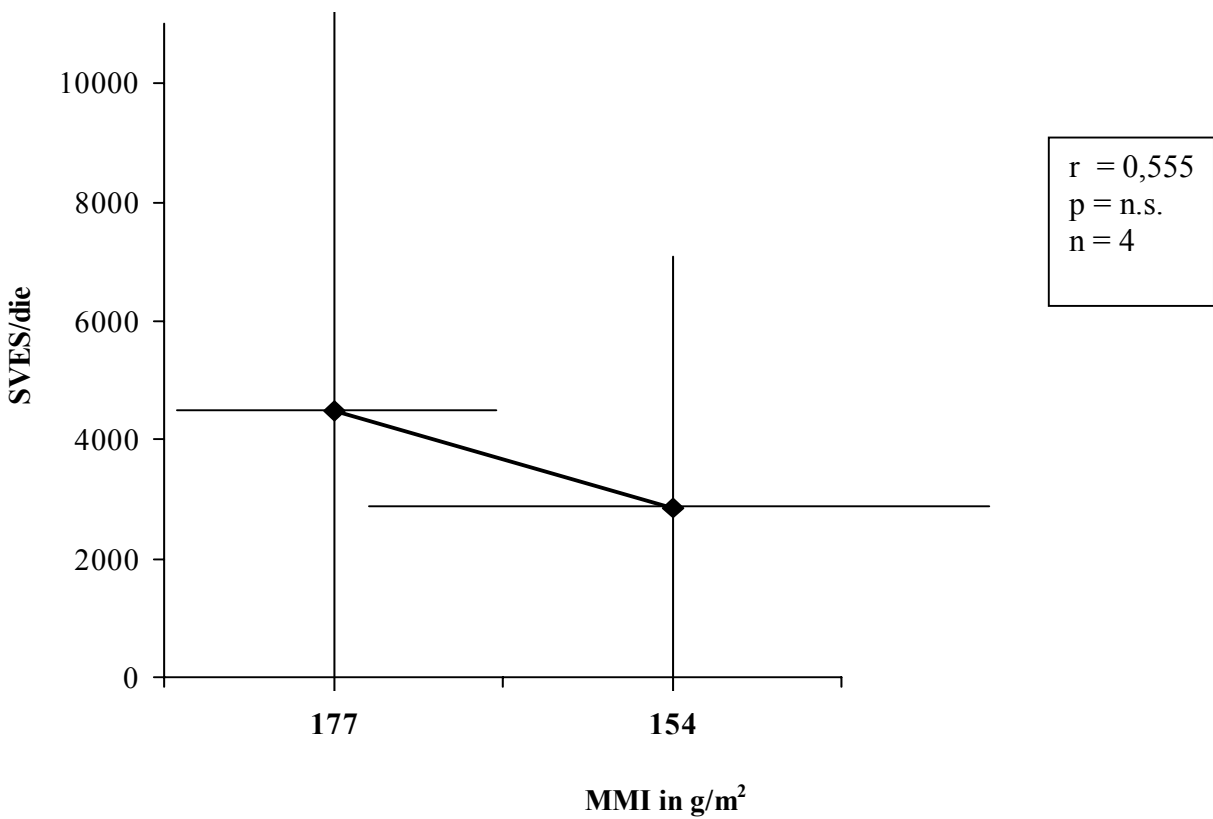
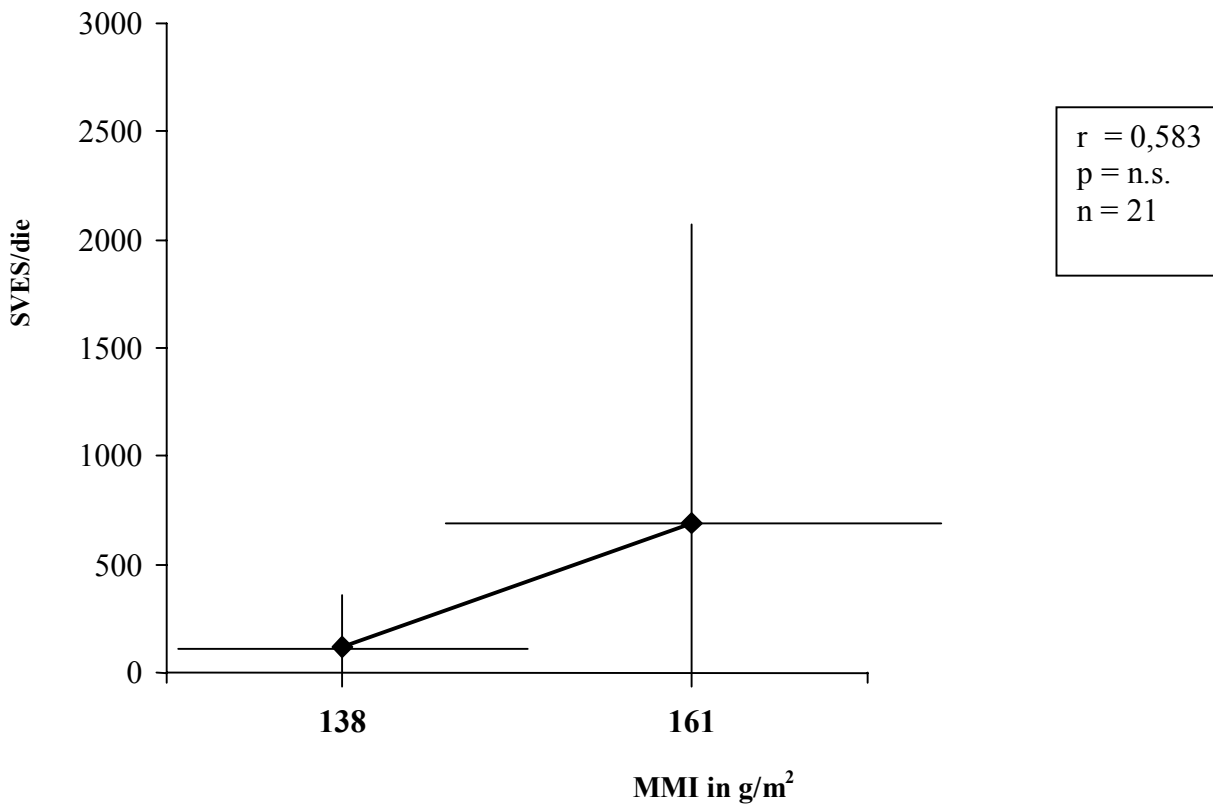


Veränderung der Häufigkeit von Couplets in Abhängigkeit vom Muskelmassenindex (Zunahme und Abnahme)

Einige weitere deutliche Unterschiede fanden sich bei der Betrachtung der Muskelmassenindices im Verlauf der Untersuchung. Es zeigte sich eine Korrelation von MMI und Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen in 24h ( $r = 0,447$ ,  $p = 0,01$ ).

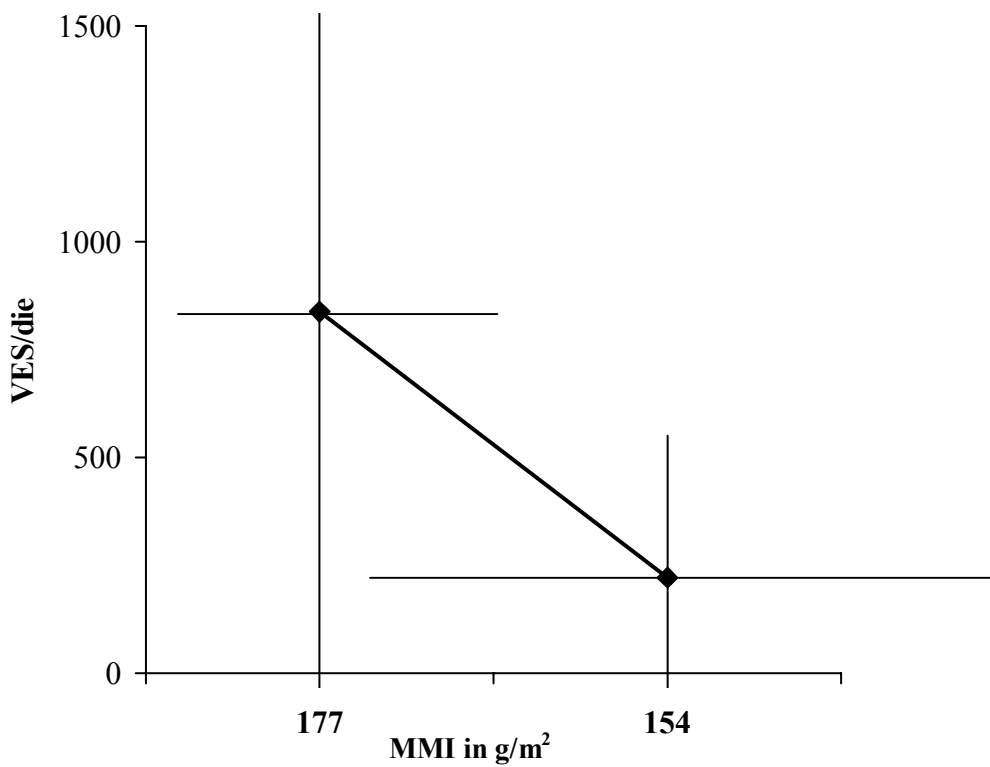
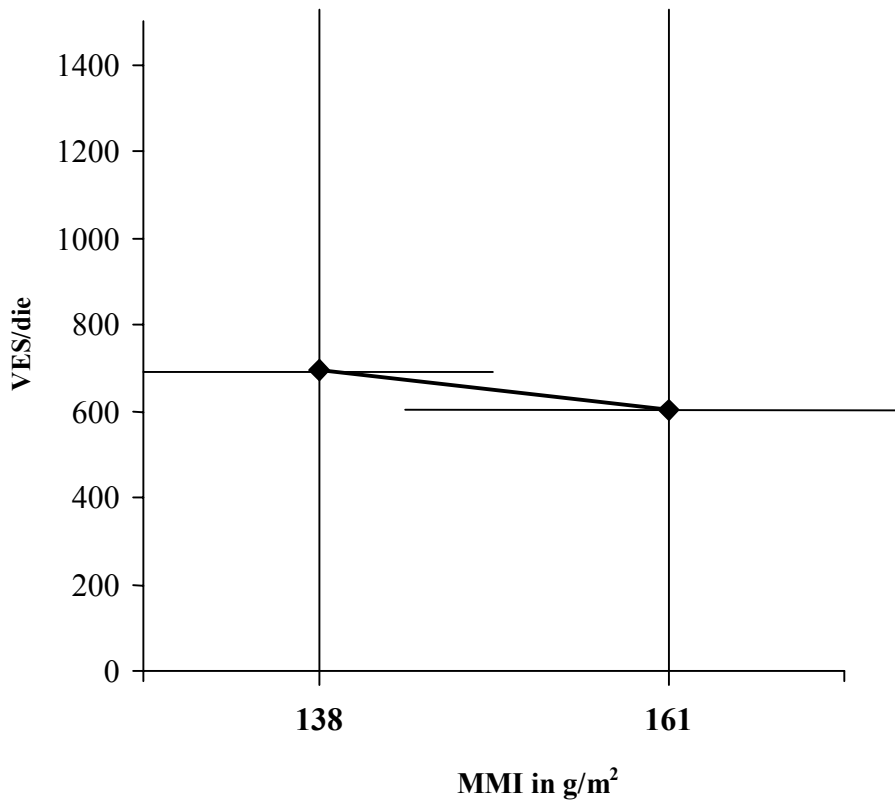
Die Anzahl der SVES wurde mit einer Zunahme des MMI deutlich höher ( $142 \pm 317$  vs.  $670 \pm 1833$ ; n.s.), während sich die Anzahl der einfachen VES nur geringfügig veränderte. Die Häufigkeit der SVES ( $4015 \pm 7411$  vs.  $3230 \pm 3549$ ; n.s.) und der VES ( $837 \pm 513$  vs.  $219 \pm 133$ ;  $p < 0,05$ ) nahm mit der Reduktion des MMI tendenziell bzw. signifikant ab. Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 4 und 5 nochmals grafisch dargestellt:

Abbildung 4



Veränderung der Häufigkeit von supraventrikulären Extrasystolen in Abhängigkeit vom Muskelmassenindex (Zunahme und Abnahme)

Abbildung 5



Veränderung der Häufigkeit von ventrikulären Extrasystolen in Abhängigkeit vom Muskelmassenindex (Zunahme und Abnahme)

## 5.4 Spätpotentiale/Herzfrequenzvariabilität

Bei 15,6 % der zu Beginn der Studie untersuchten Patienten mit Hypertension lagen positive Spätpotentiale vor, wobei als cut-off-point für signifikant vermehrt pathologische Spätpotentiale ein linksventrikulärer Muskelmassenindex von  $162 \text{ g/m}^2$  bestimmt werden konnte. Die Prävalenz positiver Spätpotentiale liegt im Vergleich dazu bei normotensiven Kontrollkollektiven in einer Höhe von lediglich 5 %<sup>28</sup>. Die erhobenen Ausgangsparameter des Gesamtkollektives sind in Tabelle 11 beschrieben:

**Tabelle 11**

		Normwerte
QRS in ms	$102,23 \pm 13,98$	< 114
RMS in $\mu\text{V}$	$48,84 \pm 29,55$	> 20
LAS in ms	$29,73 \pm 10,46$	< 38

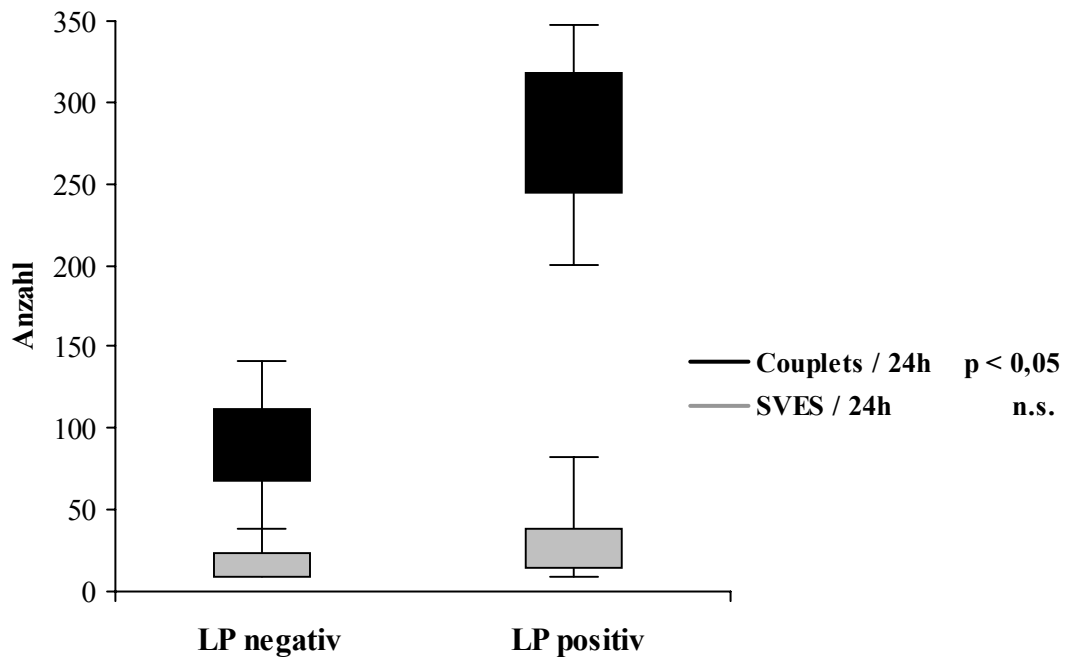
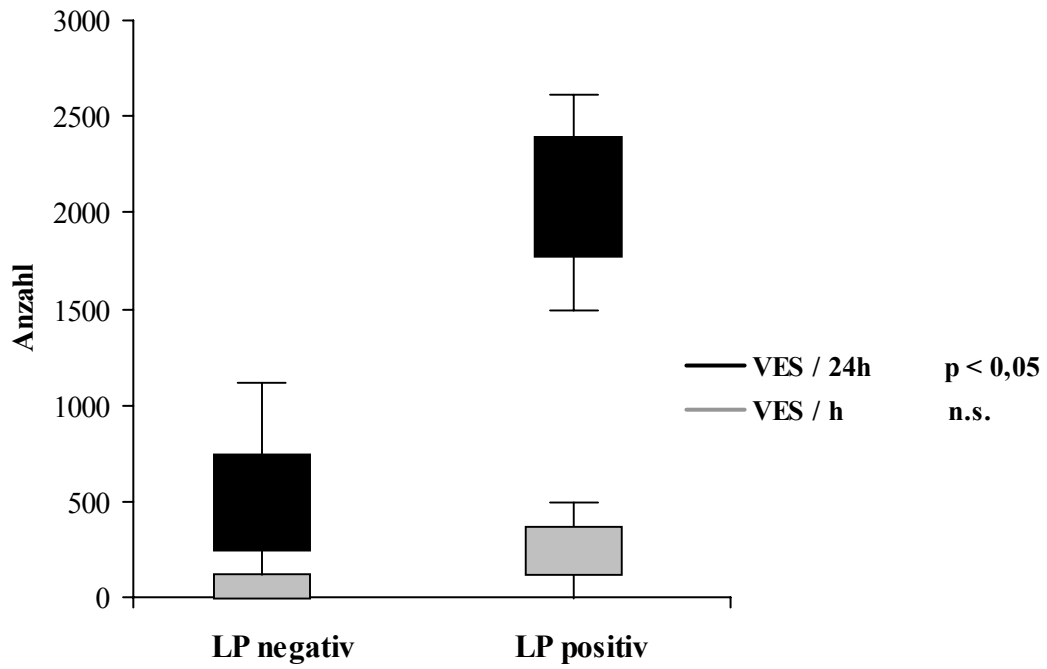
Beim Vergleich der beiden Subkollektive mit negativen bzw. positiven Spätpotentialen zeigt sich, dass die Patienten mit negativen Spätpotentialen einen niedrigeren systolischen Ausgangsblutdruck, sowie einen niedrigeren initialen MMI aufweisen ( $157,1 \text{ mmHg} \pm 20,5 \text{ mmHg}$  vs.  $172 \text{ mmHg} \pm 47,6 \text{ mmHg}$ ;  $p = \text{n.s.}$  bzw.  $151,7 \text{ g/m}^2 \pm 49,8 \text{ g/m}^2$  vs.  $157,4 \text{ g/m}^2 \pm 19,5 \text{ g/m}^2$ ;  $p < 0,005$ ). Vergleicht man die Langzeit-EKG Ergebnisse beider Subkollektive so zeigen sich bei den Patienten mit positiven Spätpotentialen signifikant mehr VES und Couplets, ( $p < 0,05$ ) sowie in der Tendenz auch mehr VES pro Stunde und SVES als bei Patienten mit negativen Spätpotentialen. Die absoluten Werte beider Subkollektive bezüglich der Langzeit-EKG-Parameter sind in Tabelle 12 sowie in Abbildung 6 zusammenfassend dargestellt:



**Tabelle 12**

	<b>LP</b>	<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>p</b>
Anzahl der VES in 24h	negativ	21	293 ± 453	< 0,05
	positiv	5	2879 ± 4080	
max. Anzahl der VES/h	negativ	20	60 ± 103	n.s.
	positiv	5	190 ± 221	
Anzahl der Couplets	negativ	18	0,2 ± 0,4	< 0,05
	positiv	5	29 ± 45	
Anzahl der SVES	negativ	18	109 ± 274	n.s.
	positiv	5	318 ± 418	

Abbildung 6



Zusammenhang zwischen positiven bzw. negativen Spätpotentialen und der Extrasystolie

Bei Patienten deren positive Simson-Kriterien im Verlauf der Untersuchung zunehmend weitere pathologische Veränderungen aufwiesen, d.h. die QRS Breite nahm zu, die RMS Höhe stieg oder die LAS Dauer sank, zeigten sich tendenziell sowohl bezüglich des systolischen Blutdrucks als auch der Langzeit-EKG-Parameter weitere pathologische Veränderungen. Diese waren auch echokardiographisch nachzuvollziehen, erreichten jedoch kein Signifikanzniveau. In Tabelle 13 sind die Ergebnisse für die Patienten mit einer Verschlechterung der LP-Parameter im Einzelnen dargestellt:

**Tabelle 13**

		Verschlechterung der LP	
		Mittelwert	p
RR systolisch in mmHg	Anfang	155 ± 35	n. s.
	Ende	170 ± 42	
Anzahl der VES in 24h	Anfang	143 ± 182	n. s.
	Ende	2771 ± 3919	
max. Anzahl der VES/h	Anfang	39 ± 52	n. s.
	Ende	351 ± 497	
Anzahl der Couplets in 24h	Anfang	0	n. s.
	Ende	10 ± 14	
Anzahl der SVES in 24h	Anfang	2,5 ± 0,7	n. s.
	Ende	171 ± 170	
MMI in g/m <sup>2</sup>	Anfang	163	n. s.
	Ende	183	

Eine Verbesserung der Simson-Kriterien trat lediglich bei einem unserer Patienten auf, so dass hier keine verwertbaren Aussagen getroffen werden konnten.

## 5.5 Echokardiographie

Echokardiographisch wurden die in Tabelle 14 aufgeführten Parameter initial erhoben bzw. berechnet und im Verlauf der Untersuchung weiter nachverfolgt:

**Tabelle 14**

	Mittelwert	Normwert
IVS in mm	<b>12 ± 2,3</b>	7-12
LVPW in mm	11,2 ± 2	7-12
LVEDD in mm	50,4 ± 4	40-55
LVESD in mm	30,4 ± 6	24-36
FS in %	40 ± 8	>28
LVMM in g	<b>290 ± 90</b>	70-200
MMI in g/m <sup>2</sup>	<b>150 ± 49</b>	<134

Der durchschnittliche Muskelmassenindex lag mit 150 g/m<sup>2</sup> im Hypertonikerkollektiv deutlich über dem Normwert von 134 g/m<sup>2</sup>. Oberhalb dieses Normwertes liegt eine linksventrikuläre Hypertrophie vor, welche durch eine Hypertrophie der einzelnen Herzmuskelfasern meist als Antwort auf eine chronische Druck- oder Volumenbelastung verursacht ist. Bei insgesamt 24 Patienten (49%) lag bereits zu Beginn dieser Studie eine linksventrikuläre Hypertrophie vor.

Initial wurde verglichen, inwiefern es zwischen zwei Kollektiven (mit bzw. ohne linksventrikuläre Hypertrophie) Unterschiede bezüglich des Auftretens von Arrhythmien bzw. pathologischen Risikostratifizierungsparametern gibt. Es zeigte sich, dass eine Hypertrophie des linken Ventrikels zu einer erhöhten Inzidenz von ventrikulären Extrasystolen führt. Die übrigen erhobenen Parameter zeigten bei den Hypertrophiepatienten eine größere Tendenz zu pathologischen Werten als bei den Hypertonikern ohne Hypertrophie.

Die einzelnen Parameter und Ergebnisse sind im Folgenden tabellarisch dargestellt:

**Tabelle 15**

	<b>Linksventrikuläre Hypertrophie</b>				
	<b>positiv</b>	<b>n</b>	<b>negativ</b>	<b>n</b>	<b>p</b>
<b>LZ-EKG</b>					
Anzahl der VES in 24h	1107 ± 2478	23	383 ± 637	18	n.s.
maximale Zahl der VES pro Stunde	95 ± 167	22	57 ± 102	18	n.s.
Anzahl der Couplets	37 ± 135	21	0,1 ± 0,3	16	n.s.
Anzahl der SVES in 24h	885 ± 3278	21	59 ± 104	16	n.s.
<b>Echokardiographie</b>					
IVS in mm	13 ± 3	25	11 ± 1	25	< 0,001
LVPW in mm	12 ± 3	25	10 ± 1	25	< 0,001
LVEDD in mm	52 ± 4	25	49 ± 4	25	< 0,005
LVESD in mm	33 ± 7	19	28 ± 4	20	< 0,005
fractional shortening in %	36 ± 9	18	43 ± 7	20	< 0,05
LVMM in g	341 ± 101	25	239 ± 32	25	< 0,001
MMI in g/m <sup>2</sup>	180 ± 57	25	122 ± 9	25	< 0,001
<b>Spätpotentiale</b>					
QRS in ms	104,3 ± 16	16	99,6 ± 18	12	n.s.
RMS in µV	46,9 ± 31	16	52,3 ± 33	12	n.s.
LAS in ms	32,1 ± 12	16	26,7 ± 8	12	n.s.
<b>EKG</b>					
QT-Dispersion in ms	56 ± 24	25	52,5 ± 18	24	n.s.
Sokolow-Lyon-Index in mV	2,9 ± 1	25	2,9 ± 1	24	n.s.

Im Verlauf der Untersuchungen wurde die Entwicklung des MMI weiterverfolgt und nachfolgend drei verschiedene Subkollektive gebildet. Gruppe 1 (25,5 % der Patienten) bestand aus Patienten deren MMI im Verlauf abgenommen hatte, Gruppe 2 (74,5 % der Patienten) aus Patienten, deren MMI im Verlauf gleich geblieben war

oder noch zunahm. Gruppe 3 (68,1 % der Patienten der Gruppe 2) stellt ein Subkollektiv der Gruppe 2 dar und rekrutierte sich lediglich aus Patienten deren MMI im Verlauf der Untersuchungsreihe zugenommen hat. Die Unterschiede zwischen den drei Kollektiven im Verlauf hinsichtlich der verschiedenen erhobenen Parameter werden in den Tabellen 16, 17 und 18 dargestellt.

**Tabelle 16**

	<b>MMI Reduktion - Gruppe 1</b>				
	<b>Anfang</b>	<b>n</b>	<b>Ende</b>	<b>n</b>	<b>p</b>
<b>LZ-EKG</b>					
Anzahl der VES in 24h	837 ± 513	11	219 ± 133	11	< 0,05
maximale Zahl der VES pro Stunde	154 ± 157	9	16 ± 14	9	< 0,05
Anzahl der Couplets	27 ± 52	4	1 ± 2	4	< 0,05
Anzahl der SVES in 24h	4015 ± 7411	4	3230 ± 3549	4	n.s.
<b>Echokardiographie</b>					
IVS in mm	13 ± 3	12	12 ± 2	12	n.s.
LVPW in mm	12 ± 2	12	11 ± 1	12	n.s.
LVEDD in mm	54 ± 5	12	52 ± 5	12	n.s.
LVESD in mm	36 ± 8	10	34 ± 7	10	n.s.
fractional shortening in %	34 ± 8	10	36 ± 8	10	n.s.
LVMM in g	336 ± 111	12	295 ± 87	12	< 0,05
MMI in g/m <sup>2</sup>	177 ± 70	12	154 ± 53	12	< 0,05
<b>Spätpotentiale</b>					
QRS in ms	102,3 ± 12	7	116,2 ± 30	7	n.s.
RMS in µV	44,5 ± 36	7	32,3 ± 16	7	n.s.
LAS in ms	33,2 ± 10	7	31,8 ± 11	7	n.s.
<b>EKG</b>					
QT-Dispersion in ms	57,3 ± 22	11	49,1 ± 10	11	n.s.
Sokolow-Lyon-Index in mV	3,43 ± 1	11	3,17 ± 1	11	n.s.

Wie bereits aus der Übersicht erkennbar, kommt es über die Abnahme des MMI zu einer Verbesserung verschiedener rhythmologischer Parameter. Neben der Abnahme der ventrikulären Extrasystolen pro 24h und einer deutlichen Reduzierung der maximalen Anzahl an ventrikulären Extrasystolen pro Stunde, sowie auch einer leichtgradigen Verminderung der supraventrikulären Extrasystolen, kommt es vor allem zu einem signifikanten Rückgang komplexventrikulärer Arrhythmien in Form von ventrikulären Couplets. Trotz der Reduktion der linksventrikulären Muskelmasse bleibt der Muskelmassenindex insgesamt aber noch im pathologischen Bereich. Bei Betrachtung der in der Spätpotentialanalyse gewonnenen Daten zeigt sich bei den Patienten der Gruppe 1 eine Verbreiterung der QRS-Dauer und eine Erniedrigung der RMS trotz einer Abnahme des MMI. Lediglich die LAS verkürzt sich tendenziell und deutet damit eine Verbesserung an. Auch bei der QT-Dispersion kann man eine Abnahme der QT-Dauer beobachten, wobei auch hier die pathologische Verlängerung weiterhin fortbesteht ( $> 40$  ms). Auf funktioneller Seite zeigt sich ein leichter Anstieg der Verkürzungsfraktion ( $34 \pm 8$  % vs.  $36 \pm 8$  %). 67% der Patienten der Gruppe 1 waren mit Ca-Antagonisten und ACE-Hemmern einzeln oder in Kombination behandelt, in 50% der Fälle wurde ein Diuretikum eingesetzt. 75% der Patienten waren mit einer zweifach oder dreifach antihypertensiven Therapie versorgt wobei anzumerken ist, dass im Verlauf antiarrhythmisch wirksame Beta-Blocker seltener eingesetzt wurden. Betrachtet man die systolischen Blutdruckwerte der Patienten in Gruppe 1, so zeigt sich eine Abnahme des systolischen Blutdrucks von 153 mmHg auf 143 mmHg ( $p = \text{n.s.}$ ), während sich bei Patienten der Gruppe 2 eine Verschlechterung des systolischen Blutdrucks von 156 mmHg auf 158 mmHg ( $p = \text{n.s.}$ ) bzw. in Gruppe 3 von 155 mmHg auf 158 mmHg ( $p = \text{n.s.}$ ) zeigt. Teilt man dahingegen die Patienten in eine Gruppe, deren systolischer Blutdruck im Verlauf der Untersuchung abgenommen hat, und in eine Gruppe, deren systolischer Blutdruck im Verlauf zugenommen hat, so ergibt sich, dass im ersten Fall der

MMI lediglich gleich bleibt ( $157 \text{ g/m}^2 \pm 55 \text{ g/m}^2$  vs.  $157 \text{ g/m}^2 \pm 42 \text{ g/m}^2$ ; n.s.), während im zweiten Fall der MMI deutlich zunimmt ( $141 \text{ g/m}^2 \pm 30 \text{ g/m}^2$  vs.  $157 \text{ g/m}^2 \pm 27 \text{ g/m}^2$ ;  $p = 0,01$ ).

**Tabelle 17**

	MMI Zunahme/Gleich - Gruppe 2				
	Anfang	n	Ende	n	p
<b>LZ-EKG</b>					
Anzahl der VES in 24h	$666 \pm 2214$	21	$583 \pm 1727$	21	n.s.
maximale Zahl der VES pro Stunde	$34 \pm 65$	21	$50 \pm 159$	21	n.s.
Anzahl der Couplets	$2 \pm 8$	21	$3 \pm 7$	21	n.s.
Anzahl der SVES in 24h	$139 \pm 309$	21	$640 \pm 1792$	21	n.s.
<b>Echokardiographie</b>					
IVS in mm	$12 \pm 1$	35	$13 \pm 1$	35	< 0,05
LVPW in mm	$11 \pm 1$	35	$11 \pm 1$	35	n.s.
LVEDD in mm	$49 \pm 4$	35	$52 \pm 3$	35	< 0,0001
LVESD in mm	$29 \pm 5$	16	$30 \pm 4$	16	n.s.
fractional shortening in %	$41 \pm 7$	16	$412 \pm 9$	16	n.s.
LVMM in g	$265 \pm 45$	35	$308 \pm 52$	35	< 0,0005
MMI in $\text{g/m}^2$	$137 \pm 20$	35	$158 \pm 24$	35	< 0,0001
<b>Spätpotentiale</b>					
QRS in ms	$101 \pm 17$	17	$105 \pm 24$	17	n.s.
RMS in $\mu\text{V}$	$54 \pm 33$	17	$46 \pm 26$	17	n.s.
LAS in ms	$29 \pm 13$	17	$35 \pm 20$	17	n.s.
<b>EKG</b>					
QT-Dispersion in ms	$52 \pm 18$	34	$41 \pm 18$	34	< 0,01
Sokolow-Lyon-Index in mV	$3 \pm 1$	35	$3 \pm 1$	35	n.s.

Mit einer Zunahme bzw. einem Gleichbleiben des MMI kommt es zu einer leichtgradigen Vermehrung der ventrikulären Couplets sowie zu einer deutlichen Häufung der SVES im Langzeit-EKG. Bei den einfachen Extrasystolen ventrikulärer Genese ließ sich kein eindeutiger Trend nachweisen. Trotz einer leichten Zunahme der



maximalen Anzahl von Extrasystolen pro Stunde kam es zu einer geringen Abnahme der Gesamtextrasystolie. Die Spätpotentialanalyse zeigte, dass ein Zuwachs des MMI zu einer Verschlechterung sowohl von QRS-Dauer und RMS als auch von LAS führt. Die QT-Dispersion nahm trotz der Zunahme der Muskelmasse signifikant ab und erreicht im Mittel fast wieder physiologische Werte. Die Patienten dieser Gruppe waren zu 51% mit einer zweifach oder dreifach antihypertensiven Therapie versorgt und nahmen hauptsächlich (60%) Ca-Antagonisten ein.

**Tabelle 18**

	<b>MMI Zunahme - Gruppe 3</b>				
	<b>Anfang</b>	<b>n</b>	<b>Ende</b>	<b>n</b>	<b>p</b>
<b>LZ-EKG</b>					
Anzahl der VES in 24h	956 ± 2268	20	583 ± 1727	20	n.s.
maximale Zahl der VES pro Stunde	34 ± 67	20	50 ± 159	20	n.s.
Anzahl der Couplets	2 ± 8	20	3 ± 7	20	n.s.
Anzahl der SVES in 24h	142 ± 317	20	740 ± 1833	20	n.s.
<b>Echokardiographie</b>					
IVS in mm	12 ± 1	32	13 ± 1	32	< 0,05
LVPW in mm	11 ± 1	32	11 ± 1	32	n.s.
LVEDD in mm	49 ± 3	32	52 ± 3	32	< 0,0001
LVESD in mm	29 ± 5	14	30 ± 5	14	n.s.
fractional shortening in %	41 ± 8	14	42 ± 9	14	n.s.
LVMM in g	266 ± 47	32	312 ± 53	32	< 0,0005
MMI in g/m <sup>2</sup>	138 ± 21	32	161 ± 23	32	< 0,0001
<b>Spätpotentiale</b>					
QRS in ms	101 ± 187	16	105 ± 25	16	n.s.
RMS in µV	55 ± 33	16	48 ± 26	16	n.s.
LAS in ms	29 ± 13	16	35 ± 20	16	n.s.
<b>EKG</b>					
QT-Dispersion in ms	51 ± 18	31	40 ± 16	31	< 0,01
Sokolow-Lyon-Index in mV	3 ± 1	32	3 ± 1	32	n.s.

Die Tendenzen, die sich bereits in der kombinierten Gruppe 2 abgezeichnet haben, konnten bei Auswertung der Ergebnisse der Patienten in Gruppe 3 bestätigt werden. Bei einem signifikanten Anstieg des systolischen Blutdrucks von  $154,6 \pm 25,1$  mmHg auf  $158,1 \pm 22,1$  mmHg ( $p < 0,05$ ) kam es echokardiographisch zu einer deutlichen Zunahme des Muskelmassenindex. Während sich bei den vereinzelt auftretenden Extrasystolen sowie den komplexen Arrhythmien ventrikulären Ursprungs keine eindeutige bzw. nur eine diskrete Tendenz ablesen ließ, zeigte sich auf Vorhofebene eine deutliche Zunahme der Extrasystolierate, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen. Die Spätpotentialanalyse verdeutlichte, dass eine Zunahme des MMI zu einer Zunahme der QRS-Dauer, einer Abnahme der RMS-Amplitude, sowie zu einer Verlängerung der LAS-Dauer führt und es somit insgesamt zu einer Verschlechterung der erhobenen Spätpotentialparameter kommt. Beim direkten Vergleich der Gruppen 1 und 3 zeigten sich die in Tabelle 19 dargestellten Ergebnisse:

**Tabelle 19**

	<b>Vergleich Gruppe 1 und Gruppe 3</b>			
	<b>MMI-Gruppe</b>	<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>p</b>
<b>Langzeit-EKG</b>				
Anzahl der VES in 24h	abgenommen	6	186 ± 209	< 0,005
	zugenommen	22	561 ± 1689	
Maximale Zahl der VES pro Stunde	abgenommen	6	16 ± 15	n.s.
	zugenommen	22	48 ± 155	
Anzahl der Couplets	abgenommen	6	1 ± 1	n.s.
	zugenommen	22	3 ± 7	
Anzahl der SVES in 24h	abgenommen	6	2191 ± 3186	n.s.
	zugenommen	22	637 ± 1749	
<b>Spätpotentiale</b>				
QRS in ms	abgenommen	8	114 ± 28	n.s.
	zugenommen	28	109 ± 32	
RMS in µV	abgenommen	8	33 ± 15	n.s.
	zugenommen	28	40 ± 23	
LAS in ms	abgenommen	8	32 ± 10	n.s.
	zugenommen	28	34 ± 16	
<b>EKG</b>				
QT Dispersion in ms	abgenommen	11	49 ± 10	n.s.
	zugenommen	32	39 ± 15	

Beim direkten Vergleich der Subkollektive mit einer Abnahme bzw. einer Zunahme des Muskelmassenindex zeigen sich in der Gruppe mit einer Zunahme signifikant mehr ventrikuläre Extrasystolen sowie in der Tendenz auch mehr Couplets. Bei den Parametern der Spätpotentialanalyse sind die Ergebnisse eher inhomogen wobei sich in der Gruppe mit einer Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse RMS und LAS tendenziell ebenfalls verschlechtern während es zu einer geringen Abnahme und damit Verbesserung der QRS Dauer kommt.

## **6 Diskussion**

Die arterielle Hypertonie gilt als Ursache vieler Folgeerkrankungen, deren Übersicht bereits in Tabelle 3 dargestellt wurde. Auf kardialer Seite sieht man die linksventrikuläre Hypertrophie als Adaptionsmechanismus des Herzens an den gesteigerten peripheren Widerstand an, um auf diese Weise die adäquate Pumpleistung aufrechtzuerhalten. Unabhängig von der Genese stellt die linksventrikuläre Hypertrophie neben Myokardischämien jedoch einen Risikofaktor für eine erhöhte Arrhythmogenität und den plötzlichen Herztod dar<sup>29,30</sup>. Stumme Myokardischämien auf dem Boden einer Makroangiopathie werden in der Literatur mit einer Inzidenz von 40% beschrieben<sup>26</sup> und können neben einer linksventrikulären Hypertrophie als eine weitere Ursache für eine erhöhte Arrhythmogenität gesehen werden. In dieser Untersuchung wurden Makroangiopathien bei Untersuchungsbeginn ausgeschlossen, sodass als ursächlich für die bestehenden Herzrhythmusstörungen eine linksventrikuläre Hypertrophie angenommen werden kann.

Zurzeit liegen einzelne Studien vor, die sich mit den Auswirkungen einer Linksherzhypertrophie auf die Arrhythmie neigung bei Tier und Mensch befassen. Nur kasuistisch werden longitudinale Verlaufsbeobachtungen bezüglich der Arrhythmiehäufigkeit und der verschiedenen elektrophysiologischen Messgrößen dargestellt:

- 1) Rials et al. untersuchten insgesamt neun Katzen mit durch Aortenbanding künstlich induzierter Linksherzhypertrophie auf elektrophysiologische Induzierbarkeit von ventrikulären Tachykardien<sup>31</sup>. Nach Entfernung des Bandings kam es im Verlauf in etwa 50% der Fälle zu einer Regression der Hypertrophie mit einer nachfolgenden Normalisierung der elektrophysiologischen Parameter und der ventrikulären Vulnerabilität wobei die Tiere mit persistierender LVH eine deutlich erhöhte ventrikuläre Vulnerabilität zeigten.
- 2) Messerli et al. untersuchten Ende der achtziger Jahre 23 Patienten mit arterieller Hypertonie und linksventrikulärer

Hypertrophie, von denen 13 mit Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem und Isradipin) und zehn mit Hydrochlorothiazid behandelt wurden<sup>32</sup>. In beiden Subkollektiven kam es zu einer Blutdrucksenkung. Der Muskelmassenindex und die Arrhythmiehäufigkeit, sowohl atrial als auch ventrikulär, nahmen jedoch nur in der Calciumantagonistengruppe signifikant ab.

- 3) Von Gottdiener et al. wurde 1997 eine Vergleichsstudie bezüglich der Wirksamkeit verschiedener antihypertensiver Medikamente auf die Regression der linksventrikulären Muskelmasse vorgestellt, ohne jedoch die Effekte auf die Arrhythmieereignisse einzubeziehen<sup>2</sup>. In dieser Untersuchung zeigte sich im Gegensatz zu den Ergebnissen von Messerli et al. ein positiver Effekt auf die Muskelmasse für Hydrochlorothiazid, ACE-Hemmer und  $\beta$ -Blocker, während für Calciumantagonisten trotz adäquater Blutdruckeinstellung keine Reduktion der Muskelmasse nachzuweisen war.
- 4) Perings et al. untersuchten 2000 an 92 Patienten mit arterieller Hypertonie und ausgeschlossener kardialer Zweiterkrankung inwiefern nichtinvasive Untersuchungsmethoden zur Risikostratifizierung im Hinblick auf arrhythmogene Ereignisse herangezogen werden können<sup>33</sup>. Die Ergebnisse wiesen zum einen nochmals auf die eindeutige Verbindung zwischen dem Ausmaß der Hypertrophie und dem sowohl qualitativ als auch quantitativ messbar erhöhten Arrhythmierisiko hin und zeigten zum anderen die Korrelation der Linksherzhypertrophie mit den in der Spätpotentialanalyse erhobenen Parametern QRS-Dauer und RMS. Die LAS erwies sich als hypertrophieunabhängiger Parameter.

In der nun vorliegenden Studie sollte prospektiv untersucht werden, wie sich die linksventrikuläre Hypertrophie unter allgemeiner antihypertensiver Therapie verhält und ob es im Zuge einer Blutdrucknormalisierung zu einem Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie und damit nachfolgend zu einer Verbesserung der

rhythmologischen Parameter bzw. einer Abnahme der erhöhten Arrhythmieneigung kommt. Bei der Therapie wurde nicht zwischen der Einnahme bestimmter Substanzgruppen differenziert, und die Blutdruckeinstellung erfolgte in den meisten Fällen durch die Hausärzte. Problematisch erwies sich im Verlauf der Untersuchung die Blutdruckeinstellung auf normale Blutdruckniveaus. In der Literatur wird eine effektive Blutdruckeinstellung in der Praxis bei weniger als 30% der behandelten Patienten beschrieben<sup>34,35,36</sup>.

Trotz einer für das Gesamtkollektiv auch in dieser Studie insgesamt nicht befriedigenden ambulanten Blutdruckeinstellung kam es bei 25% der Patienten zu einer mittleren Abnahme des Muskelmassenindex von  $177 \pm 70 \text{ g/m}^2$  auf  $154 \pm 53 \text{ g/m}^2$ , wobei sich bei lediglich einer Patientin die Muskelmasse nach einem anfangs pathologischen Wert auf einen physiologischen Wert normalisierte. Erstmals konnte im direkten Vergleich gezeigt werden, dass in dem gesamten Patientensubkollektiv mit Rückgang der linksventrikulären Muskelmasse trotz persistierender Hypertrophie eine deutliche Abnahme der Arrhythmieneigung vor allem hinsichtlich komplexventrikulärer Extrasystolen zu beobachten war. Im Gegensatz dazu kam es bei progredienter linksventrikulärer Hypertrophie zu einer Zunahme der Arrhythmieneigung. Zusätzlich zeigte sich im Rahmen der Reduktion des Muskelmassenindex eine Verbesserung der QT Dispersion. Die bei der Spätpotentialanalyse erhobenen elektrophysiologischen Parameter wiesen eine Verschlechterung für QRS-Dauer und RMS-Höhe auf. Lediglich die LAS-Dauer verbesserte sich tendenziell, wobei sie jedoch nach vorliegender Studienlage als hypertrophieunabhängiger Parameter zu werten ist<sup>33</sup>.

Bei den 75% der Patienten des Gesamtkollektives deren Muskelmassenindex während der Nachbeobachtungszeit weiterhin angestiegen oder gleichgeblieben ist, zeigte sich insgesamt gesehen eine tendenzielle Häufung sowohl der supraventrikulären Extrasystolen als auch der Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen pro

Stunde bei progredient pathologischer Veränderung aller erhobener Spätpotentialanalyseparameter (QRS, RMS, LAS).

Die im Verlauf beobachtete Muskelmassenzunahme kann man auf eine mangelhafte Blutdruckeinstellung zurückführen, da es im Mittel zu einem leichten Anstieg des Blutdruckniveaus von  $156 \pm 24$  mmHg auf  $158 \pm 21$  mmHg kam.

Aus diesen gewonnenen Ergebnissen ist ersichtlich, dass über eine Verminderung der linksventrikulären Muskelmasse eine Abnahme der primären Arrhythmiehäufigkeit und vor allem der Häufigkeit von komplexen ventrikulären Extrasystolen zu erreichen ist. Eine solche Hypertrophieregression kann nur über eine Senkung des arteriellen Hypertonus erfolgen. Kommt es trotz einer eingeleiteten Therapie nicht zu einer signifikanten Abnahme des Blutdruckes folgt in der Regel eine weitere Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse, die konsekutiv zu einer Zunahme der Arrhythmiehäufigkeit und zu einer Verschlechterung weiterer elektrophysiologischer Parameter wie QRS-Dauer, RMS-Höhe und LAS-Dauer führt.

Mehrere aktuelle Studien beziehen sich auf die arterielle Hypertonie und ihre Therapie sowie den positiven Effekt einer Blutdrucksenkung mit nachfolgender Hypertrophieregression auf die kardiale Mortalität.

Wie in der Hypertension Optimal Treatment (HOT)-Studie<sup>38</sup> gezeigt wurde ist eine effektive Blutdrucksenkung auf normotensive Blutdruckwerte in weit höherem Ausmaß möglich als dies in Vergleichskollektiven oder auch in der vorliegenden Untersuchung erreicht wird. Es ließ sich außerdem nachweisen, dass eine Blutdrucksenkung auf 140/90mmHg ausreichend ist und eine weitere Senkung keinen signifikanten weiteren positiven Effekt auf die kardiovaskuläre Ereignisrate hat, sofern keine zusätzlichen Erkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus vorhanden sind<sup>37</sup>. Eine effektive antihypertensive Therapie führt jedoch zu einer deutlichen Abnahme der kardiovaskulären Ereignisse in Form einer Abnahme der Myokardinfarkt- und Schlaganfallrate.

Die Losartan Intervention For Endpoint Reduction Studie (LIFE) offenbarte dass eine Hypertrophieregression mit einer deutlichen Reduktion der kardialen Mortalität einhergeht und dass eine langfristige Blutdruckeinstellung für eine maximale Hypertrophieregression wichtig ist<sup>43,45</sup>. Saadeh et al. zeigten dass nicht der Hochdruck per se sondern die linksventrikuläre Hypertrophie und eine erhöhte ventrikuläre Arrhythmie neigung bei Hypertonikern die Risikofaktoren für einen plötzlichen Herztod sind<sup>44</sup>. Kombiniert man nun die Ergebnisse dieser Studien so ergibt sich daraus die Schlussfolgerung, dass eine effektive Senkung des Blutdrucks sowohl zu einer Abnahme der ischämischen als auch der arrhythmogenen Ereignisse des Herzen führen kann. Eine effektive Blutdruckeinstellung kann nach den Erfahrungen aus der HOT Studie mit maximal drei verschiedenen Antihypertensiva in der Mehrzahl der Fälle erreicht werden. Ein positiver Effekt für eine Therapie mit Angiotensin-1-Antagonisten auf die kardiovaskuläre Mortalität bei arterieller Hypertonie und konsekutiver Hypertrophie wurde durch die LIFE Studie belegt. Besonders auffällig und alltagsrepräsentativ ist in der vorliegenden Untersuchung jedoch die deutlich gewordene, unbefriedigende Einstellung der Hypertonie im ambulanten Versorgungsbereich. Hier stellt sich die Frage, ob dies seine Ursache in einer mangelnden Compliance der Patienten hat oder auf ein ineffektiv überwacht Therapieregime zurückzuführen ist. Auf jeden Fall besteht hier ein deutlicher Handlungsbedarf zur Optimierung der Therapie bzw. Aufklärung der Patienten, um innerhalb des gesamten Therapiekonzeptes eine bessere Blutdruckeinstellung erreichen zu können und somit eine Hypertrophieregression zu erzielen. Des Weiteren zeigte sich, dass im Gegensatz zur Spätpotentialanalyse bei der KHK ein einzelner Parameter bei der linksventrikulären Hypertrophie zur arrhythmogenen Risikostratifizierung nicht ausreichend ist. Die multifaktorielle Genese der Extrasystolie in Form von erhöhtem Wall-Stress, Mikrozirkulationsstörungen und Elektrolytimbalancen ist ursächlich für diesen Sachverhalt wodurch sich die Notwendigkeit einer breit angelegten arrhythmogenen



Risikostratifizierung bei Patienten mit erhöhtem Muskelmassenindex ergibt.

## **7 Schlussfolgerung**

Die linksventrikuläre Hypertrophie als hypertonieassoziierte Folgeerkrankung führt zu einem signifikant vermehrten Auftreten ventrikulärer und komplexventrikulärer Arrhythmien sowie tendenziell zu vermehrten supraventrikulären Extrasystolen. Das Therapieziel einer antihypertensiven Therapie ist eine Normalisierung des Blutdrucks und konsekutiv eine Reduktion der linksventrikulären Muskelmasse, eine Verringerung der Arrhythmiehäufigkeit und eine Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität.

Gelingt es im Zuge der Therapie nicht den Blutdruck effektiv einzustellen, kommt es zu einer Persistenz bzw. zu einer weiteren Progression der linksventrikulären Hypertrophie was ein signifikant erhöhtes arrhythmogenes Risiko für ventrikuläre Extrasystolen mit sich führt. So zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung bei linksventrikulärer Hypertrophie eine Häufung komplexventrikulärer Arrhythmien und supraventrikulärer Extrasystolen. Ein erhöhtes arrhythmogenes Risiko ließ sich ebenfalls an vermehrt pathologischen Spätpotentialen erkennen. Andere Studien belegen, dass es auf dem Boden einer linksventrikulären Hypertrophie bei arterieller Hypertonie ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod gibt<sup>44</sup>.

Ebenso konnte aktuell gezeigt werden, dass es im Rahmen einer langfristigen effektiven Blutdrucksenkung zu einem Rückgang der linksventrikulären Muskelmasse kommt, was eine Reduktion der ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolie zur Folge hat. Die Spätpotentialanalyse ist in diesem Zusammenhang zur Risikostratifizierung zurückhaltend zu verwerten, da es auch bei sinkender Muskelmasse zu persistierend pathologischen

Spätpotentialen kommt solange ein erhöhter Muskelmassenindex vorliegt.

Generell können als prädiktive Parameter in diesem Zusammenhang jedoch der echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Muskelmassenindex, sowie die bei der Spätpotentialanalyse erhobene QRS-Dauer und die RMS-Amplitude gewertet werden. Der Sokolow-Lyon-Index (SLI) hat bezüglich des Hypertrophieausmaßes eine nur geringe Aussagekraft, im Verlauf kann er jedoch in gewissem Maße als Verlaufspareter bezüglich des Arrhythmierisikos dienen, da es bei einer Abnahme des SLI von pathologischen auf Normalwerte auch zu einer Abnahme der komplexventrikulären Extrasystolen in Form von Couplets kam. Bei sich weiter verschlechterndem SLI kommt es dahingegen zu einer Persistenz bzw. Zunahme der ventrikulären Extrasystolie.

In Hinblick auf eine Evidenz basierte Medizin und die hohen Kosten im Gesundheitswesen wäre nun eine groß angelegte Studie von aktuellem Interesse um die Eckpunkte einer medizinisch effektiven und gleichzeitig wirtschaftlichen antihypertensiven Therapie herauszuarbeiten.

## **8 Zusammenfassung**

Die arterielle Hypertonie ist in den westlichen Ländern eine der wichtigsten Volkskrankheiten und führt im Verlauf an verschiedenen Organen zu Sekundärveränderungen. Auf kardialer Seite imponieren vornehmlich die koronare Herzkrankheit sowie die linksventrikuläre Hypertrophie. Die Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse galt zunächst als ein rein adaptiver Effekt zur Aufrechterhaltung der myokardialen Wandspannung bei steigenden Ventrikeldrucken, ist jedoch mittlerweile als eigenständiger pathologischer Prozess identifiziert worden. Neben myokardialer Ischämie verursacht durch endotheliale Dysfunktion kann es überwiegend auf dem Boden einer getriggerten Automatie zu einer vermehrten Arrhythmogenität kommen. Die Inzidenz von supra- und/oder ventrikulären

Arrhythmien liegt bei Hypertonikern zehnmal höher als bei normotensiven Vergleichskollektiven. Die Beziehung zwischen dem Ausmaß der Hypertonie und der Sterberate bzw. dem Risiko eines arrhythmogenen Todes wurde bereits durch Le Heuzey et al. (1988) und Port et al. (2000) nachgewiesen. Es existieren vereinzelte Untersuchungen darüber, inwiefern eine antihypertensive Therapie zu einer Regression der linksventrikulären Hypertrophie führt<sup>2,32</sup>, der Effekt einer solchen Regression auf die Arrhythmierate ist bis jetzt aber nur unzureichend untersucht worden. In dieser Untersuchung wurde daher die Veränderung der linksventrikulären Muskelmasse und des Muskelmassenindex in Abhängigkeit von der Blutdruckentwicklung, sowie daraus resultierend die Bedeutung für die Extrasystolierate beobachtet. Des Weiteren wurde untersucht inwiefern sich andere rhythmologische nicht-invasive Parameter in Abhängigkeit von der linksventrikulären Muskelmasse verändern.

In unserem Gesamtkollektiv zeigte sich gegenüber Normotonikerkollektiven eine deutlich erhöhte ventrikuläre Extrasystolierate. Der durchschnittliche Muskelmassenindex betrug  $150 \pm 49,5 \text{ g/m}^2$  Körperoberfläche, wobei 49% der Patienten anfangs eine echokardiographisch nachgewiesene linksventrikuläre Hypertrophie mit einem Muskelmassenindex von über  $134 \text{ g/m}^2$  aufwiesen. In diesem Patientenkollektiv fand sich gegenüber den Hypertonikern ohne einen pathologisch erhöhten Muskelmassenindex nochmals eine deutliche Zunahme der ventrikulären Extrasystolie ( $1107 \pm 2478$  vs.  $383 \pm 637$ , n.s.).

Bei Patienten, deren Muskelmassenindex im Verlauf der Untersuchung abgenommen hatte, ließ sich eine Abnahme des systolischen Blutdrucks ( $153 \text{ mmHg}$  vs.  $143 \text{ mmHg}$ , n.s.) nachweisen. Begleitend zeigte sich eine deutliche Reduktion der komplexen ventrikulären Extrasystolen in Form von Couplets ( $27 \pm 52$  vs.  $1 \pm 2$ ,  $p < 0,05$ ). Die übrigen erhobenen Verlaufsparemeter (Spätpotentiale, QT-Dispersion, Verkürzungsfraction) verbesserten sich nur tendenziell, erreichten jedoch keine normalen Bereiche bzw. verschlechterten sich teilweise bei abnehmendem, jedoch

persistierend pathologischem Muskelmassenindex ( $177 \pm 70 \text{ g/m}^2$  vs.  $154 \pm 53 \text{ g/m}^2$ ,  $p < 0,05$ ). Im Subkollektiv mit gleichbleibender bzw. gering zunehmender linksventrikulärer Muskelmasse zeigte sich eine Persistenz der pathologischen Blutdruckwerte (156 mmHg vs. 158 mmHg). Es kam in dieser Gruppe zu einer signifikanten Zunahme der komplexventrikulären Extrasystolen, sowie der supraventrikulären Extrasystolierate. In der Spätpotentialanalyse zeigte sich, dass es mit Gleichbleiben bzw. Zunahme des Muskelmassenindex auch zu einer Zunahme pathologischer Veränderungen der Spätpotentiale in Form einer signifikanten Verlängerung der QRS-Dauer, Abnahme der RMS-Amplitude, sowie Zunahme der LAS-Dauer kommt. Eine deutliche Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse war in der Gruppe mit einer signifikanten Zunahme des systolischen Blutdrucks zu beobachten (155 mmHg vs. 158 mmHg,  $p < 0,05$ ). In diesem Patientenkollektiv bestätigten sich die Tendenzen, die bereits in der Gruppe mit stabilem Muskelmassenindex angedeutet hatten. Es fand sich eine signifikant größere Häufigkeit von Couplets und supraventrikulären Extrasystolen, sowie eine deutliche Verschlechterung der Spätpotentialparameter.

Der Sokolow-Lyon-Index erwies sich in Übereinstimmung mit der vorbestehenden Literatur auch in dieser Untersuchung als unzureichender Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Muskelmasse und des damit verbundenen Arrhythmierisikos. Lediglich ein im Verlauf normalisierter Sokolow-Lyon-Index korrelierte mit einer Abnahme des linksventrikulären Muskelmassenindex.

16% der in dieser Studie untersuchten Hypertoniker wiesen positive Spätpotentiale auf. In normotensiven Vergleichskollektiven liegt die Prävalenz positiver Spätpotentiale im Gegensatz dazu bei lediglich 5%. Bei Patienten mit positiven Spätpotentialen zeigten sich deutlich mehr ventrikuläre Extrasystolen und Couplets. Mit einer Zunahme des Blutdrucks und des Muskelmassenindex im Verlauf kam es zu einer weiteren Verschlechterung der Spätpotentiale, welche wiederum mit einer Zunahme der Extrasystolierate korrelierte.

Insgesamt zeigte sich bei Patienten mit arterieller Hypertonie eine wesentlich erhöhte Extrasystolierate, welche bei Patienten mit einer zusätzlich bestehenden Erhöhung der linksventrikulären Muskelmasse noch akzentuiert wurde. Im Verlauf waren nur wenige der ambulant behandelten Patienten effektiv antihypertensiv therapiert, so dass gerade auf diesem Feld ein breiter Handlungsbedarf besteht, da über eine Reduktion des erhöhten Blutdrucks eine Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse und nachfolgend der vermehrten Extrasystolie erreicht werden kann. Diese Reduktion des Muskelmassenindex führt, wie die LIFE<sup>43,45</sup> Studie gezeigt hat, zu einer deutlichen Prognoseverbesserung der kardialen Mortalität. Als diagnostische Mittel der Wahl zur Verlaufsbeobachtung und Risikostratifizierung dienen vor allem die Echokardiographie, das LZ-EKG und die Spätpotentialanalyse.

## **9 Literaturverzeichnis**

- 1 Schmierer RE, Martus P, Klingbeil A (1996): Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. JAMA 275: 1507-1513.
- 2 Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ (1997): Effects of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Circ 95: 2007-2014.
- 3 World Health Organization/International Society of Hypertension, Guidelines Subcommittee (1999): Guidelines for the Management of Hypertension. Journal of Hypertension 17(2): 151-183 1999.
- 4 Strauer BE (1991): Das Hochdruckherz. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokio.
- 5 Trenkwalder P (2000): Arterielle Hypertonie Teil1: Definition, Pathogenese, Diagnose. Internist 41(1): 41-55.
- 6 Perings C, Hennersdorf M, Vester EG, Strauer BE (2000): Das Arrhythmierisiko bei linksventrikulärer Hypertrophie. Z Kardiol 89 (Suppl 3): III/36-III/43.
- 7 Kannel WB, Dawber TR (1973): Hypertensive cardiovascular disease. The Framingham Study. In: Onesti G, Kim KE, Maya JH (eds) Hypertension: Mechanisms and Management. Grune & Stratton New York.
- 8 Perings C, Strauer BE (1993): Prävalenz von Herzrhythmusstörungen bei internistischen Erkrankungen. Internist 34 (5): 399.

- 9 Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A (2000): Systolic Blood Pressure and Mortality. *Lancet* 355:175-180.
- 10 Le Heuzey JY, Guize L (1988): Cardiac prognosis in hypertensive patients. *Am J Med* 84 (Suppl 1B): 65-68.
- 11 Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. (1986): The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 7: 639-650.
- 12 Savage DD, Drayer JIM, Henry WL, Mathews EC, Ware JH, Gardin JM (1979): Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circ* 59: 623-632.
- 13 Olivetti G, Cigola E, Maestri R, Lagrasta C, Conradi D, Quaini F (2000): Recent advances in cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 45: 68-75.
- 14 Schmieder RE, Messerli FH (1992): Is the decrease in arterial pressure the sole factor for reduction of left ventricular hypertrophy. *AJ Med* 92: S28-S34.
- 15 Schannwell CA, Schoebel FC, Badiian M, Jax TW, Marx R, Plehn G, Perings C, Vester EG, Leschke M, Strauer BE (1998): Diastolische Funktionsparameter und atrialer Rhythmusstörungen bei Patienten mit arterieller Hypertonie. *Dtsch Med Wschr* 123: 957-964.
- 16 Hennersdorf M, Niebch V, Perings C, Vester EG, Strauer BE (2000): Herzrhythmusstörungen bei arterieller Hypertonie. *Dtsch Med Wschr* 125: 1437-1443.

17 Melvin D. Cheitlin, Joseph S. Alpert, William F. Armstrong, Gerard P. Aurigemma, George A. Beller, Fredrick Z. Bierman, Thomas W. Davidson, Jack L. Davis, Pamela S. Douglas, Linda D. Gillam, Richard P. Lewis, Alan S. Pearlman, John T. Philbrick, Pravin M. Shah, Roberta G. Williams, James L. Ritchie, Melvin D. Cheitlin, Kim A. Eagle, Timothy J. Gardner, Arthur Garson, Jr, Raymond J. Gibbons, Richard P. Lewis, Robert A. O'Rourke, and Thomas J. Ryan (1997): ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography : A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography) Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography *Circulation* 95: 1686-1744.

18 Devereux RB, Reichek N (1977): Echokardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1; 55: 613 – 618.

19 H.H. Börger (1978): EKG-Information. Steinkopff; 2.Auflage; 106-109.

20 Lown B, Wolf M (1971): Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 44: 130-135.

21 Kulan K, Ural D, Komsuoglu B, Agacdiken A, Göldeli Ö, Komsuoglu SS (1998): Significance of QTc prolongation on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension. *Int J Cardiol* 64: 179-184.

22 Bazett HC (1920): An Analysis of time relation of electrocardiograms. *Heart* 7: 353-357.



- 23 Simson MB (1981): Use of signals in terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 64: 235-241.
- 24 Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N, Flowers NC, Hombach V, Janse M, Simson MB, and Steinbeck G (1991): Standards for analysis of ventricular late potentials using high- resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circ* 83: 1481-1488.
- 25 Esperer HD (1992): Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die nicht-invasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und rhythmogener Synkope. *Herzschr Elektrophys* 3: 1-16.
- 26 Dunn FG, Pringle SD (1987): Left ventricular hypertrophy and myocardial ischemia in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 60: 191-221.
- 27 Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP (1990): Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria of ventricular hypertrophy. *Circulation* 81: 815–820.
- 28 Brune S, Gonska BD, Fleischmann C, Belles B, Belles G, Kreuzer H (1991): Prevalence of Late Ventricular Potentials in Hypertensive Patients. *Journ of Cardiovasc Pharm* 17 (Supp 2) 146-147.
- 29 Kannel WB (1983): Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 75 (Suppl. 3A): 4-11.

- 30 Messerli FH, Ketelhut R (1993): Left Ventricular Hypertrophy: A Pressure-Independent Cardiovascular Risk Factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 22 (Suppl. 1): S7-S13.
- 31 Rials SJ, Wu Y, Ford N, Pauletto FJ, Abramson SV, Rubin AM, Marinchak RA, Kowey PR (1995): Effect of left ventricular hypertrophy and its regression on ventricular electrophysiology and vulnerability to inducible arrhythmia in the feline heart. *Circ* 91: 426-430.
- 32 Messerli FH, Nunez BD, Nunez MM, Garavaglia GE, Schmieder RE, Ventura HO (1989): Hypertension and sudden death. Disparate effects of calcium entry blockers and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias. *Arch Intern Med* 149: 1263-1267.
- 33 Perings C, Hennersdorf M, Vester EG, Strauer BE (2000): Das Arrhythmierisiko bei linksventrikulärer Hypertrophie. *Z Kardiol* 89 (Suppl 3): III/36-III/43.
- 34 Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (1997): The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997 157: 2413-2446.
- 35 Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana C, Zanchetti A (1997): Blood Pressure Control in Hypertensive Population. *Lancet* 1997 349: 454-457.
- 36 Skrabal, F (1999): Eine kritische Analyse der Hypertension optimal Treatment (HOT)-Studie. *WMW* 23/24 621-624.

- 37 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeld D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S (1998): Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351: 1755-1762.
- 38 Kolloch RE, Rahn KH (1998): Die „Hypertension Optimal Treatment“ (HOT)-Studie. *Dtsch Med. Wschr.* 123: 1-5.
- 39 Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, Lutas EM, Spitzer MC, Crowley JS, Laragh JH. (1986): The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 7(3):639-50.
- 40 Devereux RB, Bella J, Boman K, Gerds E, Nieminen MS, Rokkedal J, Papademetriou V, Wachtell K, Wright J, Paranicas M, Okin PM, Roman MJ, Smith G, Dahlöf B. (2001): Echocardiographic left ventricular geometry in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Blood Pressure* 10: 74–82.
- 41 Bjerregaard P (1982): Premature beats in healthy subjects 40-79 years of age. *Eur-Heart-J* 3(6): 493-503.
- 42 Raftery EB, Cashman PM (1976): Long-term recording of the electrocardiogram in a normal population. *Postgrad-Med-J* 52 (Supp 7): 32-38.
- 43 Devereux,-R-B; Palmieri,-V; Liu,-J-E; Wachtell,-K; Bella,-J-N; Boman,-K; Gerds,-E; Nieminen,-M-S; Papademetriou,-V; Dahlof,-B (2002): Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction study. *J-Hypertens.* 20(7): 1445-50.

44 Saadeh,-A-M; Jones,-J-V (2001): Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension: long-term follow-up. *J-Hum-Hypertens* 15(10): 677-80.

45 Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. (2002): Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 359(9311): 995-1003.

## 10 Lebenslauf

# CHRISTIAN SPEHR

BERGIUSSTR. 22 • 40589 DÜSSELDORF  
TELEFON 0211/5578823 • E-MAIL SPEHR@HOTMAIL.COM

## PERSÖNLICHE DATEN

---

- Familienstand: verheiratet
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Geburtstag: 10.09.1974
- Geburtsort: Leverkusen
- Konfession: evangelisch

## AUSBILDUNG

---

- 1980 bis 1984 Grundschule Wuppertalstraße, Leverkusen
- 1984 bis 1993 Marienschule Leverkusen/Opladen
- 1993 Abitur
- 1993 bis 2000 Heinrich - Heine - Universität, Düsseldorf
- Frühjahr 1998 1. Staatsexamen
- Frühjahr 2000 2. Staatsexamen
- 2000 bis 2001 PJ im ev. Krankenhaus, Düsseldorf
- Frühjahr 2001 3. Staatsexamen

## WEHRDIENST

---

- 1993-1994 Grundwehrdienst als Sanitätssoldat in der Lüttich-Kaserne, Köln

## BERUFLICHE TÄTIGKEIT

---

- 2001 bis 2002 Arzt im Praktikum im ev. Krankenhaus, Abteilung für Kardiologie, Düsseldorf
- seit 2003 Arzt in der Weiterbildung Innere Medizin im St. Martinus - Krankenhaus, Langenfeld

Düsseldorf, den 14.04.2006

(Christian Spehr)

## Abstract

### Einfluß der Hypertrophieregression auf die Arrhythmogenität des Hochdruckherzens.

Die arterielle Hypertonie mit ihren Sekundärerkrankungen gehört zu den relevanten Volkskrankheiten. Als unmittelbare Folge kann es zu einer Hypertrophie des linken Ventrikels (LVH) mit einer signifikanten Arrhythmieinzidenzzunahme kommen. Ihre Reversibilität in Folge einer Hypertrophieregression ist bisher nicht systematisch untersucht. 59 Patienten (35,6% weiblich) eines mittleren Alters von 58,1 Jahren wurden nach invasivem Ausschluß einer koronaren Makroangiopathie über  $61,5 \pm 27,1$  Monate bezüglich Hypertrophieausmaß (echokardiographisch bestimmter Muskel-Massen-Index=MMI), Holter-EKG (VES, Couplets, nicht-anhaltende Kammertachykardien=nsVT), Spätpotential-Analyse (=LPA) (fQRS,RMS und LAS) und QT-Dispersion nachverfolgt. Im Subkollektiv mit signifikanter ( $p < 0,05$ ) MMI-Abnahme von  $177 \pm 70 \text{g/m}^2$  auf  $154 \pm 33 \text{g/m}^2$  fand sich im Verlauf eine signifikante Reduktion ( $p$  jeweils  $< 0,05$ ) der ventrikulären Arrhythmogenität gemessen an VES/24h ( $837 \pm 513$  vs  $219 \pm 133$ ), Couplets ( $27 \pm 42$  vs  $1 \pm 2$ ) und nsVT ( $10 \pm 3$  vs  $3 \pm 1$ ) im Holter-EKG. Zeitgleich kam es in der LPA zu einer signifikanten Verkürzung des fQRS von  $126,2 \pm 30$  auf  $102,3 \pm 12 \text{ms}$  sowie einer Abnahme der RMS von  $44,5 \pm 26$  auf  $22,3 \pm 16 \text{mV}$  und der QT-Dispersion von  $57,3 \pm 22$  auf  $39,1 \pm 10 \text{ms}$  ( $p$  jeweils  $< 0,05$ ). Dies ist eine der ersten Longitudinalstudien an einem Hypertonikerkollektiv mit invasivem Ausschluß einer koronaren Makroangiopathie, die eine positive Beeinflussbarkeit der ausschliesslich hypertrophieassoziierten Arrhythmogenität durch konsequente Hypertrophieregression anhand nicht-invasiver Risikostratifizierungsparameter wie Holter-EKG, Spätpotential-Analyse und QT-Dispersion nachweisen kann.

PD Dr. med. Chr. Perings