

1. Einleitung

1.1. Pathologische Anatomie und Physiologie

Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist ein Adaptationsmechanismus des Herzens auf eine erhöhte und länger dauernde Druckbelastung des linken Ventrikels oder genetisch präterminiert.

Der Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Masse und einer Drucksteigerung wurde bereits 1846 von Bright erkannt. Im Jahre 1868 wurden von G. Johnson erstmals sphygmographische Befunde eines erhöhten arteriellen Druckes verwendet, um einen Zusammenhang zwischen arteriellem Hochdruck und einer Herzhypertrophie herzustellen (Pickering 1982). Bewiesen werden konnte die hochdruckinduzierte Linksherzhypertrophie schließlich im Jahre 1933 von Chanutin und Barksdale durch einen experimentell verursachten Hochdruck (Chanutin, Barksdale 1933). Sie benutzten ein renovaskuläres Modell des arteriellen Hochdrucks, um eine Zunahme der linksventrikulären Masse mit der Entstehung eines experimentellen Hochdrucks in Verbindung zu bringen. Die Autoren setzten die Zunahme des Durchmessers der linksventrikulären Muskelzellfasern mit der Höhe des arteriellen Druckes in ein direktes Verhältnis. Dadurch konnte gezeigt werden, daß die Vermehrung der linksventrikulären Masse einer Hypertonie zugeschrieben werden konnte (Frohlich et al. 1989).

Die linksventrikuläre Hypertrophie stellt eine häufige Manifestation bei arterieller Hypertonie dar, ihr Vorkommen bei Patienten mit stabiler Hypertonie wird in der Literatur mit einer Häufigkeit zwischen 20 % und 60 % beschrieben (Savage et al. 1979; Hammond et al. 1986). Sie kann als Erhöhung der funktionellen Myokardmasse definiert werden, die 1.) idiopathisch, 2.) sekundär zur Verbesserung der ventrikulären Funktion, 3.) Folge eines erhöhten Pre- und/oder Afterloads oder 4.) multifunktionell hervorgerufen wird.

Histologisch kommt es bei der chronischen Druckbelastung des Herzens zunächst zu einer Steigerung der Muskelfaserdicke ohne Zunahme der Muskelfaserlänge bzw. des Kammervolumens. Es bildet sich eine konzentrische Hypertrophie des Myokards aus. Wenn die Zunahme der Kontraktionskraft mit der Druckbelastung nicht mehr Schritt halten kann, verbleibt nach der Systole mehr Blut im Ventrikel, das enddiastolische Volumen steigt entsprechend, und es entwickelt sich eine Gefügedilatation. Nach dem Laplaceschen Gesetz nimmt der Druck (p), welcher in einem Hohlorgan von einer bestimmten Wandspannung (T)

erzeugt wird, mit dem Radius des Hohlorgans ab ($p \sim T/r$). Erhöht sich das Volumen und somit auch der Radius, wird das Myokard unter erhöhte Wandspannung gesetzt und die Muskelfasern müssen mehr Kraft einsetzen, um das Schlagvolumen zu fördern.

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist zunächst ein physiologischer, adaptiver Prozess, der dazu dient, die infolge der Nachlasterhöhung gesteigerte Wandspannung des linken Ventrikels zu senken und die linksventrikuläre Pumpfunktion aufrechtzuerhalten (Grossmann et al. 1975).

Neuere Untersuchungen zeigten, daß bei linksventrikulärer Hypertrophie aber schon in frühen Stadien eine Einschränkung der systolischen Pumpfunktion unter Belastung vorliegt, die diastolische Füllung des linken Ventrikels ist sogar schon früher beeinträchtigt (Schmieder et al. 1988; Tubau et al. 1989). Weiterhin sind die Veränderungen der koronaren Durchblutung zu nennen. Es konnte gezeigt werden, daß die Koronarreserve von Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie im Vergleich zu der von Patienten ohne LVH bei Gabe von Dipyridol, also unter maximaler Dilatation, signifikant eingeschränkt ist (Strauer et al. 1979; Marcus et al. 1987). Als dritte Folge, die durch die linksventrikuläre Hypertrophie hervorgerufen wird, ist die erhöhte Prävalenz komplexer ventrikulärer Rhythmusstörungen zu nennen (Messerli et al. 1984; Mc Lenachan et al. 1987).

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß bei erwachsenen Tieren eine linksventrikuläre Hypertrophie ausschließlich durch die Vergrößerung einzelner Zellen entsteht. Wird die Hypertrophie jedoch schon nach der Geburt induziert, so entsteht sie sowohl durch eine Zunahme der Zellzahl als auch der Zellgröße (Bugaisky et al. 1986). Im Vergleich zur menschlichen Hypertonie kann im Tiermodell der sekundären Hypertonie das zeitliche Auftreten eines Blutdruckanstieges viel deutlicher gezeigt werden und als Funktion des Zeitverlaufs einer LVH-Entwicklung genau dargestellt werden. Ferner zeigte sich in einigen Studien innerhalb von einer Stunde nach Blutdruckanstieg eine Erhöhung der Proteinsynthese (Tarazi et al. 1979; Schreiber et al. 1981; Bugaisky et al. 1986).

Aufschluß über die Veränderungen der zellulären Komponenten bei myokardialer Hypertrophie konnte Sen in einer Studie anhand von spontan-hypertensiven Ratten geben (Sen 1982). Es stellte sich heraus, daß parallel zum Anstieg der myokardialen Masse auch die Kollagen-Synthese zunimmt. Zusätzlich zu der Gesamtkollagen-Menge ändern sich auch die Typ III und Typ V Kollagen-Phänotypen während der Hypertonie-Hypertrophieentwicklung.

Klinische und experimentelle Befunde sprechen dafür, daß der Kollagengehalt in Relation zur Muskelmasse im hypertrophierten Myokard erhöht ist (Weber et al. 1987).

Neben den strukturellen Änderungen der Myokardzellen sind auch die zellulären Änderungen der glatten Muskulatur der Gefäße Gegenstand der Forschung. Es hat sich herausgestellt, daß sämtliche Zellkomponenten reaktiv in den Prozeß der Hypertonie miteinbezogen sind. Rorive et al. stellten fest, daß bei chronischer Hypertonie die Synthese von Kollagen und Glukosaminoglykan gesteigert ist, was zu einer progressiven arteriellen Fibrose führt (Rorive et al. 1986). Weitere zelluläre Veränderungen stellen die Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur, Zellhypertrophie und die Synthese von Faserproteinen und deren Ablagerung in der extrazellulären Matrix dar.

1.2. Klinische Relevanz und Prognose der linksventrikulären Hypertrophie

Verschiedene Studien weisen auf die Wichtigkeit der linksventrikulären Hypertrophie als unabhängigen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität hin (Levy et al. 1989; Cooper et al. 1990; Koren et al. 1991; Ghali et al. 1992). Levy et al. konnten in der Framingham-Studie nachweisen, daß der echokardiographische Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie mit einer Verdopplung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle einhergeht, unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas und Nikotinabusus (Levy et al. 1989, 1990).

Auch in einer von Ghali et al. durchgeführten Kohortenstudie zeigten hypertensive Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie gegenüber hypertensiven Patienten ohne LVH eine doppelt so hohe Mortalität (Ghali et al. 1992).

In einer von Cooper et al. durchgeführten Studie, in der ebenfalls die kardiovaskuläre Mortalität Gegenstand der Untersuchung war, gingen nicht nur der echokardiographisch gesicherte linksventrikuläre Hypertrophiegrad, sondern auch der Schweregrad angiographisch gesicherter Koronararterienstenosen in die Analyse der Ursachen der Todesfälle ein (Cooper et al. 1990). Dabei zeigte sich, daß die linksventrikuläre Wanddicke und die linksventrikuläre Masse einen gleich hohen Prädiktionswert für kardiovaskuläre Komplikationen und plötzlichen Herztod hatten wie Koronararterienstenosen. Das relative Risiko, das mit einem Anstieg der linksventrikulären Masse um 100 g assoziiert war, betrug 2.1, während ein Anstieg der Hinterwanddicke um 0,1 cm mit einer Erhöhung des Sterberisikos um das 7fache einherging.

In einer von Levy et al. durchgeführten Studie, in der mehr als 1000 Männer und Frauen höheren Alters untersucht wurden, zeigte sich eine Assoziation zwischen echokardiographisch ermittelter linksventrikulärer Hypertrophie und der Inzidenz koronarer Herzerkrankungen (Levy et al. 1989). Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie haben ein höheres Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben und zeigen auch bei allgemeinen Todesursachen eine höhere Mortalität (Levy et al. 1990; Koren et al. 1991). Auch das Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben, ist bei Patienten mit LVH verdoppelt bis verdreifacht, dies konnte ebenfalls in der Framingham-Studie gezeigt werden (Messerli et al. 1984).

Dem plötzlichen Herztod liegt pathophysiologisch in über 90 % der Fälle eine ventrikuläre Kammertachykardie oder Kammerflimmern zugrunde (Kalusche 1989). Dies und die Tatsache, daß für ventrikuläre Arrhythmien bei anderen Herzkrankheiten ungünstige Prognosen nachgewiesen wurden (Ruberman et al 1977; Maron et al. 1981), legt den Schluß nahe, daß

eine pathogenetische Beziehung zwischen LVH, plötzlichem Herztod und ventrikulären Arrhythmien besteht.

Die erhöhte ektopische ventrikuläre Aktivität konnte in verschiedenen Studien an hypertensiven Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie beobachtet werden (Messerli et al. 1984; Mc Lenahan et al. 1987).

In einer Querschnittstudie an 100 antihypertensiv behandelten Patienten, von denen 50 elektrokardiographische Kriterien für eine linksventrikuläre Hypertrophie aufwiesen, konnte gezeigt werden, daß die Prävalenz komplexer ventrikulärer Arrhythmien bei der Gruppe der Patienten mit LVH höher war als bei denen ohne LVH (Mc Lenahan et al. 1987). In der Studie wurde die Häufigkeit aller Grade ventrikulärer Rhythmusstörungen an antihypertensiv behandelten Hochdruckpatienten mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. So zeigten 14 Patienten (28 %) der LVH-Gruppe nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien, die als mindestens 3 Komplexe mit 120 Schlägen pro Minute definiert waren. In der Gruppe ohne Hypertrophie waren es hingegen nur 4 Patienten (8 %). Acht der 50 LVH-Patienten (16 %) zeigten Episoden von nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien, die länger als 5 Aktionen andauerten, bei der Gruppe ohne Hypertrophie und der Kontrollgruppe war kein solcher Fall zu beobachten.

In der Framingham-Studie konnte gezeigt werden, daß eine echokardiographisch gesicherte linksventrikuläre Hypertrophie mit einem erhöhten Risiko für alle 6 ventrikulären Arrhythmiegrade bei Männern und für 4 bei Frauen assoziiert war (Levy et al. 1987).

Verschiedene Studien gingen der Frage nach der Pathogenese der erhöhten Arrhythmie-neigung bei linksventrikulärer Hypertrophie nach. Es konnte gezeigt werden, daß die Art der Hypertrophie, also konzentrisch oder exzentrisch, nicht von entscheidender Bedeutung ist, da bei beiden Formen eine erhöhte Arrhythmie-neigung nachgewiesen werden konnte (Messerli et al. 1988a). White et al. konnten tierexperimentell zeigen, daß schon eine Dehnung der Herzmuskelzellen bei Dilatation des linken Ventrikels zu arrhythmogenen Potentialen prädisponiert (White et al. 1986). Auch schon geringe Zunahmen des linksventrikulären Durchmessers scheinen bei noch nicht dilatiertem linken Ventrikel, Arrhythmie-neigungen zu provozieren (Schmieder et al. 1992). Eine erhöhte Wandspannung, insbesondere in den subendokardialen Bezirken disponiert ebenfalls zu vermehrten ventrikulären Arrhythmien. Dies konnte anhand eines akuten Anstiegs des Blutdrucks gezeigt werden (Sideris et al. 1987). Die gleiche Studie zeigte, daß die erhöhten ventrikulären Arrhythmien bei Senkung des Blutdrucks, also bei Erniedrigung der Wandspannung, reversibel sind. Offen bleibt, ob

dies Folge der Druckbelastung oder der koronaren Minderperfusion subendokardialer Bezirke ist.

Die oben bereits erwähnte erniedrigte Koronarreserve bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie begünstigt ebenfalls die Entstehung ventrikulärer Rhythmusstörungen. Dies ist besonders unter Streß der Fall, da hier die myokardiale Minderperfusion am ausgeprägtesten ist. Minderperfundierte ischämische Myokardbezirke haben sich als Ausgangspunkte für Re-entry-Mechanismen gezeigt, die zu ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern führen können. In einer prospektiven Studie an älteren Hypertonikern konnte dies daran gezeigt werden, daß die kardiovaskuläre Letalität von Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie und transitorischen Ischämien im 24 Stunden EKG höher war, als bei solchen, die keine LVH aufwiesen (Aronow et al. 1990).

Ein weiterer Grund für die Entstehung ventrikulärer Rhythmusstörungen infolge Ischämie oder Hypertrophie, scheint der fibrotische Umbau von Myokard zu sein. Dies ergaben Analysen von Myokardbiopsien hypertoner Patienten. Man stellte fest, daß die linksventrikuläre Hypertrophie und der prozentuale Anteil fibrotischer Areale bei Patienten mit ventrikulären Tachykardien größer war, als bei solchen ohne ventrikuläre Tachykardien (Tanaka et al. 1986).

1.3. Untersuchungen zum Einfluß antihypertensiver Substanzen auf die linksventrikuläre Hypertrophie

Als Konsequenz dieser kausalen Ketten (Hypertonie - linksventrikuläre Hypertrophie – Herzrhythmusstörungen bzw. Hypertonie - koronare Herzerkrankungen – Herzrhythmusstörungen und ventrikuläre Dysfunktion) stellt sich in der Praxis die Frage, wie man diesen Prozeß medikamentös durchbrechen kann. Dabei sollte ein Medikament die verschiedenen Nenngrößen günstig beeinflussen. Zum einen sollte der Auslöser dieser Kette, nämlich der Bluthochdruck, effektiv gesenkt werden, zum anderen die linksventrikuläre Masse vermindert, vielleicht sogar normalisiert werden.

Verschiedene Studien sind der Frage nachgegangen, welche Antihypertensiva zum einen den Blutdruck senken und zum anderen eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie herbeiführen (Eichstädt et al. 1985a, 1987, 1992 a,b, 1996, 1997; Messerli et al. 1989; Grandi et al. 1989; Lavie et al. 1991; Lumme et al. 1993; Manolis et al. 1993; Saragoca et al. 1993), ferner wurde zum Teil auch die Wirkung auf ventrikulär Arrhythmien untersucht. Es wurden Thiaziddiuretika, Calcium-Antagonisten, Beta-Blocker, Antisymphotonika, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten auf ihre Wirkung erforscht.

Thiazid-Diuretika gehören zu den kostengünstigsten Antihypertensiva und senken den arteriellen Blutdruck effektiv. Messerli et al. konnten in einer klinischen Studie jedoch keine reduzierende Wirkung auf die linksventrikuläre Hypertrophie nachweisen (Messerli et al. 1989). In anderen Studien kam der gleiche Autor sogar zu dem Ergebnis, daß Thiaziddiuretika die linksventrikuläre Hypertrophie sogar verstärken (Messerli et al. 1988b, 1990). Lediglich zu einem Diuretikum, Indapamide, konnte ein vasodilatatorischer Effekt festgestellt werden, der vermutlich auf Calciumkanal-blockierende Eigenschaften zurückzuführen ist. Zwei Studien konnten eine Reduktion der linksventrikulären Masse mit Indapamide um 6 und 16 % feststellen (Komajda et al. 1990, Mace et al. 1985), in der von Mace et al. durchgeführten Studie war die Reduktion der linksventrikulären Masse durch Indapamide ähnlich der von Calcium-Antagonisten (Nifedipin) und Beta-Blockern (Timolol) .

An direkt wirkenden arteriellen Vasodilatoren wie Hydralazin und Minoxidil, konnte weder tierexperimentell noch am Menschen eine Regressionswirkung auf die linksventrikuläre Masse beobachtet werden, obwohl sie den Blutdruck adäquat senken (Fouad et al. 1987; Frohlich et al. 1987, Messerli et al 1990). Ausnahmen wurden nur berichtet, wenn die Vaso-

dilatatoren mit Beta-Blockern, ACE-Hemmern oder Methyldopa kombiniert wurden (Tarazi et al. 1984; Fouad et al 1987; Julien et al. 1990).

Zentral wirkende Agentien wie Alpha-Methyldopa, Clonidin und Moxonidin haben sich als potente Antihypertensiva gezeigt und haben in Studien auch eine Verringerung der linksventrikulären Masse bewirkt (Messerli et al. 1990; Eichstädt et al. 1992 a, b). Besonders die Reduktion der linksventrikulären Masse konnte schon bei sehr niedrigen Dosen Alpha-Methyldopa gezeigt werden, hingegen bewirkte Clonidin erst in sehr hoher Dosierung eine Verminderung der LVM im Tierversuch (Fouad et al. 1982, 1987; Messerli et al 1988 b). Zentralnervöse Nebenwirkungen schränken jedoch die klinische Brauchbarkeit dieser beider Substanzen stark ein. Eine Ausnahme stellt Moxonidin dar, welches im Gegensatz zu Alpha-Methyldopa und Clonidin nicht an zentrale Alpha 2-Rezeptoren, sondern selektiv an Imidazolrezeptoren bindet. Eichstädt et al. konnten in einer klinischen Studie eine signifikante Reduktion der endsystolischen Septumdicke bei guter Blutdrucksenkung mit Moxonidin ermitteln (Eichstädt et al. 1992 a, b).

Postsynaptische Alpha1-Blocker (Prazosin, Terazosin, Trimazosin und Doxazosin) sind effektive Antihypertensiva, die darüber hinaus durch Verbesserung des Plasma-Lipid-Profiles, besonders durch Erhöhung des kardioprotektiven HDLs das Risiko von koronaren Herzkrankungen vermindern (Leren et al. 1980; Stamler et al. 1990).

In der Gruppe der Beta-Blocker zeigte sich in den meisten Studien eine Reduktion der linksventrikulären Masse (Eichstädt et al. 1985a; Messerli et al. 1988b; Dunn et al. 1989). Dabei betrug die durchschnittliche Reduktion der linksventrikulären Masse zwischen 6 % und 25 %. Der zeitliche Verlauf der Regression der linksventrikulären Hypertrophie bei hypertensiven Patienten wurde in einer Studie anhand von Atenolol untersucht (Dunn et al. 1989). Dabei zeigte sich vier Wochen nach Beginn der Therapie eine Reduktion der linksventrikulären Masse; die Reduktion der LVM und der elektrokardiographischen Voltage war nach 6 Monaten signifikant und setzte sich im weiteren Verlauf der einjährigen Studie fort. Eichstädt et al. untersuchten in einer klinischen Studie mit Hilfe der Emissions-Computertomographie die Wirksamkeit von Penbutolol auf die LVH bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Nach drei- bis sechsmonatiger Therapie konnte eine Reduktion der Impulsraten um 26 % beobachtet werden (Eichstädt et al. 1985 a).

Obwohl Beta-Blocker die Kontraktilität des Myokards senken, haben die meisten Studien gezeigt, daß die systolische Funktion erhalten blieb oder sich sogar nach Regression der linksventrikulären Hypertrophie verbesserte (Messerli et al. 1988 b; Dunn et al. 1989).

1.4. ACE-Hemmer

Seit Ende der siebziger Jahre hat die Bedeutung der ACE-Hemmer stetig zugenommen. Anfänglich als Zusatzmedikation bei Herzinsuffizienz und später bei schwer einstellbarem Hypertonus empfohlen, sind ACE-Hemmer heute fester Bestandteil der Basistherapie bei Hypertonie und Herzinsuffizienz. Annerkannt erwiesen ist ihre Effektivität nach Myokardinfarkt und koronarer Herzerkrankung (Gerstenblith 1990; Genovesi 1991; Georgiou 1992). Ihr Vorteil besteht in ihren kardio-, gefäß-, nephro- und stoffwechselprotektiven Eigenschaften.

ACE-Hemmer verdrängen kompetitiv das Angiotensin-Konversionsenzym, das für die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II verantwortlich ist. Letzteres bewirkt eine starke Vasokonstriktion, Aktivierung des Sympathikus, Stimulation der Aldosteronsekretion, positive Inotropie des Herzens durch gesteigerten Calcium-Influx und vermehrte ADH-Sekretion. Durch die ACE-Hemmer kommt es nun zu einer Verringerung von zirkulierendem Angiotensin II, zur Hemmung lokaler Renin-Angiotensin-Systeme (Herz, Widerstandsgefäße, Niere, Gehirn, Nebenniere) und, da das Angiotensinkonversionsenzym mit dem Bradykinin abbauenden Enzym Kininase II identisch ist, zur Akkumulation von Bradykinin und auch von vasodilatatorischen Prostaglandinen.

Bei Patienten mit erhöhtem Reninspiegel im Plasma wirkt schon allein die durch ACE-Hemmer bedingte Verminderung von Angiotensin-II blutdrucksenkend. Ist die Plasma-Renin-Konzentration aber normal oder erniedrigt, wird deren Wirkung zusätzlich durch Angriff am lokalen vaskulären Renin-Angiotensin-Systems vermittelt. Dabei kommt es zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Gefäße und Hemmung des Abbaus von Bradykinin. Dies hat eine starke und langanhaltende Vasodilatation zur Folge.

ACE-Hemmer wie Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril verringern die LVM hypertensiver Patienten schon nach kurzer Behandlungsdauer (Asmar et al. 1988; Dunn et al. 1984; Ventura et al. 1985; Eichstädt et al. 1987; Garavaglia et al. 1988; Grandi et al. 1989). Neben der Verringerung der LVM durch Blutdrucksenkung und Nachlastreduktion können ACE-Hemmer direkte Wirkung auf die linksventrikuläre Hypertrophieregression durch Inhibierung Angiotensin-II-abhängiger myokardialer Proteinsynthese und Angiotensin vermittelter adrenerger Ausschüttung ausüben. Enalapril, Captopril und Lisinopril haben in Studien an hypertensiven Patienten signifikante Reduktionen der LVH hervorgerufen.

Im Tierversuch wurde die Wirkung von Spirapril auf eine durch Spaltung der Aortenklappen induzierte linksventrikuläre Volumenüberlastung bei Ratten untersucht (Umemura et al. 1992). Die Ratten wurden dabei in eine behandelte und eine unbehandelte Gruppe eingeteilt. Unter MRT-Kontrolle wurde dabei die Zunahme der exzentrischen Hypertrophie in der 32tägigen Behandlungsphase beobachtet. Dabei resultierte bei der behandelten Gruppe ein stabiles linksventrikuläres Gewicht über die 32 Tage dauernde Periode, wohingegen die unbehandelte Gruppe ein signifikant, stetig steigendes Herzgewicht zeigte. Die linksventrikuläre Wanddicke und die Ejektionsfraktion blieben unbeeinflusst durch das Spirapril. Der systolische Blutdruck und der mittlere arterielle Druck waren bei den behandelten Tieren signifikant niedriger als bei den unbehandelten. Das Spirapril verringerte die LVM und das enddiastolische Volumen in diesem Tiermodell. Die wichtigste Beobachtung schien die Reduktion der Nachlast zu sein, ihr schrieb man den größten Anteil an diesem Effekt zu.

1.5. Untersuchungsmethoden der linksventrikulären Hypertrophie

Frühere Versuche, die LVH zu beurteilen, beruhten weitgehend auf röntgenologischen und elektrokardiographischen Befunden. Diese zeigten sich jedoch als unempfindlich in Bezug auf geringe Änderungen der LV-Masse, wie es häufig bei der hypertoniebedingten LVH der Fall ist.

Mit der Einführung der M-mode-Echokardiographie Mitte der siebziger Jahre und der ihr folgenden Entwicklung der zweidimensionalen Farb-Doppler-Echokardiographie standen dann wesentlich sensitivere Methoden zur LVH-Bestimmung zur Verfügung. Mit diesen Methoden sind bereits Meßgenauigkeiten von 1-2 mm möglich.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich in den vergangenen zwanzig Jahren auch in unserer Arbeitsgruppe als sehr zuverlässige Methode zur Bestimmung der LVH etabliert, die wir weltweit als erste Klinik zu diesem Themenkomplex einführen (Eichstädt, 1985 b). Sie erlaubt sehr gute Darstellung der Morphologie des Herzens bis unterhalb des Milimeterbereichs. Im Folgenden wird genauer auf die genannten Methoden eingegangen.

Die elektrokardiographische Bestimmung der linksventrikulären Hypertrophie beruht auf der Anwendung von EKG-Kriterien. Es dienen dabei erhöhte elektromotorische präkardiale Potentiale und Änderungen der Repolarisation im Standardelektrokardiogramm. Zum Nachweis einer erhöhten ventrikulären Masse hat sich diese Methode als relativ spezifisch gezeigt (Eichstädt, 1977; Casale et al. 1987), die Sensitivität ist jedoch relativ gering, d.h. bei einer Reihe von Patienten mit arterieller Hypertonie bleibt eine linksventrikuläre Hypertrophie unentdeckt (Carr et al. 1985).

Versuche, direkte Korrelationen zwischen linksventrikulärer Masse und EKG-Kriterien zu finden, verliefen unterschiedlich (Eichstädt, 1977; Reichek et al. 1981). Devereux et al. untersuchten die Korrelation der verschiedenen EKG-Kriterien mit dem Autopsiebefund. Die Sensitivität der EKG-Kriterien, eine linksventrikuläre Hypertrophie zu identifizieren lag zwischen 6 % und 56 % (Devereux et al. 1977).

Mit der Einführung der Echokardiographie war es möglich, genauere Angaben über die linksventrikuläre Masse bzw. die linksventrikuläre Hypertrophie zu erheben, da diese Methode im Vergleich zum EKG eine wesentlich höhere Sensitivität besitzt. Eichstädt et al. konnten zeigen, daß mit dieser Methode anatomische Veränderungen am Herzen im Vergleich zum EKG in einem früheren Stadium entdeckt und dokumentiert werden können (Eichstädt, 1977). Im Kontrast zum EKG betrug die Sensitivität der Echokardiographie, eine linksventrikuläre

Hypertrophie zu bestimmen, durchschnittlich 85 % (Devereux et al. 1987). Es konnte gezeigt werden, daß zwischen prä mortal echokardiographisch erhobenem Befund einer linksventrikulären Hypertrophie und dem tatsächlich vorgefundenem anatomischen Befund post mortem eine hohe Korrelation bestand (Devereux et al. 1977).

Die Echokardiographie stellt eine sehr gute nicht-invasive Methode zur Beurteilung des Vorliegens einer linksventrikulären Hypertrophie dar. Die Genauigkeit dieser Methode hängt jedoch entscheidend von der Erfahrung und der Geschicklichkeit des Untersuchers ab. Ferner stellen Lagerung des Patienten und Positionierung des Schallkopfes wichtige Fehlerquellen dar (Wallerson et al. 1987). Es wurde berichtet, daß ca. 25 % der Patienten anatomische oder pathophysiologische Abnormalitäten aufweisen, die die Möglichkeit, die linksventrikuläre Hypertrophie echokardiographisch adäquat zu bestimmen, ausschließen (Valdez et al. 1979; Wong et al. 1981; Hammond et al. 1987).

Aufgrund vieler technischer-, Untersucher- und Patienten-Variabilitäten, die in die Echokardiographie involviert sind, kann die Streuung der linksventrikulären Massenbestimmung den klinischen Nutzen schmälern. So wurde zum Beispiel die Spannweite der LVM-Bestimmung am gleichen Patienten in verschiedenen Untersuchungen mit mehr als 40 g beschrieben (Gottdiener, 1993).

Als weitere Methode zur visuellen Darstellung des Herzens hat sich seit den achtziger Jahren die Magnetische Resonanztomographie etabliert.

Im Vergleich zur Echokardiographie stellt sie die genauere und zuverlässigere Methode zur Bestimmung der LVM dar. Ein wesentlicher Vorteil im Vergleich zur Echokardiographie ist die Untersucherunabhängigkeit, die als eine wichtige Fehlerquelle beim Echo auftritt, daher sind die mit Hilfe der MRT durchgeführten Untersuchungen wesentlich objektiver. Im Gegensatz zur Echokardiographie, die nur einen kleinen Anteil des Myokards darstellen kann und die linksventrikuläre Masse somit nur ungenau eingeschätzt wird, ist die MRT eine tomographische Technik, welche die Berechnung des gesamten myokardialen Volumens durch Addition der Einzelbilder erlaubt.

Die Morphologie des Myokards ist mit Hilfe der MRT in sehr guter Auflösung und Qualität darstellbar und gibt damit komplexe diagnostische Informationen über das Herz. Besonders die differenzierte Betrachtung von Weichteilstrukturen, die durch den hohen Weichteilkontrast des MRT bedingt ist, sind als Grund dafür anzuführen. Mit Hilfe der MRT ist es

möglich, die infolge einer Hypertonie entstandene kompensatorische Vermehrung der Myokardmasse zu erfassen.

Durch die direkte Abbildung und die Triggerung der Herzphasen, sowie die durch die Schichtbildserie gegebene vollständige Erfassung des Myokards, ist eine gute Basis für die quantitative Bestimmung der Myokarddicke und der Myokardmasse gegeben (Florentine et al. 1986 ; Keller et al. 1986; Just et al. 1987; Katz et al. 1988).

MRT-Schätzungen der LVM haben sich als eng korreliert zu dem tatsächlichen durch Autopsie bestimmten Gewicht, sowohl am Tier, als auch am Menschen gezeigt (Florentine et al. 1986 b; Aurigemma et al. 1991; Caputo et al. 1987; Katz et al. 1988).

Als Nachteile der MRT sind in erster Linie der hohe Zeitaufwand und die hohen Kosten anzuführen, welche die Anwendung im klinischen Alltag etwas schmälern. Ferner sind noch Kontraindikationen, wie ferromagnetische Implantate, Herzschrittmacher oder auch Klaustrophobie zu nennen.

1.6. Fragestellung

Die zum Zeitpunkt des Studienbeginns vorliegenden Daten zeigten, daß ACE-Hemmer einen integralen Bestandteil der standardisierten, medikamentösen Therapie der arteriellen Hypertonie darstellten. Der entscheidende Vorteil dieser Medikamentengruppe gegenüber anderen Stoffgruppen der Antihypertensiva ist, daß sich eine vor Therapiebeginn bestehende, prognostisch häufig limitierende, linksventrikuläre Hypertrophie bereits nach kurzer Behandlungsdauer verringert (insbesondere nachgewiesen für Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril) (Eichstädt et al. 1987, 1991, 1996; Asmar et al. 1988; Garavaglia et al. 1988; Grandi et al. 1989).

Vergleichende Studien einzelner ACE-Hemmer bezüglich ihres Effektes auf die LVH und ihrer therapeutischen Wirksamkeit, insbesondere im Zusammenhang mit Rhythmusstörungen, fehlten zu Studienbeginn. Deshalb sollten in der vorliegenden Studie die ACE-Hemmer Ramipril und Captopril nach zweimonatiger und viermonatiger Therapie vergleichend und prospektiv im Rahmen einer randomisierten Doppelblindstudie auf die folgenden, zentralen Fragestellungen untersucht werden:

1. Kann eine bestehende arterielle Hypertonie gleich wirksam behandelt werden ?
2. Kann eine vor Therapiebeginn bestehende linksventrikuläre Hypertrophie (Wanddicke >15 mm) durch beide ACE-Hemmer verringert werden ?
3. Zeigen die ACE-Hemmer Unterschiede bezüglich Quantität der abnehmenden linksventrikulären Hypertrophie ?
4. Können vor Therapiebeginn bestehende ventrikuläre Herzrhythmusstörungen quantitativ oder qualitativ beeinflusst werden ?