

4. Diskussion

Das Ziel dieser Dissertationsarbeit war es, die Effektivität der Wirkung von Ramipril und Captopril auf die hypertoniebedingte linksventrikuläre Hypertrophie, sowie begleitende Rhythmusstörungen, vergleichend zu untersuchen.

Es sollten 40 Patienten in diese Dissertationsarbeit eingeschlossen werden. 41 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, von denen 40 randomisiert wurden. 35 Patienten durchliefen die Studie vollständig. Somit war die Fallzahl der Studie ausreichend groß, um valide, reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.

Um die blutdrucksenkende Wirkung der ACE-Hemmer Ramipril und Captopril möglichst genau erfassen zu können, wurde neben der manuellen Blutdruckmessung die kontinuierliche 24-Stunden-Blutdruckmessung angewandt.

Die in dieser Dissertationsarbeit verwandten 24-Stunden-Blutdruckgeräte arbeiteten nach einem oszillometrischen Prinzip. Mögliche Störfaktoren stellen bei dieser Meßweise z.B. Muskelzuckungen oder ein Verrutschen der Manschette dar. Um eine mögliche Fehlmessung zu vermeiden, wurden die Patienten ausdrücklich darauf hingewiesen, die Manschettenlage bei Verrutschen zu korrigieren, sowie starke Bewegungen des Manschettenarmes während der Messung zu vermeiden. Ansonsten sollten sich die Patienten jedoch in keiner Weise von der Messung beeinflussen lassen, um eine möglichst objektives Blutdruckprofil zu erzielen.

Da die Blutdruckwerte in 20-Minuten-Intervallen ermittelt wurden, konnten hyper- oder hypotensive Entgleisungen, die zwischen den Meßzeitpunkten vielleicht auftraten, nicht erfaßt werden. Dies wäre durch eine blutige kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung zu vermeiden, dies ist jedoch ambulant nicht realisierbar.

Die Messungen in dieser Dissertationsarbeit ergaben nach dreimonatiger Therapiephase gesunkene Blutdruckwerte sowohl in der Captopril-Therapiegruppe als auch in der Ramipril-Therapiegruppe. Diese Abnahme war bei manueller und 24h-Blutdruckmessung zu beobachten. Ein signifikanter Wirkungsunterschied zwischen Captopril und Ramipril zeigte sich weder bei der manuellen, noch bei der 24h-Blutdruckmessung.

Die anerkannt hohe Wirksamkeit der ACE-Hemmer läßt sich in zahlreichen Studien nachvollziehen. Eichstädt et al. konnten in einer dreimonatigen Studie an 32 hypertensiven Patienten eine Abnahme der manuell gemessenen Blutdruckwerte unter Ramipriltherapie um 15 % beobachten (Eichstädt et al. 1987), dieses Ergebnis entspricht in etwa der in dieser Dissertationsarbeit ermittelten Abnahme von 13,4 %. In der Captopril Prevention Project Studie

konnte unter anderem auch die effektive Blutdrucksenkende Wirkung des Captoprils anhand eines großen Patientenkollektivs über einen mehrjährigen Beobachtungszeitraum nachgewiesen werden (Brown et al. 1999).

Um die Wirkung der ACE-Hemmer Ramipril und Captopril auf die linksventrikuläre Hypertrophie regression vergleichend untersuchen zu können, standen uns verschiedene Methoden zur Auswahl.

Zu den älteren Verfahren zählen die röntgenologischen und die elektrokardiographischen Methoden. Sie sind auch heute noch unverzichtbarer Bestandteil in der kardialen und pulmonalen Routinediagnostik. Zur Beantwortung spezieller kardial-morphologischer Fragestellungen, wie die nach einer Hypertrophie, eignen sich diese Verfahren jedoch nicht. Für diese Studie zogen wir die Echokardiographie und die Magnetresonanztomographie in Betracht

Im klinischen Alltag hat die Echokardiographie den höchsten Stellenwert. Sie zählt heute zur verbreitetsten Methode in der kardiologischen Diagnostik. Sie bietet aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität sehr gute Möglichkeiten zur Untersuchung der Geometrie und Morphologie des linken Ventrikels. Veränderungen der linksventrikulären Strukturen können im Echokardiogramm früher als im EKG oder in der Röntgen-Thoraxaufnahme erkannt werden (Eichstädt 1977). Das Spektrum der echokardiographischen Möglichkeiten hat sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt und reicht heute von der Darstellung der Ventrikelmorphologie über Vermessungstechniken und Volumenbestimmungen bis hin zu Flußmessungen und 3-D-Verarbeitung.

Die meisten vorliegenden Studien zur linksventrikulären Hypertrophie regression wurden mit der Echokardiographie als Messmethode durchgeführt. Als Maß für die Hypertrophie wird in diesen Studien die linksventrikuläre Masse bestimmt. Diese ergibt sich aus Bestimmungen der Wanddicken und andere Dimensionen. Die gebräuchlichsten Berechnungen sind die nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE) und die nach der Penn-Convention. Im Vergleich zeigen beide eine gute Korrelation mit der anatomisch bestimmten linksventrikulären Masse. Problematisch ist jedoch, daß die zur Errechnung der LVM ermittelten Meßwerte potenziert werden, wodurch schon kleine Meßfehler zu großen Fehlbestimmungen der LVM führen können.

Zunehmenden Einfluß in der erweiterten Basisdiagnostik des Herzens hat die Magnetresonanztomographie, als nichtinvasive Untersuchungsmethode.

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie ist es möglich, die Herzmorphologie hochaufgelöst darzustellen. Aufgrund der geringen bis fehlenden Signalintensität des Blutes wird eine

sehr gute Kontrastierung der Herzkammern erreicht. Durch die obligate EKG-Triggerung ist die Berechnung von Bildern in jeder Phase des Herzzyklus möglich. Hierdurch lassen sich alle funktionellen Parameter des Herzens berechnen. Die Magnetresonanztomographie erlaubt multiplanare Darstellungen von Herzkammern, Vorhöfen, Septum, Myokard, Perikard und großen Gefäßen. Ferner ist eine exakte Reproduzierbarkeit gewährleistet.

Aufgrund dieser Vorteile wurde der Regressionsverlauf in dieser Studie mit der MRT untersucht. Für das erste Patientenscreening verwendeten wir die Echokardiographie.

Die Bestimmung der LVH mit der MRT erfolgte in unserer Untersuchung schichtselektiv endsystolisch. Diese direkte Messung der Wandstärke ist aufgrund der hohen Auflösung sehr genau und weist eine untersucherunabhängigere Reproduzierbarkeit als das Echokardiogramm auf.

In Regressionsstudien überwiegt die Berechnung der linksventrikulären Masse (LVM) als Zielgröße zur Beurteilung einer LVH-Regression. Dabei werden stets die enddiastolischen Hinterwand- und Septumdurchmesser zur Berechnung verwendet.

Bei Messung in der Endsystole ist uns die Abhängigkeit des Kontraktionsstatus von der jeweiligen Katecholaminkonzentration, von aktuellem Blutdruck und peripherem Widerstand bewußt, wir haben aber aus abbildungstechnischen Gründen bewußt diese Herzphase gewählt, da in dieser Phase das Endokard besonders gut abgegrenzt werden kann. Desweiteren wurde nicht die LVM, sondern der Mittelwert der linksventrikulären Wanddicke zur Beurteilung der Regression herangezogen.

In dieser Dissertationsarbeit zeigte sich am Ende der dreimonatigen Therapiephase von Hypertonikern mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie eine signifikante Abnahme der linksventrikulären Wanddicke in beiden Therapiegruppen. Ausgehend von einer etwas niedrigeren mittleren linksventrikulären Wanddicke in der Ramipril-Therapiegruppe (18,75 mm) im Vergleich zur Captopril-Therapiegruppe (19,44 mm) war die beobachtete Regression der mittleren linksventrikulären Wanddicke mit 9,2 % in der Ramipril-Therapiegruppe geringer als in der Captopril-Therapiegruppe mit 10,4 %. Im Wilcoxon Rangsummentest ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Regressionsausmaß der beiden ACE-Hemmer ($p=0.867$). Es ist somit zusammenzufassen, daß sowohl Ramipril als auch Captopril eine gleich große Wirkung auf die Regression der linksventrikulären Hypertrophie haben. Daher liegt die Schlußfolgerung nahe, daß die Wirkung der beiden ACE-Hemmer auf einen Gruppeneffekt zurückzuführen ist und nicht auf einen wirkstoffspezifischen Mechanismus.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Raasch et al., die im Tiermodell von spontan hypertensiven Ratten die Wirkung der ACE-Hemmer Fosinopril, Enalapril, Captopril und

Ramipril bezüglich Ihrer Wirkung auf die linksventrikuläre Masse untersuchten (Raasch et al. 2002). Die genannten ACE-Hemmer wurden jeweils hoch- und niedrigdosiert verabreicht. Nach Ablauf des Versuchs zeigte sich bei allen Versuchstieren, die hochdosiert ACE-Hemmer erhalten hatten, eine annähernd gleichermaßen ausgeprägte Regression der linksventrikulären Masse. In der niedrigdosierten Gruppe zeigte sich keine signifikante Abnahme der LVM (0,05 mg / kg / Tag Ramipril; $2 \times 0,25$ mg / kg / Tag Captopril). Aufgrund der nicht auf den Menschen übertragbaren Dosis-Wirkungsbeziehung des Tieres sind diese Angaben jedoch nur eingeschränkt zu verwenden.

Verschiedene klinische Studien beschäftigten sich ebenfalls mit dem Einfluß von ACE-Hemmern auf die linksventrikuläre Hypertrophie. Es wurden verschiedene ACE-Hemmer auf ihre Wirkung bezüglich der LVH untersucht. Eine weitere vergleichende klinische Studie von Ramipril und Captopril oder anderen ACE-Hemmern gab es bislang nicht.

Die meisten Studien verwendeten zur Beurteilung der LVH die Elektrokardiographie oder die Echokardiographie. Im folgenden wird auf einige Studien eingegangen.

Eichstädt et al. untersuchten in zwei klinischen Studien die Wirkung von ACE-Hemmern auf die linksventrikuläre Hypertrophie mit Hilfe der Magnetresonanztomographie. Anhand eines Patientenkollektivs von 22 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie und einer im MRT nachgewiesenen Linksherzhypertrophie konnte eine positive Regressionwirkung für den ACE-Hemmer Lisinopril nachgewiesen werden (Eichstädt et al. 1991). Nach dreimonatiger Therapie konnte im Mittel eine Abnahme der linksventrikulären Hinterwanddicke von 20,38 mm auf 17,57 mm beobachtet werden (-13,7 %). Das Regressionsausmaß korreliert gut mit denen in dieser Dissertationsarbeit gemessenen.

In einer weiteren Studie untersuchten Eichstädt et al. die Wirkung von Ramipril auf die linksventrikuläre Hypertrophie (Eichstädt et al. 1987). Es wurden 32 hypertensive Patienten wiederum über eine dreimonatige Therapiephase untersucht. In den magnetresonanztomographischen Untersuchungen zeigte sich eine Abnahme der linksventrikulären Hinterwanddicke von im Mittel 19,57 mm auf 15,20 mm (-22,3 %). Das Regressionsausmaß war somit ungefähr doppelt so hoch wie das in dieser Dissertationsarbeit bestimmte. Ein Grund hierfür ist möglicherweise in der höheren Ramiprildosierung in der damaligen Studie zu sehen. Sie war mit 5 mg deutlich höher als die in dieser Dissertationsarbeit verwendete. Dies kann als Hinweis für eine dosisbezogene Wirkungsverstärkung interpretiert werden.

Ergebnisse einer Studie von Lievre' et al. deuten auch in diese Richtung. In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde die LVH-Regression an 115 hypertensiven Patienten, die für 6 Monate mit Ramipril low-dose (1,25 mg), regular-dose (5 mg) oder Placebo behandelt

wurden, untersucht. In beiden Ramiprilgruppen zeigte sich nach Therapieende eine LVM-Abnahme in der Echokardiographie, die sich signifikant von der Placebogruppe unterschied. Die Abnahme der LVM war in der mit 5 mg behandelten Therapiegruppe höher als in der mit 1,25 mg Ramipril behandelten Gruppe. Der Regressionseffekt war unabhängig vom Blutdruck (Lievre et al. 1995).

Die Unabhängigkeit des Regressionseffekts vom Blutdruck wurde auch in anderen Studien an Ramipril und anderen ACE-Hemmern nachgewiesen.

Nielsen et al. führten eine Doppelblindstudie an 38 normotensiven, nicht insulinpflichtigen Diabetespatienten durch, die eine echokardiographisch gesicherte LVH aufwiesen. Ein Patientenkollektiv erhielt Ramipril, das andere ein Placebo. Nach 6 Monaten Therapie zeigte sich in der Ramiprilgruppe eine signifikante Abnahme der LVM im Vergleich zur Placebogruppe, dieser Effekt war unabhängig vom Blutdruck (Nielsen et al. 1998).

Foster et al. untersuchten in einer Studie an 29 Patienten, die nach einem transmuralen Myokardinfarkt mit Ramipril behandelt wurden, die Entwicklung der linksventrikulären Masse mit der Magnetresonanztomographie. Nach dreimonatiger Therapie zeigte sich eine signifikante Abnahme der LVM, sowie eine signifikant verringerte linksventrikuläre Wanddicke. Von den untersuchten Patienten litten nur 4 % an einer Hypertonie, es zeigte sich nach Abschluß der Studie keine signifikante Abnahme des Blutdruckes (Foster et al. 1998).

Mathew et al. untersuchten in der viereinhalb Jahre dauernden Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE) den Langzeiteffekt von Ramipril auf Patienten mit und ohne elektrokardiographische Zeichen einer LVH im Vergleich zu einer gleichstarken Kontroll-Placebogruppe (Mathew et al. 2001). Die Patienten der Ramiprilgruppe mit LVH zeigten nach Ablauf der Studie einen signifikant höheren Rückgang der EKG-LVH als die der Placebogruppe. Weiterhin entwickelten von den Patienten ohne EKG-LVH zu Beginn der Studie signifikant weniger Patienten der Ramiprilgruppe eine LVH als Patienten der Placebogruppe. Der Ramiprileffekt war auch in dieser Studie unabhängig vom Blutdruck. Es zeigte sich weiterhin, daß Patienten mit Regression bzw. mit Prävention einer LVH ein erniedrigtes Myokardinfarkt-, Schlaganfall- und Kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu Patienten mit LVH-Entwicklung oder Persistenz haben.

Diese Studie zeigt, daß eine Langzeittherapie mit Ramipril eine bestehende LVH zur Regression bringen kann, zur Prävention einer LVH-Entwicklung dient und die Mortalität senkt. Einschränkend ist die Verwendung der EKG-Kriterien zur Bestimmung der LVH in dieser Studie zu werten. Ferner wurden die EKG-Bestimmungen auch nur zweimalig, bei Therapiebeginn und bei Therapieende, durchgeführt. Aufgrund der hohen Fallzahl (ca. 8000

einbezogene Patienten) und des langen Untersuchungszeitraums ist diese Studie dennoch sehr aufschlußreich.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Studien kamen Verdecchia et al. in einer klinischen Regressionsstudie an 743 Patienten zu dem Ergebnis, daß das Ausmaß der LVM-Regression mit der Abnahme des Blutdruckes korreliert (Verdecchia et al. 2004). Die Tatsache, daß nur ein kleiner Anteil der Patienten ausschließlich mit ACE-Hemmern behandelt wurde (18 %) schränkt die Aussagekraft bezüglich der ACE-Hemmer jedoch ein.

Positive Wirkung auf die linksventrikuläre Hypertrophie regression konnten in klinischen Studien für die ACE-Hemmer Fosinopril, Spirapril, Lisinopril, Perindopril und Enalapril nachgewiesen werden. In den letzten Jahren sind verstärkt AT1-Rezeptor-Antagonisten untersucht worden, auch für diese Gruppe konnte anhand des Lorasatans ein Regressionseffekt nachgewiesen werden (Manolis et al. 1998, Hoffmann et al. 2001, Mc Veigh 2001, Pitt et al. 2003).

Schlußfolgernd läßt sich aus der vorliegenden und den zitierten Studien schließen, daß:

- ACE-Hemmer eine Linksherzhypertrophie regression bewirken können
- ACE-Hemmer eine Linksherzhypertrophie entwicklung verhindern, bzw. verzögern können
- Die ACE-Hemmerwirkung auf die LVH wahrscheinlich unabhängig von dem Ausmaß der Blutdrucksenkung ist
- ACE-Hemmer die Mortalität von LVH-Patienten senken können
- ACE-Hemmer auch in niedrigen Dosierungen eine Linksherzhypertrophie regression herbeiführen können

Eine Vielzahl von Studien untersuchte den Einfluß verschiedener Antihypertensiva auf die linksventrikuläre Hypertrophie regression. Alle Hauptklassen der Antihypertensiva (Calciumkanalblocker, Diuretika, Betablocker und ACE-Hemmer, bzw. AT1-Rezeptor-Antagonisten) sind in der Lage eine Hypertrophie regression zu induzieren, sie unterscheiden sich jedoch stark hinsichtlich des Ausmaßes der Regression.

ACE-Hemmer scheinen im Vergleich den größten Regressionseffekt zu haben. Dies konnte sowohl in klinischen Studien als auch in Tierversuchen demonstriert werden.

Eine erste große Metaanalyse von Liebson untersuchte 66 Studien zu antihypertonen Therapien (darunter 43 Studien mit Monotherapien), die mit Hilfe der Echokardiographie die LVM ermittelten (Liebson, 1990). Es wurden insgesamt 1009 Probanden eingeschlossen. In fast allen Studien, die Calciumkanalblocker oder ACE-Hemmer untersuchten, zeigte sich ein Rückgang der LVM, Beta-Blocker hingegen verminderten die LVM in nur etwa 50 % der Studien, bei Diuretika waren es weit weniger als 50 %.

Dahlöf et al. analysierten die Daten aus 109 Studien (mit 2300 Patienten), die eine echokardiographisch nachweisbare LVM-Regression nach antihypertensiver Therapie zeigten (Dahlöf et al. 1992). Sie schlossen aus den gewonnenen Daten, daß ACE-Hemmer, Calciumkanalblocker und Beta-Blocker die Regression der LVM über eine Reduktion der Wanddicke hervorrufen, Diuretika hingegen über ein vermindertes linksventrikuläres Volumen. Es zeigte sich ferner, daß ACE-Hemmer am wirksamsten eine Reduktion der LVM herbeiführen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Cruickshank et al. in einer Metaanalyse von 104 veröffentlichten Studien, in denen die Wirkung von ACE-Hemmern, Beta- und Alpha-Blockern, Calciumkanalblocker, sowie Diuretika untersucht wurden (Cruickshank et al. 1992). Hier zeigte sich wiederum, daß ACE-Hemmer die höchstgradigste LVM-Reduktion hervorrufen, gefolgt von Beta- oder Alpha-Blockern, sowie Calciumkanalblockern. Diuretika zeigten nur in wenigen Studien einen signifikanten Effekt auf die LVM-Regression.

Die genannten Metaanalysen sind aufgrund der Art der einbezogenen Studien in ihrer Aussagekraft reduziert. Zum einen hatten viele der einbezogenen Studien kleine Fallzahlen (durchschnittlich 10 bis 15 Patienten), zum anderen handelte es sich bei vielen Studien um nicht-randomisierte oder nicht-vergleichende Studien, die meist nur eine kurze Laufzeit von wenigen Wochen hatten.

Unter Berücksichtigung dieser Schwachstellen führten Schmieder et al. eine Metaanalyse von 50 randomisierten doppelblind-, Parallelgruppen- und kontrollierte klinischen Studien durch (Schmieder et al. 1998). Zusammenfassend kamen sie zu dem Ergebnis, daß die Abnahme des systolischen Blutdrucks, die Dauer der antihypertensiven Therapie und die Art des Antihypertensivums die bestimmenden Faktoren für die LVM-Regression sind. ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker waren die wirkungsvollsten Medikamentengruppe, gefolgt von Beta-Blockern und Diuretika.

Levy et al. untersuchten die prognostische Auswirkung einer LVH-Regression auf die Morbidität und Mortalität in der Framinghamstudie (Levy et al. 1994). Anhand einer elektrokardiographisch erfaßten LVH-Regression konnte eine Abnahme des Risikos für den plötzlichen Herztod, des akuten Myokardinfarktes und der globalen Herzinsuffizienz beobachtet werden. Das klinische Outcome, das anhand der Prozentzahl der Patienten berechnet wurde, die in einem 10jährigen Zeitraum ein kardiovaskuläres Ereignis boten, war in der Patientengruppe mit LVH-Regression drastisch erniedrigt im Vergleich zu der Patientengruppe, in der die LVH persistierte (3 % vs. 25 %, $p < 0.01$). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Simone et al. in der MAVI-Studie (Simone et al. 2002). Ihre Daten zeigten, daß das kardiovaskuläre Risiko mit zunehmender linksventrikulären Masse schrittweise anstieg.

Mathew et al. konnten in der bereits erwähnten HOPE-Studie zeigen, daß mit Ramipril behandelte Patienten ein signifikant selteneres Auftreten von Myokardinfarkten, cerebralen Insulten und kardiovaskulären Todesfällen im Vergleich zu Patienten der Placebogruppe hatten (Mathew et al. 2001).

Wie oben bereits erwähnt, scheint die LVH-Regression nicht allein eine Folge der Einstellung der arteriellen Hypertonie zu sein, verschiedene Studien zeigen ein von der Blutdrucksenkung unabhängiges Ausmaß der Hypertrophieregression. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß sich das Ausmaß der zu Studienbeginn bestehenden LVH in den verschiedenen Studien unterscheidet. Bei stark ausgeprägter LVH scheint die Regressionstendenz stärker zu sein als bei weniger ausgeprägter.

Die Tatsache, daß die Ausprägung der Regression bei Patienten die mit ACE-Hemmern behandelt wurden größer ist, als bei solchen, die mit anderen Antihypertensiva therapiert wurden, bei ähnlichem antihypertensivem Effekt, zeigt, daß andere Mechanismen eine Rolle spielen müssen. Schulte et al. konnten anhand von Hypertonikern, die zur Blutdruckkontrolle neben einem ACE-Hemmer noch zusätzlich ein Diuretikum benötigten, zeigen, daß keine größere LVH-Regression als unter Monotherapie zu erreichen war (Schulte et al. 1992).

Ein weiteres Ziel dieser Dissertationsarbeit war es, die Wirkung von Ramipril und Captopril auf ventrikuläre Arrhythmien im Verlauf der linksventrikulären Hypertrophieregression vergleichend zu untersuchen.

Zur Erfassung von ventrikulären Arrhythmien haben wir Langzeit-EKG-Registrierungen verwendet, da sie aufgrund des 24-stündigen Zeitfensters eine befriedigende Erfassung von Rhythmusstörungen erlauben.

Problematisch ist jedoch die große Variabilität und Zufälligkeit, mit der ventrikuläre Extrasystolen auftreten können. Sie unterliegen erheblichen Schwankungen von Tag zu Tag (Andresen et al. 1980). Hieraus folgt, daß in einer Langzeit-EKG-Aufzeichnung nicht alle Rhythmusstörungen erfaßt werden. Andererseits kann man im Langzeit-EKG die Bedeutung von Rhythmusstörungen auch erheblich überschätzen, wenn in einem Messintervall zufällig Rhythmusstörungen registriert werden, die niemals vorher auftraten und auch nie mehr später auftreten.

Somit ist auch bei einer 24-Stunden-Langzeit-EKG-Registrierung mit einem Informationsdefizit hinsichtlich der Ektopiefrequenz und dem maximalen Schweregrad komplexer ventrikulärer tachykarder Herzrhythmusstörungen zu rechnen (Kennedy et al. 1978).

Der 24stündige Beobachtungszeitraum stellt im Wissen um diese Problematik einen allgemein akzeptierten Kompromiß zwischen der praktischen Durchführbarkeit und dem Informationsdefizit dar.

Ventrikuläre Arrhythmien kommen nicht nur als pathologisches Korrelat im Rahmen von manifesten Herzerkrankungen vor, sondern sind auch beim gesunden zu finden (Schuster, 1990). Einfache ventrikuläre Extrasystolen stellen einen langzeitelektrokardiographisch häufig zu erhebenden Befund dar. Polymorphe VES können in einer Häufigkeit bis zu 38 % bei Herzgesunden gefunden werden, während die repetitiven Formen, d.h. Couplets sowie ventrikuläre Tachykardien, bei Herzgesunden seltener vorkommen. Die Inzidenz ventrikulärer Ektopien nimmt besonders im steigenden Alter der Patienten zu. So sind mehr als 100 ventrikuläre Ektopien innerhalb von 24 Stunden bei Herzgesunden unter 50 Jahren eher selten (maximal 7 % der Fälle); in höheren Altersklassen sind sie dagegen in bis zu 19 % der Fälle zu registrieren (Leitner et al. 1983).

Patienten mit ventrikulären Extrasystolen ohne erkennbare Grunderkrankung haben in der Regel keine verkürzte Lebenserwartung (Rodstein et al. 1971). Beim Vorliegen einer kardiovaskulären Grunderkrankung ist die Sterblichkeit von Patienten mit VES im Vergleich zum Normalkollektiv dagegen erheblich höher (Ruberman et al. 1977). Bei Patienten mit einer KHK oder hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie ist der Nachweis von komplexen ventrikulären Arrhythmien sogar entscheidend für die Prognose dieser Erkrankung (Maron et al. 1981).

Levy konnte in der Framingham-Studie erstmals eine Assoziation zwischen den echokardiographischen Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität zeigen (Levy et al. 1990). Bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie kommen ventrikuläre Rhythmusstörungen 40 bis 50 mal häufiger vor als bei Patienten ohne eine LVH. Mit der steigenden linksventrikulären Masse und der zunehmenden Zahl von ventrikulären Extrasystolen ist weiterhin eine Erhöhung der Schweregrade der Rhythmusstörungen nach der Lown-Klassifikation verbunden (Messerli et al. 1984; Levy et al. 1987; Rials et al. 1995).

Ventrikuläre Extrasystolen sind bei Patienten mit einer LVH prognosebestimmend. So ist das Risiko für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie ohne

Zeichen einer koronaren Herzkrankheit um den Faktor 2 erhöht, wenn ventrikuläre Extrasystolen nachgewiesen werden können (Le Heuzey et al. 1988).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß ventrikuläre Extrasystolen bei Herzgesunden keiner Behandlung bedürfen. Bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen sind ventrikuläre Extrasystolen dagegen prognosebestimmend und deshalb behandlungsbedürftig

Viele Studien haben belegt, daß die pathologische Zunahme des linksventrikulären Myokards recht exakt mit der Zunahme ventrikulärer Arrhythmien parallel geht. Der genau gegenläufige Zusammenhang wurde jedoch noch nicht ausreichend hergestellt, nämlich ob eine therapeutische Rückbildung vermehrten Myokards auch mit der Rückbildung ventrikulärer Arrhythmien einhergeht.

Im Verlauf dieser Studie zeigte sich ein Rückgang der Häufigkeit des Auftretens ventrikulärer Extrasystolen. Die Anzahl der Patienten mit ventrikulären Extrasystolen verringerte sich im Vergleich zum Therapiebeginn, in der Ramipril-Therapiegruppe von 15 (78,9 %) auf 13 (68,4 %). In der Captopril-Therapiegruppe sank die Anzahl der Patienten mit ventrikulären Extrasystolen von 13 (81,3 %) auf 12 (80 %). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen ($p=0,697$).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Novo et al. zeitlich nach unseren eigenen Untersuchungen, sie untersuchten den Einfluß von Enalapril, Atenolol, Verapamil und Hydrochlorthiazid auf Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen bei hypertoniebedingter echokardiographisch gesicherter LVH (Novo et al. 2001). Nach sechsmonatiger Therapie zeigte sich ein signifikanter Rückgang der LVM und der ventrikulären Rhythmusstörungen in der Enalapril, der Atenolol und der Verapamilgruppe. In der Hydrochlorthiazidgruppe konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden. Diese unabhängig von unserer Studie gewonnenen Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß eine Reduktion der Rhythmusstörungen nicht durch eine medikamentenspezifische Wirkung auf das Myokard, sondern über eine allgemeine Senkung des Blutdruckes und der LVM bewirkt wird.

Malerba et al. untersuchten in einer klinischen Studie den Einfluß von ACE-Hemmern und Calcium-Antagonisten auf ihre antiarrhythmische Wirkung an 22 Patienten mit echokardiographisch gesicherter LVH (Malerba et al. 1991). Innerhalb von 6 Monaten zeigte sich ein Rückgang der VES um 82 %, der ventrikulären Couplets um 99 % und der ventrikulären Salven um 95 %, auch die LVH war rückläufig. Nach Absetzen der Therapie nach 6 Monaten kam es unmittelbar nach dem Blutdruckanstieg wiederum zu einer Zunahme der ventrikulären Extrasystolen. Diese Beobachtung gibt Anlaß zu der Vermutung, daß die VES-Reduktion in erster Linie durch eine Veränderung der hämodynamischen Verhältnisse und nur in

geringerem Ausmaß von der Reduktion der linksventrikulären Masse beeinflusst wird, einschränkend muß jedoch die geringe Probandenzahl in dieser Studie berücksichtigt werden.. Gatzoulis et al. konnten in einer Studie an Patienten mit essentieller Hypertonie und geringgradiger linksventrikulärer Hypertrophie (LVMI 156 ± 24 g/m²) kein erhöhtes arrhythmogenes Risiko feststellen (Gatzoulis et al. 2000). Dies kann als Hinweis dafür gesehen werden, daß das Ausmaß der LVH der determinierende Faktor für die Entwicklung von Rhythmusstörungen ist.

Die LVH und die arterielle Hypertonie ohne LVH sind zumeist mit subendokardialen Ischämien assoziiert. Von verschiedenen Autoren wurden mikrovaskuläre Anginen bei hypertensiven Patienten auch ohne Vorliegen einer LVH beschrieben (Harrison et al. 1991; Lucarini et al. 1992; Houghton et al. 1992). Im Verlauf einer hypertensiven kardialen Hypertrophie wachsen die Arterien im Verhältnis zum Myokard zu langsam, so daß es zu einer relativen Minderperfusion kommt (Harrison et al. 1991). Diese Faktoren haben eine verminderte koronare Reserve und somit eine chronische Ischämie zur Folge, was einen bekannten Stimulus für Arrhythmien darstellt.

Desweiteren wird die kardiale Fibrose als Risikofaktor diskutiert. Aufgrund der fibrösen Durchsetzung des Myokards kommt es nur zu einer inhomogenen Ausbreitung des elektrischen Impulses und somit zu Reentrymechanismen und ventrikulären Arrhythmien.

Auch der hypertrophierte kardiale Myozyt wurde als elektrophysiologisch different vom normalen Myozyt beschrieben (Toyoshima et al. 1982).

Auch eine labile Hypertonie mit stark schwankenden arteriellen Blutdrücken kann aufgrund der ständig wechselnden Druckbelastung des linken Ventrikels ein möglicher Auslöser für Arrhythmien sein (Sideris et al. 1989; James et al. 1990). Klinische und experimentelle Studien haben gezeigt, daß eine mechanische Dehnung des Myozyten zu einem Sinken der elektrischen Schwelle führt. So konnte James et al. am Tiermodell eine positive Korrelation zwischen zunehmender Erhöhung des Afterloads und dem Auftreten von ventrikulären Ektopien demonstrieren.

Ein weiterer Faktor scheint die Aktionspotentialdauer der Herzmuskelzelle zu sein, dies konnten Yokoshiki et al. am Rattenherzen zeigen. So war die Aktionspotentialdauer am hypertrophierten Herzen deutlich verlängert, im Rahmen der Regression der LVH zeigte sich eine Normalisierung der Aktionspotentialdauer (Yokoshiki et al. 1997).

Auch Rials et al. konnten anhand von isolierten hypertrophierten Kaninchenmyozyten eine verlängerte Aktionspotentialdauer demonstrieren, diese normalisierte sich nach medikamentöser Hypertrophieregression mit Captopril (Rials et al. 1998).

Von Bedeutung scheint auch eine übermäßige Aktivität des sympathischen Nervensystems zu sein. So konnte in verschiedenen Studien eine direkte arrhythmogene Wirkung demonstriert werden (Anderson et al. 1983; Amerena et al. 1995).

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, daß die Arrhythmogenität der linksventrikulären Hypertrophie multifaktoriell bedingt ist. Mit der Frage, inwieweit Arrhythmien bei LVH-Regression reversibel sind, beschäftigten sich einige experimentelle Studien.

Dalton et al. untersuchten anhand von spontan hypertensiven Ratten den Einfluß von Captopril auf die LVH und ventrikuläre Arrhythmien über einen 16 wöchigen Zeitraum (Dalton et al. 1997). Die Behandlung mit Captopril führte zu einer raschen Regression der Hypertrophie, die Anzahl ventrikulärer Arrhythmien konnte jedoch über diesen Zeitraum nur langsam gesenkt werden und war im Gegensatz zur Hypertrophieregression nicht signifikant. Die Autoren schließen hieraus, daß kein direkter Zusammenhang zwischen dem Grad der Hypertrophieregression und der Abnahme von Arrhythmien existiert.

Anhand von Reperfusionsarrhythmien an linksventrikulär hypertrophierten Rattenherzen demonstrierten Shimada et al. die Wirkung von Ramipril (Shimada et al. 2002). Im Vergleich zu den Kontrolltieren zeigten die mit Ramipril behandelten Ratten nach Reperfusion der Koronararterien signifikant weniger Kammerarrhythmien (92 % vs. 33 %, $p < 0,05$). Auf zellulärer Ebene zeigte sich bei den Kontrolltieren eine erhöhte Myozytenlänge, diejenige der Ramipriltiere entsprach der Norm. Weiterhin wurde auf molekularer Ebene die mRNA-Expression des Atrial Natriuretischen Faktors (ANF) untersucht. In der Kontrollgruppe waren die Konzentrationen erhöht, die der Ramiprilgruppe wies normale Konzentrationen auf. Eine Reduktion der LVM konnte nicht beobachtet werden.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden klinischen und experimentellen Studien, daß ventrikuläre Arrhythmien bei linksventrikulärer Hypertrophie durch Behandlung mit ACE-Hemmern, Beta-Blockern und Calcium-Antagonisten günstig beeinflusst werden.

Diese Ergebnisse sind konform zu denen in dieser Dissertationsarbeit erhobenen Daten. Auch die Tatsache, daß keine signifikanten Wirkungsunterschiede zwischen Ramipril und Captopril nachzuweisen waren, ist damit zu erklären, daß die Rückbildung von ventrikulären Arrhythmien nicht durch arzneimittelspezifische Wirkungen auf zellulärer Ebene, sondern durch allgemeine Blutdrucksenkung und Regression der LVH hervorgerufen zu werden scheint.