

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Bluthochdruck und Herzrhythmusstörungen - eine gefährliche Kombination

Strohmer B

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2009; 13

(2), 13-21

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Bluthochdruck und Herzrhythmusstörungen – eine gefährliche Kombination

B. Strohmmer

Kurzfassung: Herzrhythmusstörungen sind ein häufiges Problem bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Das Auftreten von Vorhofflimmern beeinträchtigt nicht nur die Lebensqualität der oft asymptomatischen Hypertoniepatienten, sondern ist auch mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert, sofern keine entsprechenden therapeutischen Maßnahmen getroffen werden. Die Bandbreite der ventrikulären Arrhythmien reicht von der isolierten Extrasystolie bis hin zu anhaltenden Tachyarrhythmien mit erhöhtem Risiko für den plötzlichen Herztod. Die linksventrikuläre Hypertrophie, eine diastolische Dysfunktion sowie eine abnorme Vorhofdilatation bzw. -funktion sind die zugrundeliegenden Faktoren für die Entwicklung der elektrischen Instabilität bei Hypertonikern. Eine moderne antihypertensive Therapie normalisiert nicht nur den Blut-

druck, sondern reduziert durch Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie auch das Risiko für Vorhofflimmern und den plötzlichen Herztod. Aktuelle Studien belegen insbesondere für die medikamentöse Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine besondere Effektivität. Eine antiarrhythmische Therapie ist aufgrund ihrer potenziellen Proarrhythmie nur bei entsprechender Indikation mit Vorsicht einzusetzen.

Abstract: Arterial Hypertension and Cardiac Arrhythmias. Cardiac arrhythmias are a common problem in patients with arterial hypertension. The occurrence of atrial fibrillation reduces not only the quality of life in these patients, but is also associated with increased morbidity and mortality if not treated properly. The spectrum of ventricular

arrhythmias may comprise isolated premature ventricular beats as well as sustained ventricular tachycardias placing the patients at risk for sudden cardiac death. Left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, and abnormal left atrial size and function are the underlying causes for electrical instability in patients with long-standing hypertension. Antihypertensive treatment lowers not only the blood pressure, but also reduces the risk for atrial fibrillation and sudden death by regression of left ventricular hypertrophy. Recent studies demonstrated that drugs, such as ACE inhibitors and ARBs, blocking the renin-angiotensin-aldosterone system are most effective in this regard. It is not recommended to prescribe antiarrhythmic treatment on a routine basis because of its potential proarrhythmic side effects. **J Hyperton 2009; 13 (2): 13–21.**

■ Einleitung

Herzrhythmusstörungen, die sich im Rahmen einer arteriellen Hypertonie manifestieren, bedürfen im klinischen Alltag besondere Beachtung. Als Nummer eins unter den Arrhythmien ist das Vorhofflimmern zu nennen, welches in der westlichen Welt bei vielen Patienten bereits im mittleren Lebensalter oft ohne fassbare kardiale Ursache, jedoch in Kombination mit einer arteriellen Hypertonie auftritt. Die Lebensqualität der üblicherweise beschwerdefreien Hypertoniepatienten wird durch das Auftreten von supraventrikulären, aber auch ventrikulären Arrhythmien beträchtlich eingeschränkt. Auch wenn viele Patienten über die Jahre ihrer Bluthochdruckerkrankung asymptomatisch bleiben, haben sie möglicherweise aufgrund einer linksventrikulären Hypertrophie ein deutlich erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod durch maligne ventrikuläre Tachyarrhythmien. Bei komplexen Fragestellungen ist heutzutage das Zusammenspiel von Blutdruck- und Rhythmuspezialisten für eine effiziente Abklärung und Behandlung gefragt. Der Artikel soll eine aktuelle Übersicht über die eingangs skizzierte Problematik geben und die Möglichkeiten in der Risikostratifizierung sowie therapeutische Optionen aufzeigen.

■ Hypertonie und Vorhofflimmern

Entsprechend der Framingham-Daten erhöht sich bei Vorliegen einer Hypertonie das Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln um das 1,5-Fache bei Männern und um das 1,4-Fache

bei Frauen [1]. Als Prädiktoren für Vorhofflimmern bei Hypertonie wurden folgende unabhängige Risikofaktoren ermittelt: das Alter, der systolische Blutdruck über 24 h, der linksatriale Diameter, die linksventrikuläre Masse sowie die gefilterte Dauer und Dispersion der P-Welle [2]. Unter den Ursachen für paroxysmales Vorhofflimmern nimmt in der westlichen Welt die arterielle Hypertonie Platz eins ein (16–34 %), gefolgt von der koronaren Herzkrankheit (6–24 %), der rheumatischen Herzerkrankung (3–14 %) und der Hyperthyreose (2 %). Vorhofflimmern unterliegt mit zunehmender Dauer einer Progression von der paroxysmalen über die persistente bis hin zur permanenten Form. In einer Studie über 5,3 Jahre zeigten 33 % der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine Progression zu permanentem Vorhofflimmern [3]. Die hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Vorhofflimmern wird unter anderem auch durch den hohen Anteil von Patienten in einer großangelegten Vorhofflimmer-Studie (AFFIRM-Trial) reflektiert, die einer antihypertensiven Behandlung bedurften (> 70 %) [4].

Durch Vorhofflimmern kann sich das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls um das 5-Fache erhöhen. Auch das Vorliegen von gehäuften supraventrikulären Extrasystolen – welche oft eine Vorläuferarrhythmie von Vorhofflimmern darstellen – wurde bei hypertensiven Männern mit einem erhöhten Schlaganfallsrisiko assoziiert [5]. Zudem wurde festgestellt, dass atriale Ektopien vor allem während systolischer Blutdruckspitzen vermehrt auftreten. Die Daten der Framingham-Studie ergaben für Patienten mit Vorhofflimmern ein 1,5–1,9-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko nach Korrektur für andere kardiovaskuläre Erkrankungen [1, 6]. Als echokardiographische Prädiktoren für Vorhofflimmern sind eine linksatriale Dilatation, eine diastolische Dysfunktion sowie eine erhöhte linksventrikuläre Wanddicke (bzw. linksventrikuläre Masse) bekannt [7]. In einer norditalienischen Studie wurden

Aus der Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Salzburger Landeskliniken, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Bernhard Strohmmer, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Salzburger Landeskliniken, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48; E-Mail: b.strohmmer@salzk.at

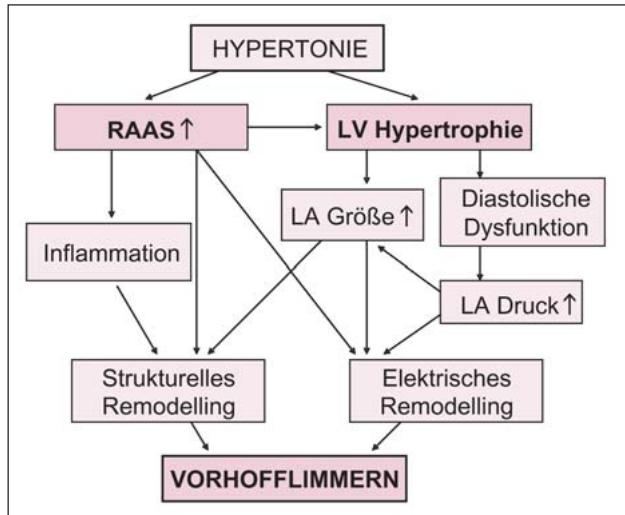


Abbildung 1: Potenzielle Pathomechanismen für die Entstehung von Vorhofflimmern bei arterieller Hypertonie. Mod. nach [25].
 RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; LV: linker Ventrikel; LA: linkes Atrium.

das Alter und die linksventrikuläre Masse als unabhängige Prädiktoren für neu aufgetretenes Vorhofflimmern ermittelt [3]. Einige, wenn auch nicht alle, Studien belegen, dass Non-Dippers im Vergleich zu Dippers neben den erwähnten ungünstigen echokardiographischen Charakteristika tagsüber in Summe signifikant mehr supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen aufweisen [8, 9].

Da das Auftreten von Vorhofflimmern bei Hypertonie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist, ist die Identifizierung von Risikopatienten vorrangig. Computer-gestützte Verfahren der elektrokardiographischen P-Wellen-analyse wurden eingesetzt, um das Auftreten von Vorhofflimmern vorherzusagen. Eine abnorme Dispersion der P-Welle wurde vor allem bei Hypertoniepatienten mit Vorhofflimmer-anamnese gefunden [10]. Die gefilterte Dauer der P-Welle ist insbesondere bei Hypertonikern mit diastolischer Dysfunktion verlängert. Weitere Studien sind erforderlich, um diese elektrokardiographische Methode im klinischen Alltag zu etablieren.

■ Hypertonie und ventrikuläre Arrhythmien

Die Assoziation zwischen Hypertonie, ventrikulären Arrhythmien und kardialer Mortalität ist durch frühere Daten gut belegt. In der Framingham-Studie erhöhte sich das Risiko für den plötzlichen Herztod durch das Vorliegen von ventrikulären Extrasystolen um den Faktor 2,9 bei Männern und 1,6 bei Frauen [11]. Die Ausbildung einer linksventrikulären Hypertrophie resultiert in einer Zunahme der linksventrikulären Masse und ist mit dem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien assoziiert [12, 13].

In den älteren Studien wurden hauptsächlich elektrokardiographische Hypertrophiezeichen für die Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie herangezogen [14, 15]. Diese treten allerdings nur in ca. 5–10 % der hypertensiven Population auf, sodass erst die Einführung der Echokardiographie eine verlässliche Charakterisierung der linksventrikulären Hypertrophie ermöglichte. In der Framingham-Studie war das Vor-

liegen sowohl einer elektro- als auch einer echokardiographischen Linksherzhypertrophie mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei asymptomatischen Individuen assoziiert [16–18]. Das Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie spielt offenkundig in der Arrhythmogenese eine ganz wesentliche Rolle [19–21]. Ein Non-Dipping-Verhalten mit erhöhten Blutdruckwerten über 24 Stunden wird als unabhängiger Prädiktor für die Häufigkeit und Komplexität von ventrikulären Arrhythmien gesehen [22].

■ Pathophysiologische Aspekte

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Für die Entstehung von Vorhofflimmern spielt die Aktivierung des RAAS eine große Rolle [23, 24] (Abb. 1). Angiotensin I induziert die Hypertrophie der atrialen Myozyten sowie die Fibrose [26]. Im linken Atrium kommt es bei Vorhofflimmern zur Up-Regulation des Angiotensin-I-, nicht aber des Angiotensin-II-Rezeptors. Für Angiotensin II ist bekannt, dass es die Proliferation der Fibroblasten induziert und damit zu einem strukturellen Remodelling führt [27]. Experimentelle Daten zeigten, dass sich die Fibrose durch Hemmung des Angiotensin-II-Pathways verlangsamen lässt. Elektrisches Remodelling durch rasches atriales Pacing kann durch Blockade des RAAS aber nur kurzfristig aufgehoben werden [28, 29]. Zudem führt Angiotensin II zu erhöhtem intrazellulärem Kalzium und hat auch proinflammatorische Effekte. Die Blockade des Angiotensin-II-Rezeptors reduziert eine Reihe von Inflamationsmarkern (CRP, TNF- α , IL-6) [30].

Hämodynamische Änderungen

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist charakterisiert durch eine Hypertrophie der Myozyten umgeben von Bindegewebe im Sinne einer Fibrose [31, 32]. Die dadurch bedingte diastolische Dysfunktion begünstigt das Auftreten von Vorhofflimmern [33, 34]. Der konsekutiv erhöhte linksatriale Füllungsdruck resultiert in einer zunehmenden linksatrialen Dilatation. Die chronische Distension („atrial stretch“) der Vorhöfe ändert die Elektrophysiologie mit Verkürzung sowie zunehmender Dispersion der Refraktärzeiten. Das elektrische Remodelling geht mit einer erhöhten atrialen Vulnerabilität einher [35, 36].

Linksventrikuläre Hypertrophie

Das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie ist der wichtigste Prädiktor für das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien oder des plötzlichen Herztodes (Abb. 2). Dabei scheint das Muster der linksventrikulären Hypertrophie eine gewisse Rolle zu spielen. Studien haben gezeigt, dass Patienten mit chronischer, septal betonter Hypertrophie häufiger zu ventrikulären Arrhythmien neigen, während das Vorliegen einer konzentrischen Hypertrophie mehr mit ischämischen Ereignissen aufgrund abnormer koronarer Autoregulation korreliert [38].

Elektrophysiologische Instabilität

Prolongation und Dispersion der ventrikulären Repolarisation sind mit linksventrikulärer Hypertrophie bei Hypertonie assoziiert und erhöhen das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien bis hin zur Torsade de pointes [39, 40]. Frühe Nachdepolarisationen und getriggerte Aktivität treten als klinisch oft unerkanntes Phänomen bei Myokard-Hypertrophie auf, die da-

durch die Dispersion der Repolarisation erhöhen und anhaltende Arrhythmien hervorrufen [41]. Des Weiteren wurde eine Prolongation des QT-Intervalls bei linksventrikulärer Hypertrophie – ähnlich wie bei medikamentöser Proarrhythmie – beobachtet [42]. Auf zellulärer Ebene kommt es durch strukturelles Remodelling an den so genannten „gap junctions“ zu gestörter Kommunikation von Zelle zu Zelle. Fluktuationen im arteriellen Blutdruck können auf sogenannte Stretch-aktivierte Kanäle wirken und so die elektrische Schwelle für die Entstehung von Arrhythmien herabsetzen. Im Tiermodell konnte eine erhöhte Vulnerabilität für ventrikuläre Arrhythmien bei gleichzeitiger Hypokaliämie reproduziert werden [43].

Myokardiale Ischämie

Hypertrophie und Hypertonie führen zu einem Mismatch der myokardialen Blutversorgung und der Sauerstoffaufnahme. Bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie kann die herabgesetzte diastolische Koronarperfusion eine subendokardiale Ischämie bedingen [44]. Aber auch ohne Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie gibt es bei hypertensiven Patienten Hinweise für eine mikrovaskuläre Dysfunktion, sodass sich eine oft subklinische Myokardischämie bereits im Frühstadium der Hypertonie einstellen kann [45, 46].

Myokardiale Fibrose

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass eine Druckbelastung des linken Ventrikels mit einer gesteigerten Kollagensynthese und -degradation assoziiert ist [47]. Exzessive Kollagenakkumulation ist typisch für die hypertensive Herzerkrankung. Die Myokardfibrose führt zum Derrangement der myokardialen Struktur, zur Steifigkeit des Herzmuskels und Dehnbarkeitsstörung im Sinne einer diastolischen Dysfunktion [24]. Zusätzlich bedingt die Fibrose eine nonhomogene elektrische Propagation und begünstigt Reentry als Mechanismus für ventrikuläre Arrhythmien.

Neuroendokrine Effekte

Das autonome Nervensystem spielt neben dem aktivierten RAAS als pathogenetischer Mechanismus bei Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie eine entscheidende Rolle [24, 48]. Die überschießende Aktivierung des Sympathikus bzw. die sympathovagale Dysbalance ist als direkter proarrhythmischer Effekt bei der Entstehung von ventrikulären Arrhythmien und dem plötzlichen Herztod bekannt [49, 50]. Auch wenn keine direkte Assoziation zwischen Angiotensin II und ventrikulären Arrhythmien festgestellt wurde, kann Angiotensin II neben der Steigerung des Blutdrucks möglicherweise auch über direkte trophische Wirkungen auf das Herz zur erhöhten Vulnerabilität für ventrikuläre Arrhythmien führen [51, 52].

Klinische Aspekte

Die therapeutischen Maßnahmen zielen im Wesentlichen darauf ab, über eine effiziente Blutdruckkontrolle eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie herbeizuführen. Es gibt reichlich klinische Evidenz, dass eine optimale Blutdruckeinstellung mit einer verbesserten diastolischen Linksventrikelfunktion, reduzierter linksatrialer Vorhofgröße und Änderungen in den Plasma-Katecholaminen assoziiert ist, was zur Prävention von kardialen Arrhythmien beiträgt [53, 54].

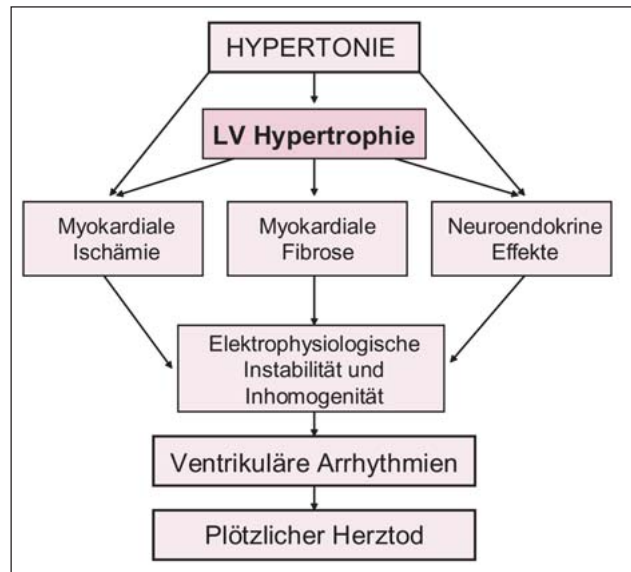


Abbildung 2: Potenzielle Mechanismen für die Entstehung von ventrikulären Arrhythmien bei arterieller Hypertonie. Mod. nach [37].

Unter den verschiedenen Antihypertensiva zeigen vor allem Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) und Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACE-Hemmer) die beste Effektivität in der Suppression von ventrikulären Arrhythmien [55]. Die Blockade des RAAS durch ARB führt zur Regression der linksventrikulären Hypertrophie und wirkt damit indirekt antiarrhythmisch, wobei dieser Effekt unabhängig von der blutdrucksenkenden Wirkung ist [56, 57]. Experimentelle Studien haben darüber hinaus belegt, dass ACE-Hemmer und ARB sowohl das strukturelle Remodelling mit Fibrose als auch das elektrische Remodelling in den Vorhöfen hintanhaltend [58, 59].

Vorhofflimmern

Retrospektive Studien haben für Hypertoniepatienten gezeigt, dass eine Blockade des RAAS mit ACE-Hemmern im Vergleich zur Behandlung mit Kalziumantagonisten das relative Risiko für Vorhofflimmern um 15 % reduziert [60]. Patienten mit einer Vorhofflimmeranamnese scheinen von einer ACE-Hemmertherapie in der Prävention am meisten zu profitieren [56, 61, 62]. In der LIFE-Studie (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) war die Gabe von Losartan im Vergleich zur Betablockertherapie (Atenolol) mit einer Reduktion um 33 % in der Inzidenz von Vorhofflimmern assoziiert und führte darüber hinaus zu einer signifikanten Senkung der Schlaganfallsrate [63]. Ein ähnlicher Effekt wurde im VALUE-Trial (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) für Valsartan belegt, wobei sich eine Risikoreduktion um 16 % für neu aufgetretenes Vorhofflimmern im Vergleich zum Kalziumkanalblocker Amlodipin zeigte [61]. Eine rezente Analyse der LIFE-Studie ergab, dass die Regression der elektrokardiographischen linksventrikulären Hypertrophie einen wichtigen Parameter für die Prävention von Vorhofflimmern unabhängig von der blutdrucksenkenden Wirkung darstellte [62]. Eine weitere Studie dokumentierte für die Kombination Losartan mit Amiodaron eine bessere Effektivität in der Prävention von Vorhofflimmern als für die Kombinationstherapie Amiodaron mit dem Kalziumantagonisten Amlodipin [64].

Eine Metaanalyse von 11 großen Studien mit insgesamt 56.308 Patienten belegte für die Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB eine relative Risikoreduktion von 28 % für Vorhofflimmern. Bei isolierter Hypertonie ohne linksventrikuläre Hypertrophie zeigte sich allerdings keine signifikante Reduktion des Risikos. ACE-Hemmer und ARB waren bezüglich ihrer Wirkung in etwa gleich effektiv. Die beste Wirkung konnte für die Anwendung nach elektrischer Kardioversion im Sinne einer Sekundärprävention (relative Risikoreduktion 48 %) bzw. bei Herzinsuffizienz (relative Risikoreduktion 44 %) dokumentiert werden [65]. Für die Prävention von Vorhofflimmern nach elektrischer Kardioversion gibt es trotz überwiegend positiver Daten für den Einsatz von ARB bzw. ACE-Hemmern aber auch Hinweise, dass eine Behandlung mit dem ARB Candesartan 3–6 Wochen vor und 6 Monate nach Kardioversion keinen Effekt auf die Rezidivrate von Vorhofflimmern hatte [66–71]. Eine weitere Metaanalyse aller bis 2005 publizierten Daten betreffend die Hemmung des RAAS zur Prävention von neu auftretendem Vorhofflimmern ergab eine globale Risikoreduktion von 18 % in der Primärprävention von Vorhofflimmern. ACE-Hemmer zeigten in dieser Analyse eine etwas bessere präventive Wirkung als ARB. Patienten mit Herzinsuffizienz hatten wiederum den größten Benefit (relative Risikoreduktion 43 %) zu verzeichnen [72].

In einigen rezenten klinischen Studien wurde der Frage nachgegangen, ob eine Blockade des RAAS mit ARB das Auftreten von Vorhofflimmern bei hypertensiven Patienten verhindern kann. Das GISSI-AF-Trial untersucht die Inzidenz von wiederkehrendem Vorhofflimmern bei kardiovaskulären Risikopatienten mit Valsartan im Vergleich zu Placebo [73]. Das I-PACE-Trial (Irbesartan for the Prevention of atrial Arrhythmias and Cardiac Electrical remodeling) wird den Effekt von Irbesartan vs. Placebo bei Hypertoniepatienten mit atrialen Tachyarrhythmien und implantiertem Schrittmacher untersuchen [74]. Das ACTIVE-I-Trial (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events-I) testet den Effekt von Irbesartan gegen Placebo in der Prävention von Vorhofflimmern bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren und paroxysmalem Vorhofflimmern [75]. Die ACTIVE-W-Teilstudie wurde bekanntlich aufgrund der

Überlegenheit der oralen Antikoagulation im Vergleich zur kombinierten Aspirin-Clopidogrel-Therapie vorzeitig abgebrochen [76]. Eine andere Studie vergleicht die Wirkung von Candesartan gegen Amlodipin in der Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern bei hypertensiven Patienten [77]. Beide Substanzen zeigten in einer anderen Untersuchung eine ähnliche Effektivität, was die Blutdrucksenkung betrifft [78].

Die ONTARGET-Studie (the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) untersuchte die Effizienz von Telmisartan, Ramipril und der Kombinationstherapie ARB und ACE-Hemmer bezüglich Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen inklusive Vorhofflimmern bei Risikopatienten [79]. Das relative Risiko für neu aufgetretenes Vorhofflimmern als sekundärem Endpunkt war für Telmisartan vs. Ramipril und für die Kombinationstherapie vs. Ramipril praktisch gleich. Somit wurde mit diesem Trial belegt, dass es bei erhöhter Nebenwirkungsrate für die Kombinationstherapie keinen Behandlungsvorteil in Hinblick auf primäre und sekundäre Endpunkte gibt [80]. In einer rezenten Studie wurden Valsartan, Ramipril und Amlodipin bezüglich Wiederauftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit Hypertonie verglichen. Im Verlauf von 52 Wochen wurde unter der Therapie mit Valsartan wiederkehrendes Vorhofflimmern in 16,1 %, mit Ramipril in 27,9 % und mit Amlodipin in 47,4 % elektrokardiographisch festgestellt. Trotz ähnlicher Blutdrucksenkung waren Valsartan und Ramipril effektiver als Amlodipin in der Prävention von rezidivierendem Vorhofflimmern. Die überlegene Wirkung von Valsartan wurde mit einer besseren Reduktion der P-Wellendauer assoziiert [81]. Für den Einsatz von Aldosteron-Antagonisten wie Spironolacton oder Eplerenon zur Hemmung des RAAS gibt es zurzeit noch keine relevanten Studiendaten, was die Prävention von Vorhofflimmern betrifft [82, 83].

In Bezug auf die Behandlungsstrategie von Vorhofflimmern haben große randomisierte Studien sowohl für Patienten mit Hypertonie als auch Herzinsuffizienz keinen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität oder bei der Schlaganfalls- und Mortalitätsrate zwischen Rhythmus- und Frequenzkontrolle gezeigt [84–88]. Diese Studien belegen die relativ niedrige Effizienz der antiarrhythmischen Medikamente zur Aufrechterhaltung von Sinusrhythmus. Insbesondere bei Hochrisikopatienten ist eine alleinige Rhythmuskontrolle ohne Antikoagulation mit einem deutlich erhöhten Schlaganfallsrisiko assoziiert. Unabhängig von der Behandlungsstrategie (Rhythmus- oder Frequenzkontrolle) und dem Vorhofflimmertypus (paroxysmal, persistent oder permanent) ist bei Patienten mit einem CHADS₂-Score > 2 eine orale Antikoagulation bei Fehlen von Kontraindikationen indiziert [89, 90]. Folgende Risikofaktoren werden mit dem CHADS₂-Score erfasst (Abb. 3): Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter > 75 Jahre, Diabetes (jeweils mit 1 Punkt bewertet) sowie eine Anamnese für Schlaganfall (2 Punkte). Der CHADS₂-Score – errechnet aus der Summe aller Punkte – ermöglicht es, das Risiko für einen kardioembolischen Insult abzuschätzen. Patienten mit einem CHADS₂-Score von 0 haben ein niedriges Risiko, ein Score von 1–2 repräsentiert ein mittleres Risiko und ein Score ab 3 ein hohes Risiko. Für Hypertoniepatienten mit intermediärem Risiko kann Aspirin zur Thromboembolieprophylaxe

EMBOLIEPROPHYLAXE: CHADS ₂ -SCORE		
RISIKOFAKTOR		SCORE
C	HERZINSUFFIZIENZ	1
H	HYPERTONIE	1
A	ALTER > 75	1
D	DIABETES	1
S	SCHLAGANFALL, TIA	2

> 2 PUNKTE: OAK, INR 2,0–3,0

Abbildung 3: Abschätzung des Embolierisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern. Erstellt nach Daten aus [89, 90]. Die Summe der Risikopunkte ergibt den CHADS₂-Score. Bei einem Score > 2 ist eine orale Antikoagulation (OAK) im angegebenen therapeutischen Zielbereich (INR, International Normalized Ratio) indiziert.

eingesetzt werden. Bei Anamnese für eine transitorische ischämische Attacke oder einen Insult (2 Punkte) empfiehlt sich auch ohne weiteren Risikofaktor bereits die effektivere orale Antikoagulation.

Bei arterieller Hypertonie werden zur Frequenzkontrolle von Vorhofflimmern primär Betablocker oder Kalziumkanalblocker (Verapamil oder Diltiazem) empfohlen. Der Einsatz von Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika zur Rhythmuskontrolle wird nur für Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie empfohlen. Bei ausgeprägter linksventrikulärer Hypertrophie oder reduzierter LV-Funktion steht lediglich Amiodaron als relativ sicheres Antiarrhythmikum zur Verfügung. Auch wenn das Proarrhythmierisiko für diesen Multikanalblocker gering ist, muss im Behandlungsverlauf auf eine potenzielle QT-Prolongation geachtet werden. Entsprechend den aktuellen Guidelines wird für die Behandlung von symptomatischem Vorhofflimmern bei Hypertonie vor allem bei Nichtansprechen auf die medikamentöse Therapie die Ablation von Vorhofflimmern (Pulmonalvenenisolation) als Zweitlinientherapie empfohlen [91] (Abb. 4).

Ventrikuläre Arrhythmien

Die Regression der linksventrikulären Hypertrophie geht mit einer Risikoreduktion für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen einher und stellt somit das vorrangige Ziel jeglicher antihypertensiven medikamentösen Therapie dar. Es gibt aber nur limitiert Daten zur Prävention von ventrikulären Arrhythmien bzw. des plötzlichen Herztodes bei arterieller Hypertonie. So konnte gezeigt werden, dass eine Regression der myokardialen Hypertrophie durch Captopril mit einem Rückgang der ventrikulären Ektopien assoziiert ist [92]. In der LIFE-Studie wurde belegt, dass sich mit der Regression der elektrokardiographischen linksventrikulären Hypertrophie das Risiko für den plötzlichen Herztod – unabhängig von der Blutdruckwirkung und anderen Risikofaktoren – um 30 % reduziert [93]. Obwohl die Betablockertherapie eine Risikoreduktion für den plötzlichen Herztod vor allem für Patienten mit Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz mit sich bringt [94, 95], gibt es vor allem retrospektive Daten, die den Benefit für Hypertoniepatienten in Frage stellen [96–98].

Diuretika führen häufig zu Elektrolytverschiebungen und sind mit vermehrtem Auftreten von Arrhythmien in Verbindung gebracht worden [99–102]. Thiaziddiuretika wurden mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod assoziiert, wobei pathogenetisch das Auftreten von Hypokaliämien bei höheren Diuretikadosen vermutet wird, was zu Torsaden führen kann. Nicht-kaliumsparende Diuretika waren im Vergleich zu kaliumsparenden Diuretika mit einem 2-fach erhöhten Herztodrisiko behaftet [103, 104]. Als Ausnahme muss Spironolacton gesondert erwähnt werden, da für dieses Diuretikum vor allem bei systolischer Dysfunktion eine Reduktion von ventrikulären Arrhythmien sowie eine Verbesserung der Herzfrequenzvariabilität festgestellt wurde [105–107].

Rezente klinische Studien haben die präventive Rolle von Substanzen belegt, die das RAAS blockieren. Der Einsatz von ACE-Hemmern oder Kalziumantagonisten führt zur Reduktion der QT-Dispersion und Repolarisation mit anhaltendem Effekt im Langzeitverlauf [108, 109].

In einer Untersuchung ergab sich zwischen der Behandlung mit Candesartan oder Amlodipin kein Unterschied in der Rate des plötzlichen Herztodes für Hypertoniepatienten mit Hochrisikoprofil [110]. Zukünftige Studien sollten die Frage beantworten, welche antihypertensiven Medikamente oder Kombinationen das strukturelle Remodelling bei Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie rückgängig machen und dabei gleichzeitig auch das Risiko für potenziell lebensbedrohliche Arrhythmien am besten senken.

Hypertoniepatienten mit asymptomatischen oder nicht anhaltenden Arrhythmien bedürfen im Allgemeinen keiner spezifischen antiarrhythmischen Therapie. Patienten mit anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien bzw. überlebtem plötzlichen Herztod sind Kandidaten für die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICDs) zur Sekundärprophylaxe [111].

Nicht-invasive Risikostratifizierung von hypertensiven Patienten

Neben den traditionellen Untersuchungsmethoden Ruhe-EKG, 24-h-EKG, Stress-Test und Echokardiographie haben nicht-invasive Marker eine gewisse Bedeutung in der Risikostratifizierung von Hypertoniepatienten erhalten. Die Dispersion des QT-Intervalls wird als Parameter für eine inhomogene Repolarisation gewertet [112]. Auch wenn einige Studien belegen konnten, dass die QT-Dispersion parallel zur linksventrikulären Masse zunimmt [113–116], hat dieser Parameter im klinischen Alltag wohl aufgrund methodologischer Limitationen keine besondere Bedeutung erlangt. Die Prolongation des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) ist als relativ simpler Marker für ein erhöhtes Arrhythmierisiko bei Hypertoniepatienten zu sehen [117, 118]. Diesem Parameter sollte auch im Therapieverlauf besondere Aufmerksamkeit zukommen, um die proarrhythmischen Effekte diverser kardialer und nicht-kardialer Medikamente bereits frühzeitig zu detektieren. Non-Dippers zeigten im Vergleich zu Dippers signifikant längere Repolarisationszeiten und QT-Dispersions-

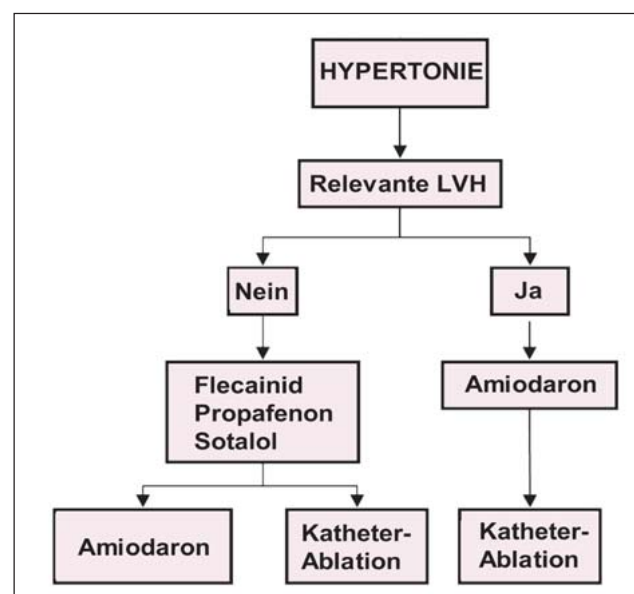


Abbildung 4: Antiarrhythmische und nicht-medikamentöse Therapie von Vorhofflimmern bei arterieller Hypertonie entsprechend den aktuellen Guidelines [91].

werte bei einem höheren linksventrikulären Masseindex [119]. Ein weiterer Faktor in der Arrhythmogenese ist möglicherweise die überschießende Dynamik des QT-Intervalls als Reaktion auf Herzfrequenzänderungen im Vergleich zur attenuierten Dynamik bei gesunden Individuen [120]. So genannte Spätpotenziale („late potentials“) als Ausdruck der inhomogenen ventrikulären Aktivierung wurden bei Hypertoniepatienten mit linksventrikulärer Hypertrophie häufiger gefunden als bei Normotensiven [121–124]. Die Datenlage ist aber zu dünn, um diese elektrokardiographische Feinheit als prognostischen Parameter einzusetzen.

Das autonome Nervensystem spielt eine entscheidende Rolle in der Blutdruckregulation und Entwicklung von Arrhythmien [125, 126]. Framingham-Daten belegen eine reduzierte HRV bei Männern und Frauen mit arterieller Hypertonie [127]. Die Schwere der arteriellen Hypertonie ist offensichtlich mit dem Ausmaß der kardialen Dysautonomie assoziiert [128]. Die Herzfrequenz-turbulenz wurde als neuer nicht-invasiver Parameter zur Evaluation des autonomen Nervensystems eingesetzt, doch gibt es zurzeit noch keine wesentlichen Untersuchungen bei Hypertonie. Die Analyse der T-Wellen-Morphologie kann als Parameter für eine abnorme Repolarisation bei arterieller Hypertonie gesehen werden [129, 130]. Eine weitere Methode, die zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für plötzlichen Herztod eingesetzt wird, ist der T-Wellen-Alternans (TWA). In zwei Untersuchungen wurden bei Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie abnorm erhöhte Mikrovolt-TWA-Werte gefunden [131, 132].

Konklusion

Die diastolische Dysfunktion, die Größe des linken Vorhofs und die linksventrikuläre Hypertrophie stellen strukturelle Veränderungen dar, die zum Auftreten von supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien bei hypertensiven Patienten führen (Abb. 5). Die Hypertonie in Kombination mit linksventrikulärer Hypertrophie ist ein gesicherter Risikofaktor für den plötzlichen Herztod. Eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie kann durch moderne antihyper-

tensive Therapie erreicht werden und ist erwiesenermaßen mit einem Rückgang von Arrhythmien assoziiert. Eine routinemäßige Verabreichung von Antiarrhythmika ist bei Hypertoniepatienten aufgrund der potenziellen Proarrhythmie im Allgemeinen nicht angezeigt.

Relevanz für die Praxis

- Patienten mit unbehandelter arterieller Hypertonie haben ein erhöhtes Risiko für atriale und ventrikuläre Arrhythmien.
- Die Prävalenz von Vorhofflimmern beträgt 25–50 % bei Patienten mit Bluthochdruck. Die Hypertonie ist bei diesen Patienten ein unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfall.
- Die Bestimmung des Blutdrucks bei Vorhofflimmern ist aufgrund der hohen Variabilität schwierig und erfordert wiederholte Messungen, um einen repräsentativen Mittelwert zu erhalten.
- Bei Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie sind komplexe ventrikuläre Arrhythmien als gefährlich einzustufen.
- Eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie und Besserung der Prognose kann nur durch effektive antihypertensive Therapie erzielt werden.
- Der Einsatz von ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptorblockern führt neben der Blutdrucksenkung zur Prävention und signifikanten Reduktion von atrialen und ventrikulären Herzrhythmusstörungen.

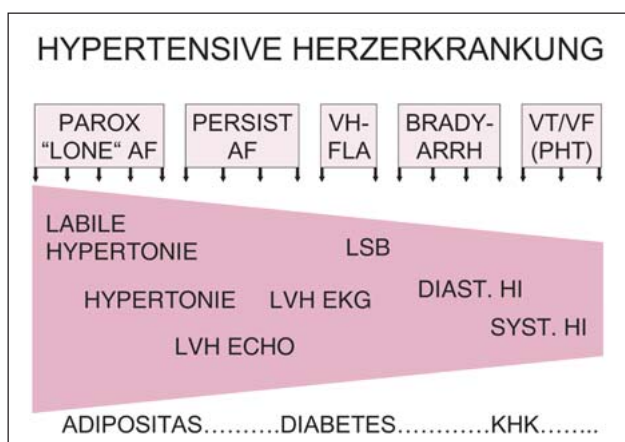


Abbildung 5: Rhythmologische und klinische Manifestationsformen der hypertensiven Herzerkrankung. AF: atrial fibrillation; VH-FLA: Vorhofflattern; VT/VF: Ventricular Tachycardia/Fibrillation; PHT: plötzlicher Herztod; LVH: Linksventrikelhypertrophie; LSB: Linksschenkelblock; HI: Herzinsuffizienz; KHK: koronare Herzkrankheit.

Literatur:

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N–9N.
2. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. *The Framingham Heart Study*. *JAMA* 1994; 271: 840–4.
3. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218–23.
4. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33.
5. Engstrom G, Hedblad B, Juul-Moller S, Tyden P, Janzon L. Cardiac arrhythmias and stroke: Increased risk in men with high frequency of atrial ectopic beats. *Stroke* 2000; 31: 2925–9.
6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–52.
7. Ural D, Komsuoglu B, Cetinarlan B, Leventyuz M, Goldehli O, Komsuoglu SS. Echocardiographic features and QT dispersion in borderline isolated systolic hypertension in the elderly. *Int J Cardiol* 1999; 68: 317–23.
8. Ijiri H, Kohno I, Yin D, Iwasaki H, Takusagawa M, Iida T, Osada M, Umetani K, Ishihara T, Sawanobori T, Ishii H, Komori S, Tamura K. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. *Jpn Circ J* 2000; 64: 499–504.
9. Rizzo V, Maio FD, Campbell SV, Tallarico D, Petretto F, Lorido A, Bianchi A, Goubadia I, Carmenini G. Left ventricular function, cardiac dysrhythmias, atrial activation, and volumes in nondipper hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2000; 139: 529–36.
10. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Övünç K, Oto A, Özmen F, Kes S. P wave dispersion on 12-lead electrocardiogram in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1109–12.
11. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: Lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 141B–149B.
12. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl D): 82–8.
13. Saadeh AM, Jones JV. Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension: long-term follow-up. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 677–80.
14. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317: 787–92.
15. Zehender M, Meinertz T, Hohnloser S, Geibel A, Gerisch U, Olschewski M, Just H. Prevalence of circadian variations and spontaneous variability of cardiac disorders and

- ECG changes suggestive of myocardial ischemia in systemic arterial hypertension. *Circulation* 1992; 85: 1808–15.
16. Kannel WB, Abbot RD. A prognostic comparison of asymptomatic left ventricular hypertrophy and unrecognized myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J* 1986; 111: 391–7.
17. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–6.
18. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1454–9.
19. Messerli FH, Grodzicki T. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl D): 66–9.
20. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liano YL. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1277–82.
21. Dunn FG, Oigman W, Sungaard-Riise K, Messerli FH, Ventura H, Reisin E, Frohlich ED. Racial differences in cardiac adaptation to essential hypertension determined by echocardiographic indexes. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1348–51.
22. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Association between persistent pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 284–9.
23. Wright J, Mizutani S, Harding JW. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure. *Treatment strategies. Heart Fail Rev* 2008; 13: 367–75.
24. Goette A, Staack T, Röcken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansoerge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1669–77.
25. Yiu KH, Tse HF. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 380–8.
26. Rogg H, de Gasparo M, Graedel E, Stulz P, Burkart F, Eberhard M, Erne P. Angiotensin II-receptor subtypes in human atria and evidence for alterations in patients with cardiac dysfunction. *Eur Heart J* 1996; 17: 1112–20.
27. Yano M, Kim S, Izumi Y, Yamanaka S, Iwao H. Differential activation of cardiac c-Jun amino-terminal kinase and extracellular signal-regulated kinase in angiotensin II mediated hypertension. *Circ Res* 1998; 83: 752–60.
28. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954–68.
29. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612–7.
30. López B, Querejeta R, Varo N, González A, Larman M, Martínez Ubago JL, Díez J. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 286–91.
31. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470–9.
32. Weber KT. Targeting pathological remodeling: concepts of cardioprotection and repair. *Circulation* 2000; 102: 1342–5.
33. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 54–8.
34. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, Oh JK, Leibson C, Montgomery SC, Seward JB. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1636–44.
35. Ravelli F, Allesie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997; 90: 1686–95.
36. Satoh T, Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 833–42.
37. Hennesdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens* 2001; 19: 167–77.
38. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7–13.
39. Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, Forfar C, Barlow C, Hart G. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities. *Heart* 1994; 71: 268–73.
40. Matsumura K, Takata Y, Anai T, Awano S, Takehara T, Fujii K, Iida M. Association of QT interval with blood pressure in 80-year-old subjects. *Hypertens Res* 2004; 27: 387–91.
41. Hart G. Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 933–46.
42. Savelieva I, Yap YG, Yi G, Guo XH, Hnatkova K, Camm AJ, Malik M. Relation of ventricular repolarization to cardiac cycle length in normal subjects, hypertrophic cardiomyopathy, and patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1999; 22: 649–54.
43. Tribulova N, Okruhlicova L, Novakova S, Panca D, Bernatova I, Pechanova O, Weismann P, Manoch M, Seki S, Mochizuki S. Hypertension-related intermyocyte junction remodeling is associated with a higher incidence of low-K(+) induced lethal arrhythmias in isolated rat heart. *Exp Physiol* 2002; 87: 195–205.
44. Ohtsuka S, Kakahana M, Watanabe H, Enomoto T, Ajisaka R, Sugishita Y. Alterations in left ventricular wall stress and coronary circulation in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 1349–55.
45. Burke AP, Farb A, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 1996; 94: 3138–45.
46. Erdogan D, Yildirim I, Ciftci O, Ozer I, Caliskan M, Gullu H, Muderrisoglu H. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on coronary microvascular function. *Circulation* 2007; 115: 593–9.
47. Bishop JE, Lindahl G. Regulation of cardiovascular collagen synthesis by mechanical load. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 27–44.
48. Esler M. Neural factors. In: Mancia G, Chalmers G, Ferrari A, Julius S, Saruta T, Weber M (eds). *Manual of Hypertension*. Churchill Livingstone, Oxford, 2001; 97–110.
49. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for postmyocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85: 177–97.
50. Barron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1053–60.
51. Zaugg CE, Wu ST, Lee RJ, Wikman-Coffelt J, Parmley WW. Intracellular Ca^{2+} handling and vulnerability to ventricular fibrillation in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30: 461–7.
52. Harrap SB, Mitchell GA, Casley DJ, Mirakian C, Doyle AE. Angiotensin II, sodium, and cardiovascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1993; 21: 50–5.
53. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 115: 41–6.
54. Manolis AJ, Beldekos D, Handanis S, Haralabidis G, Hatzissavas J, Foussas S, Cokinos DV, Bresnahan M, Gavras I, Gavras H. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: effects on LVH regression and arrhythmogenic propensity. *Am J Hypertens* 1998; 11: 640–8.
55. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. *Circulation* 1997; 95: 2007–14.
56. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 341–8.
57. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, Palmieri V, Papademetriou V, Dahlöf B, Aalto T, Gerds E, Devereux RB. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2002; 105: 1071–6.
58. Shi Y, Li D, Tardif JC, Nattel S. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 456–61.
59. Choudhury A, Varughese GI, Lip GY. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: a shift from electrical to structural therapy? *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2193–207.
60. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, Yu H, Guertin MC, Tardif JC. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 159–64.
61. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA; VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403–11.
62. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelmann JM, Hille DA, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296: 1242–8.
63. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–9.
64. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 46–50.
65. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832–9.
66. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612–7.
67. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2197–204.
68. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marín I, Peña G, Bernal E, Rodríguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of ibesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331–6.
69. Madrid AH, Marín IM, Cervantes CE, Morell EB, Estévez JE, Moreno G, Parajón JR, Peng J, Limón L, Nannini S, Moro C. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5: 114–20.
70. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, Chen CY, Wu DJ, Lin CS, Chen SA. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090–8.
71. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Smith P, Candésartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 120: 85–91.
72. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152: 217–22.
73. Disertori M, Latini R, Maggioni AP, Delise P, Di Pasquale G, Franzosi MG, Staszewsky L, Tognoni G; GISSI-AF Investigators. Rationale and design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7: 29–38.
74. Irbesartan for the prevention of atrial arrhythmias and cardiac electrical remodeling in patients with hypertension and permanent pacemakers. NCT002255667; 002252006: <http://www.clinicaltrials.gov/> [Gesehen am 21.3.2009].
75. The Active Steering Committee; ACTIVE Investigators, Connolly S, Yusuf S, Budaj A, Camm J, Chrolavicius S, Commerford PJ, Flather M, Fox KA, Hart R, Hohnloser S, Joyner C, Pfeffer M, Anand I, Arthur H, Avezum A, Bethala-Sithya M, Blumenthal M, Cerezuminski L, De Caterina R, Diaz R, Flaker G, Frangin G, Franzosi MG, Gaudin C, Golitsyn S, Goldhaber S, Granger C, Halon D, Hermosillo A, Hunt D, Jansky P, Karatzas N, Keltai M, Lanias F, Lau CP, Le Heuzey JY, Lewis BS, Morais J, Morillo C, Oto A, Paolasso E, Peters RJ, Pfisterer M, Piegas L, Pipillis T, Proste C, Sitkei E, Swedberg K, Synhorst D, Talajic M, Trégou V, Valentin V, van Mieghem W, Weintraub W, Varigos J. Rationale and design of ACTIVE: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan

- for prevention of vascular events. *Am Heart J* 2006; 151: 1187–93.
76. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel Trial with Ibuprofen for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12.
77. Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Okumura K, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E; J-RHYTHM II Investigators. Randomized study of angiotensin II type 1 receptor blocker vs dihydropyridine calcium antagonist for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertension. *Circ J* 2006; 70: 1318–21.
78. Kloner RA, Weinberger M, Pool JL, Chrysant SG, Prasad R, Harris SM, Zyczynski TM, Leidy NK, Michelson EL: Comparison of Candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy (CASTLE) Study Investigators. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. Comparison of Candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy (CASTLE) Study Investigators. *Am J Cardiol* 2001; 87: 727–31.
79. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52–61.
80. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
81. Fogari R, Derosa G, Ferrari I, Corradi L, Zoppi A, Lazzari P, Santoro T, Preti P, Mugellini A. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1034–9.
82. Jolobe OM. Hypertension and ethnic group: eplerenone may have role in hypertension related atrial fibrillation. *BMJ* 2006; 332: 974.
83. Lozano HF, Conde CA, Florin T, Lamas GA. Treatment and prevention of atrial fibrillation with non-antiarrhythmic pharmacologic therapy. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1000–7.
84. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33.
85. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JJ, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–40.
86. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690–6.
87. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789–94.
88. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–77.
89. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–70.
90. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290: 2685–92.
91. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Ostergren S, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257–e354.
92. Yurenev AP, Dyakonova HG, Novikov ID, Vitols A, Pahl L, Haynemann G et al. Management of essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy. Multicenter trial. *Am J Hypertens* 1992; 5: 182S–189S.
93. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, Dahlöf B, Devereux RB, Ibsen H, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Thygesen K. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation* 2007; 116: 700–5.
94. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997; 80: 35J–39J.
95. Egan BM, Basile J, Chilton RJ, Cohen JD. Cardioprotection: the role of beta-blocker therapy. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2005; 7: 409–16.
96. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J. Sudden cardiac death in patients with hypertension. An association with diuretics and beta-blockers? *Drug Saf* 1997; 16: 233–41.
97. Bangalore S, Wild D, Parkar S, Kukin M, Messerli FH. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1062–72.
98. Wiyongse CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, Volmink J. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD002003.
99. Holland OB, Nixon JV, Kuhnert I. Diuretic-induced ventricular ectopic activity. *Am J Med* 1981; 70: 762–8.
100. Papademetriou V, Burris JF, Notargiacomo A, Fletcher RD, Freis ED. Thiazide therapy is not a cause of arrhythmia in patients with systemic hypertension. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1272–6.
101. Siegel D, Hulley SB, Black DM, Cheitlin MD, Sebastian A, Seeley DG, Hearst N, Fine R. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels and ventricular arrhythmias in hypertensive men. *JAMA* 1992; 267: 1083–9.
102. Narayan P, Papademetriou V. Effect of hydrochlorothiazide therapy on cardiac arrhythmias in African-American men with systemic hypertension and moderate to severe left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 886–9.
103. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shan YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 21: 1311–5.
104. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, Cobb L, Rautaharju PM, Coppess MK, Wagner EH. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852–7.
105. Ramires FJ, Mansur A, Coelho O, Maranhão M, Gruppi CJ, Mady C, Ramires JA. Effects of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1207–11.
106. Korkmaz ME, Muderisoglu H, Uluçam M, Ozin B. Effects of spironolactone on heart rate variability and left ventricular systemic function in severe ischemic heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 849–53.
107. Anand K, Mooss AN, Mohiuddin SM. Aldosterone inhibition reduces the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7: 15–9.
108. Karpanou EA, Vyssoulis GP, Psychogios A, Malakou C, Kyrozi EA, Cokkinos DV, Toutouzas PK. Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension. *Am Heart J* 1998; 136: 765–8.
109. González-Juanatey JR, García-Acuña JM, Pose A, Varela A, Calvo C, Cabezas-Cerrato J, de la Peña MG. Reduction of QT and QTc dispersion during long-term treatment of systemic hypertension with enalapril. *Am J Cardiol* 1998; 81: 170–4.
110. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, Sato T, Saruta T; Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial Group. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks. *Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial. Hypertension* 2008; 51: 393–8.
111. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillin AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices); American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117: e350–e408.
112. van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1113–8.
113. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, Dorobantu M, Albenque JP, Massabuau P, Doazan JP, Fauvel JM, Bounhoure JP. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. *Eur Heart J* 1997; 18: 1484–91.
114. Ichkhan K, Molnar J, Somberg J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 79: 508–11.
115. Thomas D, Vakil-Gilani D, Battagay EJ, Martina B. Reduction of QT dispersion by losartan in patients with mild to moderate hypertension. *Heart Drug* 2002; 2: 9–15.
116. Galetta F, Franzoni F, Magagna A, Ferrara FR, Pentimone F, Santoro G, Carpi A. Effect of nebivolol on QT dispersion in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 15–9.
117. Kulan K, Ural D, Komsuoglu B, Agacdiken A, Goldeli O, Komsuoglu SS. Significance of QTc prolongation on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension. *Int J Cardiol* 1998; 64: 179–84.
118. Saadeh A, Evans S, James M, Jones J. QTc dispersion and complex ventricular arrhythmias in untreated newly presenting hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 665–9.
119. Kohno I, Takusagawa M, Yin D, Okutani M, Mochizuki Y, Sano S, Ishihara T, Ishii H, Jijri H, Komori S, Tamura K. QT dispersion in dipper- and nondipper-type hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 280–5.
120. Singh JP, Johnson J, Sleight P, Bird R, Ryder K, Hart G. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients is associated with abnormal rate adaptation of QT interval. *J Am Coll Cardiol* 1997; 15: 778–84.
121. Brune S, Gonska BD, Fleischmann C, Belles B, Belles G, Kreuzer H. Prevalence of late ventricular potentials in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 2): S146–S147.
122. Vester EG, Kuhls S, Ochiulet-Vester J, Vogt M, Strauer BE. Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl D): 70–81.
123. Vardas PE, Simandirakis EN, Parthenakis FI, Manios EG, Eleftherakis NG, Terzakis DE. Study of late potentials and ventricular arrhythmias in hypertensive patients with normal electrocardiograms. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 577–84.
124. Palatini P, Maraglino G, Accurso V, Sturaro M, Toniolo G, Dovigo P, Baccillieri S. Impaired left ventricular filling in hypertensive left ventricular hypertrophy as a marker of the presence of an arrhythmogenic substrate. *Br Heart J* 1995; 73: 258–62.

125. Julius S. Autonomic nervous system dysregulation in human hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 67: 3B–7B.
126. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM (ed). *Clinical Hypertension*. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1990; 55–111.
127. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. Insights into pathogenesis of hypertension: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998; 32: 293–7.
128. Mussalo H, Vanninen E, Ikäheimo R, Laitinen T, Laakso M, Lämsimies E, Hartikainen J. Heart rate variability and its determinants in patient with severe or mild essential hypertension. *Clin Physiol* 2001; 21: 594–604.
129. Porthan K, Virolainen J, Hiltunen TP, Viitasalo M, Väänänen H, Dabek J, Hannila-Handelberg T, Toivonen L, Nieminen MS, Kontula K, Oikarinen L. Relationship of electrocardiographic repolarization measures to echocardiographic left ventricular mass in men with hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1951–7.
130. Salles GF, Cardoso CR, Leocadio SM, Muxfeldt ES. Recent ventricular repolarization markers in resistant hypertension: are they different from the traditional QT interval? *Am J Hypertens* 2008; 21: 47–53.
131. Hennersdorf MG, Niebch V, Perings C, Strauer BE. T wave alternans and ventricular arrhythmias in arterial hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 199–203.
132. Francis D, Lane R, Mayet J, Foale RA, Thom S, Peters NS; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Microvolt T wave alternans in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (Suppl 1): S95–S96.

OA PD Dr. med. Bernhard Strohmayer

Geboren 1961. Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie und Internistische Intensivmedizin. Arbeitsschwerpunkt: Klinische Rhythmologie und Elektrophysiologie an der Univ.-Klinik für Innere Medizin II der Salzburger Landeskliniken, Dozent an der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg. Leiter der Arbeitsgruppe für Rhythmologie der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft. Clinical and Research Fellowship am Cedars Sinai Medical Center 1999–2000.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)