

Ekkokardiografi af venstre ventrikelmasse ved essentiel hypertension

Overlæge Kent Lodberg Christensen, statistiker Morten Fenger-Grøn & afdelingslæge Niels Henrik Buus

ORIGINALARTIKEL

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk-kardiologisk Afdeling A, Århus Universitetshospital, Skejby, Nyre medicinsk Afdeling C, og Aarhus Universitet, Farmakologisk Institut og Institut for Almen medicin

RESUME

INTRODUKTION: Patienter med hypertension og hypertrofi af venstre ventrikel (LVH) har høj risiko for kardiovaskulær sygdom. I denne undersøgelse belyses usikkerheden ved ekkokardiografisk bestemmelse af venstre ventrikels masse (LVM).

MATERIALE OG METODER: Tredive patienter med nyopdaget essentiel hypertension fik udført M-mode ekkokardiografi med seksdobbelte målinger af LVM før og efter et års antihypertensiv behandling. Fjorten normotensive kontrolpersoner blev ligeledes undersøgt to gange.

RESULTATER: I gennemsnit var LVM hos ubehandlede patienter 145 g/m² og hos raske kontrolpersoner 105 g/m². Der var stor spredning på målinger af LVM (standardafvigelse = 12-18 g/m²) og sandsynligheden for ved enkeltmålinger at fejlklassificere en person med normal LVM som havende LVH (her defineret som > 130 g/m²) og vice versa var stor. Seksdobbelte bestemmelser reducerede denne risiko fra 20% til 6% hos personer med LVM på 120 eller 140 g/m² og fra 13% til 1% hos personer med LVM på 115 eller 145 g/m². Hos personer med LVM meget tæt på 130 g/m² forblev risikoen dog forholdsvis høj trods gentagne målinger.

KONKLUSION: Enkeltmålinger af LVM med ekkokardiografi er forbundet med stor usikkerhed, og de er næppe egnede til at afgøre, om der er indikation for antihypertensiv behandling. LVM bestemt ved gentagne målinger i samme seance er derimod en mere sikker metode til at afgøre, hvorvidt en patient har LVH.

Hos patienter med essentiel hypertension giver tilstedeværelse af hypertensiv organpåvirkning indikation for antihypertensiv behandling og ofte også anden kardiovaskulær profylakse [1]. Ved fravær af diabetes og manifest kardiovaskulær sygdom kan forekomsten af proteinuri, hypertrofi af venstre ventrikel (LVH), retinopati eller nyrefunktionspåvirkning afgøre behandlingsindikationen [1-3]. Ved normal nyrefunktion, fravær af proteinuri samt normalt elektrokardiogram (EKG) kan ekkokardiografisk bestemmelse af venstre ventrikels masse (LVM) imidlertid blive afgørende for behandlingsindikationen. Formålet med denne undersøgelse er at belyse usikkerheden omkring ekkokardiografisk bestemmelse af LVM hos patienter med essentiel hypertension.

Hos patienter med forhøjet blodtryk er LVH associeret med en øget forekomst af hjerte-kar-sygdom i forhold til patienter med samme grad af blodtryksfor-

højelse uden LVH. Dette blev påvist i Framingham-studiet, hvor LVH påvist ved EKG var associeret med en forværret prognose [4]. Aftagende EKG-tegn til LVH under antihypertensiv behandling fandtes ligeledes associeret med en forbedret prognose, og omvendt var tiltagende tegn til LVH forbundet med en forværret prognose [5]. Graden af LVH synes således at indeholde information ud over blodtrykket. I *Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study* (LIFE), som inkluderede patienter med hypertension og LVH, var regression af LVH under antihypertensiv behandling associeret med en lavere forekomst af kardiovaskulære hændelser ud over, hvad man ville forvente på grund af det opnåede blodtryksfald [6].

EKG vil ofte være normalt, selv om ekkokardiografi viser betydende LVH [7]. På den baggrund anbefales det bl.a. i internationale kliniske retningslinjer [1-3, 8], at tilstedeværelsen af LVH vurderes ved ekkokardiografi ved tvivl om behandlingsindikationen. Dette gælder især for mild hypertension ved fravær af diabetes og manifest kardiovaskulær sygdom. Tidligere undersøgelser har imidlertid vist, at selv to eller tre gentagne ekkokardiografiske målinger giver stor usikkerhed på bestemmelsen af LVM hos hypertensionspatienter [9-11], og i mange tilfælde overstiger de ændringer der kan forventes i forbindelse med antihypertensiv behandling [9]. I nærværende undersøgelse har vi undersøgt reproducerbarheden af ekkokardiografisk bestemmelse af LVM ved at foretage seksdobbelte målinger af LVM. På denne baggrund har vi estimeret sandsynligheden for at fejlklassificere en patient som havende LVH eller ej som funktion af antallet af målinger.

MATERIALE OG METODER

Patienter

Tredive patienter med nyopdaget og ubehandlet moderat til svær hypertension og diastoliske blodtryk på 100-120 mmHg ved mindst tre lejligheder blev inkluderet i en randomiseret dobbeltblind undersøgelse til antihypertensiv behandling med ACE-hæmmeren perindopril eller β -blokkeren atenolol om nødvendigt med tillæg af bendroflumethiazid [12]. Alle var uden tegn på sekundær hypertension, iskæmisk hjertesyg-



TABEL 1

Kliniske karakteristika for inkluderede patienter og kontrolpersoner angivet som gennemsnit + standardafvigelse.

	Patienter	Kontrolpersoner
Mænd/kvinder (n)	22/8	10/5
Alder (år)	50 ± 6	49 ± 3
Body mass index (kg/m ²)	27,0 ± 2,3	25,1 ± 2,3 ^a
Antal rygere	10	6
Systolisk blodtryk (mmHg)	161 ± 11	123 ± 10 ^b
Diastolisk blodtryk (mmHg)	105 ± 4	80 ± 3 ^b
Hjertefrekvens (slag/min)	73 ± 9	63 ± 11 ^b
Totalkolesterol (mmol/l)	5,5 ± 0,8	5,6 ± 0,8
Fasteglukose (mmol/l)	5,1 ± 0,5	4,8 ± 0,3

a) $p < 0,05$; b) $p < 0,01$ (Students t-test).

dom og hjerteinsufficiens. Herudover blev der som kontrolgruppe inkluderet 14 raske personer med blodtryk under 140/90 mmHg. Undersøgelsen er godkendt af den lokale videnskabsetiske komité, og alle deltagere har afgivet skriftligt samtykke.

Ekkokardiografi

Før og igen efter et års antihypertensiv behandling udførtes en grundig ekkokardiografisk undersøgelse med eksakt samme protokol. Alle ekkokardiografiske undersøgelser blev udført standardiseret efter en fast protokol og af en erfaren undersøger (KLC). Der blev lavet seksdobbelte målinger af venstre ventrikels vægtykkelse og diastoliske diameter hver gang med en ny transducerpåsætning. Målingerne blev udført på 2D-billeder, som udgangspunkt for M-mode ekkokardiografi med skiftevis et parasternalt længde- og tværsnit. Der blev anvendt et Vingmed Vivid 7-ekkoapparat med en 2,5 MHz transducer. Hele seancen varede typisk omkring 30 minutter.

Definitioner og statistik

LVM blev udregnet ved hjælp af Penns formel, idet $LVM = 1,04 ((IVSd + LVIDd + PWTd)^3 - LVIDd^3) - 13,6$ gram, hvor IVSd er septums tykkelse i diastolen, LVIDd er venstre ventrikels diameter i diastolen, og PWTd er bagvæggens tykkelse i diastolen som i [14]. LVM blev herefter standardiseret til personens overfladeareal (LVMI). Hver patient eller kontrolperson har en sand værdi for LVMI, som ikke kan observeres direkte, da målte værdier er en sum af måleusikkerheden og personens sande LVMI. Hvis gennemsnittet af de målte LVMI er større end 130 g/m², klassificeres personen som havende LVH. Når den sande værdi samtidig er < 130 g/m², er der tale om en fejlklassifikation i form af en falsk positiv og vice versa for falsk negative.

Undersøgelse af data viste, at måleusikkerheden på LVMI ikke kunne antages varianshomogent normalfordelt, da standardafvigelse estimeret for de enkelte personer varierede for meget (Bartlett's test, $p < 0,001$). En passende skaleret normalfordeling opløftet i tre halve og tillagt et uniformt fordelt led til at modsvare afrundingsdifference fandtes at afspejle den observerede fordeling af måleusikkerheden fornuftigt. Risikoen for fejlklassifikation som funktion af den sande LVMI er derfor bestemt ved simulation fra denne fordeling. Artiklens resultater afhænger dog overordnet ikke af, hvilken fordeling der vælges til at modellere måleusikkerheden.

RESULTATER

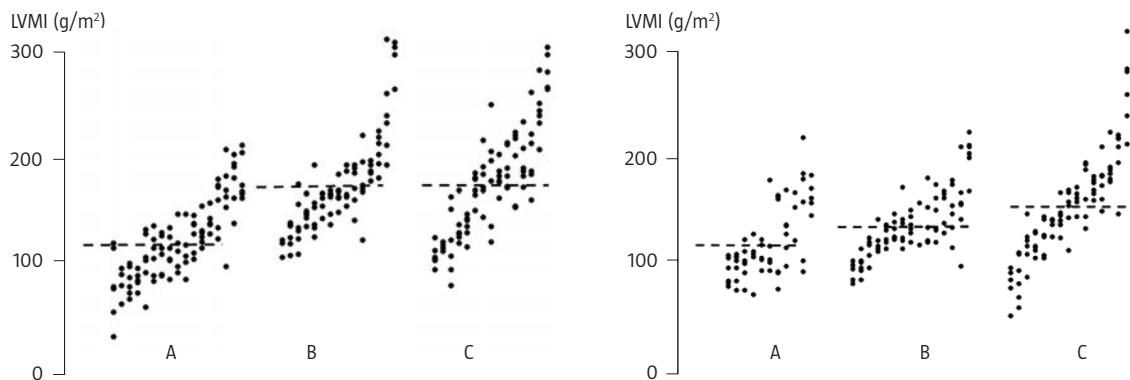
Tabel 1 viser de demografiske karakteristika for patienter og kontrolpersoner på inklusionstidspunktet. Der var ingen forskel på de patienter, der var randomiseret til perindopril- og atenololbehandling. Efter et års behandling var der opnået samme blodtryksfald hos perindoprilbehandlede ($26 \pm 12/18 \pm 7$ mmHg, $n = 15$) og atenololbehandlede ($27 \pm 12/20 \pm 6$ mmHg, $n = 15$) patienter.

Alle 30 inkluderede patienter fik foretaget ekkokardiografi før den antihypertensive behandling blev påbegyndt og igen efter et års behandling, mens kun 11 af de 14 normotensive kontrolpersoner fik lavet den anden skanning. **Figur 1** illustrerer samtlige seksdobbelte målinger af LVMI fordelt mellem de forskellige grupper og rangordnet efter stigende middelværdi. I grupperne varierede den intraindividuelle standardafvigelse fra 12-18 g/m². Gennemsnitlig LVMI hos de perindoprilbehandlede patienter blev signifikant reduceret med 14%, men forblev uændret hos atenololbehandlede patienter. Gennemsnitlig LVMI hos de ti kontrolpersoner, der blev skannet begge gange, ændredes ikke signifikant over tid (fra 110 til 118 g/m², $p =$ ikkesignifikant).

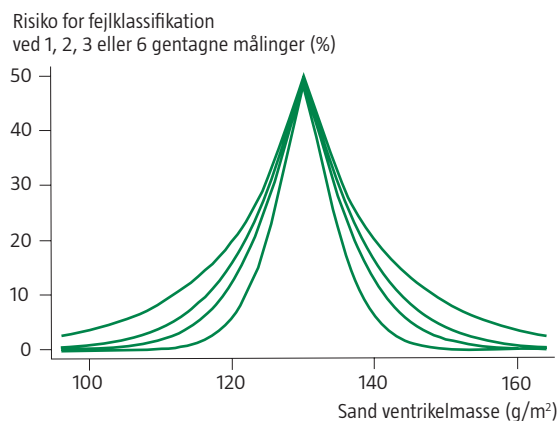
Som beskrevet i metodeafsnittet har vi beregnet sandsynligheden for fejlklassificering af en patient som havende LVH som funktion af den sande middelværdi for LVMI og antallet af målinger pr. patient. Disse beregninger er illustreret grafisk i **Figur 2** hvoraf det fremgår, at ved stigende middel-LVMI op mod 130 g/m² øges sandsynligheden for at fejlklassificere en patient som rent faktisk at have LVH. Ved at øge antallet af målinger kan sandsynligheden herfor reduceres betydeligt. Tilsvarende vil man ved stigende sand LVMI over 130 g/m² kunne reducere sandsynligheden for at fejlklassificere som havende normal LVMI ved at øge antallet af målinger. Hvis personens sande LVMI ligger tæt på diskriminationsgrænsen (130 g/m²), vil det på trods af mange målinger forblive usikkert, hvorledes personen skal

 FIGUR 1

Ekkokardiografisk bestemmelse af venstre ventrikelmasse korrigeret for overfladeareal (LVMI). Hver lodret række af symboler illustrerer de seks enkeltmålinger af venstre ventrikels masse rangordnet fra mindste til største gennemsnit. Materialet er opdelt i normotensive kontrolpersoner (A), patienter med nyopdaget hypertension, der var randomiseret til angiotensinkonverterende enzym-hæmmer-behandling (B) eller til beta-blokkerbehandling (C). Den vandrette stiplede linje viser gennemsnittet for hele gruppen. Kurverne til venstre er ved undersøgelsens start og kurverne til højre efter 12 måneders behandling eller opfølgning.


 FIGUR 2

Sandsynligheden for at fejlklassificere patienter ved forskellige sande værdier af venstre ventrikelmasse korrigeret for overfladeareal som funktion af antallet af bestemmelser som angivet på hver kurve. Øverste kurve viser enkeltbestemmelse, den nederste seksdobbelte bestemmelse.



klassificeres. I **Tabel 2** er sandsynligheden for fejlklassificering angivet som funktion af den sande LVMI og antallet af målinger. Som illustreret i Figur 2 øges risikoen for at fejlklassificere en person, jo tættere den sande LVMI ligger på diskriminationsgrænsen, og jo færre målinger der udføres.

DISKUSSION

Denne undersøgelse har i en homogen population af patienter med essentiel hypertension illustreret usik-

kerheden ved ekkokardiografiske enkeltmålinger af LVM, og resultaterne understreger vigtigheden af gentagne målinger, især hvis de ekkokardiografiske fund kan blive afgørende for indikationen for anti-hypertensiv behandling. Enkeltmålinger er næppe egnede til at afgøre, hvorvidt en patient skal behandles eller ej.

Tidligere studier har påpeget den store intraindividuelle variation i ekkokardiografisk bestemmelse af venstre ventrikels vægtykkelse og diameter. Ved efterfølgende beregning af LVM kan man anvende forskellige formler, som typisk forudsætter, at ventriklen har form som en kugle, og som indbefatter opløftning af diameter og vægtykkelse i tredje potens, idet $LVM = k_1 (Dy^3 - Di^3) + k_2$, hvor Dy og Di er ydre og indre diameter af ventriklen, og k_1 og k_2 er konstanter. Det betyder, at selv små forskelle i målingerne kan resultere i store forskelle i LVM. På trods af denne usikkerhed er ekkokardiografi mere sensitiv end elektrokardiografi til at detektere LVH [13], og i grupper af patienter er der god overensstemmelse f.eks. med autopsi som reference [14]. Ekkokardiografi anses for indiceret til afklaring af behandlingsindikationen ved vedvarende systolisk blodtryk på 140-159 mmHg eller diastolisk blodtryk på 90-99 mmHg hos patienter, som ikke har kardiovaskulær sygdom, diabetes eller andre risikofaktorer eller tegn til hypertensiv organpåvirkning [1]. Kun få patienter med hypertension vil være i denne situation, og ekkokardiografi er hos størstedelen af patienter med hypertension ikke en nødvendig undersøgelse, idet beslutningen om behandlingsbehov kan afgøres uden. Tværtimod dokumenterer beregningerne i denne artikel, at de to



TABEL 2

Sandsynligheden (%) for fejlklassifikation som funktion af den sande middelværdi og som funktion af antal målinger (1-6). Der regnes med en normalitetsgrænse på 130 g/m².

Sand LVMI (g/m ²)	1 måling	2 målinger	3 målinger	6 målinger
125 eller 135	32	30	27	21
120 eller 140	20	16	13	6
115 eller 145	13	8	5	1
110 eller 150	9	4	2	0
105 eller 155	6	2	1	0

LVMI = venstre ventrikelmasse korrigeret for overfladeareal.

udsagn »tilstedeværelse af LVH« og »fravær af LVH« hos enkeltindivider ikke kan tillægges stor vægt. Det gælder naturligvis særligt i grænseområdet mellem normal LVM og let forhøjet LVM, hvor patienterne med stor sandsynlighed fejlklassificeres i begge retninger.

Resultaterne viser desuden, at den intraindividuelle variation ved gentagne målinger varierer betydeligt fra patient til patient. Dette forhold taler i sig selv for gentagne bestemmelser af LVM hos alle patienter. Som det fremgår af Figur 2 og Tabel 2, minimerer gentagne målinger risikoen for fejlklassifikation, som kan reduceres med en faktor 2-7. Tæt på diskriminationsgrænsen er risikoen fortsat høj selv ved sekssdobbelte bestemmelser, hvorfor der i grænseområdet næppe bør lægges megen vægt på den ekkokardiografisk bestemte LVM. I dette studie lå omkring 30% af målingerne for både normo- og hypertensive persons vedkommende i området fra 120-140 g/m², hvor risikoen for fejlklassifikation er større end 20% ved enkeltmålinger. De præsenterede data illustrerer, hvordan det i grupper af patienter er muligt at påvise signifikante ændringer i LVM under antihypertensiv behandling, hvorimod det hos den enkelte patient er meget vanskeligt pga. den betydelige måleusikkerhed.

Med baggrund i den beskrevne usikkerhed ved ekkokardiografisk bestemmelse af LVM hos enkeltindivider bør man generelt reservere undersøgelsen til patienter, hvor der vedvarende er tvivl om indikationen for antihypertensiv behandling. Før der ordineres ekkokardiografi, er det er således vigtigt med systematisk gennemgang af patienten for forekomst af risikofaktorer (alder, køn, rygning, familiær disposition, hyperkolesterolemie, abdominal fedme), tegn til diabetes, tegn til kardiovaskulær sygdom (inklusive perifer arteriel sygdom) eller andre organpåvirkninger såsom proteinuri eller retinopati som angivet i retningslinjerne fra Dansk Hypertensionsselskab. Kun

ved fortsat fravær af behandlingsindikation og et normalt EKG har ekkokardiografisk bestemmelse af LVM en plads. De aktuelle data viser, at undersøgelsen bør gennemføres med gentagne målinger af LVM. Herudover kan der naturligvis også hos hypertensionspatienter være andre indikationer for ekkokardiografi, såsom kardiell mislyd eller mistanke om hjer-teinsufficiens.

Vore data taler for at opretholde de nuværende retningslinjer fra Dansk Hypertensionsselskab og kun tilråde ekkokardiografi til patienter med uafklaret indikation for antihypertensiv behandling. Netop i den situation er det særligt vigtigt, at ekkokardiografiens svagheder som kvantitativ metode kompenseres med gentagne bestemmelser.

KORRESPONDANCE: Kent Lodberg Christensen, Medicinsk-kardiologisk Afdeling A, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.

E-mail: klc@dadlnet.dk

ANTAGET: 4. juli 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Bang LE, Bruun NE, Christensen KL et al. Hypertensio arterialis. Dansk hypertensionsselskabs behandlingsvejledning 2004. København: Dansk Hypertensionsselskab og Hjerteforeningen, 2004.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- Levy D, Salomon M, D'Agostino RB et al. Congestive heart failure/LVH: prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90: 1786-93.
- Mansoor GA, Massie BM. Left ventricular hypertrophy: a potent cardiovascular risk factor and its relationship to office and ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1999;4:S19-22.
- Suárez C, Villar J, Martel N et al. Should we perform an echocardiogram in hypertensive patients classified as having low and medium risk? *Int J Cardiol* 2006;106:41-6.
- Okin PM, Devereux RB, Jern S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343-9.
- Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292: 2350-6.
- Gottdiener JS, Livengood SV, Meyer PS et al. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy? Test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:424-30.
- de Simone G, Muiesan ML, Ganau A et al. Reliability and limitations of echocardiographic measurement of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patients: the RES trial. *J Hypertens* 1999;17:1955-63.
- Muiesan ML, deSimone G, Ganau A et al. Inappropriate left ventricular mass: reliability and limitations of echocardiographic measurement for risk stratification and follow-up in single patients. *J Hypertens* 2006;24:2293-8.
- Buus NH, Böttcher M, Jørgensen CG et al. Myocardial perfusion during long-term angiotensin-converting enzyme inhibition or beta-blockade in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2004;44:465-70.
- Okin PM, Devereux RB, Jern S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003;108: 684-90.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.