



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Zellvolumenregulation und Aktivität des Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-Austauschers bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter Einwirkung der Pharmakotherapie mit Carvedilol**

Autor: Isabell Jester  
Institut / Klinik: Institut für klinische Pharmakologie / Klinikum Mannheim  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Wehling

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine internistische Erkrankung, die mit einer reduzierten ventrikulären Pumpleistung sowie einer Störung der Flüssigkeits-Elektrolytbalance und einer neurohormonalen Dysregulation einhergeht. Das Ziel der Pharmakotherapie sollte darin bestehen, die kardiale Grundstörung so ausreichend zu korrigieren, dass die pathophysiologischen Abweichungen normalisiert werden und so eine Besserung von Symptomatik und Prognose erreicht wird. Während die Symptome durch die Pharmakotherapie deutlich gebessert werden können, lässt sich in vielen Fällen die Elektrolytimbalance nicht ausgleichen. Das Fehlen eines leicht zugänglichen Zellmodells zum Studium derartiger Veränderungen des zellulären Elektrolyt- und Wasserhaushaltes bei Patienten hat jedoch einer weiteren Erforschung dieser Phänomene, auch im klinisch-pharmakologischen Rahmen, im Wege gestanden. Erst der Nachweis Aldosteron-abhängiger Veränderungen der intrazellulären Natrium- und Kaliumkonzentration und damit verbundener Zellvolumenveränderungen an menschlichen Lymphozyten machten diese leicht zugänglichen Zellen zu einem geeigneten Modell für das Studium des zellulären Volumen- und Elektrolythaushaltes. Bereits frühere Untersuchungen hatten gezeigt, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Vergleich zu herzgesunden Probanden vergrößerte Lymphozytenvolumina aufweisen. Mit der vorliegenden Untersuchung sollte geklärt werden, inwieweit mit einer optimierten Pharmakotherapie die pathologisch veränderten Lymphozytenvolumina bei Patienten mit Herzinsuffizienz korrigiert werden können. Hierzu wurden Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht, die im Rahmen der Grunderkrankung bereits pharmakotherapiert wurden. Zur bestehenden Medikation aus Diuretika, ACE-Hemmern und Digitalis, erhielten die Patienten zur Optimierung der Therapie den Beta-Blocker Carvedilol. Als Zielparame-ter war die Bestimmung der Lymphozytengröße sowie die Aktivität des NHE definiert. Die Untersuchung zeigte, dass sich im Verlauf von vier Wochen das anfänglich erhöhte Lymphozytenvolumen im Vergleich zu Kontrollgruppe aus herzgesunden Probanden reduziert hatte. Die Aktivität des NHE war zum Therapiebeginn mit Carvedilol in der Patienten- und in der Kontrollgruppe nicht unterschiedlich. Auch zur zweiten Messung nach vier Wochen zeigte sich weder bei den Patienten mit Herzinsuffizienz noch bei der Kontrollgruppe ein wesentlicher Unterschied. Offen bleibt nach dieser Untersuchung die Frage des Pathomechanismus der initial vergrößerten Lymphozyten und damit auch der Normalisierung unter der optimierten Pharmakotherapie. Theoretisch denkbar wäre die Beeinflussung des Zellvolumens über den an der Zellmembran lokalisierten NHE, der physiologischerweise für den Hauptanteil der Zellvolumenregulation verantwortlich ist und durch im Rahmen einer Herzinsuffizienz pathologisch veränderte neurohormonale Faktoren – wie zum Beispiel erhöhte Serum-Aldosteronspiegel – aktiviert wird. Die Untersuchung der NHE-Aktivität an den vergrößerten Lymphozyten der Patientengruppe konnte diese Annahme nicht bestätigen, die Aktivität unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe.

Als Fazit dieser Studie kann jedoch gesagt werden, dass eine Optimierung der Pharmakotherapie, wie in dieser Untersuchung durch Ergänzung der Medikation mit dem Beta-Blocker Carvedilol, die pathologisch vergrößerten Lymphozyten herzinsuffizienter Patienten normalisieren können. Inwieweit dies Folge einer intensivierten Therapie per se oder dem Einsatz von Carvedilol ist, bleibt ungeklärt.