



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

**Modulation der sympathovagalen Balance durch Carvedilol**

Autor: Peter Löffler  
Institut / Klinik: Institut für Klinische Pharmakologie  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Wehling

Die Herzfrequenzvariabilität, ein Maß für die zyklischen Schwankungen des Herzschlages um die mittlere Herzfrequenz, ist bei Patienten nach Myokardinfarkt und/oder mit chronischer Herzinsuffizienz verringert. Die Reduktion der HRV ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert und gilt deshalb als prognostisch ungünstig.

Verschiedene klinische Studien konnten nachweisen, dass die Therapie mit Beta-Blockern bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz prognostisch günstig ist. Inwieweit es für den  $\beta$ -Blocker Carvedilol hierbei zu einer Steigerung der Herzfrequenzvariabilität kommt, ist unklar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie im Cross-Over-Design zu untersuchen, ob eine einmalige orale Gabe von 12,5 mg Carvedilol zu einer günstigen Beeinflussung der HRV führt und möglicherweise eine Aussage über die Langzeitwirkung des Medikaments zulässt.

Zu diesem Zweck wurden aus digitalen Langzeit-EKG-Aufzeichnungen HRV-Analysen unter verschiedenen Bedingungen bei gesunden Probanden durchgeführt. Berechnet wurden verschiedene zeit- und frequenzabhängige Parameter der HRV sowohl über den gesamten Zeitraum von 24 Stunden pro Untersuchungstag, als auch in 5-minütigen Intervallen. Desweiteren dienten autonome Provokationstests zur Ermittlung der kardialen autonomen Reflexaktivität unter Stimulation.

Weder in den Langzeitanalysen noch in den Tagesprofilkurven der HRV-Parameter zeigten sich Modulationen durch die Medikation. Ursächlich dafür könnte zum einen die relativ niedrig gewählte Dosierung von 12,5 mg Carvedilol sein, zum anderen ist die HRV stark vom körperlichen Aktivitätszustand abhängig und diskrete Modulationen sind möglicherweise vom Einfluss der wechselnden Aktivitätszustände während der unstandardisierten Untersuchungsabschnitte überlagert. Modulationen durch Carvedilol auf die Parameter der HRV waren dagegen unter standardisierten Bedingungen während der autonomen Blocks festzustellen.

Unter Ruhebedingungen konnte beim liegenden Probanden eine Steigerung der HRV beobachtet werden. So war die SDNN mit  $84,5 \pm 8,9$  vs  $74,1 \pm 7,1$  ( $p = 0,044$ ) und die TP mit  $8431,9 \pm 1249,2$  vs.  $6850,6 \pm 1174,2$  ( $p = 0,028$ ) signifikant erhöht.

Bei passiver Orthostase zeigte sich kein Einfluss von Carvedilol auf die HRV. Begleitend war bei passiver Orthostase ein Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks zu beobachten, wobei die Herzfrequenz nicht beeinflusst wurde. Demgegenüber bewirkte Carvedilol bei aktiver Orthostase eine verstärkte Verschiebung in Richtung sympathischer Dominanz, erkennbar in einer Schwächung jener Parameter, die die Gesamtvariabilität und somit überwiegend vagalen Einfluss widerspiegeln. Die dargestellten Effekte lassen auf eine Beeinflussung der muskulären Komponente schließen, die durch Reflexmechanismen die sympathische Dominanz bei Orthostase abschwächt.

Zusammenfassend scheinen die gezeigten Effekte nach Akutapplikation von Carvedilol in erster Linie auf einer peripheren Vasodilatation zu beruhen, die durch die  $\alpha$ -blockierende Wirkung der Substanz vermittelt wird. Die Ergebnisse der Untersuchung lassen des weiteren vermuten, dass erst unter höherer Dosierung und/ oder nach Langzeittherapie eine prognostisch günstige Blockade der  $\beta$  - Adrenorezeptoren stattfindet, welche sich u.a. in einer Steigerung der HRV äußert.