

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

## Der Einfluß von Bisoprolol und Nifedipin retard auf den zirkadianen Rhythmus der Herzfrequenzvariabilität von Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Weber F, Schneider H, Urbaszek W

*Journal für Kardiologie - Austrian  
Journal of Cardiology 1999; 6 (6)*

204-206

Homepage:

[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Offizielles  
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



**ACVC**  
Association for  
Acute CardioVascular Care

In Kooperation  
mit der ACVC

Indexed in ESCI  
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

**Datenschutz:**

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

**Lieferung:**

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

**Abbestellen:**

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

**Journal für Kardiologie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# Der Einfluß von Bisoprolol und Nifedipin retard auf den zirkadianen Rhythmus der Herzfrequenzvariabilität von Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Frank Weber, Henrik Schneider, Wilhelm Urbaszek für TIBBS Investigators Group

**Problemstellung:** Untersuchung der Wirkung einer Therapie mit Bisoprolol und Nifedipin auf die Herzfrequenzvariabilität (HRV) von Patienten mit koronarer Herzerkrankung und stabiler Angina pectoris. **Patienten und Methodik:** Die HRV wurde im Frequenzbereich über 24 Stunden bei 32 Patienten der Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) gemessen, welche sich im Einjahresverlauf nach Randomisierung einer Bypassoperation unterzogen. 12 Patienten erhielten 1 x 10 mg/d Bisoprolol, 20 Patienten erhielten 2 x 20 mg/d Nifedipin retard. Folgende Parameter wurden bestimmt: Mittleres Normalschlag-Normalschlag-Intervall (NN-m), Total Power (TP), High Frequency Power (HF), Low Frequency Power (LF), Very Low Frequency Power (VLF) und Ultra Low Frequency Power (ULF). **Ergebnisse:** Bisoprolol führte zu einem Anstieg von NN-m über die gesamten 24 Stunden. Es bewirkte gleichfalls einen HRV-Anstieg insbesondere am Tage. Nifedipin führte zu einer signifikanten Abnahme der HRV besonders während der Nacht. **Schlußfolgerung:** Der als prognostisch günstig anzusehende HRV-Anstieg wurde überwiegend unter Bisoprolol gesehen. Nifedipin führte auch in der retardierten Form zu einer HRV-Abnahme. Dies kann ein Indikator für neurohumorale Aktivierung und sympathovagale Dysbalance sein.

**Study objectives:** Determination of the influence of therapy with bisoprolol and nifedipine on the heart rate variability (HRV) of patients with coronary artery disease and stable angina. **Patients and methods:** 24-hour HRV was measured in the frequency domain in 32 patients from the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) who underwent bypass surgery in the time of one year after the randomization. 12 of these patients received bisoprolol 10 mg once a day, 20 patients received nifedipine slow release 20 mg twice a day. Parameters determined: mean value of all corrected RR intervals (NN-m), total power (TP), high frequency power (HF), low frequency power (LF), very low frequency power (VLF), and ultra low frequency power (ULF). **Results:** Bisoprolol induced an increase in NN-m during the whole 24 hours. It also induced an increase in HRV especially in daytime. Nifedipine induced a slight decrease in NN-m and a significant decrease in HRV especially during nighttime. **Conclusion:** The increase in the HRV, which can be regarded as prognostically favorable, was predominantly observed under bisoprolol. Nifedipine even in the slow release form led to a decrease in HRV. This might be an indicator of neurohumoral activation and sympathovagal dysbalance. **J Kardiol 1999; 6: 308-12.**

Die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) ist eine nichtinvasive Methode zur Untersuchung der kardialen autonomen Aktivität [1]. Eine verminderte HRV zeigt eine schlechte Prognose von Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) an [2-6]. Ähnlich wie kardiale Ereignisse zeigt auch die HRV einen zirkadianen Rhythmus [7-10]. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluß einer Therapie mit der Beta1-selektiv blockierenden Substanz Bisoprolol und dem Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp Nifedipin in retardierter Form auf den zirkadianen Verlauf der HRV von Patienten mit KHK und stabiler Angina pectoris zu bestimmen. Als Grundlage dienten die Holter-EKG-Aufzeichnungen der Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), welche den Einfluß einer Therapie mit Bisoprolol und Nifedipin retard auf die im Holter-EKG erfaßbare Ischämieereaktion bei Patienten mit KHK und stabiler Angina pectoris untersuchte [11].

## Patienten und Methodik

Die Einschlusskriterien der TIBBS-Studie (stabile Angina pectoris, positives Belastungs-EKG sowie für Frauen mindestens eines der folgenden Zusatzkriterien: Zustand nach mindestens 6 Monate altem Myokardinfarkt, positives Koronarangiogramm, positive Myokardszintigraphie und als Voraussetzung zur Aufnahme in die Verumphase Nachweis von mindestens 2 ischämietypischen Episoden im 48-Stunden-Holter-EKG unter Placebo) wurden dadurch ergänzt, daß in die vorliegende Untersuchung nur diejenigen TIBBS-Patienten Aufnahme fanden, welche sich im Verlauf eines

Jahres nach Studieneinschluß einer koronaren Bypassoperation unterzogen. Damit war bei dem durch die TIBBS-Studienbedingungen definierten Patientenkollektiv ein Höchstmaß an Sicherheit der Diagnose KHK zu erzielen, auch wenn das TIBBS-Studienprotokoll keine Aussagen zur Zahl der befallenen Gefäße und zur Anzahl der Bypasses zuläßt.

Insgesamt 32 Patienten (3 Frauen, 29 Männer, mittleres Alter  $58,3 \pm 9,2$  Jahre) erfüllten die Einschlusskriterien. Davon erhielten 12 Patienten Bisoprolol (1 Frau, 11 Männer, mittleres Alter  $58,5 \pm 9,4$  Jahre, Größe:  $172 \pm 10$  cm, Gewicht:  $75,1 \pm 4,7$  kg), 20 Patienten wurden mit Nifedipin retard behandelt (2 Frauen, 18 Männer, mittleres Alter  $58,2 \pm 8,9$  Jahre, Größe:  $171 \pm 5$  cm, Gewicht:  $77,0 \pm 5,7$  kg). Die Anzahl ischämietypischer Episoden im 48-Stunden-Holter-EKG betrug in der Bisoprolol-Gruppe  $2,8 \pm 0,5$  und in der Nifedipin-Gruppe  $2,5 \pm 0,5$ . 2 (16,7 %) der mit Bisoprolol behandelten Patienten und kein mit Nifedipin behandelte Patient wiesen einen Myokardinfarkt in der Anamnese auf. Im Verlauf der einjährigen Nachbeobachtungszeit verstarb 1 Patient (8,3 %) aus der Bisoprolol-Gruppe aus kardialer Ursache. In der Nifedipin-Gruppe wurden ein nichttödlicher Myokardinfarkt (5,0 %) sowie bei 3 Patienten (15,0 %) Krankenhauseinweisungen infolge instabiler Angina pectoris registriert.

Die Messung der HRV erfolgte mittels 24-Stunden-Holter-EKG ab dem 5. Tag einer 10-tägigen Placebophase und am Ende einer 4-wöchigen Therapiephase, in der die Pati-

Eingegangen am: 27. 11. 98, angenommen am: 06. 04. 99.

Von der Klinik für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie, Medizinische Fakultät der Universität Rostock.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Frank Weber, Klinik für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie, Medizinische Fakultät der Universität Rostock, Postfach 10 08 88, D-18055 Rostock

enten randomisiert 10 mg/d Bisoprolol als Einmalgabe bzw. 40 mg/d Nifedipin verteilt auf zwei Dosen zu je 20 mg erhalten. Zur Bandaufzeichnung diente der Oxford Medilog 4500 Rekorder, welcher über eine zusätzliche Digitalspur zur Erfassung der RR-Abstände verfügt, was den systematischen Fehler bei der HRV-Analyse vermindert [12, 13]. Zur Auswertung diente das Analysesystem Excel 2 von Oxford. Alle Bandaufzeichnungen wurden nach automatischer Analyse manuell anhand der Schlagformen (Gruppen von Schlägen mit übereinstimmenden Merkmalen, Korrelationsgenauigkeit 90%) editiert. Die Bestimmung der HRV erfolgte im Frequenzbereich mittels Fast Fourier Transformation. Über die Aufzeichnungsdauer von 24 Stunden wurden jeweils Intervalle von 1 Stunde gebildet und die so gewonnenen Spektren gemittelt. Es wurde zwischen folgenden Frequenzbereichen unterschieden: Total Power (TP  $\leq 0,5$  Hz), High Frequency Power (HF 0,15–0,4 Hz), Low Frequency Power (LF 0,04–0,15 Hz), Very Low Frequency Power (VLF 0,0033–0,04 Hz) und Ultra Low Frequency Power (ULF  $< 0,0033$  Hz). Zusätzlich wurde das mittlere Normalschlag-Normalschlag-Intervall (NN-m) ermittelt. Die Einzeldaten wurden in ein Datenbanksystem eingegeben und der zirkadiane Verlauf aus den Einstundenwerten bestimmt. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Nach erfolgreicher Prüfung auf Normalverteilung erfolgte die Signifikanzprüfung mit dem t-Test für gepaarte Stichproben. Für den Parameter HF schlug der Test auf Normalverteilung fehl. Hier wurde die Signifikanz-

prüfung mit dem Wilcoxon-Test ausgeführt. Das Signifikanzniveau war auf 5% festgelegt worden.

## Ergebnisse

### HRV-Verhalten unter Bisoprolol

Die Betablockade führte zu einem Herzfrequenzabfall über die vollen 24 Stunden. Ausdruck dessen war ein signifikanter Anstieg von NN-m von  $841 \pm 113$  auf  $1050 \pm 90$  ms nach 4-wöchiger Therapie mit 10 mg/d Bisoprolol. Die zirkadiane Rhythmik mit höherer Herzfrequenz am Tage und geringerer Herzfrequenz in der Nacht war sowohl unter Placebo als auch unter Bisoprolol erkennbar. Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse als Grafik.

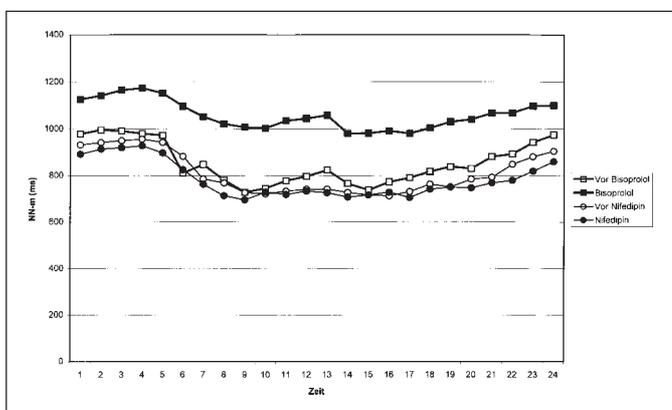
Bei Betrachtung des gesamten Frequenzbereiches (TP) ergab sich ein tendenzieller Anstieg von  $3660 \pm 1886$  auf  $4681 \pm 2130$  ms<sup>2</sup> für die gesamte Aufzeichnungsdauer von 24 Stunden. Unter Placebo fand sich eine zirkadiane Rhythmik mit Abnahme von TP während des Tages bei Zunahme während der Nacht mit den höchsten Werten in der zweiten Nachthälfte. Bisoprolol hob diesen Effekt partiell auf. Die Bisoprolol-bedingte HRV-Zunahme in der zweiten Nachthälfte blieb bis zum frühen Nachmittag des Folgetages erhalten. In den Abendstunden und in der ersten Nachthälfte näherten sich die HRV-Werte denen unter Placebo an (Abbildung 2).

**Tabelle 1:** Verhalten der Herzfrequenzvariabilität im Frequenzbereich bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und stabiler Angina pectoris unter Placebo und Änderung der Herzfrequenzvariabilität nach 4-wöchiger Therapie mit 10 mg/d Bisoprolol (NN-m: mittleres Normalschlag-Normalschlag-Intervall, TP: Total Power, HF: High Frequency Power, LF: Low Frequency Power, VLF: Very Low Frequency Power, ULF: Ultra Low Frequency Power)

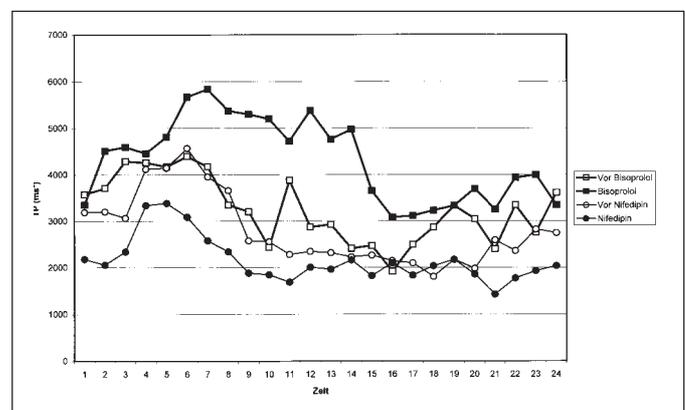
Parameter	Ausgangswert unter Placebo	Wert unter 10 mg/d Bisoprolol	p
NN-m (ms)	841 $\pm$ 113	1050 $\pm$ 90	< 0,001
TP (ms <sup>2</sup> )	3660 $\pm$ 1886	4681 $\pm$ 2130	0,070
HF (ms <sup>2</sup> )	212 $\pm$ 180	322 $\pm$ 259	0,009
LF (ms <sup>2</sup> )	633 $\pm$ 424	650 $\pm$ 388	0,946
VLF (ms <sup>2</sup> )	2297 $\pm$ 1142	3029 $\pm$ 1334	0,062
ULF (ms <sup>2</sup> )	407 $\pm$ 226	555 $\pm$ 226	0,048

**Tabelle 2:** Verhalten der Herzfrequenzvariabilität im Frequenzbereich bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und stabiler Angina pectoris unter Placebo und Änderung der Herzfrequenzvariabilität nach 4-wöchiger Therapie mit 2 x 20 mg/d Nifedipin retard (NN-m: mittleres Normalschlag-Normalschlag-Intervall, TP: Total Power, HF: High Frequency Power, LF: Low Frequency Power, VLF: Very Low Frequency Power, ULF: Ultra Low Frequency Power)

Parameter	Ausgangswert unter Placebo	Wert unter 2 x 20 mg/d Nifedipin ret.	p
NN-m (ms)	797 $\pm$ 94	771 $\pm$ 68	0,168
TP (ms <sup>2</sup> )	3128 $\pm$ 1547	2375 $\pm$ 1096	0,010
HF (ms <sup>2</sup> )	199 $\pm$ 128	157 $\pm$ 99	0,045
LF (ms <sup>2</sup> )	672 $\pm$ 385	510 $\pm$ 301	0,010
VLF (ms <sup>2</sup> )	1864 $\pm$ 986	1433 $\pm$ 676	0,025
ULF (ms <sup>2</sup> )	320 $\pm$ 173	246 $\pm$ 127	0,020



**Abbildung 1:** Zirkadiane Rhythmik des mittleren NN-Intervalls (NN-m) unter Placebo und nach 4-wöchiger Therapie mit 10 mg/d Bisoprolol bei 12 Patienten sowie unter Placebo und nach 4-wöchiger Therapie mit 2 x 20 mg/d Nifedipin retard bei 20 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und stabiler Angina pectoris.



**Abbildung 2:** Zirkadiane Rhythmik der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich ausgedrückt als Total Power (TP) unter Placebo und nach 4-wöchiger Therapie mit 10 mg/d Bisoprolol bei 12 Patienten sowie unter Placebo und nach 4-wöchiger Therapie mit 2 x 20 mg/d Nifedipin retard bei 20 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und stabiler Angina pectoris.

Im Hochfrequenzbereich (HF) war im 24-Stunden-Mittel ein Anstieg von  $212 \pm 180 \text{ ms}^2$  unter Placebo auf  $322 \pm 259 \text{ ms}^2$  unter Bisoprolol 10 mg/d erkennbar. Die Differenz war statistisch signifikant. Der zirkadiane Verlauf (Abbildung 3) zeigte über die gesamten 24 Stunden eine Zunahme von HF nach Gabe von Bisoprolol. Auch in diesem Frequenzbereich wurde der Abfall der HRV in den frühen Morgenstunden, wie er unter Placebo zu beobachten war, aufgehoben.

Im Low-Frequency-Bereich (LF) war nur ein minimaler (nichtsignifikanter) Anstieg des Mittelwertes über 24 Stunden von  $633 \pm 424 \text{ ms}^2$  unter Placebo auf  $650 \pm 388 \text{ ms}^2$  unter Bisoprolol zu beobachten. Auch bei Beachtung der Einstundenwerte (Abbildung 4) fanden sich nur geringe Unterschiede im HRV-Verhalten unter Placebo und Bisoprolol.

Im Very-Low-Frequency-Bereich (VLF) fand sich ein tendenzieller Anstieg des HRV-Mittelwertes über 24 Stunden von  $2297 \pm 1142 \text{ ms}^2$  unter Placebo auf  $3029 \pm 1334 \text{ ms}^2$  unter Bisoprolol. Im zirkadianen Rhythmus (Abbildung 5) war das bereits für TP beschriebene Bisoprolol-bedingte Ausbleiben der morgendlichen HRV-Abnahme erneut zu sehen.

Der Ultra-Low-Frequency-Anteil der HRV (ULF) zeigte im 24-Stunden-Mittel einen signifikanten Anstieg von  $407$

$\pm 226 \text{ ms}^2$  auf  $555 \pm 226 \text{ ms}^2$ . Das zirkadiane Verhalten ähnelte dem von TP und VLF. Eine zusammenfassende Darstellung der 24-Stunden-HRV-Werte vor und nach Gabe von Bisoprolol findet sich in Tabelle 1.

### HRV-Verhalten unter Nifedipin

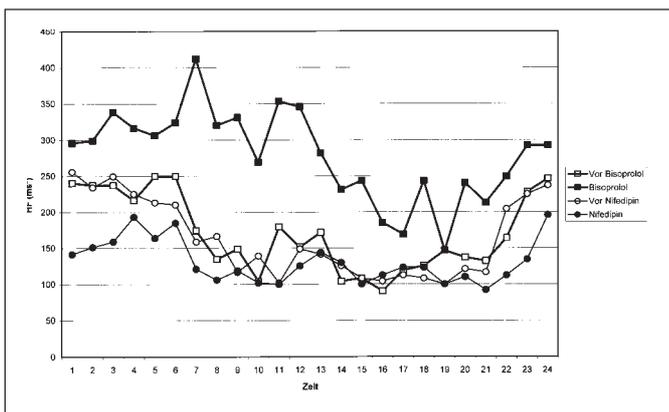
Bei Betrachtung der 24-Stunden-Mittelwerte fand sich nach Gabe von  $2 \times 20 \text{ mg/d}$  Nifedipin retard über 4 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert unter Placebo eine minimale, statistisch nicht signifikante Abnahme des mittleren NN-Intervalls von  $797 \pm 94 \text{ ms}$  auf  $771 \pm 68 \text{ ms}$ . Im zirkadianen Verlauf (Abbildung 1) ist die entsprechende Herzfrequenzzunahme besonders nachts und am frühen Vormittag nachweisbar.

Die Nifedipintherapie führte im Bereich der getesteten Frequenzbänder zu einer signifikanten HRV-Reduktion. Tabelle 2 zeigt die Daten im Detail. Im zirkadianen Verlauf (Abbildungen 2–6) fand sich eine verminderte HRV in der Zeit vom Abend bis zum nächsten Mittag gegenüber den Ausgangswerten unter Placebo.

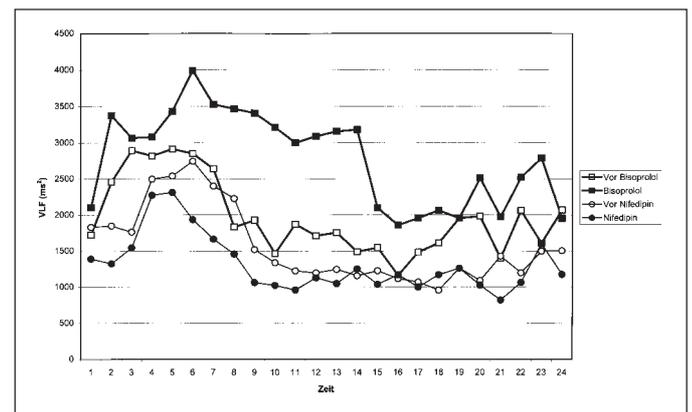
## Diskussion

### HRV über 24 Stunden

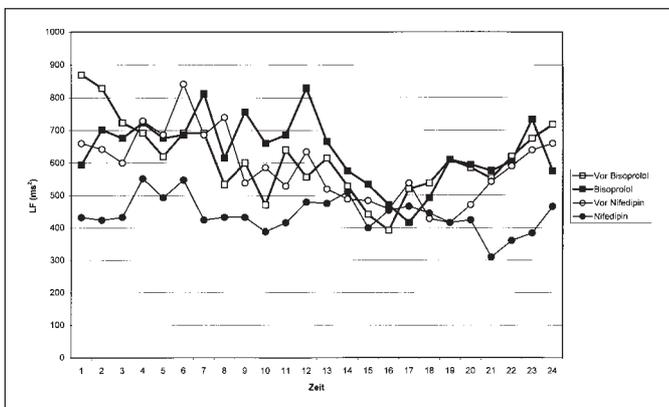
In unserer Untersuchung beeinflussten sowohl Bisoprolol als auch Nifedipin retard die HRV. Unter Bisoprolol fand sich ein Anstieg von mittlerer Periodendauer und aller ge-



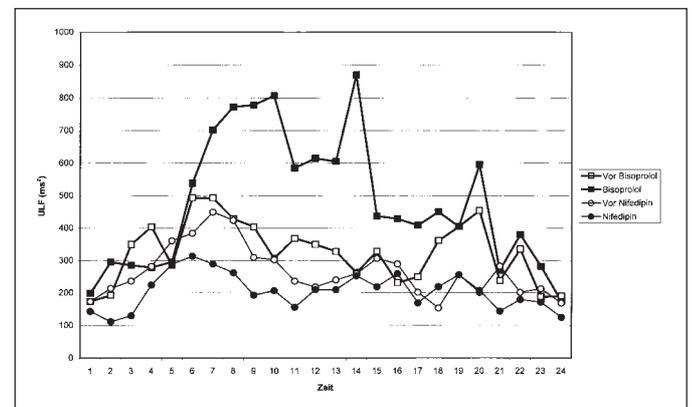
**Abbildung 3:** Zirkadiane Rhythmik der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich ausgedrückt als High Frequency Power (HF) unter Placebo und nach 4-wöchiger Therapie mit 10 mg/d Bisoprolol bei 12 Patienten sowie unter Placebo und nach 4-wöchiger Therapie mit  $2 \times 20 \text{ mg/d}$  Nifedipin retard bei 20 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und stabiler Angina pectoris.



**Abbildung 5:** Zirkadiane Rhythmik der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich ausgedrückt als Very Low Frequency Power (VLF) unter Placebo und nach 4-wöchiger Therapie mit 10 mg/d Bisoprolol bei 12 Patienten sowie unter Placebo und nach 4-wöchiger Therapie mit  $2 \times 20 \text{ mg/d}$  Nifedipin retard bei 20 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und stabiler Angina pectoris.



**Abbildung 4:** Zirkadiane Rhythmik der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich ausgedrückt als Low Frequency Power (LF) unter Placebo und nach 4-wöchiger Therapie mit 10 mg/d Bisoprolol bei 12 Patienten sowie unter Placebo und nach 4-wöchiger Therapie mit  $2 \times 20 \text{ mg/d}$  Nifedipin retard bei 20 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und stabiler Angina pectoris.



**Abbildung 6:** Zirkadiane Rhythmik der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich ausgedrückt als Ultra Low Frequency Power (ULF) unter Placebo und nach 4-wöchiger Therapie mit 10 mg/d Bisoprolol bei 12 Patienten sowie unter Placebo und nach 4-wöchiger Therapie mit  $2 \times 20 \text{ mg/d}$  Nifedipin retard bei 20 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und stabiler Angina pectoris.

testeten HRV-Frequenzbänder. Dies entspricht den Ergebnissen von Niemelä et al. [14], welche bei 18 Patienten mit KHK ebenfalls in allen Frequenzbereichen einen Betablocker-induzierten HRV-Anstieg nachweisen konnten. Im Widerspruch dazu stehen Ergebnisse anderer Untersucher, welche unter Betablockade eine Abnahme der niederfrequenten Anteile des HRV-Spektrums bzw. der entsprechenden Parameter im Zeitbereich sahen [15–18]. Der Betablocker-bedingte Anstieg des Hochfrequenzbereichs wird hingegen fast übereinstimmend berichtet [14–17, 19, 20]. In diesem Bereich spiegelt sich das Überwiegen des vagalen Tonus nach Betablockade wider. Der geringe Einfluß von Bisoprolol auf die HRV im LF-Bereich kann damit erklärt werden, daß in diesem Frequenzband sowohl sympathische als auch parasympathische Einflüsse wirken [1, 21]. Im VLF- und ULF-Bereich treten langwellige Änderungen auf. Sie reflektieren wahrscheinlich die endogene Sinusknotenmodulation durch Katecholamine, was einen Erklärungsansatz für die Wirkung des Betablockers auf dieses Frequenzband bietet. Weitere Einflüsse entfalten unter anderem das Renin-Angiotensin-System sowie thermoregulatorische und vasomotorische Steuerungsprozesse [22, 23]. Die Wirkung des Betablockers auf die kardiale Grundkrankheit kann auch zu Rückkopplungsprozessen insbesondere im lokalen Renin-Angiotensin-System des Herzens führen. Durch die Bestimmung der HRV in Einstundenintervallen wurde in unserer Untersuchung der ULF-Bereich nur partiell erfaßt.

Die Angaben in der Literatur zum Einfluß von Nifedipin auf die HRV sind weniger eindeutig, als dies bei Betrachtung des Betablockereffekts auf die HRV war. Bekheit et al. [24], Schweizer et al. [18] und Cowan et al. [25] beschrieben keinen Einfluß der Nifedipingabe bei Patienten nach Myokardinfarkt [24], bei gesunden Probanden [18] und bei Überlebenden eines plötzlichen Herzstillstandes [25] auf die HRV. Wolk et al. [26] sahen bei Hypertonikern eine Abnahme im HF-Bereich bei Zunahme des LF/HF-Quotienten. Nifedipin führt zumindest in der kurzwirksamen Form zu einem raschen Blutdruckabfall mit Stimulation von Sympathikus und Renin-Angiotensin-System [27] und einer Reflextachykardie [18]. Unsere Befunde mit der retardierten Form von Nifedipin sprechen dafür, daß auch bei Verwendung des Präparats in dieser Galenik eine neurohumorale Aktivierung stattfindet. Inwieweit die Verwendung von Nifedipin GITS (Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System [28]) bessere Ergebnisse liefert, wird nach dem Vorliegen der Ergebnisse einer noch laufenden Studie (ACTION: A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS [29, 30]) besser einzuschätzen sein. Eine Untersuchung von Rossinen et al. [31] beschreibt allerdings für den Dihydropyridinabkömmling Amlodipin, eine Substanz der zweiten Generation mit deutlich längerer Wirkungszeit und höherer Gefäßselektivität [32, 33] bei Patienten mit KHK und zusätzlicher Betablockertherapie eine Abnahme von TP und VLF sowohl bei Gabe von 5 mg/d als auch bei Gabe von 10 mg/d. Derzeit ist jedenfalls festzustellen, daß eine Betablockade mit günstigeren Effekten auf das vegetative Nervensystem einhergeht, als dies mit Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp bisher nachweisbar war.

Die HRV-Ausgangswerte waren in der Bisoprololgruppe höher als in der Nifedipingruppe (statistisch nicht signifikant). Das Protokoll der TIBBS-Studie erlaubt keine Aussagen, ob diese Differenz auf Unterschiede in der linksventrikulären Funktion zwischen den einzelnen Patienten zurückzuführen ist. Unterschiede in Alter, Geschlecht und in der Zahl von Myokardinfarkten in der Anamnese geben

keine Erklärung dieser Differenz. Auch der Ausprägungsgrad der Ischämiereaktion im Holter-EKG unterschied sich zwischen den beiden Patientengruppen nicht bedeutsam. Da sich bei Berücksichtigung aller Patienten der TIBBS-Studie keine Unterschiede in den HRV-Ausgangswerten zwischen den mit Nifedipin und den mit Bisoprolol behandelten Patienten fanden [34] und die Einschlusskriterien der TIBBS-Studie nur Patienten mit klinisch stabiler koronarer Herzerkrankung zuließen, kann der Unterschied in den HRV-Ausgangswerten der beiden retrospektiv gebildeten Patientengruppen der vorliegenden Untersuchung nur mit der kleinen Patientenzahl erklärt werden. Die qualitativen Aussagen zur unterschiedlichen Wirkung von Bisoprolol und Nifedipin auf die HRV werden durch die unterschiedlichen HRV-Ausgangswerte nicht gestört, da sich bei Untersuchungen am TIBBS-Gesamtkollektiv zeigte, daß eine Zunahme der HRV unter Bisoprolol vor allem bei geringeren Ausgangswerten und eine Abnahme der HRV unter Nifedipin insbesondere bei höheren Ausgangswerten zu beobachten war [34]. Bei höheren Baseline-Werten in der Bisoprolol-Gruppe kann lediglich die Höhe der therapiebedingten HRV-Differenz durch die unterschiedlichen HRV-Ausgangswerte in dieser Arbeit beeinflusst worden sein.

### **Zirkadianer Verlauf der HRV**

Eine Reihe von Untersuchungen zeigte einen zirkadianen Rhythmus kardiovaskulärer Ereignisse [7–10]. Ebenso besteht ein physiologischer zirkadianer Rhythmus der HRV [35, 36]. Bei Patienten mit KHK unterliegt die myokardiale Ischämie ebenfalls zirkadianen Schwankungen [11, 37]. Unsere Untersuchungen konnten auch bei Patienten mit KHK einen zirkadianen Rhythmus der HRV zeigen. Dies entspricht den Ergebnissen von Niemelä et al. [14]. Unter der Betablockade konnte der morgendliche HRV-Abfall verhindert werden. Wie aus der TIBBS-Studie [11] bereits bekannt, war durch Bisoprolol ebenso eine wirksame Verhinderung des morgendlichen Gipfels transitorischer ischämischer Episoden zu erreichen. Der überwiegend am Tage zu beobachtende HRV-Anstieg unter der Betablockade gegenüber den Ausgangswerten unter Placebo erklärt sich mit dem höheren sympathischen Tonus in dieser Zeit.

Die Nifedipinwirkung auf die HRV war besonders nachts zu beobachten. Dabei war der HRV-Abfall deutlich stärker ausgeprägt als die reflektorische Zunahme der Herzfrequenz. Der Umstand einer HRV-Abnahme sowohl im Bereich der hohen als auch der sehr niedrigen Frequenzen spricht dafür, daß es unter Nifedipin nicht nur zu einer Erhöhung der Sympathikusaktivität sondern zu einer weitreichenden Störung der neurohumoralen Regulationsysteme kommt.

### **Literatur:**

1. Esperer HD. Die Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die nichtinvasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und arrhythmogener Synkope. *Herzschr Elektrophys* 1992; 3: 1–16.
2. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256–62.
3. Farrel TG, Bashir Y, Crippes T, Malik M, Poloniecki J, Bennett D, Ward D, Camm J. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1992; 18: 687–97.
4. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 729–36.
5. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham heart study. *Circulation* 1994; 90: 878–83.

6. Valkama JO, Huikuri HV, Koistinen MJ, Sinikka Y-M, Airaksinen KEJ, Myerburg RJ. Relation between heart rate variability and spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 437-43.
7. Muller JE, Tofler GH, Willich GH, Stone PH. Circadian variation of cardiovascular disease and sympathetic activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: 104-11.
8. Egstrup K. Attenuation of circadian variation by combined antianginal therapy with suppression of morning and evening increase in transient myocardial ischemia. *Am Heart J* 1991; 122: 648-55.
9. Peters RW, Muller JE, Goldstein S, Byington R, Friedman LM, for the BHAT study group. Propranolol and the morning increase in the frequency of sudden cardiac death (BHAT study). *Am J Cardiol* 1989; 63: 1518-20.
10. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Schactman M, Thompson B, Theroux P, Gibson RS, Feldman T, Kleiman NS, Tofler GH, Muller JE, Chaitman BR, Braunwald E. Circadian variation in the onset of unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction (the TIMI III Registry and TIMI IIIB). *Am J Cardiol* 1997; 79: 253-8.
11. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 231-8.
12. Elfner R, Buss J, Heene DL, Kraatz J. Beat-by-beat validation of the Oxford Medilog 4500, a 24-hour ambulatory ecg system with real-time analysis. *J Ambul Monit* 1988; 1: 17-31.
13. Pinna GD, Maestri R, Cesare AD, Colombo R, Minuco G. The accuracy of power-spectrum analysis of heart-rate variability from annotated RR lists generated by Holter systems. *Physiol Meas* 1994; 15: 163-79.
14. Niemelä MJ, Airaksinen KEJ, Huikuri HV. Effect of beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1370-7.
15. Cook JR, Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 480-4.
16. Lombardi F, Torzillo D, Sandrone G et al. Beta-blocking effect of propafenone based on spectral analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1028-34.
17. Sandrone G, Mortara A, Torzillo D, La Rovere MT, Malliani A, Lombardi F. Effects of beta blockers (atenolol or metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 340-5.
18. Schweizer MW, Brachmann J, Kirchner U et al. Heart rate variability in time and frequency domains: effects of gallopamil, nifedipine, and metoprolol compared with placebo. *Br Heart J* 1993; 70: 252-8.
19. Kamath MV, Fallen EL. Diurnal variations of neurocardiac rhythms in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 155-60.
20. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, Just H. Effect of sotalol on heart rate variability assessed by Holter monitoring in patients with ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1993; 72: 67A-71A.
21. Akselrod A. Components of heart rate variability. In: Malik M, Camm AJ (ed). *Heart Rate Variability*. Armonk Futura, NY, 1995; 119-26.
22. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. *Arch Neurol* 1991; 48: 185-90.
23. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-47.
24. Bekheit S, Tangella M, el Sakr A, Rasheed Q, Craelius W, el Sherif N. Use of heart rate spectral analysis to study the effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction. *Am Heart J* 1990; 119: 79-85.
25. Cowan MJ, Pike K, Burr RL, Cain KC, Narayanan SB. Description of time- and frequency-domain-based measures of heart rate variability in individuals taking antiarrhythmics, beta blockers, calcium channel blockers and/or antihypertensive drugs after sudden cardiac arrest. *J Electrocardiol* 1994; 26 (Suppl): 1-13.
26. Wolk R, Kulakowski P, Ceremuzynski L. Nifedipine and captopril exert divergent effects on heart rate variability in patients with acute episodes of hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 327-32.
27. Kübler W. Therapie mit Calciumantagonisten: Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt und Mortalität? In: Kübler W, Tritthart HA (Hrsg). *Calciumantagonisten*. Steinkopf, Darmstadt, 1996; 365-70.
28. Parmley WW, Nesto RW, Singh BN, Deanfield J, Gottlieb SO. Attenuation of the circadian patterns of myocardial ischemia with nifedipine GITS in patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1380-9.
29. Lubsen J, Poole-Wilson PA. ACTION: a 30 000 patient-years double-blind, placebo-controlled trial of nifedipine GITS in stable angina. *Br J Clin Pract* 1997; 88 (suppl): 23-6.
30. Lubsen J, Poole-Wilson PA, Pocock SJ, van Dalen FJ, Baumann J, Kirwan BA, Parker AB. Design and current status of ACTION: a coronary disease trial investigating outcome with nifedipine GITS. *Eur Heart J* 1998 (suppl 1): 120-32.
31. Rossinen J, Partanen J, Nieminen MS. Amlodipine in patients with stable angina pectoris treated with beta-blockers. Double-blind comparison with placebo. *Scand Cardiovasc J* 1998; 32: 41-8.
32. Silvestry FE, St John Sutton MG. Sustained-release calcium channel antagonists in cardiovascular disease: pharmacology and current therapeutic use. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl 1): 8-14.
33. Urbaszek W. Klinische Aspekte zur Therapie mit Kalziumkanal-antagonisten bei kardiovaskulären Erkrankungen. *Herz/Kreislauf* 1998; 30: 257-72.
34. Weber F, Schneider H, v. Arnim T, Urbaszek W for the TIBBS Investigators Group. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1999; 20: 38-50.
35. Huikuri HV, Kessler K, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1990; 65: 391-3.
36. Sapoznikov D, Luria MH, Mahler Y, Gotsman MS. Day vs night ECG and heart rate variability patterns in patients without obvious heart disease. *J Electrocardiol* 1992; 25: 175-84.
37. Fox K, Mulcahy D, Keegan J, Wright C. Circadian patterns of myocardial ischemia. *Am Heart J* 1989; 118: 1084-6.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

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

### 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](#)