

erschieden in

Forschende Komplementärmedizin Klassische Naturheilkunde

2002, 9: 292-297

**Die Wirkung von Cardiodoron® auf die
cardio-respiratorische Koordination**

- Ein Literaturüberblick -

D. Cysarz, C. Heckmann, H.C. Kümmell

*Abteilung für Klinische Forschung, Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, 58313
Herdecke*

Kurztitel:
Cardiodoron® und cardio-respiratorische Koordination

Korrespondenzadresse:

D. Cysarz
Abteilung für Klinische Forschung
Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke
Gerhard-Kienle-Weg 4
58313 Herdecke
Tel.: (02330) 62-3637
Fax: (02330) 62-4062
Email: d.cysarz_at_rhythmen.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Ordnung der rhythmischen Funktionen entsteht bei Gesunden aus dem Organismus heraus durch Selbstregulation. Bei orthostatisch Labilen, die ausschließlich unter funktionellen Störungen leiden, zeigt sich, dass diese Selbstregulation verändert ist. Daraus resultiert insbesondere eine Veränderung der cardio-respiratorischen Koordination, die als Repräsentant der rhythmischen Funktionsordnung angesehen werden kann.

Fragestellung: Die anthroposophische Medizin bietet für die idiopathische orthostatische Dysregulation das Arzneimittel Cardiodoron® an. Kann es die Selbstregulation anregen und dadurch die cardio-respiratorische Koordination wieder normalisieren?

Material und Methoden: Die Frage wird anhand eines systematischen Literaturüberblicks über die vorhandenen Publikationen zu Cardiodoron® überprüft. Dabei wurden lediglich die Publikationen berücksichtigt, in denen die cardio-respiratorischen Koordination in Studien mit Patienten oder Gesunden analysiert wurde.

Ergebnisse: Die Studien mit Gesunden und Patienten differieren methodisch stark. Trotzdem konnte in allen Studien eine Normalisierung der cardio-respiratorischen Koordination sowohl bei Patienten mit orthostatischer Dysregulation als auch bei Gesunden gefunden werden.

Schlussfolgerung: Die Anwendung des Arzneimittels resultiert in einer Normalisierung der cardio-respiratorischen Koordination. Diese ist das Ergebnis einer Anregung der Selbstregulation der rhythmischen Funktionsordnung des menschlichen Organismus.

Schlüsselwörter: orthostatische Dysregulation, Selbstregulation, cardio-respiratorische Koordination, Normalisierung, anthroposophische Medizin, Cardiodoron®

The effects of Cardiodoron® on cardio-respiratory coordination – a literature review

Abstract

Background: In healthy subjects self-regulation of the organism establishes the order of rhythmical functions. This self-regulation is altered in patients suffering from idiopathic orthostatic syndrome resulting from disturbances of functional aspects only. Thus the cardio-respiratory coordination, which may serve as the representative of the order of rhythmical functions, is modified.

Objective: In the case of idiopathic orthostatic syndrome the anthroposophic medicine offers the medicament Cardiodoron®. Does it stimulate the self-regulation in order to normalise the cardio-respiratory coordination?

Material and Methods: This claim is analysed by a systematic review of the literature. Only those publications were considered where the cardio-respiratory coordination was analysed in studies with patients or healthy subjects.

Results: The methods of the studies with patients and healthy subjects vary strongly. Nevertheless, a normalisation of the cardio-respiratory coordination could be found in studies with patients suffering from idiopathic orthostatic syndrome as well as in studies with healthy subjects.

Conclusion: The studies show that the use of the medicament results in a normalisation of the cardio-respiratory coordination. By stimulating the self-regulation the medica-

ment leads to an improvement of the order of rhythmical functions in the human organism.

Keywords: orthostatic syndrome, self-regulation, cardio-respiratory coordination, normalisation, anthroposophic medicine, Cardiodoron®

Einleitung

Die idiopathische vegetative Labilität ist eng verknüpft mit einer gestörten Regulation des Blutdrucks, der Herz- und der Atemfrequenz insbesondere nach einem Übergang in die Orthostase: die Regulationsmechanismen zur Kompensation des in die unteren Extremitäten versackten Blut versagen [1]. Dieser Vorgang äußert sich im Funktionellen und drückt sich durch (a) starke Schwankungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks im Stehen [2], und (b) in einer veränderten Koordination zwischen Herzschlag und Atmung aus [3;4]. In diese Regulationsstörung kann daher das Verhalten der Atmung und deren Interaktion mit dem Herzschlag einbezogen werden.

Die Regulation von Herzschlag, Atmung und deren Interaktion können sowohl durch kurzfristige Untersuchungen (z.B. Aufstehversuch) analysiert werden als auch durch die circadianen Verläufe von Herz- und Atemfrequenz. Dies bietet insbesondere den Vorteil, dass Schlafzeiten als Zeiten der Erholung und Regenerierung erfasst werden können. Der Tagesgang wird besonders in der Herzfrequenz deutlich, er ist interindividuell gut vergleichbar [5], während der Tagesgang der Atemfrequenz weniger deutlich ist und daher stärker individuell erscheint [6;7].

Die Regulation der Interaktion zwischen Herzschlag und Atmung kann durch das Verhältnis aus Herz- und Atemfrequenz quantifiziert werden. Dieses Verhältnis zeigt ebenfalls einen Tagesverlauf, das zu den Tagesstunden stärker individuell ist und in der Nacht im Gruppenmittel das ganzzahlige Frequenzverhältnis von 4:1 annimmt, d.h. pro Atemzug sind im Mittel 4 Herzschläge feststellbar [8-10]. Neuere Untersuchungen, in denen die Synchronisation zwischen Herzschlag und Atmung nachgewiesen werden konnte [11;12], belegen die Relevanz dieser Interaktion. Das Frequenzverhältnis kann daher als ein Repräsentant für die Ordnung rhythmischer Funktionen im Organismus angesehen werden.

Das angegebene Frequenzverhältnis zwischen Herzschlag und Atmung reguliert sich beim gesunden Menschen während des Schlafs durch eine Eigenleistung des Organismus ein. Da der Schlaf regenerierend und erholend für den Organismus ist, kann diese Eigenleistung als gesundheitsfördernd angesehen werden. Daher wird sie im Sinne einer Selbstordnung oder Selbstregulation, die im Funktionellen des menschlichen Organismus begründet liegt, von Hildebrandt als Hygiogenese bezeichnet [13] (im Unterschied zur Salutogenese von Antonovsky, die eine Erhaltung von Gesundheit primär von der Psyche ausgehend meint). Im Krankheitsfall kann das Frequenzverhältnis auch in den Ruhephasen deutlich von 4:1 abweichen, z. B. beim akuten Herzinfarkt [14;15], da die Funktionsordnung durch die beschädigte organische Grundlage gestört ist.

Im Fall der idiopathischen orthostatischen Dysregulation (vegetative Labilität) ist zwar kein organischer Defekt feststellbar, dennoch ist das Potential zur Wiederherstellung der funktionellen Ordnung eingeschränkt. Eine Möglichkeit der Therapie besteht daher darin, die nötigen Eigenleistungen im Organismus so anzuregen, dass er die rhythmische Funktionsordnung eigenständig (im Sinne der Hygiogenese) aus sich selbst heraus wiederherstellen kann. Dies führt dazu, dass das mittlere Frequenzverhältnis im Prinzip wieder mit dem von Gesunden vergleichbar ist.

Die anthroposophische Medizin bietet für dieses Konzept das Arzneimittel Cardiodoron® an. Es besteht aus Auszügen der Blüten von *Primula officinalis* und *Onopordon acanthium* und aus potenzierten Auszügen (D₂) des blühenden Krauts von *Hyoscyamos niger*. Es kann eingesetzt werden bei Regulationsstörungen vegetativer Rhythmen und ihrer Koordination, vor allem bei verschiedenen Störungen der Koordination von Herzschlag und Atmung, z. B. bei orthostatischer Dysregulation.

Ein Überblick über die Literatur zu Cardiodoron®, in der die cardio-respiratorische Koordination als Maß für die rhythmische Funktionsordnung des Organismus herangezogen wurde, soll die Frage klären, inwiefern das Medikament dem dargestellten therapeutischen Anspruch gerecht wird.

Material

Das Stichwort ‚Cardiodoron‘ wurde in folgenden Datenbanken im jeweils vollständigen Datenbestand gesucht: ‚PubMed‘ (Public Medline Database; Recherche-Zeitraum: 1966 – April 2002), ‚Allied and Complementary Medicine Database (AMED; Recherche-Zeitraum: 1985 – April 2002)‘ und ‚Complementary and Alternative Medicine Database‘ (Cambase; Angabe des Recherche-Zeitraums nicht möglich)*. In der Medline-Datenbank ergaben sich zwei Publikationen, in AMED keine und in Cambase ebenfalls zwei. Ein weiterer Fundus stellte die Dokumentation anthroposophisch-medizinischer Zeitschriften dar, in der ein Großteil der Publikationen der Anthroposophischen Medizin über den Zeitraum von 1926-1994 nach Stichworten gelistet ist [16]. Weitere Publikationen ergaben sich aus den Literaturangaben dieser Arbeiten.

Auf diese Weise ergaben sich ca. 45 Publikationen zu Cardiodoron®, von denen lediglich 10 über Ergebnisse von 6 unterschiedlichen Studien berichteten (Zusammenfassung siehe Tabelle 1). Die aufgefundenen Publikationen waren alle im Sinne der rhythmischen Funktionsordnung des Organismus relevant, da in allen das Verhältnis zwischen Herz- und Atemfrequenz als Maß für die cardio-respiratorische Koordination untersucht wurde. Kasuistiken wurden in dieser Übersicht nicht berücksichtigt. Von den sechs Studien wurden vier mit Patienten ohne Kontrollgruppe durchgeführt, von denen jedoch eine Studie eine intra-individuelle Kontrolle enthält. Weiterhin gibt es eine Studie mit gesunden Probanden ohne Kontrollgruppe und eine Studie mit gesunden Probanden und Kontrollgruppe sowie Randomisation (randomisierte Doppelblindstudie). Die Patientenzahl variiert von N=33 bis N=67. In den Studien mit Gesunden wurden jeweils N=50 Probanden in die Gruppen eingeschlossen.

Ergebnisse

Allgemeines

In den ausgewerteten Publikationen werden unterschiedliche Studienformen beschrieben: die älteren Studien sind Kohortenstudien, in denen Patienten mit orthostatischer Dysregulation und einer Cardiodoron®-Behandlung zusammengefasst sind. Die aktuellsten Studien wurden mit Gesunden durchgeführt. Eine von ihnen ist eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie mit einem Placebo als Vergleichspräparat.

Als Zielparameter wurden in den älteren Studien Puls- und Atemfrequenz im Liegen oder Stehen gemessen, teilweise auch der Blutdruck. Die Stationarität des Organismus wurde durch ausreichende Ruhezeiten sichergestellt. Aus Puls- und Atemfrequenz wur-

* PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>,

AMED: <http://www.bl.uk/services/information/amed.html>, Cambase: <http://www.cambase.de>

de deren Quotient berechnet (QPA). Die neueren Studien benutzten statt der Pulsfrequenz die aus dem Langzeit-Elektrokardiogramm (EKG) berechnete momentane Herzfrequenz. Dadurch wird ebenfalls die Berechnung der Herzfrequenzvariabilität ermöglicht, die in diesem Falle eine Zusatzinformation zum QPA darstellt. Die Variabilität der Herzschlagfolge wird in drei Frequenzbereich eingeteilt: ‚Very Low Frequency‘, ‚Low Frequency‘ und ‚High Frequency‘. Sie quantifizieren den Einfluss des Durchblutungsrythmus zwischen Haut- und Muskulatur, des Blutdruckrhythmus und des Atmungsrythmus auf die Herzschlagfolge und lassen damit Rückschlüsse auf das autonome Nervensystem zu. Die ‚Total Frequency‘ quantifiziert die Gesamtheit dieser Einflüsse. Größere Werte gehen mit einem größeren Einfluss einher und werden als günstig bewertet [26].

Ein wesentlicher Aspekt der rhythmischen Funktionsordnung ist die Normalisierung. Die Normalisierung eines Parameters zeichnet sich durch zwei notwendige Eigenschaften aus: (a) er strebt gegen ein Gruppenmittel („Normalwert“) und (b) Richtung und Stärke der Änderung hängen vom Ausgangswert des Parameters ab. Methodisch wird dies durch Regressionsanalysen erfasst. Für den QPA gilt ein Gruppenmittel von 4 als Norm [10]. Eine Normalisierung bedeutet bei einem $QPA < 4$ einen Anstieg, bei einem $QPA > 4$ einen Abfall des QPA-Wertes nach der Therapie. Der jeweilige Betrag des Anstiegs bzw. Abfalls ist vom Abstand zur 4 abhängig.

Bei den Ergebnissen, die durch einen statistischen Tests abgesichert wurden, ist die Signifikanzgrenze jeweils mindestens $p < 0.05$. Die Dauer der oralen, langfristigen Gabe betrug 28 Tage bis 16 Wochen bei einer Dosis von 4 x 15 bis 5 x 20 Tropfen/Tag. Eine kurzfristige orale Behandlung wurde nicht untersucht, stattdessen aber die kurzfristige Wirkung durch 1 bzw. 4 Injektionen s.c. von Cardiodoron® 5%.

Im folgenden werden die einzelnen Studien und die für die rhythmische Funktionsordnung relevanten Ergebnisse in chronologischer Reihenfolge aufgeführt. Tabelle 1 enthält in Kurzform alle relevanten Daten der untersuchten Gruppen und die Ergebnisse, auf die im folgenden immer wieder Bezug genommen wird.

Wirkung auf die rhythmische Funktionsordnung

Matthiolius untersuchte als erster systematisch die Wirkung der langfristigen Einnahme von Cardiodoron® (4 x 15 Tropfen/Tag für mindestens 8 Wochen) auf die rhythmische Funktionsordnung [17;18]. An 67 vergleichsweise sehr jungen Patienten (63% unter 20 Jahren), die unter orthostatischer Dysregulation litten, wurde der Puls mit einer Arm-manschette, die Atmung mit einer Brustmanschette oszillographisch im Liegen für 2 Minuten gemessen. Daraus wurden die mittlere Puls- und Atemfrequenz sowie der QPA berechnet. Nach der Einnahme ergab sich gegenüber der Anfangsmessung ein signifikanter Abfall der Pulsfrequenz und damit ein ebenfalls signifikanter Abfall des QPA (von 5.3 ± 1.8 auf 4.6 ± 1.2 , gepaarter Student t-Test). Die Änderung des QPA wurde um so deutlicher, je weiter der QPA vor der Einnahme über 4 lag (Normalisierung).

Zur gleichen Zeit veröffentlichte Weckenmann Ergebnisse von 33 Patienten mit orthostatischer Dysregulation (Durchschnittsalter: 37 Jahre), die Cardiodoron® über einen Zeitraum von 8-16 Wochen (5 x 20 Tropfen/Tag) erhielten [19]. In dieser und allen seinen folgenden Studien wurde die Pulsfrequenz palpatorisch und die Atemfrequenz visuell im Liegen und im Stehen über einen Zeitraum von 30 s gemessen (bei 5 oder 10 Wiederholungen der Messungen), ergänzt von Blutdruckmessungen. Nach der Behandlung zeigten sich sowohl im Liegen als auch im Stehen signifikante Unterschiede in der Pulsfrequenz und im QPA. Signifikante Änderungen der Atemfrequenz zeigten sich nur im Stehen. Im Liegen verringerte sich der QPA unter Cardiodoron® von 5.3 ± 1.2 auf 4.7 ± 1.2 , im Stehen reduzierte er sich von 7.2 ± 1.2 auf 5.3 ± 1.1 . Im Stehen nahm die

Blutdruckamplitude (Differenz Systole/Diastole) unter Cardiodoron® ebenfalls signifikant zu.

In einer weiteren Untersuchung zur langfristigen Wirkung konnte Weckenmann seine eigenen Ergebnisse erhärten, da in einer auf 41 Patienten (Alter: 35.5 ± 15.4 Jahre) erweiterten Gruppe die Resultate nach Cardiodoron® (5 x 20 Tropfen/Tag für 8-12 Wochen) weiterhin bestand hatten [20;21]. Zusätzlich wurde jetzt eine Normalisierung der Parameter untersucht. Eine statistisch gesicherte Normalisierung ergab sich für die Puls- und Atemfrequenz und den QPA im Stehen, die Blutdruckamplitude hingegen normalisierte nicht.

Weckenmann führte ebenfalls die erste Studie zur kurzfristigen Wirkung von Cardiodoron® 5% durch (1 x 1 Injektion s.c.) [22]. Vor und eine Stunde nach der Injektion wurden Puls- und Atemfrequenz bei 57 Patienten (mittleres Alter: 36.9 Jahre) gemessen. Anders als in den vorangegangenen Studien wurde diesmal zusätzlich ein intra-individueller Vergleich zu Veratrum album D₃ durchgeführt. Nach Cardiodoron® ergab sich im Stehen eine signifikante Verringerung der Pulsfrequenz und des QPA (von 6.5 ± 1.7 auf 5.8 ± 1.4), beide Parameter normalisierten. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei dem Vergleichspräparat keine signifikanten Veränderungen.

Mitte der 90-iger Jahre wurde von unserer Arbeitsgruppe ebenfalls die kurzfristige Wirkung von Cardiodoron® an Gesunden untersucht (4 x 1 Injektion s.c. in 24 Stunden). Von 50 gesunden Probanden (mittleres Alter: 28.6 ± 7.6 Jahre) wurde neben dem QPA insbesondere die Herzfrequenzvariabilität aus ambulanten 24h-EKG-Aufzeichnungen ermittelt [23]. Die Atemfrequenz wurde indirekt aus der Herzschlagfolge berechnet [10;24]. Die mittlere nächtliche Herzfrequenz und der mittlere QPA blieben nach vier Injektionen s.c. innerhalb von 24 Stunden unverändert. Die Herzfrequenzvariabilität sank zur gleichen Zeit leicht ab, insbesondere die ‚Very Low Frequency‘ und die Gesamtvariabilität (‚Total Frequency‘).

In einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe mit gesunden Probanden wurde die langfristige Wirkung von Cardiodoron® (4 x 20 Tropfen/Tag für 28 Tage) auf die Herzfrequenzvariabilität und den QPA aus dem 24h-EKG untersucht [25-27]. In dieser Studie wurde nach dem Design der randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie gegen ein Placebo, das aus einer alkoholischen Lösung bestand, verglichen. 100 Probanden nahmen an der Studie teil (mittleres Alter: 28.7 ± 7.0 Jahre), von denen 50 Cardiodoron® und 50 das Placebo einnahmen. Nach der Einnahme von Cardiodoron® waren die mittleren nächtlichen ‚Low Frequency‘ und ‚High Frequency‘ insgesamt angestiegen, insbesondere in einer Teilgruppe. Die mittlere nächtliche Herzfrequenz und der QPA normalisierten in der Cardiodoron®-Gruppe, d. h. die Abweichung vom mittleren nächtlichen Frequenzverhältnis von 4:1 wurde verringert. Auch das sogenannte ‚Phasen-Koordinations-Verhältnis‘, ein strengeres Maß für die zeitliche Koordination von Herzschlag und Atmung [10], zeigte unter Cardiodoron® eine Normalisierung. Diese Ergebnisse konnten in der Placebo-Gruppe nicht beobachtet werden.

Diskussion

In allen untersuchten Studien zu Cardiodoron® wird die Wirkung durch den Quotienten aus Herz- und Atemfrequenz beurteilt. Er gilt als ein Maß der cardio-respiratorischen Koordination. Da er die beiden offensichtlichsten Rhythmen der rhythmischen Funktionsordnung erfasst, kann er als ihr Repräsentant angesehen werden. Als ein wesentlicher Aspekt dieses Parameters wurde die Normalisierung sowohl bei Patienten wie bei Gesunden untersucht. Eine Normalisierung während einer Therapie deutet darauf hin, dass das im Organismus vorhandene Potential zur Herstellung der rhythmischen Funktionsordnung angeregt wird.

Nach der kurz- und langfristigen Therapie mit Cardiodoron® konnte bei Patienten mit orthostatischer Dysregulation eine Normalisierung des QPA sowohl im Liegen (zum mittleren QPA von 4 [8-10]) als auch im Stehen (zum mittleren QPA von 5 [4]) festgestellt werden, d. h. nach der Therapie wurden die Normalwerte angestrebt. Daraus kann geschlossen werden, dass die rhythmische Funktionsordnung positiv beeinflusst wurde, auch wenn der Normalwert für Gesunde nicht erreicht war.

Bei Gesunden ergab die kurzfristige Anwendung keine Normalisierung des QPA. Die langfristige Anwendung bei Gesunden konnte hingegen eine Normalisierung des QPA hervorrufen. Da der mittlere QPA bei Studienbeginn schon bei 4:1 lag und nur die Streubreite verringert wurde, handelt es sich hier um eine Optimierung der rhythmischen Funktionsordnung. Diese Ergebnisse wurden durch das 'Phasen-Koordinations-Verhältnis', einem gegenüber der allgemeinen Erfassung des QPA spezifischeren Verfahren zur Analyse der cardio-respiratorischen Koordination, unterstützt: das Verhältnis zeigte ebenfalls eine Normalisierung [27].

Die Eigenschaften der Normalisierung können bei der Herzfrequenzvariabilität prinzipiell nicht festgestellt werden: sie quantifiziert modulierende Einflüsse (z.B. der Atmung) auf die Herzschlagfolge, wobei ausschließlich ein Anstieg der Variabilität als Verbesserung bewertet wird [28]. Aus diesem Grund kann kein Normalwert existieren. Die Herzfrequenzvariabilität stellt jedoch eine adäquate Zusatzinformation zur rhythmischen Funktionsordnung dar. Die kurzfristige Anwendung bei Gesunden ergab einen leichten Abfall der nächtlichen Variabilität in allen Frequenzbereichen, nach der langfristigen Anwendung konnte ein leichter Anstieg in allen Frequenzbändern festgestellt werden, insbesondere aber der mittleren nächtlichen ‚Low Frequency‘ und ‚High Frequency‘ in einer Teilgruppe. Bei Gesunden beeinflusst daher nur die langfristige Anwendung die Modulation der Herzschlagfolge günstig, die kurzfristige Anwendung hingegen nicht.

In einer Patientenstudie wurde unter Cardiodoron® eine signifikante Zunahme der Blutdruckamplitude im Stehen festgestellt. Unabhängig davon ergaben kontinuierliche nicht-invasive Messungen des Blutdrucks (mittels ‚Finapres‘-Technik), dass Patienten mit orthostatischer Dysregulation eine kleinere Blutdruckamplitude und eine größere Blutdruckvariabilität als Gesunde zeigen [2]. Daher ist der Anstieg der Blutdruckamplitude unter Cardiodoron® als günstig zu bewerten. Der Nachweis eines ebenfalls als günstig zu bewertenden Abfalls der Blutdruckvariabilität ist noch nicht erbracht worden. Eine Normalisierung der Blutdruckamplitude konnte nicht festgestellt werden.

Trotz der im Prinzip übereinstimmenden Ergebnisse bezüglich der Normalisierung des QPA gibt es z. T. erhebliche Unterschiede im Patientengut und in der Methodik zwischen den Studien, die bei einem Vergleich der Ergebnisse zu beachten sind. Das mittlere Alter der Patienten liegt bei Weckenmann jeweils bei ca. 36 Jahre, bei Matthiolius hingegen weit darunter (63% <20 Jahre). Beachtenswert ist, dass die jüngeren Patienten erwartungsgemäß eine höhere Herz- und Atemfrequenz gegenüber den älteren Patienten aufweisen [29], dies aber trotzdem einen vergleichbaren QPA zwischen beiden Altersgruppen ergibt.

Messtechnisch betrachtet sind die Patientenstudien von der Erfassungsdauer vergleichbar (kurze Zeitintervalle im Liegen bzw. Stehen). Puls- und Atemfrequenz wurden von Matthiolius polygraphisch erfasst, während die Daten von Weckenmann palpatorisch (Pulsfrequenz) bzw. visuell (Atemfrequenz) erhoben wurden und daher mit einem größeren methodischen Fehler behaftet sind. Die neueren Studien an Gesunden stellen in dieser Hinsicht einen wesentlichen Fortschritt dar, da 24h-EKGs aufgezeichnet wurden. Dies erlaubt zeitreihen-analytische Auswertungen insbesondere während der nächtlichen Schlafzeit, so dass für alle Probanden ein größerer Zeitraum mit vergleichbarem Aktivitätsniveau zur Verfügung steht. Die Atemfrequenz wurde in diesem Fall nicht

direkt gemessen, sondern über ein validiertes Verfahren aus der Modulation der Herzschlagfolge (respiratorische Sinusarrhythmie) ermittelt. Durch diese Verbesserungen steht eine Methode zur Erfassung subtiler Wirkungen von Medikamenten zur Verfügung, so dass die bisher nur bei Patienten festgestellte Normalisierung des QPA auch bei Gesunden unter Cardiodoron® nachgewiesen werden konnte.

Der aufgeführten Doppelblindstudie an gesunden Probanden kommt ein besonderer Stellenwert zu, da ihr neben den technisch-methodischen Neuerungen ein anerkanntes Studiendesign zum Nachweis einer Medikamentenwirkung zu Grunde liegt [30]. Sie entkräftet das Argument, die Normalisierung sei ein ‚Regression to the Mean‘-Artefakt, da die Normalisierung in der Placebo-Gruppe nicht gefunden werden konnte. Dieser Nachweis stützt daher die Ergebnisse der älteren Studien, so dass ihre Gültigkeit trotz der methodischen Kritikpunkte erhalten bleibt.

Zusammengefasst ergibt sich aus den Studien zu Cardiodoron®, dass es bei Patienten mit orthostatischer Dysregulation und bei gesunden Probanden die rhythmische Funktionsordnung des menschlichen Organismus positiv beeinflusst, und die Fähigkeit zur Eigenregulation verbessert. Ein Vergleich mit den gängigen Therapien zur orthostatischen Dysregulation zeigt, dass Cardiodoron® in Bezug auf die Verbesserung der rhythmischen Funktionsordnung eine Alternative zur üblichen Behandlung darstellt. Dies wird unterstützt durch gute Verträglichkeit und gute Therapieerfolge in der Praxis [31]. Weiterer Forschungsbedarf besteht in der Klärung der Frage, wie die arzneilich wirksamen Bestandteile die beschriebene Wirkung hervorzubringen vermögen. Damit eng verbunden ist die Präzisierung der Indikation für die verschiedenen Formen der orthostatischen Dysregulation in Anlehnung an die heute üblichen Standards [1;32] und eine genauere Klärung der Frage, wie sich die Blutdruckvariabilität unter Cardiodoron® verhält.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn R. Stange, Berlin, für die freundliche Unterstützung bei der Literaturrecherche.

Literatur

- [1] Diehl RR, Linden D: Differentialdiagnose der orthostatischen Dysregulationen. *Nervenarzt* 1999;70:1044-1051.
- [2] ten Harkel AD, van Lieshout JJ, Karemaker JM, Wieling W: Differences in circulatory control in normal subjects who faint and who do not faint during orthostatic stress. *Clin Auton Res* 1993;3:117-124.
- [3] Weckenmann M: Der Puls-Atem-Quotient der orthostatisch Stablen und Labilen im Stehen. *Basic Res Cardiol* 1975;70:339-349.
- [4] Weckenmann M: Die rhythmische Ordnung von Puls und Atmung im Stehen bei orthostatisch Stablen und Labilen. *Basic Res Cardiol* 1982;77:100-116.
- [5] Malpas SC, Purdie GL: Circadian variation of heart rate variability. *Cardiovasc Res* 1990;24:210-213.
- [6] Benchetrit G: Breathing pattern in humans: diversity and individuality. *Respir Physiol* 2000;122:123-129.

-
- [7] Heckmann C, Engelke P, Cysarz D, Bettermann H, Kümmell HC, Zum Tagesgang der Atemfrequenz; in Heusser P (ed): Akademische Forschung in der Anthroposophischen Medizin. Bern, Peter Lang, 1999, pp 139-147.
- [8] Hildebrandt G: Die rhythmische Funktionsordnung von Puls und Atmung. *Z angew Bäder- u Klimaheilkunde* 1960;7:533-615.
- [9] Hildebrandt G: Reactive modifications of the autonomous time structure in the human organism. *J Physiol Pharmacol* 1991;42:5-27.
- [10] Bettermann H, Cysarz D, Van Leeuwen P: Detecting cardiorespiratory synchronization by respiratory pattern analysis of heart period dynamics: the musical rhythm approach. *Int J Bifurcat Chaos* 2000;10:2349-2360.
- [11] Schäfer C, Rosenblum MG, Abel HH, Kurths J: Synchronization in the human cardiorespiratory system. *Phys Rev E* 1999;60:857-870.
- [12] Schäfer C, Rosenblum MG, Kurths J, Abel HH: Heartbeat synchronized with ventilation. *Nature* 1998;392:239-240.
- [13] Hildebrandt G: Hygiogenese. *Therapiewoche* 1977;27:5384-5397.
- [14] Leder U, Hoyer D, Sommer M, Baier V, Hauelsen J, Zwiener U, Figulla HR: Kardiorespiratorische Desynchronisation nach akutem Myokardinfarkt. *Z Kardiol* 2000;89:630-637.
- [15] Kümmell HC: Zeitgestalten von Herz- und Kreislaufkrankheiten. *Der Merkurstab* 1991;5:357-363.
- [16] Dokumentation anthroposophisch-medizinischer Zeitschriften 1926-1994. Dornach, Verlag am Goetheanum, 1995.
- [17] Matthiolius H, Kipp J, Die Normalisierung des Puls-Atem-Quotienten, ein Wirkungsprinzip von Cardiodoron; Medizinische Forschungsstelle beim Bund der Freien Waldorfschulen. Stuttgart, 1970.
- [18] Matthiolius H: Cardiodoron. *Beiträge zu einer Erweiterung der Heilkunst* 1970;3:77-86.
- [19] Weckenmann M: Die Wirkung von Cardiodoron B bei Patienten mit orthostatischem Symptomkomplex. *Medizinische Welt* 1970;21:515-521.
- [20] Weckenmann M, Normalisierung neurovegetativ gesteuerter Funktionen durch medikamentöse Langzeittherapie; in Gross D (ed): Hypo- und Hypertonie. Stuttgart, Hippokrates Verlag, 1973, pp 190-198.
- [21] Weckenmann M: Über die regulative Wirkung eines Pflanzenextraktes auf die Orthostase. *Ärztliche Praxis* 1973;30:1453-1456.
- [22] Weckenmann M: Untersuchung über die kurzfristige Wirkung von Cardiodoron auf rhythmische Parameter im Stehen. *Erfahrungsheilkunde* 1984;4:230-238.
- [23] Kümmell HC, Bettermann H: Ergebnisse rhythmologischer Untersuchungen von Cardiodoron an Gesunden. *Der Merkurstab* 1996;5:361-371.
- [24] Bettermann H, Engelke P, Van Leeuwen P, Heckmann C: Die Bestimmung der Atemfrequenz aus der respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA). *Biomed Tech (Berl)* 1996;41:319-323.
- [25] Cysarz D, Schürholz T, Kümmell HC, Die Methode der Herzperiodenvariabilität zur Erfassung subtiler Wirkungen auf das Rhythmische System gezeigt an Car-

- diodoron; in Heusser P (ed): Akademische Forschung in der Anthroposophischen Medizin. Bern, Lang, 1999, pp 185-201.
- [26] Cysarz D, Schürholz T, Bettermann H, Kümmell HC: Evaluation of modulations in heart rate variability caused by a composition of herbal extracts. *Arzneimittelforschung* 2000;50:420-424.
- [27] Cysarz D, Heckmann C, Bettermann H, Kümmell HC: Effects of an anthroposophical remedy on cardiorespiratory regulation. *Altern Ther Health Med* 2002;accepted for publication.
- [28] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
- [29] Pikkujamsa SM, Makikallio TH, Sourander LB, Raiha IJ, Puukka P, Skytta J, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV: Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence - Comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation* 1999;100:393-399.
- [30] Concato J, Shah N, Horwitz RI: Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-1892.
- [31] Weckenmann M: Regulative Therapie funktioneller Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Therapeutikon* 1987;144-151.
- [32] Grubb BP, Klingenheben T: Syndrome der autonomen Dysfunktion mit orthostatischer Intoleranz: Klassifikation, Diagnostik und Therapie. *Z Kardiol* 1999;88:541-549.

Autoren / Jahr	Angaben zur Studie	Herzfr. [min ⁻¹]	Atemfr. [min ⁻¹]	QPA	RRa [mmHg]	VLF [ms]	LF [ms]	HF [ms]	TF [ms]
Matthiolius, Kipp (1970), Matthiolius (1970)	Patientenstudie ohne Kontrollgr. N=67, 37 w, 30 m Alter: <20 J.: 40, 20-40 J.: 14, >40 J.: 13; 4 x 15 Tr./Tag für 8-12 Wochen	liegend <i>v: 79.7 ±12.4</i> <i>n: 75.2 ±13.3</i>	liegend v: 16.5 ± 4.7 n: 17.4 ± 3.7	liegend <i>v: 5.3 ±1.8</i> <i>n: 4.6 ±1.2</i>					
Weckenmann (1970)	Patientenstudie ohne Kontrollgr. N=33, 22 w, 11 m mittl. Alter: 37 Jahre 5 x 20 Tr./Tag für 8-16 Wochen	liegend <i>v: 72.8 ±8.7</i> <i>n: 68.6 ±6.4</i> stehend <i>v: 92.6 ±12.3</i> <i>n: 78.1 ±7.7</i>	liegend v: 14.1 ± 3.3 n: 15.0 ± 3.1 stehend <i>v: 13.3 ±3.1</i> <i>n: 15.0 ±2.2</i>	liegend <i>v: 5.3 ±1.2</i> <i>n: 4.7 ±1.2</i> stehend <i>v: 7.2 ±1.2</i> <i>n: 5.3 ±1.1</i>	liegend v: 46.2 ± 9.6 n: 45.7 ± 8.4 stehend <i>v: 28.4 ±8.7</i> <i>n: 33.2 ±7.2</i>				
Weckenmann (1973a, b)	Patientenstudie ohne Kontrollgr. N=41, 28 w (35.6 ± 14.1 J.) 13 m (35.3 ± 15.4 J.) 5 x 20 Tr./Tag für 8-12 Wochen	stehend <i>v: 94.4 ±12.6</i> <i>n: 82.0 ±10.8</i>	stehend <i>v: 13.7 ±3.3</i> <i>n: 14.9 ±2.7</i>	stehend <i>v: 7.2 ±1.2</i> <i>n: 5.6 ±1.2</i>	stehend <i>v: 27.9 ±8.5</i> <i>n: 32.7 ±10.1</i>				
Weckenmann (1984)	Patientenstudie mit intra-individueller Kontrolle. N=57, 35 w (36.1 ± 13.1 J.) 22 m (38.1 ± 10.7 J.) 1 Injektion s.c.	stehend <i>v: 93.4 ±14.4</i> <i>n: 87.3 ±13.3</i>		stehend <i>v: 6.5 ±1.7</i> <i>n: 5.8 ±1.4</i>					
Kümmell, Bettermann (1996)	N=50 Gesunde 32 w, 18 m (28.6 ± 7.6 J.) 4 x Injektion s.c. in 24 h	Nacht v: 60.7 ± 8.7 n: 61.7 ± 9.6		Nacht v: 3.98 ± 0.78 n: 4.06 ± 0.80		Nacht v: 54.6 ± 16.8 n: 51.4 ± 16.3	Nacht v: 41.8 ± 16.4 n: 40.0 ± 16.3	Nacht v: 35.5 ± 17.6 n: 34.6 ± 18.0	Nacht v: 83.6 ± 29.1 n: 79.1 ± 28.3
Cysarz et al. (1999, 2000, 2002)	random. Doppelblindstudie Verum: N=50 Gesunde, Kontrollgruppe: N=50 Gesunde 54 w, 46 m (28.6 ± 7.0 J.) 4 x 20 Tr./Tag für 4 Wochen	Nacht v: 60.9 ± 7.7 n: 60.2 ± 6.6	Nacht v: 15.7 ± 2.1 n: 15.9 ± 2.3	Nacht v: 4.06 ± 0.80 n: 3.97 ± 0.73		Nacht v: 57.8 ± 18.3 n: 58.6 ± 18.5	Nacht 41.5 ± 13.0 42.0 ± 12.6	Nacht 33.5 ± 13.5 34.1 ± 14.5	Nacht 84.5 ± 26.3 85.8 ± 26.0

Tabelle 1: Zusammenfassung der Studien (siehe Text): kursiv/fett: statistisch signifikanter Unterschied vor (v) und nach (n) der Gabe von Cardiodoron® (p<.05). Abkürzungen: QPA: Quotient aus Herz- und Atemfrequenz, RRa: Blutdruckamplitude (Differenz Systole/Diastole), VLF: Very Low Frequency, LF: Low Frequency, HF: High Frequency, TF: Total Frequency (Herzfrequenzvariabilität, Erläuterung siehe Text).