

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof.Dr. Peter Presek)

**Belastungsinduzierte Zunahme der Herzfrequenz, Kontraktilität und
Plasmareninaktivität bei Probanden mit dem Gly389Arg
Polymorphismus des beta-1 Adrenozeptors**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr.med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Heiko Belger

geboren am: 12. Januar 1973 in Halle

Betreuer: Prof.Dr. Otto-Erich Brodde

Gutachter: 1. Prof. Brodde (Essen)
2. Prof. Werdan
3. Prof. Eschenhagen (Hamburg)

16.12.2003

22.10.2004

urn:nbn:de:gbv:3-000007779

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000007779>]

β_1 -Adrenozeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Inotropie und Chronotropie im menschlichen Herzen, sowie der Ausschüttung von Renin in der Niere. Kürzlich wurde ein Polymorphismus des β_1 -Adrenozeptors entdeckt. An Position 389 der Aminosäurekette des β_1 -Adrenozeptors wurde entweder die Aminosäure Glycin oder Arginin gefunden. Durch in vitro Versuche konnte nachgewiesen werden, dass die Gly389 Mutante wesentlich geringer auf agonisteninduzierte Stimulation reagiert als die Arg389 Mutante. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, ob dieser Polymorphismus auch in vivo eine Rolle spielt. Zu diesem Zweck untersuchten wir die belastungsinduzierten Änderungen der Herzfrequenz, der Plasmareninaktivität sowie der herzfrequenzkorrigierten Dauer der elektromechanischen Systole (QS_{2c}), als Maß für die Inotropie, die beim Menschen fast ausschließlich durch Stimulation von β_1 -Adrenozeptoren vermittelt werden. Bei jeweils 12 (6 männlichen und 6 weiblichen homozygot für die Gly389 bzw. Arg389 Mutante) Probanden (mittleres Alter 24 ± 1) erfolgte die dynamische Belastung am Ergometer in liegender Position für jeweils 5 Minuten in den Belastungsstufen 25 Watt, 50 Watt, 75 Watt und 100 Watt. Dabei wurden Blutdruck, Herzfrequenz, QS_{2c} , Katecholaminspiegel und die Plasmareninaktivität gemessen. Die Ergometerbelastung führte zu einer Steigerung der Herzfrequenz und der Plasmareninaktivität, sowie einer Verkürzung der QS_{2c} . Bei den gemessenen Parametern fanden sich aber keine signifikanten Unterschiede in der Ansprechbarkeit der beiden Polymorphismen des β_1 -Adrenozeptors auf dynamische Belastung. Überraschend zeigten sich jedoch Unterschiede im Vergleich von männlichen und weiblichen Probanden beider Gruppen. So kam es bei den weiblichen Probanden, unabhängig vom Genotyp, zu einem stärkeren Anstieg der Herzfrequenz sowie einer tendenziell stärkeren Verkürzung der QS_{2c} . Zusammenfassend kann man sagen, dass die in vitro beobachteten Unterschiede, hinsichtlich einer verminderten Ansprechbarkeit der Gly389 Mutante auf Stimulation, in vivo keine funktionelle Bedeutung besitzen.

Belger, Heiko: Belastungsinduzierte Zunahme der Herzfrequenz, Kontraktilität und Plasmareninaktivität bei Probanden mit dem Gly389Arg Polymorphismus des beta-1 Adrenozeptors. Halle, Univ., Med.Fak., Diss., 32 Seiten, 2003

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 2 |
| 2. Probanden und Methodik | 6 |
| 2.1. Allgemeine Bemerkungen zur Studienplanung | 6 |
| 2.1.1. Probandenauswahl | 6 |
| 2.1.2. Studienmodell | 6 |
| 2.1.3. Studienausgangsbedingungen und Studienprotokoll | 7 |
| 2.1.4. Abbruchkriterien | 8 |
| 2.2. Untersuchungsparameter und -methoden | 8 |
| 2.2.1. Systolischer und diastolischer Blutdruck | 8 |
| 2.2.2. Herzfrequenz | 9 |
| 2.2.3. Systolische Zeitintervalle | 9 |
| 2.2.4. Blutproben | 10 |
| 2.2.5. Datenanalyse | 11 |
| 3. Ergebnisse | 12 |
| 3.1. Ergebnisse des Screenings für den β_1 -Adrenozeptor Polymorphismus | 12 |
| 3.2. Hämodynamische und biochemische Auswirkungen des β_1 -Adrenozeptor Polymorphismus | 12 |
| 3.3. Geschlechtsspezifische Unterschiede hämodynamischer und biochemischer Parameter bei Ergometrie | 13 |
| 4. Diskussion | 15 |
| 5. Zusammenfassung | 19 |
| 6. Literaturverzeichnis | 20 |
| 7. Tabellen und Abbildungen | 24 |
| Tabelle 1: Ausgangswerte und Maximalwerte bei Belastung mit 100 Watt im Vergleich Gruppe A vs. Gruppe B | 24 |

| | |
|--|-----------|
| Tabelle 2: Maximalwerte bei Belastung mit 100 Watt im Vergleich männliche vs. weibliche Probanden | 25 |
| Abbildung 1: Änderung der Herzfrequenz unter Ergometrie der Gly389 vs. der Arg389 Mutante | 26 |
| Abbildung 2: Änderung der QS_{2c} unter Ergometrie der Gly389 vs. der Arg389 Mutante | 26 |
| Abbildung 3: Änderung des systolischen Blutdruckes unter Ergometrie der Gly389 vs. der Arg389 Mutante | 27 |
| Abbildung 4: Änderung des diastolischen Blutdruckes unter Ergometrie der Gly389 vs. der Arg389 Mutante | 27 |
| Abbildung 5: Abbildung: Änderung des Adrenalinpiegels unter Ergometrie der Gly389 vs. der Arg389 Mutante | 28 |
| Abbildung 6: Änderung des Noradrenalinpiegels unter Ergometrie der Gly389 vs. der Arg389 Mutante | 28 |
| Abbildung 7: Änderung der Plasminogenaktivität unter Ergometrie der Gly389 vs. der Arg389 Mutante | 29 |
| Abbildung 8: Änderung der Herzfrequenz unter Ergometrie bei weiblichen vs. männlichen Probanden der Gly389 Mutante | 30 |
| Abbildung 9: Änderung der Herzfrequenz unter Ergometrie bei weiblichen vs. männlichen Probanden der Arg389 Mutante | 30 |
| Abbildung 10: Änderung der QS_{2c} unter Ergometrie im Vergleich weibliche zu männlichen Probanden der Gly389 Mutante | 31 |
| Abbildung 11: Änderung der QS_{2c} unter Ergometrie im Vergleich weibliche zu männlichen Probanden der Arg389 Mutante | 31 |
| 8. Thesen | 32 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|------------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| bp | Blutdruck |
| dbp | diastolischer Blutdruck |
| HF | Herzfrequenz |
| Kg | Kilogramm |
| LVET | linksventrikuläre Austreibungszeit |
| mm | Millimeter |
| mm Hg | Millimeter Quecksilbersäule |
| mm/sek | Millimeter pro Sekunde |
| ms | Millisekunde |
| n | Anzahl |
| p | errechnete Wahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art |
| PEP | Präejektionsperiode |
| QS ₂ | elektromechanische Systolendauer |
| QS _{2c} | herzfrequenzkorrigierte elektromechanische Systolendauer |
| sbp | systolic bloodpresure |
| S.E.M. | standart error of the mean |
| STI | systolic time interval |
| RR | Intervall zwischen zwei R- Zacken im EKG |
| STI | Systolisches Zeitintervall |
| PEP | Präejektionsperiode |
| vs. | Versus |
| z.B. | zum Beispiel |