

## 1. Einleitung

---

Die Adrenozeptoren gehören zur Familie der „seven transmembrane domain receptors“. Ihre Wirkung entfalten sie durch Kopplung an stimulierende oder hemmende G-Proteine. Bis heute wurden neun verschiedene Typen von Adrenozeptoren nachgewiesen, nämlich:  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ; und  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  und  $\beta_3$  (Bylund et al., 1994).

Adrenozeptoren spielen eine Schlüsselrolle für die Vermittlung der Wirkung des vegetativen Nervensystems. Dieses dient der Regulierung und Aufrechterhaltung vieler Körperfunktionen und damit der Aufrechterhaltung der Homöostase unter den wechselnden Anforderungen der Umwelt. Beispiele hierfür sind die Anpassung von Herzfrequenz, Blutdruck und Muskeldurchblutung bei körperlicher Arbeit und die Zunahme von Hautdurchblutung und Schweißsekretion bei erhöhter Körpertemperatur.

Die Neurone des peripheren vegetativen Nervensystems können funktionell und anatomisch in drei Untereinheiten unterteilt werden, nämlich in das sympathische, parasympathische und enterische Nervensystem. Als hauptsächliche Botenstoffe enthalten sie Acetylcholin und Noradrenalin, und werden entsprechend als cholinerg bzw. adrenerg bezeichnet. Die synaptische Übertragung vom ersten zum zweiten Neuron in den vegetativen Ganglien ist im sympathischen und parasympathischen Nervensystem cholinerg. Die parasympathischen postganglinären Axone, die mit den Zielorganen in Kontakt treten, setzen ebenfalls Acetylcholin frei; die meisten sympathischen postganglinären Axone hingegen Noradrenalin. Die Zellen des Nebennierenmarkes geben vor allem Adrenalin in den Blutkreislauf ab, und zusammen werden Noradrenalin und Adrenalin wegen ihrer ähnlichen chemischen Struktur als Katecholamine bezeichnet.

Die Rezeptoren an den Zielorganen des sympathischen Nervensystems sind die schon erwähnten Adrenozeptoren. Unter den  $\alpha$ -Rezeptoren vermitteln die  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren die durch Adrenalin und Noradrenalin hervorgerufene Kontraktion glatter Muskelzellen der Gefäße, während  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren an der Steuerung zentraler Vorgänge beteiligt sind. Die  $\beta$ -Adrenozeptoren bewirken über stimulierende G-Proteine eine Erhöhung der Aktivität der Adenylatcyclase und damit eine Erhöhung der intrazellulären cAMP-

Konzentration (Kaumann und Molenaar, 1997; Brodde, 1991). Dies wiederum führt zu einer Aktivierung von Proteinkinasen, welche verschiedene sarkolemmale Proteine, einschließlich L-Typ Kalziumkanäle, kontraktile Proteine und Phospholamban phosphorylieren. Die Phosphorylierung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen erhöht ihre Permeabilität. Das wiederum zieht einen Einstrom von Kalzium in der Diastole nach sich. Die Phosphorylierung von Phospholamban aktiviert die Kalzium-ATPase im sarkoplasmatischen Retikulum was einen vermehrten Abtransport von Kalzium in der Diastole und damit eine erhöhte Bereitstellung von Kalzium in der Systole zur Folge hat. Zusammengenommen hat dies eine stärkere und schnellere Kontraktion der Muskelzelle zur Folge (Kaumann und Molenaar, 1997).

Klinisch von großer Bedeutung ist die Unterscheidung einzelner Untertypen der  $\beta$ -Adrenozeptoren (Lands et al., 1967). Vorrangig über Rezeptoren vom  $\beta_1$ -Typ bewirkt der Sympathikus am Herzen eine Steigerung der Schlagkraft und Herzfrequenz, vermittelt die Lipolyse in Adipozyten sowie die Sekretion von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere. Die  $\beta_2$ -Adrenozeptoren sind dagegen im Bronchialgewebe, in peripheren Blutgefäßen und im Uterus präsent, und von wesentlicher Bedeutung bei der Glykogenolyse, der Glukagon und Insulin Sekretion, sowie dem physiologischen Tremor. Heute weiß man nun, dass  $\beta$ -Adrenozeptoren keine homogene Population darstellen, sondern dass hier genetische Unterschiede existieren. Diese sogenannten Polymorphismen gaben in den letzten Jahren Anlass zu vielen Studien hinsichtlich ihrer Bedeutung in vivo als auch in vitro (Büscher et al., 1999).

Als wichtige Regulatoren vieler Organfunktionen stellen die Adrenozeptoren ein attraktives Modell zur Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen Rezeptorpolymorphismus, Ansprechbarkeit auf Medikamente und Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten dar.

Im Jahre 1987 konnte der  $\beta_1$ -Adrenozeptor erstmals geklont und auf dem Chromosom 10 lokalisiert werden (Frielle et al., 1987). Erst kürzlich wurden 18 Polymorphismen von einzelnen Nucleotiden am  $\beta_1$ -Adrenozeptor entdeckt, wovon 7 einen Austausch von Aminosäuren in der kodierenden Region zur Folge haben, nämlich: Ser49Gly, Ala59Ser, Gly389Arg, Arg399Cys, His402Arg, Thr404Ala und Pro418Ala (Podlowski et al., 2000). Aus diesen Mutationen resultieren elf verschiedene Genotypen des  $\beta_1$ -

Adrenozeptors. Der Arg389Gly Polymorphismus befindet sich am intrazellulären Ende in der Nähe der siebenten transmembranären Schlinge des  $\beta_1$ -Adrenozeptors, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit eine  $G_s$ -Proteinbindungstelle repräsentiert und damit Auswirkungen auf die Ansprechbarkeit des Rezeptors auf Agonistenstimulation haben könnte. Vor kurzem wurde in einer in vitro Studie, durch Transkription und Expression von durch „side directed mutagenesis“ hergestellten  $\beta_1$ -Adrenozeptoren mit dem Gly389 bzw. Arg389 Polymorphismus, eine verminderte Ansprechbarkeit der Gly389 Variante auf die durch Isoprenalin induzierte Aktivierung der Adenylatcyclase gegenüber der Arg389 Variante festgestellt (Mason et al., 1999).

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob diese unterschiedliche Ansprechbarkeit der Gly389 Variante versus der Arg389 Variante auch in vivo bestehen.

Zu diesem Zweck unterzogen wir 24 (je 6 männliche und 6 weibliche Probanden homozygot für die Gly389 bzw. Arg389 Mutante) junge gesunde Probanden einer Belastung am Liegeergometer in den Belastungsstufen 25 Watt, 50 Watt, 75 Watt und 100 Watt für jeweils 5 Minuten. Dynamische Belastung führt über neuronal freigesetztes Noradrenalin zu einer Steigerung der Herzfrequenz und Schlagkraft des Herzens, sowie zu einer Ausschüttung von Renin in der Niere. Vermittelt werden diese Wirkungen des Noradrenalins über eine ausschließliche Stimulierung von  $\beta_1$ -Adrenozeptoren, und stellt somit ein repräsentatives Modell für die in vivo Charakterisierung der Aktivität der  $\beta_1$ -Adrenozeptoren dar (Vanhees et al., 1985; Mc Devitt, 1989; Brodde, 1991).

Andere Studien konnten zeigen, dass die Infusion von Noradrenalin, im Sinne einer exogenen Applikation, und die Freisetzung von endogenem Noradrenalin, durch Tyramininfusion, eine Steigerung der Kontraktilität und Herzfrequenz durch eine fast ausschließliche Stimulierung von  $\beta_1$ -Adrenozeptoren bewirkten (Schäfers et al., 1997). Auch bei Patienten nach Herztransplantation, bei denen bekanntlich aufgrund der Denervierung des Herzens jeglicher parasymphatische Einfluß fehlt, konnte Leenen et al. (1998) zeigen, dass die Steigerung von Inotropie und Chronotropie überwiegend durch die Stimulierung von  $\beta_1$ -Adrenozeptoren erzielt wurde. Weiterhin wies Hespel et al. (1986) nach, dass Atenolol, nicht aber der selektive  $\beta_2$ -Antagonist ICI 118551, die

Plasmareninaktivität beim Menschen im Ruhezustand und bei dynamischer Belastung herabsetzen konnte.

Um Unterschiede in der Regulierung der Inotropie, der Herzfrequenz, sowie den Einfluß auf die Reninausschüttung der Niere bei beiden Polymorphismen aufzuzeigen, bestimmten wir jeweils die Herzfrequenz und die herzfrequenzkorrigierte Systolendauer  $QS_2c$  (als Maß für die Inotropie (Li & Belz, 1993; Belz, 1995)), den systolischen und diastolischen Blutdruck, die Plasmakatecholaminspiegel sowie die Plasmareninaktivität und verglichen anschließend beide Ergebnisse miteinander.