

4. Diskussion

Beim Menschen ist die durch dynamische Belastung hervorgerufene Zunahme der Herzfrequenz und Kontraktilität des Herzens ein klassisches Modell einer β_1 -Adrenozeptor vermittelten kardialen Wirkung (Mc Devitt, 1989). Dies wird hervorgerufen durch neuronal freigesetztes Noradrenalin (Robertson et al., 1979), das beim Menschen in vitro und in vivo nahezu ausschließlich kardiale β_1 -Adrenozeptoren stimuliert (Kaumann et al., 1989; Motomura et al., 1990). Dies äußert sich auch darin, dass die durch Fahrradergometrie hervorgerufene Zunahme der Herzfrequenz und Kontraktilität durch β_1 -Adrenozeptor Antagonisten wie Bisoprolol oder Atenolol, nicht aber durch den β_2 -Adrenozeptor Antagonisten ICI 118,551 blockiert wird (Arnold et al., 1985; Motomura et al., 1990; Pringle et al., 1988). Darüber hinaus haben Leenen et al. (1998) kürzlich bei herztransplantierten Patienten (bei denen das Herz denerviert ist und keinen parasympathischen Reflexen unterliegt) zeigen können, dass die Infusion von Noradrenalin positive ino- und chronotrope Effekte hervorrief, die nahezu vollständig durch einen β_1 -Adrenozeptor Antagonisten antagonisiert werden konnten. Schließlich haben mehrere Gruppen aufzeigen können, dass der β -Adrenozeptor, der die Freisetzung von Renin in der Niere vermittelt, in erster Linie ein β_1 -Adrenozeptor ist (Weber et al., 1983; Vanhees et al., 1985; Brodde et al., 1987).

Diese Befunde weisen nach, dass die in der vorliegenden Arbeit angewendete Bestimmung der durch Fahrradergometrie hervorgerufenen Zunahme der Herzfrequenz, Kontraktilität (Verkürzung der QS_2c) und Plasmoreninaktivität ein adäquates Modell darstellt, um präzise die Funktion der β_1 -Adrenozeptoren in vivo zu untersuchen.

In vitro Untersuchungen an transfizierten CHW1102 Zellen hatten eine größere Rezeptor G_s -Protein-Kopplung, Isoprenalin induzierte $GTP\gamma S$ -Bindung und Aktivierung der Adenylatcyclase für den Arg389, verglichen mit dem Gly389 Polymorphismus des β_1 -Adrenozeptors, ergeben (Mason, 1999).

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob sich auch in vivo beim gesunden Probanden eine stärkere kardiale und extrakardiale Ansprechbarkeit des Arg389 vs. Gly389 Polymorphismus des β_1 -Adrenozeptors nachweisen lässt.

Dazu genotypisierten wir 220 weibliche und männliche Probanden bezüglich des Arg389Gly Polymorphismus des β_1 -Adrenozeptors. Wir fanden eine Allel- Frequenz von 72%(Arg389) : 28%(Gly389); dies in Übereinstimmung mit Publikationen, die ebenfalls nachweisen konnten, dass der Arg389 die dominierende Form des β_1 -Adrenozeptors beim Menschen darstellt (Mason et al., 1999; Maqbool et al., 1999; Tesson et al., 1999; Podlowski et al., 2000). Es sollte darauf hingewiesen werden, dass diese Befunde nicht im Einklang mit der originalen Struktur des β_1 - Adrenozeptors stehen; Frielle et al. (1987) beschrieb den Wild-Typ des β_1 - Adrenozeptors an Position 389 mit einem Glycin.

In der vorliegenden Arbeit fanden wir bei je 12 Probanden homozygot für den Arg389 bzw. Gly389 β_1 -Adrenozeptor keine signifikanten Unterschiede in der durch Fahrradergometrie hervorgerufenen Zunahme der Herzfrequenz, Kontraktilität oder Plasminogenaktivität. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten also die in vitro erhobenen Befunde einer wesentlich stärkeren Ansprechbarkeit des Arg389 Polymorphismus im Vergleich zum Gly389 Polymorphismus des β_1 - Adrenozeptors in vivo nicht bestätigen. Dementsprechend scheint dieser β_1 - Adrenozeptor Polymorphismus keinen wichtigen Einfluss auf die in vivo Ansprechbarkeit von β_1 -Adrenozeptoren zu haben, zumindest nicht bei gesunden Probanden. Die Ursache für die in vivo vs. in vitro beobachteten Unterschiede ist nicht geklärt. Es sollte aber darauf hingewiesen werden, dass sich im Allgemeinen die Effekte einer Rezeptorstimulation in vitro deutlich von denen einer Rezeptorstimulation in vivo unterscheiden. Zum einen ist die Anzahl der Rezeptoren in transfizierten Zellen die Mason et al. (1999) zur Untersuchung der Polymorphismen des β_1 - Adrenozeptors benutzt hatte, sehr viel höher ist als die, die sich in vivo von natürlich exprimierten Rezeptoren finden lassen. Darüber hinaus gibt es zahlreiche andere Faktoren, die sich unter in vivo und in vitro Bedingungen signifikant unterscheiden: u.a. das Ionenmilieu und metabolische Bedingungen im extrazellulären Medium. Weiterhin gibt es für in vitro untersuchte Zellen keine Interaktionen mit anderen Zelltypen bzw. neurohumorale Faktoren. Es ist gut denkbar, dass einer oder mehrere dieser, bzw. noch unbekannter Faktoren zu den Unterschieden zwischen den in vivo Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit und den in vitro Untersuchungen von Mason et al. (1999) über den Arg389Gly Polymorphismus des β_1 -Adrenozeptors beitragen.

Da β_1 -Adrenozeptoren eine wichtige physiologische Rolle für die Regulation der Kontraktilität und Herzfrequenz beim Menschen spielen (Übersicht siehe Brodde, 1991; Brodde und Michel, 1999), besteht auch die Möglichkeit, dass dieser Polymorphismus eine Rolle bei kardiovaskulären Erkrankungen spielen könnte. Auch die Tatsache, dass die vorliegenden Ergebnisse keinen Einfluss dieses Polymorphismus auf die durch β_1 -Adrenozeptor Stimulation hervorgerufene Zunahme der Kontraktilität und Herzfrequenz erkennen ließ, schließt die Möglichkeit der Beteiligung dieses Polymorphismus an kardiovaskulären Erkrankungen nicht aus. Drei Studien über einen Zusammenhang des Gly389Arg β_1 -Adrenozeptor Polymorphismus mit der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie sind bisher publiziert worden (Tesson et al., 1999; Podlowski et al., 2000; Iwai et al., 2002). In allen drei Studien fand sich allerdings keine Assoziation zwischen Kardiomyopathie und dem Gly389Arg β_1 -Adrenozeptor Polymorphismus.

Interessanterweise fanden wir in der vorliegenden Studie, welche an männlichen und weiblichen Probanden durchgeführt wurde, unabhängig vom β_1 -Adrenozeptor Polymorphismus geschlechtsspezifische Unterschiede in den durch Fahrradergometrie hervorgerufenen kardiovaskulären Effekten. Obwohl die Zahl der untersuchten Probanden nicht groß war, ließen die vorliegenden Befunde jedoch den Schluss zu, dass das Geschlecht der Probanden direkt oder indirekt einen Einfluss auf die durch Fahrradergometrie hervorgerufene Zunahme der Herzfrequenz und Kontraktilität hatte: die Effekte waren bei den weiblichen Probanden signifikant stärker ausgeprägt als bei den männlichen. Diese Tendenz bestand auch für alle anderen gemessenen Parameter dieser Studie. Die Ursache für diese Unterschiede ist nicht bekannt. Wir hatten in der vorliegenden Arbeit Probanden, die regelmäßig Ausdauertraining betrieben, ausgeschlossen. Trotzdem wäre denkbar, dass die insgesamt bessere Fitness der männlichen Probanden dazu geführt hat, dass der Anstieg der Herzfrequenz und Kontraktilität geringer ausfiel als bei den weiblichen Probanden. Die Tatsache, dass in dieser Arbeit die durch Fahrradergometrie hervorgerufenen Anstiege des Plasmalaktatpiegels bei den weiblichen Probanden größer als bei den männlichen war (siehe Tabelle 2), unterstützt diese These.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass sich die in vitro gefundene unterschiedliche Ansprechbarkeit des Gly389Arg Polymorphismus des β_1 -

Adrenozeptors auf Agonistenstimulation in vivo bei gesunden Probanden nicht bestätigen ließ. So war die durch Fahrradergometrie über β_1 -Adrenozeptor Stimulation hervorgerufene Steigerung der Herzfrequenz, Kontraktilität des Herzens und Plasmareninaktivität bei Probanden homozygot für den Gly389 β_1 -Adrenozeptor und homozygot für den Arg389 β_1 -Adrenozeptor nahezu identisch; genotypabhängige Unterschiede konnten also nicht gefunden werden. Diese Befunde zeigen, dass zur Charakterisierung der funktionellen Bedeutung von Rezeptor-Polymorphismen nicht nur in vitro, sondern auch in vivo Untersuchungen durchgeführt werden sollten.