

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
(Prof. Dr. med. J. Brockmöller)

im Zentrum Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Bedeutung genetischer Polymorphismen im Beta-1-Adrenorezeptor für die Wirkungen
von Metoprolol und Carvedilol**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Julia-Patricia Kaup

aus
Bremen

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Brockmöller

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

INHALTSVERZEICHNIS:

1	EINLEITUNG	1
1.1	Das adrenerge Nervensystem	1
1.2	Physiologie der sympathischen Regulation des Herz-Kreislauf-Systems	3
1.3	Der Beta-1-Rezeptor	6
1.4	Erbliche Polymorphismen im Gen des Beta-1-Rezeptors	7
1.4.1	Bekannte Polymorphismen	7
1.4.2	Physiologische Wirkungen, biochemische und zellbiologische Arbeiten	8
1.4.3	Bedeutung bei gesunden Versuchspersonen	9
1.4.4	Bedeutung bei Herzerkrankungen	11
1.4.5	Bedeutung im Zusammenhang mit Betablocker-Therapie	11
1.5	Betablocker	13
1.5.1	Metoprolol.....	14
1.5.1.1	Klinische Pharmakologie von Metoprolol	14
1.5.1.2	Klinische Einsatzgebiete.....	14
1.5.1.3	Pharmakokinetik	15
1.5.1.4	Wirkungen	15
1.5.1.5	Nebenwirkungen.....	15
1.5.2	Carvedilol	15
1.5.2.1	Klinische Pharmakologie von Carvedilol	15
1.5.2.2	Klinische Einsatzgebiete.....	16
1.5.2.3	Pharmakokinetik	16
1.5.2.4	Wirkungen	16
1.5.2.5	Nebenwirkungen.....	17
1.6	Problemschilderung und Fragestellung	17
2	PROBANDEN, STUDIENDESIGN UND METHODEN	19
2.1	Studiendurchführung	19
2.1.1	Genotypisierung	20
2.1.1.1	ADRB1 S49G	20
2.1.1.2	ADRB1 R389G	21
2.1.2	Probanden-Einschluss	22
2.1.3	Diät- und Verhaltensvorschriften während der Studie	22
2.1.4	Studien-Endpunkte.....	23
2.1.5	Studienmedikation.....	23
2.1.6	Verabreichung der Studienmedikation	24
2.2	Methoden	24
2.2.1	Fahrrad-Ergometrie	24
2.2.2	EKG.....	25
2.2.3	Schellong-Test	25
2.2.4	Fragebögen	25
2.3	Studienablauf	26
2.4	Risiken der Interventionen	27
2.5	Probanden-Überwachung während der Studie	28

2.6	Abbruch der Studie	28
2.7	Änderungen des Studienprotokolls	28
2.8	Ethische und rechtliche Aspekte.....	29
2.9	Ethikkommission.....	29
2.10	Versicherung.....	29
2.11	Datensicherung und Datenschutz	29
2.12	Statistische Darstellung und Analysen.....	29
2.12.1	Deskriptive Statistik.....	29
2.12.1.1	Nicht-parametrische Verfahren:	30
2.12.1.2	Häufigkeitsvergleiche	30
3	ERGEBNISSE	31
3.1	Studienpopulation, Demographie und Basiswerte	31
3.2	Erhobene Parameter innerhalb der Ergometrien	34
3.3	Erhobene Parameter innerhalb der Schellong-Tests	35
3.4	Studienphase 1: Basis-Studientag und Metoprolol IR 100 mg	36
3.4.1	Basis-Studientag	36
3.4.1.1	Ergometrie	36
3.4.1.1.1	Ruheherzfrequenz	36
3.4.1.1.2	Maximal erreichte Last	38
3.4.1.1.3	Last140.....	40
3.4.1.1.4	Systolischer Blutdruck in Ruhe.....	42
3.4.1.1.5	Last RR160:.....	44
3.4.1.2	Schellong-Test.....	45
3.4.1.2.1	Mittlere Herzfrequenz im Stehen.....	45
3.4.2	Metoprolol IR 100 mg.....	48
3.4.2.1	Ergometrie	48
3.4.2.1.1	Ruheherzfrequenz	48
3.4.2.1.2	Maximale Last	50
3.4.2.1.3	Last140.....	52
3.4.2.1.4	HerzfrequenzLast140	55
3.4.2.1.5	Systolischer Ruheblutdruck.....	57
3.4.2.1.6	LastRR160.....	59
3.4.2.1.7	Systolischer Blutdruck bei Last160	61
3.4.2.2	Schellong-Test.....	63
3.4.2.2.1	Mittlere Herzfrequenz im Stehen.....	63
3.4.2.2.2	Differenz der mittleren Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag	65
3.4.2.2.3	Differenz der Herzfrequenz im Stehen zum Basis-Studientag.....	67
3.4.2.3	Nebenwirkungsprofile	69
3.4.2.3.1	Detailliertes Nebenwirkungsprofil (täglich einmal erfasst).....	69
3.4.2.3.2	Typische Nebenwirkungen (häufig erfasst).....	70
3.5	Studienphase 2: Metoprolol SR 95 mg.....	71
3.5.1	Ergometrie.....	71
3.5.1.1	Ruheherzfrequenz	71
3.5.1.2	Maximale Last	73
3.5.1.3	Last140.....	74
3.5.1.4	Herzfrequenz Last140	76
3.5.1.5	Systolischer Ruheblutdruck	78
3.5.1.5.1	LastRR160.....	80

3.5.1.6	Systolischer Blutdruck Last160	82
3.5.2	Schellong-Test	84
3.5.2.1	Mittlere Herzfrequenz im Stehen	84
3.5.2.2	Differenz der mittleren Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag	86
3.5.2.3	Differenz der mittleren Herzfrequenz im Stehen zum Basis-Studientag	88
3.5.3	Nebenwirkungsprofile	89
3.5.3.1.1	Detailliertes Nebenwirkungsprofil (täglich einmal erfasst)	89
3.5.3.1.2	Typische Nebenwirkungen (häufig erfasst)	89
3.6	Studienphase 3: Carvedilol	90
3.6.1	Ergometrie	90
3.6.1.1	Ruheherzfrequenz	90
3.6.1.2	Maximale Last	92
3.6.1.3	Last140	94
3.6.1.4	Herzfrequenz Last140	97
3.6.1.5	Systolischer Ruheblutdruck	99
3.6.1.6	LastRR160	101
3.6.1.7	Systolischer Blutdruck Last160	103
3.6.2	Schellong-Test	105
3.6.2.1	Mittlere Herzfrequenz im Stehen	105
3.6.2.2	Differenz der mittleren Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag	107
3.6.2.3	Differenz der mittleren Herzfrequenz im Stehen zum Basis-Studientag	109
3.6.3	Nebenwirkungsprofil	111
3.6.3.1.1	Detailliertes Nebenwirkungsprofil (täglich einmal erfasst)	111
3.6.3.1.2	Typische Nebenwirkungen (häufig erfasst)	111
4	DISKUSSION	112
4.1	Der Ser49Gly-Polymorphismus	112
4.1.1	Einfluss auf die Herzfrequenz	112
4.1.1.1	Herzfrequenz in Ruhe	112
4.1.1.1.1	Ohne Betablocker	112
4.1.1.1.2	Unter Metoprolol	113
4.1.1.1.3	Unter Carvedilol	114
4.1.1.2	Herzfrequenz unter Belastung	115
4.1.1.2.1	Ohne Betablocker	115
4.1.1.2.2	Unter Metoprolol	116
4.1.1.2.3	Unter Carvedilol	117
4.1.1.3	Herzfrequenz im Stehen	117
4.1.1.3.1	Ohne Betablocker	117
4.1.1.3.2	Unter Metoprolol	118
4.1.1.3.3	Unter Carvedilol	118
4.1.2	Einfluss auf den Blutdruck	119
4.1.2.1	Systolischer Blutdruck in Ruhe und unter Belastung	119
4.1.3	Einfluss auf die maximal geleistete Last	119
4.1.3.1	Ohne Betablocker	119
4.1.3.2	Unter Betablocker-Einfluss	119
4.2	Der Arg389Gly-Polymorphismus	120
4.2.1	Einfluss auf die Herzfrequenz	120
4.2.1.1	Herzfrequenz in Ruhe	120
4.2.1.1.1	Ohne Betablocker	120
4.2.1.1.2	Unter Betablocker-Einfluss	120
4.2.1.2	Herzfrequenz unter Belastung	121
4.2.1.2.1	Ohne Betablocker	121
4.2.1.2.2	Unter Metoprolol	122
4.2.1.2.3	Unter Carvedilol	122
4.2.1.3	Herzfrequenz im Stehen	123
4.2.2	Einfluss auf den Blutdruck	123
4.2.3	Einfluss auf die maximale Last	124

4.3	Der Beta-1-Rezeptor-Diplotyp	125
4.3.1	Einfluss auf die Herzfrequenz	125
4.3.1.1	Herzfrequenz in Ruhe.....	125
4.3.1.1.1	Ohne Betablocker.....	125
4.3.1.1.2	Unter Betablocker-Einfluss.....	125
4.3.1.2	Herzfrequenz unter Belastung.....	126
4.3.1.2.1	Ohne Betablocker.....	126
4.3.1.2.2	Unter Metoprolol.....	126
4.3.1.2.3	Unter Carvedilol.....	127
4.3.1.3	Herzfrequenz im Stehen.....	127
4.3.1.3.1	Ohne Betablocker.....	127
4.3.1.3.2	Unter Betablockern.....	127
4.3.2	Einfluss auf den Blutdruck.....	128
4.3.3	Einfluss auf die maximal erbrachte Last	128
4.4	Stärken und Schwächen und weitere Perspektiven der Untersuchung	130
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	131
5.1	Der Ser49Gly-Polymorphismus	131
5.2	Der Arg389Gly-Polymorphismus	131
5.3	Der Beta-1-Rezeptor-Diplotyp	132
	LITERATURVERZEICHNIS	133

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Interaktion der Betablocker Metoprolol und Carvedilol an den Adrenozeptoren und untersucht dabei speziell die Unterschiede, die sich aus erblichen Polymorphismen im Beta-1-Rezeptor ergeben. Beta-Adrenozeptor-Antagonisten – oder kurz Betablocker wie die Wirkstoffe Metoprolol und Carvedilol – gehören zu den meistverordneten Arzneimitteln in der heutigen Medizin. Ihre Einsatzgebiete sind vor allem die Zivilisationskrankheiten arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz.

Die ersten klinisch verwendbaren Betablocker Pronethalol und Propranolol wurden 1962 und 1964 von dem schottischen Pharmakologen James Whyte Black entwickelt (Black et al. 1965), dem hierfür 1988 der Medizin-Nobelpreis verliehen wurde (Stapleton 1997). Heute sind mehr als zwölf Wirkstoffe aus dieser Gruppe in Deutschland zugelassen (Brunner et al. 2012). Diese Wirkstoffe greifen in das adrenerge Nervensystem ein, indem sie dessen Effekte an den Erfolgsorganen antagonisieren. In der klinischen Anwendung der Betablocker kann dabei immer wieder beobachtet werden, dass einige Patienten höhere Dosen als üblich bekommen müssen, um von der Therapie zu profitieren. Andere zeigen hingegen schon bei Dosierung im therapeutischen Bereich vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Lobmeyer et al. 2007; Shin und Johnson 2007). Diese große Variabilität hinsichtlich Dosis und Wirkung könnte zum Beispiel auf Enzym-Polymorphismen im Wirkstoff-Metabolismus oder aber auf strukturellen Polymorphismen der Beta-Rezeptoren beruhen. Solche interindividuellen Varianten untersucht das Gebiet der Pharmakogenetik.

1.1 Das adrenerge Nervensystem

Das vegetative Nervensystem steuert die Körperfunktionen, die für die Homöostase des menschlichen Körpers zuständig sind. Es ist nicht willkürlich beeinflussbar. Praktisch alle Organe des menschlichen Körpers - unter anderem das Herz, die Lunge, der Gastrointestinaltrakt sowie die Sexualorgane - unterliegen seiner Kontrolle. Selbst wiederum wird das vegetative Nervensystem von zentralnervösen Zentren im Hypothalamus, im limbischen System und in der Formatio reticularis des Hirnstamms gesteuert. Die zwei antagonistisch agierenden, efferenten Anteile sind das sympathische und das parasympathische Nervensystem. Sie bewirken an den Endorganen entgegengesetzte Effekte. Zwischen beiden Systemen herrscht ein funktioneller Synergismus: Eine Zunahme des Sympathikotonus geht gleichzeitig mit einer Abnahme der parasympathischen Aktivität einher und umgekehrt. Der dritte Teil des vegetativen Nervensystems ist das enterische Nervensystem, welches hier nur der Voll-

ständigkeit halber genannt wird (Schmidt und Thews 2000). Thema dieser Arbeit ist der sympathische Anteil des vegetativen Nervensystems.

Der Sympathikus innerviert unter anderem die glatte Muskulatur, das Myokard, Schweiß-, Speichel- und Verdauungsdrüsen, Fettgewebe, Leberzellen, die Epiphyse, Nierentubuli und das lymphatische Gewebe. Sympathische Aktivierung bewirkt zum Beispiel eine Steigerung der Herzleistung, eine Abnahme der Darmmotilität, eine Zunahme des Sphinktertonus, eine Steigerung der Schweißsekretion und eine katabole Stoffwechsellage. Diese Reaktionen werden vereinfacht als *fight-or-flight*-Reaktion beschrieben (Schmidt und Thews 2000). Das anatomische Korrelat des Sympathikus lässt sich nur im peripheren Nervensystem klar definieren; im zentralen Nervensystem sind die Grenzen unscharf. Das erste efferente sympathische Neuron liegt in der *Columna intermediolateralis* des thorakalen und lumbalen Myelons. Es ist meist myelinisiert, jedoch immer cholinerg und wird als das präganglionäre Neuron bezeichnet. In den sympathischen Ganglien des Grenzstrangs sowie in den unpaaren, präaortalen Ganglien erfolgt die Umschaltung auf das zweite, postganglionäre Neuron, welches unmyelinisiert das Erfolgsorgan innerviert.

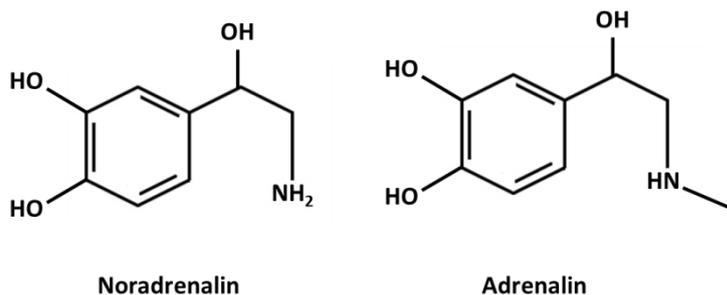


Abbildung 1: Strukturformeln Adrenalin und Noradrenalin

Als Neurotransmitter der postganglionären sympathischen Neuronen am Erfolgsorgan fungiert Noradrenalin (mit wenigen Ausnahmen). Außerdem wird Noradrenalin in geringem Umfang (ca. 20 % der Sekretion) als Hormon

von chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks in die Blutbahn sezerniert. Diese Zellen entsprechen funktionell und ontogenetisch den postganglionären Neuronen des Sympathikus (Bähr und Frotscher 2003).

Adrenalin ist ein weiteres Hormon, welches vom Sympathikus gesteuert freigesetzt wird. Es wird in höherem Maße als das Noradrenalin (circa 80 % der Sekretion) von den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks ausgeschüttet. In Notfallsituationen steigt die dort ausgeschüttete Katecholamin-Menge bis auf das Zehnfache an. Auch Adrenalin fungiert zusätzlich als Neurotransmitter, allerdings im Gegensatz zu Noradrenalin nur im zentralen Nervensystem. Adrenalin bindet mit höherer Affinität an Alpha-2- und an Beta-2-Rezeptoren als Noradrenalin, welches seinerseits stärker an Beta-1-Rezeptoren bindet. Die Affinität von Adrenalin und Noradrenalin an Alpha-1-Rezeptoren ist etwa gleich. Das von den Nebennieren in die Blutbahn ausgeschüttete Adrenalin dient in physiologischer Konzentration in erster Linie der Re-

gulation metabolischer Prozesse. Es fungiert als kataboler Stimulus, das heißt, es steigert die Lipolyse, Glykogenolyse und Glukoneogenese (Schmidt und Thews 2000).

1.2 Physiologie der sympathischen Regulation des Herz-Kreislauf-Systems

Der Sympathikus innerviert das Herz über die *Nervi cardiaci* aus dem *Ganglion stellatum*. Dessen Fasern entspringen dem thorakalen Myelon in Höhe der Segmente eins bis zwölf sowie der lumbalen Segmente eins und zwei (Bähr und Frotscher 2003). Weiterhin wird das Herz direkt von den im Blut zirkulierenden Katecholaminen beeinflusst. Sympathische Erregung modifiziert die Herzaktion hinsichtlich folgender vier Qualitäten:

- Positive Inotropie
- Positive Chronotropie
- Positive Dromotropie
- Positive Bathmotropie

Positive Inotropie bedeutet eine Steigerung der Kontraktilität des Myokards. Anders als durch den Frank-Starling-Mechanismus ist die sympathikotone Inotropie unabhängig von der Vorspannung der Muskelfasern. Noradrenerge Stimulation am Beta-1-Rezeptor bewirkt über eine Zunahme des transmembranären Einstroms von Kalzium-Ionen eine Erhöhung der intrazellulären Kalzium-Konzentration. Dieses intensiviert die elektromechanische Kopplung und verstärkt so die Kontraktion. Weiterhin wird eine Erhöhung der Herzfrequenz - die sogenannte positive Chronotropie - über eine Beschleunigung der diastolischen Depolarisation innerhalb der Schrittmacherzellen vermittelt, wodurch das Schwellenpotential früher erreicht wird. Aus dem somit verringerten Abstand zwischen zwei Aktionspotentialen resultiert ein Frequenzanstieg. Dieses geht vor allem mit einer Verkürzung der Diastole einher. Das gleiche Prinzip liegt der positiv-dromotropen Wirkung des Sympathikus am Herzen zugrunde: Durch den steileren Anstieg der Depolarisationskurve im Atrioventrikular-Knoten (AV-Knoten) wird die Erregungsüberleitung beschleunigt. Schließlich wird die Erregungsschwelle des Myokards herabgesetzt (positive Bathmotropie).

Neben der kardialen Innervation beeinflusst das sympathische Nervensystem die Hämodynamik zusätzlich über den Tonus der peripheren Gefäße. Dieses erfolgt durch direkte sympathische Innervation der glatten Gefäßmuskulatur sowie über die Katecholamine in der Blutbahn. Neuronale Stimulation bewirkt eine Konstriktion der terminalen Arterien und Arteriolen. Dadurch steigt der Strömungswiderstand in Abhängigkeit von der Alpha-Rezeptorendichte der jeweiligen glatten Muskulatur vor allem in den Gefäßen der Haut und der Skelettmuskulatur, während er in den Koronararterien, den hirnersorgenden und den pulmonalen Gefäßen konstant bleibt.

Der Katecholaminspiegel im Serum beträgt unter Ruhebedingungen für Noradrenalin 0,5 bis 3 nmol/l und für Adrenalin nur 0,1 bis 0,5 nmol/l, obwohl die enterochromaffinen Zellen des Nebennierenmarks Adrenalin und Noradrenalin im Verhältnis von vier zu eins ausschütten. Der Grund hierfür ist, dass zusätzlich Noradrenalin aus der glatten Muskulatur der Blutgefäße, wo es als Transmitter ausgeschüttet wurde, partiell ins Blut diffundiert. Unter körperlicher Anstrengung kann der Adrenalin Spiegel bis auf 5 nmol/l, der Noradrenalin Spiegel bis auf 10 nmol/l ansteigen.

In physiologischer Serumkonzentration bewirken Noradrenalin und Adrenalin eine Kontraktion der Arteriolen und Venen in den meisten Geweben. Ausgenommen hiervon ist die durch Adrenalin über Beta-1- und -2-Rezeptoren vermittelte Vasodilatation in Myokard, Skelettmuskel und Leber. Hohe Konzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin bewirken hingegen eine Vasokonstriktion aller Gefäße. Für den systemischen Kreislauf bedeutet ein Anstieg der Adrenalin-Konzentration eine Umverteilung des Blutvolumens aus den Stromgebieten des Splanchnikus und der Haut in die Skelettmuskulatur. Weiterhin erhöht sich das Herzzeit-Volumen durch den Anstieg des Schlagvolumens und die Erhöhung der Herzfrequenz. Der mittlere arterielle Druck wird kaum verändert, da die Vasodilatation der Skelettmuskulatur den Anstieg des peripheren Gefäßwiderstands weitestgehend kompensiert. Ein Anstieg der Noradrenalin-Konzentration in der Blutbahn hat hingegen über die alpha-vermittelte Vasokonstriktion einen Anstieg des peripheren Gefäßwiderstands zur Folge; es steigt der arterielle Mitteldruck. Dabei sinken, reflektorisch über arterielle Pressorezeptoren vermittelt, Herzfrequenz, Herzzeit-Volumen und Schlagvolumen (Schmidt und Thews 2000; Golenhofen 2004).

Erfolgsorgan	Adrenozeptor	Wirkungen
Myokard	Alpha-1, Beta-1, Beta-2, (Beta-3)	Positive Inotropie, Chronotropie, Dromotropie und Bathmotropie
Arterien	Alpha-1; Beta-2 im Skelettmuskel	Vasokonstriktion; Vasodilatation
Venen	Alpha-1	Vasokonstriktion
Bronchien	Beta-2	Bronchodilatation
Gastrointestinaltrakt	Alpha-1, Alpha-2, Beta-1	Motilitätsabnahme, Sphinkterkontraktion
Niere	Alpha-1; Alpha-2; Beta-1	Natrium-Resorption; Natriurese; RAAS-Aktivierung, Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität
Leber	Beta-2, Alpha-1	Glykogenolyse, Glukoneogenese
Fettgewebe	Beta-3	Lipolyse

Pankreas (β -Zellen)	Alpha-2	Verminderung der Insulinsekretion
Prostata, Samenbläschen, Ductus deferens	Alpha-1	Kontraktion
Uterus	Beta-2, Beta-3	Relaxation

RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
(Gauthier et al. 2007; Bardou et al. 2007; Brodde et al. 2007; Guimaraes und Moura 2001; Kirstein und Insel 2004; Brodde et al. 2006; Wallukat 2002)

Tabelle 1: Verteilung der adrenergen Rezeptoren

Wie bereits zuvor erwähnt, gibt es die Unterteilung der Adrenozeptoren in Alpha- und Beta-Rezeptoren (Strosberg 1993). Die Verteilung der Rezeptoren auf einzelne Gewebe ist nur eine vereinfachte Darstellung. Tatsächlich kann man davon ausgehen, dass alle adrenergen Rezeptoren mehr oder weniger stark in allen Geweben des Körpers exprimiert werden (Kirstein und Insel 2004). Der Alpha-1-Rezeptor wird unter anderem im zentralen Nervensystem sowie in der glatten Muskulatur der Gefäße (Guimaraes und Moura 2001) und der Prostata exprimiert, wo er eine Kontraktion vermittelt. Heute sind die Untertypen A, B und D bekannt (Brodde et al. 2006). Der Alpha-2-Rezeptor vermittelt im zentralen Nervensystem sowie präsynaptisch auf den noradrenergen Neuronen des peripheren sympathischen Nervensystems über eine negative Rückkopplung eine Regulation der Noradrenalin-Ausschüttung. Auch in der Zellmembran des Gefäßendothels wurden Alpha-2-Rezeptoren nachgewiesen (Kirstein und Insel 2004). Es existieren die Untertypen sind 2A, 2B und 2C (Brodde et al. 2006). Zentral wird über den Alpha-2-Rezeptor eine Sedierung, eine Senkung des arteriellen Blutdrucks, Analgesie und eine Senkung der Körpertemperatur vermittelt. Im peripheren Nervensystem wird durch Alpha-2-Stimulation unter anderem eine Vasokonstriktion vermittelt. Clonidin ist ein therapeutischer Agonist, der zur Blutdrucksenkung eingesetzt wird.

Die Beta-Rezeptoren werden in die Subtypen Beta-1, Beta-2 und Beta-3 unterteilt. Alle drei bewirken bei Bindung eines Agonisten über ein stimulierendes G-Protein eine Erhöhung der zyklischen Adenosinmonophosphat-Konzentration (cAMP) im Zytosol (Wallukat 2002). Der Beta-1-Rezeptor wird vor allem in Myokard und Niere exprimiert. Die kardialen Effekte seiner Stimulation wurden weiter oben bereits beschrieben. Renal bewirkt Beta-1-Stimulation eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Der Beta-2-Rezeptor wird in wesentlich geringerem Anteil ebenfalls kardial exprimiert. Er dominiert in der glatten Muskulatur der Bronchien, der Gefäßwand und des Gastrointestinaltraktes. Seine Stimulation bewirkt dort eine Relaxation (Kirstein und Insel 2004). Der Beta-3-Rezeptor ist vornehmlich im Fettgewebe gefunden worden, wo er allem Anschein nach die Lipolyse vermittelt (Canová et al. 2006).

Rezeptor	Untertypen	„Klassischer“ Signalweg	Sig-	Liganden-Affinität
Alpha-1	A, B, D	$G_{q/11} \rightarrow PLC \rightarrow IP_3, DAG$		NA = A
Alpha-2	A, B, C	G_i hemmt $\rightarrow cAMP \downarrow$	AC	A > NA
Beta-1	-	$G_s \rightarrow AC \rightarrow cAMP$		NA > A
Beta-2	-	$G_s \rightarrow AC \rightarrow cAMP$ ($G_{i/o}$)		A > NA
Beta-3	-	$G_s \rightarrow AC \rightarrow cAMP$		A = NA

NA: Noradrenalin, A: Adrenalin, PLC: Phospholipase C, IP3: Inositoltrisphosphat, DAG: Diacylglycerol, AC: Adenylylcyclase

(Strosberg 1993; Gentili et al. 2007; Pott et al. 2006; Anderson 2006; Wallukat 2002; Brodde et al. 2006; Kirstein und Insel 2004)

Tabelle 2: Die adrenergen Rezeptoren

1.3 Der Beta-1-Rezeptor

Das kodierende Gen des Beta-1-Rezeptors ADRB1 ist auf Chromosom 10 lokalisiert (Yang-Feng et al. 1990) und besteht aus 2,4 Kilobasen, die ein Protein aus 477 Aminosäure-Resten kodieren (Hoehe et al. 1995). Er gehört - wie alle adrenergen Rezeptoren - zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und besteht somit aus sieben transmembranären Helices. Zwischen diesen befinden sich drei intrazelluläre und drei extrazelluläre Schlaufen. Das C-terminale Ende des Proteins befindet sich auf Zytosolseite, das N-terminale Ende extrazellulär (Johnson M 1998; Docherty 1998; Bylund 1992).

Der klassische Signalweg der Beta-Rezeptoren besteht aus einer Signalkaskade: Durch Bindung eines Liganden an die extrazellulären Rezeptor-Domänen (physiologischerweise Noradrenalin oder Adrenalin) wird über eine Konformationsänderung des Rezeptors ein an intrazelluläre Rezeptordomänen assoziiertes, heterotrimeres, Guanosin-bindendes Protein - genannt G-Protein - aktiviert. Dabei erfolgt ein Austausch des an die Alpha-Untereinheit gebundenen GDP (Guanosindiphosphat) gegen GTP (Guanosintriphosphat), woraufhin das G-Protein in seine Alpha- und Beta-Gamma-Untereinheit dissoziiert (Sandilands und O'Shaughnessy 2005).

Die Alpha-Untereinheit aktiviert im Fall des Beta-1-Rezeptors das Enzym Adenylylcyclase, welches die intrazelluläre cAMP-Konzentration (zyklisches Adenosinmonophosphat) - dem sogenannten *second messenger* - erhöht. Die Beta-Gamma-Untereinheit aktiviert mehrere Isoformen der Adenylylcyclase und der Phospholipase C, Kalium- und Kalziumkanäle sowie die beta-adrenerge Rezeptorkinase, die den aktivierten Beta-1-Rezeptor mittels Phosphorylierung wieder deaktiviert. Die Alpha-Untereinheit hemmt außerdem die Beta-Gamma-Untereinheit (Hamm 1998) und bewirkt über Spaltung von GTP zu GDP eine negative Rück-

kopplung (Nishida 2011). cAMP als *second messenger* aktiviert Proteinkinasen, welche über Phosphorylierung in verschiedenen Signalwegen die Wirkung der Rezeptor-Stimulation vermitteln.

Die spezifischen Signalwege sind je nach G-Protein verschieden (siehe Tabelle). Durch cAMP wird unter anderem die Proteinkinase A aktiviert. Diese phosphoryliert im aktivierten Zustand zahlreiche zytosolische Proteine, die - somit aktiviert - die Effekte der Stimulation vermitteln, unter anderem den L-Typ Ca^{2+} -Kanal, welcher den Kalzium-Einstrom in die Zelle erhöht sowie eine Kalzium-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum vermittelt (Wallukat 2002).

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass multiple weitere Signalwege, die vom „klassischen“ cAMP-Signalweg abweichen, existieren. Diese werden durch eine Ligandenspezifische Konformationsänderung des Beta-1-Rezeptors ausgelöst. Dadurch wird es sogenannten PDZ-Domänen von *scaffold*-Proteinen (Gerüst-Proteine) ermöglicht, an das intrazelluläre, C-terminale Ende des Beta-1-Rezeptors zu binden. Hierdurch können unter anderem MAP-Kinase-Signalwege (*mitogen activated protein*), die die Translation multipler Faktoren im Zellkern beeinflussen, aktiviert werden. Auch die endozytotische Rezeptor-Internalisierung scheint auf diesen alternativen Signalwegen moduliert zu werden (Cotecchia et al. 2012). Diese Reaktionen unterscheiden sich je nach Ligand und dementsprechend variierender Konformationsänderung des Rezeptors (Evans et al. 2010). Weiterhin wurde die Bildung von Hetero-Oligomeren mit anderen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren beobachtet (Cotecchia et al. 2012).

1.4 Erbliche Polymorphismen im Gen des Beta-1-Rezeptors

1.4.1 Bekannte Polymorphismen

Die zwei häufigsten Polymorphismen im Beta-1-Rezeptor-Protein sind Ser49Gly und Arg389Gly. Sie beruhen auf sogenannten *single nucleotide polymorphisms* (SNP), das heißt, es liegt auf DNA-Ebene der Austausch eines einzelnen Nukleotids vor (Brodde 2008b). Diese beiden Varianten treten bei mehr als 5 % der Bevölkerung auf und sind somit die zwei häufigsten Polymorphismen von bis dato zwölf bekannten SNPs im ADRB1-Gen (Sandilands und O'Shaughnessy 2005).

Dem Arg389Gly-Polymorphismus liegt auf DNA-Ebene ein Basen-Austausch von Cytosin durch Guanin an Nukleotid 1165 vor. Hierdurch resultiert auf Protein-Ebene ein Einbau von entweder Glycin oder Arginin innerhalb der G-Protein-bindenden, intrazellulären Domäne des Rezeptors am C-terminalen Ende (Mason et al. 1999).

Der zweite häufige Polymorphismus - der Austausch von Serin durch Glycin an Stelle 49 auf Protein-Ebene - wird durch den Austausch von Adenosin gegen Guanin an Nukleotid 145 auf

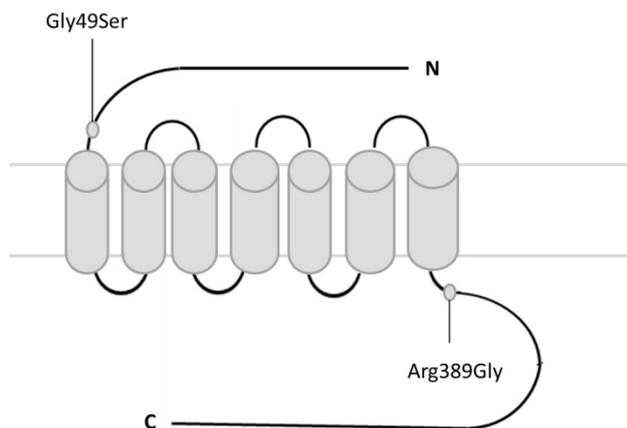


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des Beta-1-Rezeptors mit den beiden Polymorphismen Gly49Ser und Arg389Gly

DNA-Ebene verursacht. Er liegt am extrazellulären, N-terminalen Ende des Proteins und beeinflusst allem Anschein nach die Rezeptor-Internalisierung bei Dauerstimulation (*down regulating*) (Liggett 2000). Zwischen diesen beiden Polymorphismen herrscht ein starkes Kopplungsungleichgewicht. Das heißt, dass ein für die Gly49-Variante homozygoten Individuum zumeist auch für Arg389 homozygot ist; für Ser49 und Gly389 gilt das gleiche Prinzip (Brodde et al. 2006).

1.4.2 Physiologische Wirkungen, biochemische und zellbiologische Arbeiten

Auf Zell-Ebene konnte gezeigt werden, dass sich beide Varianten des Arg389Gly-Polymorphismus hinsichtlich der Bindungsstärke von Antagonisten und Agonisten mit niedriger Rezeptor-Affinität nicht unterscheiden. Mason et al. wiesen jedoch nach, dass die Arginin-Variante bei Bindung hochaffiner Liganden an den Rezeptor in höherem Ausmaß die Adenylylcyclase stimuliert als die Glycin-Variante (Mason et al. 1999). Auch die Bindungsfähigkeit an das Gs-Protein ist bei der Arginin-Variante stärker ausgeprägt.

Der Ser49Gly-Polymorphismus spielt - wie oben schon erwähnt - eine Rolle in der Rezeptor-Internalisierung als Reaktion auf Dauer-Stimulation durch Agonisten. Dabei unterliegt die Glycin-Variante in stärkerem Maße einer Regulation der Rezeptordichte durch Endozytose (Levin et al. 2002; Brodde 2008b; Brodde 2008a). Es konnte gezeigt werden, dass die Serin-Variante stärker glykosyliert vorliegt als die Glycin-Variante. Dieses legt nahe, dass erstere weniger leicht im Zytoplasma abgebaut werden kann (Rathz et al. 2002).

Diese Veränderungen könnten im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz eine erkrankungsfördernde Rolle spielen. Das Ausmaß, in dem die Arginin-389-Variante die Aktivität der Adenylylcyclase steigert, hängt anscheinend auch von der Art des jeweiligen Polymorphismus an Stelle 49 ab. Bei Rezeptor-Stimulation mit zum Beispiel Isoprenalin ist die cAMP-Bildung bei der Variante Gly49Arg389 von größerem Ausmaß als bei Ser49Arg389. Beide Varianten erzeugen jedoch mehr cAMP als die Ser49Gly389-Variante (Sandilands et al. 2004).

In einer anderen Studie konnte mittels Analyse des Fluoreszenz-Resonanzenergie-Transfers gezeigt werden, dass die Arg389-Variante bei Betrachtung der Rezeptor-Konformationsänderung nach Bindung von Carvedilol zweifach stärker im Sinne eines inver-

sen Agonismus reagiert. Weiterhin zeigte sich eine stärkere Abnahme der intrazellulären cAMP-Konzentration als bei der Gly389-Variante (Rochais et al. 2007).

Polymorphismus	Ergebnisse in vitro	Quelle
Ser49Gly	Gly-Variante: Mehr <i>down regulation</i>	(Rathz et al. 2002)
	Gly-Variante: Höhere Adenylylcyclase-Aktivität, Agonisten-Affinität und Desensibilisierung, mehr Ansprechen auf Metoprolol	(Levin et al. 2002)
Arg389Gly	Arg-Variante: Höhere basale/Isoprenalin-induzierte Adenylylcyclase-Aktivität.	(Mason et al. 1999), (Rathz et al. 2003)
	Gly-Variante: reduzierte Kopplung an Gs	
	Arg-Variante: Höherer Isoprenalin-induzierter cAMP-Anstieg	(Joseph et al. 2004)
	Arg-Variante: Vermehrte Agonisten-induzierte Desensitivierung	(Rathz et al. 2003)
	Arg-Variante: Vermehrter cAMP-Abfall durch Bucindolol	(Liggett et al. 2006)
	Arg-Variante: Hypersensitivität auf Carvedilol	(Rochais et al. 2007)

Tabelle 3: Studien in vitro

Polymorphismus	Ergebnisse ex vivo	Quelle
Arg389Gly	Arg-Homozygote: Höhere inotrope Potenz von Noradrenalin und Isoprenalin	(Sandilands et al. 2003)
	Arg-Homozygote: höhere inotrope Effekte; Bucindolol inverser Agonist (nicht an Gly)	(Liggett et al. 2006)

Tabelle 4: Ex-Vivo-Studien

1.4.3 Bedeutung bei gesunden Versuchspersonen

Ergebnisse von Studien *in vivo* sind weit heterogener als die der Untersuchungen *in vitro*. La Rosee et al. führten an gesunden Probanden Stress-Echokardiographien mittels Dobutamin-Gabe durch. Dabei fiel auf, dass Arg389-Homozygote eine vermehrte Muskelverkürzung als Maß für die Kontraktilität aufwiesen als die Varianten, die mindestens heterozygot für Gly389 waren. Daraus folgend stieg bei ersteren auch der systolische Blutdruck stärker an. Die Herzfrequenz zeigte hingegen keine Varianten-Abhängigkeit (LaRosee et al. 2004). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass bei Arg389-homozygoten Probanden ein durch Dobutamin-Gabe erzeugter Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität weit stärker ausfiel als bei Gly389-homozygoten Individuen. Außerdem konnte dieser Anstieg mithilfe der Gabe von

Bisoprolol bei Arg389-homozygoten Probanden wesentlich unterdrückt werden, bei der Gly389-homozygoten Variante hingegen kaum.

Hinsichtlich der Hämodynamik konnte gezeigt werden, dass Dobutamin-Gabe bei Arg389-homozygoten Probanden einen erheblichen Anstieg von Herzfrequenz und Kontraktilität sowie einen Abfall des diastolischen Blutdrucks bewirkte. Beides war bei der Gly389-homozygoten Variante nicht in dem Maße der Fall (Bruck et al. 2005). Bei Snapir et al. führte die intravenöse Gabe von Adrenalin vor und nach Gabe von Propranolol bei gesunden, männlichen Probanden indessen nicht zu Polymorphismen-abhängigen Unterschieden in der hämodynamischen Reaktion. Untersucht wurden hierbei Herzfrequenz und arterieller Blutdruck, EKG, koronare Flussgeschwindigkeit und die Serumkonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin (Snapir et al. 2003). In verschiedenen Studien an gesunden Probanden, die mithilfe der Fahrrad-Ergometrie kardial belastet wurden, zeigten sich hinsichtlich des Herzfrequenz-Anstiegs und der Kontraktilität keine signifikanten Unterschiede zwischen homozygoten Arg389- und Gly389-Probanden (Liu et al. 2003; Büscher et al. 2001; Sofowora et al. 2003). Der Ser49Gly-Polymorphismus scheint bei gesunden Probanden die Höhe der Ruheherzfrequenz zu beeinflussen. So hatten Ser49-Homozygote signifikant höhere Ruheherzfrequenzen als Gly49-Homozygote (Ranade et al. 2002).

Polymorphismus	Ergebnisse	Quelle
Arg389Gly	Ergometrie: Keine Unterschiede von Herzfrequenz und Kontraktilität	(Sofowora et al. 2003; Büscher et al. 2001; Liu et al. 2003)
	Arg-Homozygote: Höherer Kontraktilitäts-Anstieg unter Dobutamin	(LaRosee et al. 2004)
	Arg-Homozygote: Höherer Anstieg von Herzfrequenz, diastolischem Blutdruck und Plasma-Renin-Aktivität unter Dobutamin	(Bruck et al. 2005)
	Arg-Homozygote: Diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe höher	(Bengtsson et al. 2001)
	Arg-Homozygote: Diastolischer Blutdruck und Ruheherzfrequenz unter mentalem Stress niedriger	(McCaffery et al. 2002)
	Keine Beeinflussung von Ruheherzfrequenz oder -blutdruck	(Büscher et al. 2001; Xie et al. 2001)
Ser49Gly	Ser-Homozygote: Höhere Ruheherzfrequenz	(Nieminen et al. 2006; Ranade et al. 2002)

Tabelle 5: Studien mit gesunden Probanden

1.4.4 Bedeutung bei Herzerkrankungen

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit konnte mithilfe der Ergometrie gezeigt werden, dass Gly49-homozygote Patienten eine höhere aerobe Schwelle aufwiesen als Patienten mit mindestens einem Ser49-Allel. Unterschiede nach drei Monaten Ausdauer-Training im Hinblick auf die Effektivität konnten zwischen den verschiedenen Varianten jedoch nicht festgestellt werden (Defoor et al. 2006). Das Tragen mindestens einer Glycin-Variante an Codon 49 scheint auch mit einer erhöhten Mortalität bei Herzinsuffizienz assoziiert zu sein (Börjesson et al. 2000).

Nach Bypass-Operation benötigten Arg389-homozygote Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die präoperativ mit Metoprolol behandelt wurden, weniger häufig eine Katecholamin-Therapie zur Steigerung der Inotropie (Leineweber et al. 2007 ; McNamara et al. 2002).

Polymorphismus	Ergebnisse	Quelle
Arg389Gly	Arg-Variante: Höheres Hypertonie-Risiko	(Bengtsson et al. 2001; Shioji et al. 2004)
	Gly-Variante: Geringeres Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, geringere Mortalität bei Herzinsuffizienz	(Biolo et al. 2008)
	Gly-Variante: Weniger ventrikuläre Tachyarrhythmien bei dilatativer Kardiomyopathie	(Iwai et al. 2002)
Ser49Gly	Kein Einfluss auf Häufigkeit ventrikulärer Arrhythmien und Mortalität bei Herzinsuffizienz	(Biolo et al. 2008)
	Gly-Homozygote: Vermehrte aerobe Kraft (Ergometrien bei KHK-Patienten)	(Defoor et al. 2006)
	Gly-Variante: Höheres Adipositas-Risiko bei Diabetes mellitus Typ II	(Nonen et al. 2008)
	Ser-Homozygote: Vermehrt Myokard-Ischämien unter mentalem Stress	(Hassan et al. 2008)

Tabelle 6: Klinische Studien mit kardiovaskulär erkrankten Patienten

1.4.5 Bedeutung im Zusammenhang mit Betablocker-Therapie

Arg389-homozygote Patienten sprechen stärker hinsichtlich Herzfrequenz- und Blutdruck-Abnahme auf eine Therapie mit Betablockern an als Träger mindestens eines Gly-Allels (Sofowora et al. 2003; Brodde et al. 2007). Ähnliche Ergebnisse erzielten Liu et al. an jungen chinesischen Probanden (Liu et al. 2003). Johnson et al. stellten fest, dass bei Therapie einer arteriellen Hypertonie mit Metoprolol der diastolische Blutdruck um fast das Dreifache gesenkt werden konnte, wenn der Patient homozygot für Arg389 war. Hinsichtlich der ver-

schiedenen Haplotyp-Kombinationen zeigte sich, dass die größte Blutdrucksenkung bei der Ser49Arg389/Ser49Arg389-Variante auftrat (Johnson J A et al. 2003).

In anderen Studien an Herzinsuffizienz-Patienten war Ser49-Homozygotie mit einem schlechteren Ansprechen auf Betablockade assoziiert (Magnusson et al. 2005).

Terra et al. zeigten zusätzlich ein geringeres Ansprechen der Gly389-Variante auf Betablocker. Weiterhin wiesen bei Terra et al. Arg389-homozygote Herzinsuffizienz-Patienten mit einem Glycin an Position 49 eine Verbesserung hinsichtlich linksventrikulärer Remodelling-Vorgänge auf. Dieses war bei den anderen Varianten nicht in dem Maße zu beobachten (Terra et al. 2005).

De Groot et al. untersuchten Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz vor und nach dem Beginn einer Betablocker-Therapie mittels EKG und Radionuklid-Angiographie. Unterschiede zwischen den verschiedenen Varianten der beiden Polymorphismen hinsichtlich Herzfrequenz und linksventrikulärem enddiastolischem Druck konnten jedoch weder vor noch nach Therapiebeginn festgestellt werden (Groot et al. 2005).

Bei Patienten mit essentieller Hypertonie unter Atenolol-Therapie konnten Karlsson et al. ebenfalls keine Polymorphismen-abhängigen Unterschiede in Herzfrequenz, Blutdruck und linksventrikulärem enddiastolischem Druck erkennen (Karlsson et al. 2004).

Auch im Rahmen einer Studie an chinesischen Herzinsuffizienz-Patienten konnte zwischen den verschiedenen Varianten kein Unterschied hinsichtlich der Empfindlichkeit auf Betablocker-Therapie gefunden werden (Hu et al. 2007).

Polymorphismus	Ergebnisse	Quelle
Arg389Gly	Kein Einfluss auf Überleben bei Herzinsuffizienz unter Betablocker-Therapie	(Sehnert et al. 2008)
	Arg-Variante: Höhere Überlebensraten bei Herzinsuffizienz-Patienten unter Betablocker-Therapie	(Biolo et al. 2008)
	Arg-Variante: Höhere Suppression der Dobutamin-induzierten Plasma-Renin-Aktivität, vermehrte Senkung der Dobutamin-induzierten Herzfrequenz, Inotropie und des diastolischen Blutdrucks durch Bisoprolol	(Bruck et al. 2005)
	Arg-Homozygote: Höhere Reduktion des diastolischen Blutdrucks durch Metoprolol bei Hypertonie (auch bei Diplotyp Ser49Arg389/Ser49Arg389 im Vergleich zu Gly49Arg389/Ser49Gly389)	(Johnson J A et al. 2003)
	Arg-Homozygote: Nach koronarer Bypass-Operation geringerer Katecholaminbedarf bei Metoprolol-vorbehandelten KHK-Patienten	(Leineweber et al. 2007)
Ser49Gly	Kein Einfluss auf Überleben bei Herzinsuffizienz und	(Sehnert et al.

Betablocker-Therapie	2008)
Ser-Variante: Geringere Wirkung von Betablockern	(Magnusson et al. 2005)

Tabelle 7: Studien mit Betablocker-Therapie

1.5 Betablocker

Betablocker hemmen den Einfluss des Sympathikus in allen Organen, die Beta-Rezeptoren exprimieren. Sie sind kompetitive Antagonisten der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Strukturell kennzeichnend ist die Propanolamin-Seitenkette mit einem Isopropyl- oder einem tertiären Butyl-Substituenten am Stickstoff.

Die betablockierende Wirkung wird durch die aliphatische Hydroxyl-Gruppe vermittelt. Das Molekül ist optisch aktiv; zur Therapie werden Racemate verwendet, obwohl das S-Enantiomer eine viel höhere blockierende Potenz als das R-Enantiomer besitzt (Zelaszczyk und Kieć-Kononowicz 2007). Der aromatische Teil des Moleküls bestimmt die Wirkungsstärke, die eventuell vorhandene partiell-agonistische Wirkung, die Rezeptor-Selektivität und die membranstabilisierende Wirkung. Letztere entspricht dem Ausmaß der Lipophilie (Porzig und Häusler 2000).

Über die Rezeptor-Selektivität lassen sich Betablocker in zwei große Gruppen einteilen. Die im klinischen Alltag vorwiegend genutzten beta-1-selektiven Betablocker - zu denen unter anderem Bisoprolol, Atenolol und das in unserer Studie untersuchte Metoprolol gehören - wirken vor allem auf die Organe, in denen Beta-1-Rezeptoren dominieren: Das Herz und die Nieren. Nicht-selektiv wirkende Betablocker hemmen darüber hinaus noch Beta-2-Rezeptoren, die in der glatten Muskulatur der Gefäßwände, des Uterus, des Intestinaltraktes und der Bronchiolen sowie in der Skelettmuskulatur vorkommen. Der zweite in vorliegender Studie verwendete, nicht-selektive Betablocker Carvedilol wirkt zusätzlich an Alpha-1-Rezeptoren, über die er eine Vasodilatation vermittelt.

Die therapeutisch erwünschten Wirkungen werden vorwiegend über die Hemmung des Beta-1-Rezeptors vermittelt: Am Herzen erfolgen eine Verringerung der Schlagfrequenz (negative Chronotropie), eine Verlangsamung der Erregungsleitung (negative Dromotropie), eine Erhöhung der Reizschwelle (negative Bathmotropie) und eine Verringerung der Kontraktilität des Myokards (negative Inotropie). Als Folge wird der Sauerstoffbedarf des Myokards vermindert und das Herz-Zeit-Volumen gesenkt. Außerdem wird der Energiehaushalt des Myokards ökonomisiert und die Rezeptordichte, die bei pathologisch erhöhtem Sympathikotonus vermindert ist, auf ein physiologisches Maß angehoben. Diese Prozesse sind besonders bei koronarer Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz von großem therapeutischem Nutzen. Auf der negativen Dromotropie basieren die antiarrhythmischen Wirkungen der Betablo-

cker. In der Niere wird über die Blockade von Beta-1-Rezeptoren die Renin-Ausschüttung der juxtaglomerulären Zellen gehemmt, was über die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse zu einer Senkung des systemischen Blutdruckes führt. Am Auge bewirken Betablocker eine Senkung des Augeninnendruckes, weswegen sie in der Glaukom-Therapie eingesetzt werden.

Die wichtigste Nebenwirkung der Betablocker ist die Erhöhung des bronchialen Widerstandes durch die Beta-2-Blockade in der glatten Muskulatur der Bronchien, wodurch die bronchorelaxierende Wirkung des Adrenalins aufgehoben wird.

Heute gehören Betablocker zur Standard-Therapie der koronaren Herzkrankheit, des akuten Myokard-Infarktes und der kompensierten Herzinsuffizienz sowie zur Reinfarkt-Prophylaxe. Sie werden in der Akut-Therapie und der Prophylaxe von Tachyarrhythmien eingesetzt. Weiterhin wirken sie protektiv gegen plötzlichen Herztod (Jessup et al. 2009). Auch zur Migräne-Prophylaxe, in der Therapie des Glaukoms sowie bei bestimmten psychiatrischen Krankheitsbildern sind Betablocker indiziert (Kornischka et al. 2007).

Wichtige Kontraindikationen sind Asthma bronchiale, bradykarde Herzrhythmusstörungen, Reizleitungsstörungen im Herzen (Atrioventrikulärer Block) sowie arterielle Hypotonie (Porzig und Häusler 2000; Ertl 2004; Schunkert 2004; Schmidt und Thews 2000; Schwabe und Paffrath 2006).

1.5.1 Metoprolol

1.5.1.1 Klinische Pharmakologie von Metoprolol

Da Metoprolol die Katecholstruktur fehlt, verfügt es über keine intrinsische Aktivität und wirkt somit rein antagonistisch. Es wird besonders gern klinisch eingesetzt, weil es aufgrund seiner Isoprenalin-ähnlichen Struktur vorwiegend an Beta-1-Rezeptoren bindet (beta-1-selektiv) und daher nebenwirkungsarm ist. Durch seine nur schwache Lipophilie wirkt es kaum membranstabilisierend und somit nur wenig sedierend. Seine Wirkungen sind weiter oben im allgemeinen Abschnitt über Betablocker bereits beschrieben worden.

1.5.1.2 Klinische Einsatzgebiete

Metoprolol ist unter anderem als Therapie der koronaren Herzkrankheit, des akuten Myokard-Infarktes, im Rahmen der Reinfarkt-Prophylaxe, der Therapie tachykarder Herzrhythmusstörungen sowie im Rahmen der Migräne-Prophylaxe zugelassen. In der MERIT-HF-

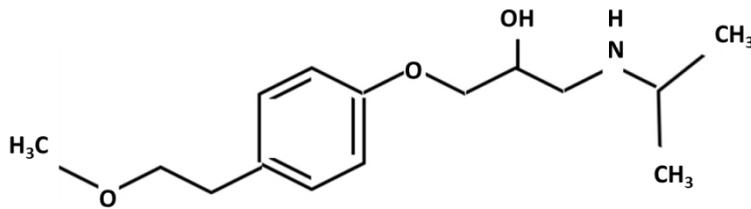


Abbildung 3: Strukturformel Metoprolol

Studie konnte gezeigt werden, dass Metoprolol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die Überlebensrate und die Lebensqualität steigert (Hjalmarson et al. 2000).

1.5.1.3 Pharmakokinetik

Metoprolol wird im Gastrointestinaltrakt zu ca. 95 % resorbiert. Es unterliegt einem ausgeprägten *first pass*-Effekt durch die Leber. Die systemische Verfügbarkeit beträgt etwa 50 %. Metoprolol erreicht die maximale Plasmakonzentration nach eineinhalb bis zwei Stunden und liegt im Serum zu etwa 12 % an Plasmaproteine gebunden vor. Das relative Verteilungsvolumen beträgt 5,6 l/kg.

Es wird fast ausschließlich hepatisch über das Cytochrom-P450-System metabolisiert, genauer gesagt über das Enzym CYP2D6. Zwei seiner drei Hauptmetaboliten verfügen über eine betablockierende Wirkung ohne klinische Relevanz. Metoprolol und seine Metaboliten werden zu etwa 95 % renal eliminiert; davon werden 10 % unverändert ausgeschieden. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt drei bis fünf Stunden.

1.5.1.4 Wirkungen

Das Wirkungsprofil ergibt sich aus dem Organspektrum mit vorwiegender Beta-1-Expression siehe oben.

1.5.1.5 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten vor allem zu Beginn der Therapie auf. Die wichtigsten sind allergische Reaktionen sowie Verstärkung von Reizleitungsstörungen am Herzen oder peripherer arterieller Durchblutungsstörungen. Weiterhin können sich vorübergehende gastrointestinale Beschwerden manifestieren oder eine subklinische Psoriasis demaskieren. Durch einen Abfall des systemischen Blutdrucks kann es zu Synkopen kommen. Eine dekompensierte Herzinsuffizienz kann verschlechtert werden. Bei Neigung zu bronchospastischen Reaktionen ist das Auftreten von Atemnot möglich.

1.5.2 Carvedilol

1.5.2.1 Klinische Pharmakologie von Carvedilol

Carvedilol ist ein Betablocker der dritten Generation ohne intrinsische sympathikomimetische Aktivität (ISA). Es bindet irreversibel an Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren (Kindermann et al.

2004). An beiden wirkt Carvedilol als inverser Agonist, das heißt, es hemmt die basale Aktivität des Rezeptors und senkt somit die

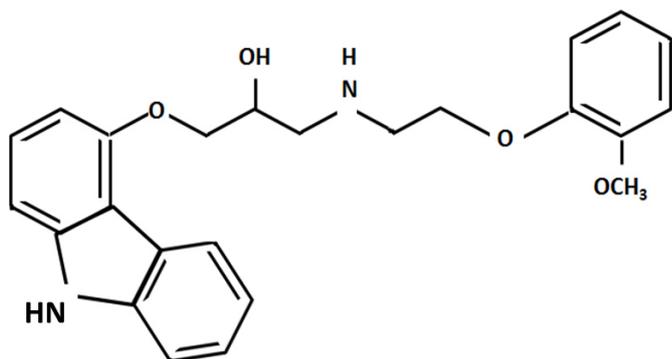


Abbildung 4: Strukturformel Carvedilol

basale intrazelluläre cAMP-Konzentration (Rochais et al. 2007). Zusätzlich blockiert es Alpha-1-Rezeptoren und vermittelt darüber eine leichte Vasodilatation (Bristow 1998). Schließlich hat Carvedilol antioxidative, antiproliferative und kardioprotektive Eigenschaften (Metra et al. 2004; Carreira et al. 2006; Stafylas und

Sarafidis 2008). Über die Beta-1-Blockade wird die Renin-Ausschüttung gehemmt und der arterielle Blutdruck gesenkt (Brunner et al. 2012).

1.5.2.2 Klinische Einsatzgebiete

Carvedilol wird in der Therapie der kompensierten Herzinsuffizienz, der essentiellen Hypertonie und der stabilen Angina pectoris eingesetzt (Brunner et al. 2012). Bei symptomatischer Herzinsuffizienz steigert Carvedilol im Vergleich zur Placebo - und sogar zur Metoprolol-Gabe - die Überlebensrate in höherem Ausmaße, wie die Studien COPERNICUS und COMET zeigen konnten (Packer et al. 2002; Poole-Wilson et al. 2003).

1.5.2.3 Pharmakokinetik

Bei nach oraler Gabe rascher Resorption wird die maximale Konzentration im Serum nach etwa einer Stunde erreicht. Im Serum liegt das stark lipophile Carvedilol zu 98 bis 99 % in Proteinbindung vor allem an Albumin vor. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 25 %, der *first pass* Effekt etwa 60 bis 75 %, die Halbwertszeit sechs bis zehn Stunden.

Carvedilol wird nahezu vollständig in der Leber metabolisiert, die Metaboliten werden biliär eliminiert. Vier seiner Metaboliten sind aktiv, einer davon weist eine etwa 13-fach stärkere betablockierende Wirkung als Carvedilol auf. Zwei andere Metaboliten zeigen eine extrem starke antioxidative Potenz (Brunner et al. 2012).

1.5.2.4 Wirkungen

Carvedilol bewirkt eine Senkung des arteriellen Blutdrucks und eine moderate Verminderung der Herzfrequenz. Weiterhin wirkt es anti-ischämisch und anti-anginös und verbessert die linksventrikuläre Pumpfunktion (Brunner et al. 2012).

1.5.2.5 Nebenwirkungen

Kardiale und hämodynamische Nebenwirkungen sind Bradykardie, orthostatische Dysregulation, Hypotonie, Ödeme, Synkopen, atrioventrikuläre Blockbilder und Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz, der Nierenfunktion sowie peripher-arterieller Durchblutungsstörungen. Bei entsprechender Prädisposition kann Carvedilol Bronchospasmen und Dyspnoe auslösen. Auch gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen können auftreten. Weiterhin sind Impotenz, Thrombozytopenie, Leukopenie, Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Schwindel, Kopfschmerz, Sehstörungen, verminderter Tränenfluss sowie Hautreaktionen nach Einnahme von Carvedilol beobachtet worden (Brunner et al. 2012).

1.6 Problemschilderung und Fragestellung

Es ergibt sich aus der Einleitung, dass es eine erhebliche Variabilität der Intensität der Wirkungen und Nebenwirkungen von Metoprolol und Carvedilol gibt. Es erscheint nach der bisherigen Literatur nicht eindeutig geklärt, ob sich diese Unterschiede durch Genvarianten der Beta-Rezeptoren erklären lassen. Dies soll in der vorliegenden Probandenstudie und der Auswertung der Doktorarbeit untersucht werden. Weiterhin erscheint es im Hinblick auf vorangegangene Studien sinnvoll, die Polymorphismen nicht nur isoliert, sondern auch im jeweiligen Haplotyp-Kontext zu beurteilen.

Mit einer Probandenzahl von 139 ist das untersuchte Kollektiv umfangreicher als in vorangegangenen Studien, was genauere Einblicke in Verteilung der Polymorphismen und deren mögliche Auswirkungen auf den Phänotyp ermöglichen soll.

Spezifisch wurde untersucht, ob sich die entscheidende Wirkung - nämlich die Senkung des belastungsabhängigen Herzfrequenzanstieges - unterscheidet, je nachdem, welche Varianten des Beta-1-Rezeptors die Versuchspersonen trugen. Weitere zu klärende Fragen waren:

1. Sind der Anstieg der Herzfrequenz im Rahmen der orthostatischen Reaktion sowie die Hemmung desselben unter Einnahme von Metoprolol oder Carvedilol abhängig vom individuellen Genotyp des Probanden?
2. Bestehen Unterschiede in der Höhe der Ruheherzfrequenz sowie in der Senkung derselben durch Metoprolol oder Carvedilol in Abhängigkeit vom jeweiligen Genotyp des Probanden?
3. Bestehen Unterschiede des systemischen arteriellen Blutdruckes in Ruhe sowie im Rahmen der orthostatischen Reaktion mit und ohne Einnahme von Metoprolol oder Carvedilol in Abhängigkeit vom jeweiligen Genotyp des Probanden?

4. Korrelieren die Häufigkeit und die Schwere von Nebenwirkungen unter der Einnahme von Metoprolol oder Carvedilol mit den unterschiedlichen Genotypen?

2 Probanden, Studiendesign und Methoden

2.1 Studiendurchführung

Es handelte sich um eine nicht-randomisierte *open label*-Studie, die sowohl pharmakokinetische als auch pharmakodynamische Endpunkte umfasste. Die Probanden wurden nach ihren Genotypen bezüglich des ADRB1-Gens sowie des CYP2D6-Polymorphismus (Thema einer anderen Arbeit) ausgewählt (Tab. 1). Es wurden gesunde Männer und Frauen für die Metoprolol-Phase und die Carvedilol-Phase eingeschlossen. Die Studie wurde durch medizinisches Assistenzpersonal bei Anwesenheit eines verantwortlichen Arztes durchgeführt. Die einzuschließenden Probanden mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

Einschlusskriterien
Kaukasische Abstammung (deutsch)
Mindestens zwei im Gebiet der heutigen Bundesrepublik Deutschland geborene Großelternanteile
Alter zwischen 18 und 50 Jahren
Anamnestische und klinische Gesundheit zum Zeitpunkt der Studie
Körpergewicht von mindestens 50 kg und höchstens 100 kg; beziehungsweise einen Body-Mass-Index zwischen 18 bis 28
Kein Nikotin-Abusus (beziehungsweise länger als zwei Monate zurückliegend)
Vorliegen der unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Studie (<i>informed consent</i>)

Tabelle 8: Einschlusskriterien

Beim Vorliegen folgender Ausschluss-Kriterien wurden die Probanden nicht zur Studie zugelassen:

Ausschluss-Kriterien
Vorliegen akuter oder chronischer Erkrankungen
Vorliegen körperlicher, das Fahrradfahren beeinträchtigender Behinderungen
Derzeitiger Nikotin-Abusus oder stattgehabter Nikotin-Abusus von mehr als einem <i>pack year</i>
Derzeitige Medikamenten-Einnahme
Schwangerschaft oder Stillzeit
Jegliche nicht abgeklärte und klinisch relevante EKG-Auffälligkeit
Pathologische Auffälligkeiten in der laborchemischen Screening-Untersuchung

Jegliche anamnestisch oder laborchemisch auffallende Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion

Bekanntes Asthma bronchiale

Teilnahme an einer weiteren klinischen Studie oder stattgehabte Blutspende innerhalb vier Wochen vor Beginn der Studie

Alkohol- oder Substanzen-Abusus

Tabelle 9: Ausschluss-Kriterien

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte teils aus der bestehenden Probanden-Datenbank, teils über Annoncen in der Lokalpresse und über Aushänge. In der Probanden-Datenbank wurden Probanden erfasst, die bereit waren, an klinischen Arzneimittelstudien teilzunehmen. In diesem Rahmen wurden auch Genvarianten typischer polymorpher Gene analysiert, so zum Beispiel des Beta-1-Rezeptors und des Arzneimittel-metabolisierenden Enzymes CYP2D6. Teilnehmer der Probanden-Datenbank wurden dann eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Bei Erfüllung der Ein- und Ausschluss-Kriterien und nach schriftlichem Einverständnis erfolgten die weiteren Voruntersuchungen und die Studie.

2.1.1 Genotypisierung

Die Genotypisierung erfolgte aus venösem Vollblut, das in EDTA-Röhrchen asserviert wurde. Dieses Blut wurde zunächst bei -20°C gelagert. Anschließend wurde aus 350 µl Portionen mittels eines automatischen Verfahrens (BioRobot EZ1, Qiagen, Hilden, Deutschland) daraus die DNA mittels eines Festphasen-Verfahrens (EZ1 DNA Blood Kit, Qiagen) isoliert. Diese DNA wurde entsprechend der UV-Absorption bei 260 nm auf einheitliche Konzentrationen von 10 ng/µl eingestellt und für die folgenden Genotypisierungen verwendet.

2.1.1.1 ADRB1 S49G

Die Genotypisierung des ADRB1-Arg389Gly-Polymorphismus wurde mittels PCR (*polymerase chain reaction*) Amplifikation eines Segmentes von 562 Basenpaaren, welches den Abschnitt des Polymorphismus flankiert, durchgeführt. Danach wurde das Amplifikationsprodukt durch das Restriktions-Enzym Sau96I enzymatisch gespalten.

Die PCR-Reaktion wurde in 11 µl Medium, bestehend aus 6,26 µl doppelt-destilliertem Wasser, 1,1 µl PCR-Pufferlösung (Qiagen, Hilden, Deutschland; P/N 201205), 2,2 µl Q-Solution (Qiagen, Hilden, Deutschland; P/N 201205), 0,11 µl Vorwärts-Primer *ADRB1_S49G_f* (100 µM), 0,11 µl Rückwärts-Primer *ADRB1_S49G_r* (100 µM) und 0,06 µl Taq-DNA-Polymerase (5 U/µl, Qiagen, P/N 201205) durchgeführt. Dann wurde 1 µl DNA (Konzentration etwa 10 ng/µl) zugefügt. Nach initialer Denaturierung über drei Minuten bei 94°C wurden

40 Zyklen - bestehend aus 30 Sekunden bei 94°C, 30 Sekunden bei 65°C und 45 Sekunden bei 72°C - sowie 10 Minuten bei 72°C am Ende des Durchlaufs durchgeführt.

Zur Spaltung durch das Restriktions-Enzym wurden 5 µl dieses Ansatzes in eine Reaktionslösung (15 µl) aus 12,35 µl destilliertem Wasser, 2 µl 10 x Puffer 4 (New England Biolabs) und 0,5 µl Restriktions-Enzym Sau69I (2 U/µl, New England Biolabs, P/N R0572S) überführt und über Nacht bei 37°C inkubiert. Durch die Spaltung mit dem Restriktions-Enzym entstanden im Falle des A-Alleles Fragmente aus 389, 61, 38, 29, 26 und 19 Basenpaaren und im Falle des G-Allels Fragmente aus 199, 190, 61, 38, 29, 26 und 19 Basenpaaren. Anhand der Muster in der Agarose-Gel-Elektrophorese konnten anschließend die Genotypen abgelesen werden. Die alleinige 389-Basenpaar-Bande entsprach dem *ADRB1*-Codon-49-S/S-Genotyp, das 389/199/190-Bandenmuster dem S/G-Genotyp und das 199/190-Bandenmuster dem G/G-Genotyp. Die Lösungen wurden zur Durchführung von 100 Reaktionen vorbereitet, welche in 96-Well-Microtiter-Platten durchgeführt wurden.

2.1.1.2 *ADRB1 R389G*

Die Methode basierte auf PCR-Amplifikation eines Fragmentes von 463 Basenpaaren, welches den Polymorphismus flankiert. Es folgte die enzymatische Spaltung des PCR-Produktes durch das Enzym BsmFI.

Die PCR-Reaktionen wurden in 11 µl Lösung durchgeführt, welche 6,26 µl destilliertes Wasser, 1,1 µl PCR-Pufferlösung (Qiagen, Hilden, Germany, P/N 20125), 2,2 µl Q-Solution (Qiagen; P/N 20125), 0,11 µl Vorwärts-*Primer* *ADRB1389_f* (100 µM), 0,11 µl Rückwärts-*Primer* *ADRB1389_r* (100 µM) und 0,006 µl Taq-DNA-Polymerase (5 U/l, Qiagen, P/N 201205) sowie 1 µl DNA (etwa 10 ng/µl) enthält. Nach initialer Denaturierung über fünf Minuten bei 98°C wurden 35 Zyklen (45 Sekunden bei 98°C, 60 Sekunden bei 60°C, 60 Sekunden bei 72°C) durchgeführt. Danach folgte eine Abschlussphase von 10 Minuten bei 72°C).

Die enzymatische Spaltung durch das Restriktions-Enzym erfolgte in 15 µl Reaktionslösung aus 12,55 µl destilliertem Wasser, 2 µl 10 x Buffer 4 (New England Biolabs), 0,2 µl BSA (10 µg/µl, New England Biolabs) und 0,25 µl BsmFI (2 U/µl, New England Biolabs, P/N R0572S), in welche 5 µl der DNA-Lösung überführt wurden. Dieser Ansatz wurde über Nacht bei 37°C inkubiert. Durch das Enzym wird das 463 Basenpaare umfassende Amplifikationsprodukt in ein 111- und ein 351 Basenpaare langes Fragment gespalten. Die Zuordnung basiert auf dem ungespaltenen Amplifikationsprodukt und dem 351-Basenpaar-Fragment, welches dem *ADRB1*-codon-389-G/G-Genotyp entspricht, während das 463/351-Muster dem G/R-, und das 463-Muster dem R/R-Genotyp entspricht. Die Lösungen wurden für 100 Reaktionszyklen angesetzt, welche in 96-Well-Microtiter-Platten durchgeführt wurden. Die zwei Haplotypen jedes Probanden wurden mit Hilfe der PHASE 2.1-Software (Stephens und Donnelly 2003) durchgeführt.

2.1.2 Probanden-Einschluss

Nach dem Aufklärungsgespräch, der Genotypisierung und der schriftlichen Erklärung des Einverständnisses zur Studienteilnahme, erfolgte die klinische Untersuchung (Screening-Untersuchung).

Die Zulassung zur Screening-Untersuchung beinhaltete nicht die Zulassung zur Studie. Der Einschluss der Studie erfolgte ausschließlich nach unauffälligem Befund der Screening-Untersuchung. Untersuchung und Studienantritt durften maximal vier Wochen auseinanderliegen; anderenfalls musste die Untersuchung wiederholt werden. Die Screening-Untersuchung umfasste folgende Maßnahmen:

Screening-Untersuchung

Anamnese

Körperliche Untersuchung

Messung der Ruheherzfrequenz

Blutdruckmessung

Ableitung eines 12-Kanal-EKGs in Ruhe

Intraaurikuläre Temperatur-Messung

Venöse Blutentnahme (Parameter siehe unten)

Tabelle 10: Screening-Untersuchung

Die laborchemische Analyse der abgenommenen Blutproben erfolgte durch die Abteilung Klinische Chemie des Universitätsklinikums Göttingen. Es wurden folgende Parameter analysiert: Elektrolyte im Serum (Kalium, Natrium, Calcium), Glukose im Serum, Aspartat-Aminotransferase (AST), Kreatinin, Gesamt-Bilirubin, Gerinnungsparameter (Quick/ *international normalized ratio* INR), Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozytenzahl.

2.1.3 Diät- und Verhaltensvorschriften während der Studie

Folgende Diätvorschriften galten während der gesamten Studie: Der Verzehr von Schokolade, Alkohol, Grapefruits und Bananen war nicht gestattet. Am Basis-Studentag sowie an den Studentagen 1, 8 und 10 blieben die Probanden bis nach dem dritten Untersuchungszeitpunkt nüchtern, ausgenommen Mineralwasser als Getränk. An diesen Studentagen wurde von den Probanden ein Protokoll über konsumierte Mahlzeiten und Getränke geführt. Der Konsum von Kaffee oder anderen koffeinhaltigen Getränken war an oben genannten Studentagen nicht gestattet.

Weiterhin war während der gesamten Studie keine sportliche Tätigkeit, die über die individuellen Gewohnheiten des Probanden hinausging, erlaubt. Die Teilnahme am Straßenverkehr wurde in den ersten zwölf Stunden nach Einnahme der Studienmedikation untersagt.

2.1.4 Studien-Endpunkte

Die primären Endpunkte der vorliegenden Arbeit waren die Ruheherzfrequenz und die maximale Herzfrequenz unter Belastung. Diese wurden sowohl ohne Medikation als auch unter Einfluss von Metoprolol (100 mg *immediate release* und 95 mg *retard*) und Carvedilol (25 mg) mehrfach ermittelt.

Weitere Endpunkte waren der arterielle Blutdruck in Ruhe und unter Belastung, eventuelle orthostatische Reaktionen, Herzfrequenz und Blutdruck im Rahmen von Schellong-Tests sowie das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter den genannten Bedingungen.

2.1.5 Studienmedikation

Nach der Durchführung des Basis-Studientages ohne Medikation folgte die Studienphase 1, welche die Studientage 1 und 2 umfasste und die Wirkung von unretardiertem Metoprolol untersuchte.

Hierbei wurden am Morgen des ersten Studientages (Studientag 1) nach dem ersten Untersuchungszeitpunkt (Ablaufschema s. u.) einmalig 100 mg nicht-retardiertes Metoprolol (*immediate release*, IR) per os verabreicht (Metoprololhemi-(R, R)-tartrat, Handelsname Metoprolol 100 ct, Tabletten, Hersteller: ct-Arzneimittel-GmbH).

Die Studienphase 2 - die die Studientage 3 bis 9 beinhaltete und sich mit der Wirkung von retardiertem Metoprolol befasste - schloss sich direkt an die Studienphase 1 an. An Studientag 3 bis 8 wurden am Ende des ersten, morgendlichen Termins jeweils 95 mg Metoprolol *retard* (*slow release*, SR) per os verabreicht (Metoprololsuccinat, Handelsname Beloc-Zok®, Tabletten, retardierte Freisetzung, Hersteller: Astra Zeneca GmbH).

Nach einer darauffolgenden, dreiwöchigen Eliminierungsphase folgte die Studienphase 3 mit den Studientagen 10 bis 12, in welcher die Wirkungen von Carvedilol untersucht wurden. Hierbei wurden am Studientag 10 nach dem ersten, morgendlichen Termin einmalig 25 mg Carvedilol *immediate release* per os verabreicht (Handelsname Querto, Tabletten, Hersteller: Altana). Alle in der Studie verabreichten Arzneimittel wurden entsprechend der jeweiligen Fachinformationen bei Raumtemperatur im Sicherheitsschrank gelagert und waren ausschließlich Fachpersonal zugänglich.

2.1.6 Verabreichung der Studienmedikation

Die jeweilige Studienmedikation wurde an den vorgesehenen Studientagen (siehe Zeitschema unten) oral zwischen 7:00 Uhr und 10:00 Uhr verabreicht. Der Basis-Studientag musste diesen Tagen vorangegangen sein. Die Medikation wurde mit 100 bis 200 ml Leitungswasser verabreicht.

Studientag	Wirkstoff	Dosis
Basis	-	-
1	Metoprololtartrat	100 mg
2	-	-
3	Metoprololsuccinat	95 mg
4	Metoprololsuccinat	95 mg
5	Metoprololsuccinat	95 mg
6	Metoprololsuccinat	95 mg
7	Metoprololsuccinat	95 mg
8	Metoprololsuccinat	95 mg
9	-	-
Pause von mindestens 21 Tagen		
10	Carvedilol	25 mg
11	-	-
12	-	-

Tabelle 11: Verabreichungsschema der Studienmedikation

2.2 Methoden

2.2.1 Fahrrad-Ergometrie

Im Rahmen der Studie wurden von den Probanden mehrere Fahrrad-Ergometrien durchgeführt (Interventionsschema s.u.). Die Herzfrequenz wurde konstant über die EKG-Elektroden gemessen, die nicht-invasive Blutdruckmessung erfolgte minütlich. Nach einer zweiminütigen Ruheaufzeichnung begann die Belastung mit 100 Watt und wurde in 50-Watt-Schritten jede Minute gesteigert. Der Proband wurde dabei angewiesen, konstant mit einer Drehzahl zwischen 40 und 60 Umdrehungen pro Minute zu treten. Die Belastung wurde entweder abgebrochen, wenn der Patient seine maximale Herzfrequenz erreicht hatte ($200/\text{min} - \text{Alter des Patienten}$), oder aus anderen Gründen, wie Luftnot oder Erschöpfung. Die nachfolgende Erholungsphase mit einer Belastungsstufe von 50 Watt dauerte mindestens zwei Minuten. Anschließend wurde der Proband aufgefordert, nicht mehr zu treten und es folgte abschließend eine erneute, zweiminütige Ruheableitung.

Die Ergometrien wurden auf einem 12-Kanal-Ergometer (Modell AT 104 PC; Schiller, Riemerling, Deutschland) mit elektronischer, minütlicher Blutdruckmessung und kontinuierlicher Aufzeichnung der Herzfrequenz (Mittelwerte über alle zehn Sekunden) durchgeführt. Die Belastung erfolgte nach einem standardisierten Schema (siehe oben).

2.2.2 EKG

Zur Screening-Untersuchung und zu Beginn jedes Studientages wurde ein 12-Kanal-EKG am ruhenden Probanden abgeleitet.

2.2.3 Schellong-Test

Zur Prüfung der orthostatischen Autoregulation der Vasomotorik wurden am Basis-Studientag sowie an den Studientagen 1, 8 und 10 mehrere Schellong-Tests durchgeführt. Dazu wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz über einen Monitor minütlich gemessen. Die ersten zwei Messungen wurden am liegenden, die weiteren zehn Messungen am stehenden Probanden durchgeführt. Der Proband stand dabei mit am Körper herabhängenden Armen und geschlossenen Füßen. Danach erfolgten nochmals zwei Messungen am liegenden Probanden. Bei Schwindel oder anderen präsynkopalen Symptomen wurde die Untersuchung abgebrochen.

Beim gesunden Probanden werden im Rahmen des Schellong-Tests ein Anstieg der Herzfrequenz und eine Zunahme des peripheren arteriellen Widerstandes erwartet. Dieses ist eine physiologische Kompensation der verminderten zentralen Venenfüllung und des konsekutiv verminderten Schlagvolumens des Herzens. Somit bleibt der mittlere arterielle Druck unverändert. Bei medikamentöser Hemmung des Sympathikotonus durch Betablocker wird die periphere Vasokonstriktion in den Skelettmuskeln reduziert und gleichzeitig der kompensatorische Herzfrequenzanstieg vermindert. Somit ist zu erwarten, dass sich unter der Einnahme der Studienmedikation die Orthostase-Reaktion verändert.

2.2.4 Fragebögen

Es wurden den Probanden an jedem Studientag zwei Fragebögen vorgelegt, die unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Berücksichtigung der Intensität in numerischen Skalen abfragten.

Dabei wurden in einem ersten Fragebogen (Fragebogen 1) vor jedem Untersuchungszeitpunkt folgende Parameter erfasst: Schwindel, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Palpitationen, Brustschmerz, Kopfschmerzen, Luftnot, Übelkeit und Bauchschmerzen.

Ein weiterer Fragebogen (Fragebogen 2), welcher einmalig am Morgen jedes Studientages abgefragt wurde, erfasste folgende Parameter: Stimmungsschwankungen, Alpträume, Schlafstörungen, Halluzinationen, Vergesslichkeit, kalte Hände, Schwindel, Erbrechen,

Parästhesien, Muskelkrämpfe, Konzentrationsstörungen, Angstgefühl, Ohrensausen, Geschmacksstörungen, Sehstörungen, Ödeme, Mundtrockenheit, Verstopfung, Durchfall, Hautreizungen, Muskelschwäche, Gliederschmerzen, Augenreizungen, Potenzprobleme, Nasenverstopfung, allergische Reaktionen und Miktionsstörungen.

2.3 Studienablauf

In der nachfolgenden Tabelle werden die drei Studienphasen sowie die enthaltenen Interventionen als Zeitplan dargestellt.

Studientag	Uhrzeit	Zeitpunkt	Medikamentengabe	Blutentnahme	Fragebogen 1	Fragebogen 2	Ruhe-HF u. -RR	Ergometrie	Schellong-Test	Sammelurin
Basis-Studientag (keine Medikamentengabe)										
Basis	8:00	1		•	•	•	•	•		•
	11:00	2			•		•	•	•	•
	17:00	3			•		•	•	•	•
Studienphase 1: Medikament Metoprolol IR 100 mg										
1	7:45	1		•	•	•	•	•		•
	8:00	2	•							
	9:00	3		•	•					
	10:30	4		•	•		•	•	•	•
	14:00	5		•	•		•	•	•	•
	17:00	6		•	•		•	•	•	•
2	8:00	1		•	•	•	•	•		
	17:00	2		•	•		•	•		
Studienphase 2: Medikament Metoprolol SR 95 mg										
3	8:00	1	•		•	•	•			
4	8:00	1	•		•	•	•			
5	8:00	1	•		•	•	•			
6	8:00	1	•		•	•	•			
7	8:00	1	•		•	•	•			
8	7:45	1		•	•	•	•	•		•
	8:00	2	•							
	9:00	3		•	•					

	10:30	4		•	•		•	•	•	•
	14:00	5		•	•		•	•	•	•
	17:00	6		•	•		•	•	•	•
9	8:00	1			•	•	•	•		
21 Tage Pause										
Studienphase 3: Medikament Carvedilol 25 mg										
10	7:45	1		•	•	•	•	•		•
	8:00	2	•							
	9:00	3		•	•					
	10:30	4		•	•		•	•	•	•
	14:00	5		•	•		•	•	•	•
	17:00	6		•	•		•	•	•	•
11	8:00	1		•	•	•	•	•		
	17:00	2		•	•		•	•		
12	8:00	1		•	•	•	•	•		
Studientag	Uhrzeit	Zeitpunkt	Medikamentengabe	Blutentnahme	Fragebogen 1	Fragebogen 2	Ruhe-HF u. RR	Ergometrie	Schellong-Test	Sammelurin

Tabelle 12: Der Ablauf der drei Studienphasen mit den enthaltenen Interventionen (die Blutentnahmen und die Asservierung von Urin erfolgten im Rahmen einer weiteren Dissertation)

2.4 Risiken der Interventionen

Die Probanden wurden über folgende Risiken der Interventionen aufgeklärt:

- Venöse Blutentnahme: Hämatome, Thrombophlebitis, (lokale) Infektionen, Blutungen, Wundheilungsstörungen, Nerven- und Gewebeschädigung
- Medikation: Blutdruckabfall bis zur Synkope, orthostatische Dysregulation, Schläflosigkeit, Alpträume, Erregungszustände, Depression, Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, Bradykardie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, erektile Dysfunktion
- Ergometrie: Beim Gesunden keine Risiken
- Schellong-Test: Synkopen, Schwindel

2.5 Probanden-Überwachung während der Studie

Am ersten Studientag jeder Studienphase wurden die Probanden nach Verabreichung der Studienmedikation vier Stunden auf der Station überwacht, auf der kontinuierlich ein Prüfarzt anwesend war.

Vor jeder Ergometrie wurden zum Ausschluss kardialer Pathologien (zum Beispiel ein neu aufgetretener AV-Block unter der Medikation etc.) ein Ruhe-12-Kanal-EKG und die Messung von Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe durchgeführt. Ein Notfallwagen mit Defibrillator und Notfallmedikation stand im Studienraum bereit; das Notfallteam der Anästhesie des Klinikums befand sich in Rufbereitschaft.

Unerwartete medizinische Ereignisse (*adverse events*) wurden im *case report form* (CRF) unter Angabe von Zeitpunkt, Art, Dauer, Intensität, notwendiger therapeutischer Intervention und durchgeführten Messungen dokumentiert; beim Auftreten schwerer *adverse events* wurde ein Facharzt hinzugezogen und der Proband aus der Studie ausgeschlossen.

2.6 Abbruch der Studie

Ein Abbruch der Studie erfolgte nach den in der unten stehenden Tabelle aufgeführten Kriterien. Die Gründe des Studienabbruchs wurden im *case report form* (CRF) dokumentiert.

Abbruchkriterien

Wunsch des Probanden

Der Untersucher erachtet den Abbruch als sinnvoll

Der Untersucher stellt Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses fest

Auftreten von Ausschlusskriterien während der Studie

Non-Compliance des Probanden

Teilnahme des Probanden an einer weiteren Studie

Tabelle 13: Abbruchkriterien

2.7 Änderungen des Studienprotokolls

Jegliche Änderung des Studienprotokolls bedurfte vor ihrer Umsetzung eines Berichts an die zuständige Ethikkommission; relevante Änderungen mussten von der Ethikkommission genehmigt werden. Die teilnehmenden Probanden wurden über diese Änderungen obligat aufgeklärt.

2.8 Ethische und rechtliche Aspekte

- Die Studie wurde nach den Grundsätzen der *good clinical practice* ("Note for Guidance on Good Clinical Practice" (GCP) - ICH, valid from 17.1.1997) sowie nach den folgenden Gesetzen u Richtlinien durchgeführt.
- Arzneimittelgesetz in der zum jeweiligen Zeitpunkt geltenden Version
- GCP-Verordnung in der zum jeweiligen Zeitpunkt geltenden Version

2.9 Ethikkommission

Studienbeginn und -durchführung wurden von der Ethikkommission genehmigt (Siehe Votum der Ethikkommission im Anhang). Bei ersten *adverse events*, Abbruch der Studie oder Änderungen des Studienprotokolls erfolgte eine Benachrichtigung der Ethikkommission durch den Studienleiter.

2.10 Versicherung

Während der gesamten Studiendauer waren die Probanden bezüglich eventuell auftretender studienbezogener Risiken durch eine speziell für diese Studie abgeschlossene Probandenversicherung abgesichert.

2.11 Datensicherung und Datenschutz

Jegliche Erfassung, Speicherung und Aufbewahrung persönlicher Daten vor, während und nach der Studie wurde im Einklang mit dem Arzneimittelgesetz, der GCP-Verordnung sowie den maßgeblichen Datenschutzgesetzen durchgeführt. Personenbezogene nicht-pseudonymisierte Daten waren ausschließlich den die Studie durchführenden Personen zugänglich und wurden in einem verschlossenen Sicherheitsschrank aufbewahrt. Es wurden ausschließlich pseudonymisierte Daten elektronisch gespeichert und analysiert. Das Laborpersonal hatte keinen Zugang zu personenbezogenen Daten.

2.12 Statistische Darstellung und Analysen

2.12.1 Deskriptive Statistik

Die beschreibende Statistik von stetigen Werten wie Herzfrequenz, Blutdruck oder Körpergewicht erfolgte mit nicht-parametrischen Kenngrößen.

Nicht-parametrische Beschreibungen haben den Vorteil, dass sie auch bei fehlender Normalverteilung gültig sind. Typische Kenngrößen dabei sind der Median (mittlerer Rang, bei gradzahligen Anzahlen der Mittelwert der mittleren beiden Ränge), die 1. und 3. Quartile (d.h., wenn die Fallzahl z.B. genau 100 wäre, die Messwerte des 25. und 75. Probanden,

wenn diese der Größe der Messwerte nach ansteigend angeordnet werden) und der Bereich zwischen Minimum (dem kleinsten Wert) und Maximum (dem größten Wert).

Die Darstellung in Form der Box-Plots nach John W. Tukey zeigt über den Median und den Interquartilsabstand (wobei die erste und die dritte Quartile durch den unteren respektive oberen Box-Rand dargestellt sind) hinaus noch Antennen, deren Länge auf maximal das Anderthalbfache des Interquartilsabstandes beschränkt ist. Werte, die außerhalb dieses Bereiches liegen, werden Ausreißer genannt. Sollten solche Ausreißer nicht vorliegen, reichen die Antennen vom kleinsten bis zum größten erhobenen Wert.

2.12.1.1 Nicht-parametrische Verfahren:

Entsprechend der Verteilung der Messwerte darf bei nicht-normalverteilten Werten nur die sogenannte nicht-parametrische Analyse verwendet werden, wobei international eine hohe Tendenz besteht, auch bei nicht-normalverteilten Werten die parametrischen statistischen Verfahren zu verwenden. Die nicht-parametrischen Verfahren, die hier angewandt wurden, waren: Zum Vergleich von zwei Gruppen (z.B. Männern versus Frauen) der Mann-Whitney-U-Test; beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen - wenn nicht *a priori* von einem Trend auszugehen war - der Kruskal-Wallis-Test; beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen - wenn *a priori* von einem Trend auszugehen war - der Jonckheere-Terpstra-Trend-Test.

Streng genommen wird bei einer Untersuchung von mehreren Hypothesen an einer einzigen Stichprobe - wie in unserer Studie geschehen - die Korrektur der sogenannten Alphafehler-Kumulierung durch das Verfahren der Bonferroni-Korrektur gefordert.

Der Alphafehler-Kumulierung besagt, dass das Risiko einer fälschlichen Annahme der Test-Hypothese mit zunehmender Anzahl der getesteten Hypothesen an einer Stichprobe - beziehungsweise in unserem Falle einem Probandenkollektiv - ansteigt.

Ein mögliches Korrekturverfahren hierfür ist die sogenannte Bonferroni-Korrektur. Diese fordert, dass das Signifikanz-Niveau (im allgemeinen $p=0,05$) durch die Anzahl der getesteten Hypothesen dividiert wird. Im Falle unserer Studie wurden an einer Stichprobe neun Hypothesen getestet. Dieses führt zu einem geforderten Signifikanzniveau von 0,006. Die Bonferroni-Korrektur ist ein sehr konservatives Verfahren, das heißt die Gefahr ist recht hoch, dass Hypothesen fälschlicherweise verworfen werden. In unserer Studie wurde deshalb nicht nach Bonferroni adjustiert. Dieser Punkt sollte bei Betrachtung der Daten berücksichtigt werden.

2.12.1.2 Häufigkeitsvergleiche

Sofern Häufigkeitsunterschiede, zum Beispiel im Auftreten von Nebenwirkungen, zu analysieren waren, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation, Demographie und Basiswerte

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 154 Probanden eingeschlossen. 135 Probanden, davon 46 Frauen und 89 Männer, absolvierten den Basis-Studientag.

An Studienphase 1 (unretardiertes Metoprolol 100 mg, *immediate release*, IR) nahmen 129 Probanden teil, die Phase wurde von 107 Probanden komplett abgeschlossen.

Die Studienphase 2 (retardiertes Metoprolol 95 mg, *slow release*, SR) schlossen 104 Probanden - davon 35 Frauen und 69 Männer - ab.

An Studienphase 3 (Carvedilol 25 mg) nahmen 109 Probanden teil (73 Männer und 36 Frauen). Der Altersdurchschnitt des gesamten Probandenkollektivs betrug 33,21 Jahre.

Untersucht wurden die beiden Polymorphismen des Beta-1-Rezeptors Ser49Gly und Arg389Gly sowie die Kombination der Diplotypen beider Polymorphismen. Diese verteilten sich wie in folgenden Abbildungen dargestellt auf das gesamte Probandenkollektiv. Die Diplotypen wurden der Übersichtlichkeit halber nicht ausgeschrieben, sondern wie folgt kodiert: H1 entspricht einem Serin an Stelle 49 und einem Arginin an Stelle 389 (Ser49/Arg389), H2 entspricht Ser49/Gly389 und H3 steht für Gly49/Arg389.

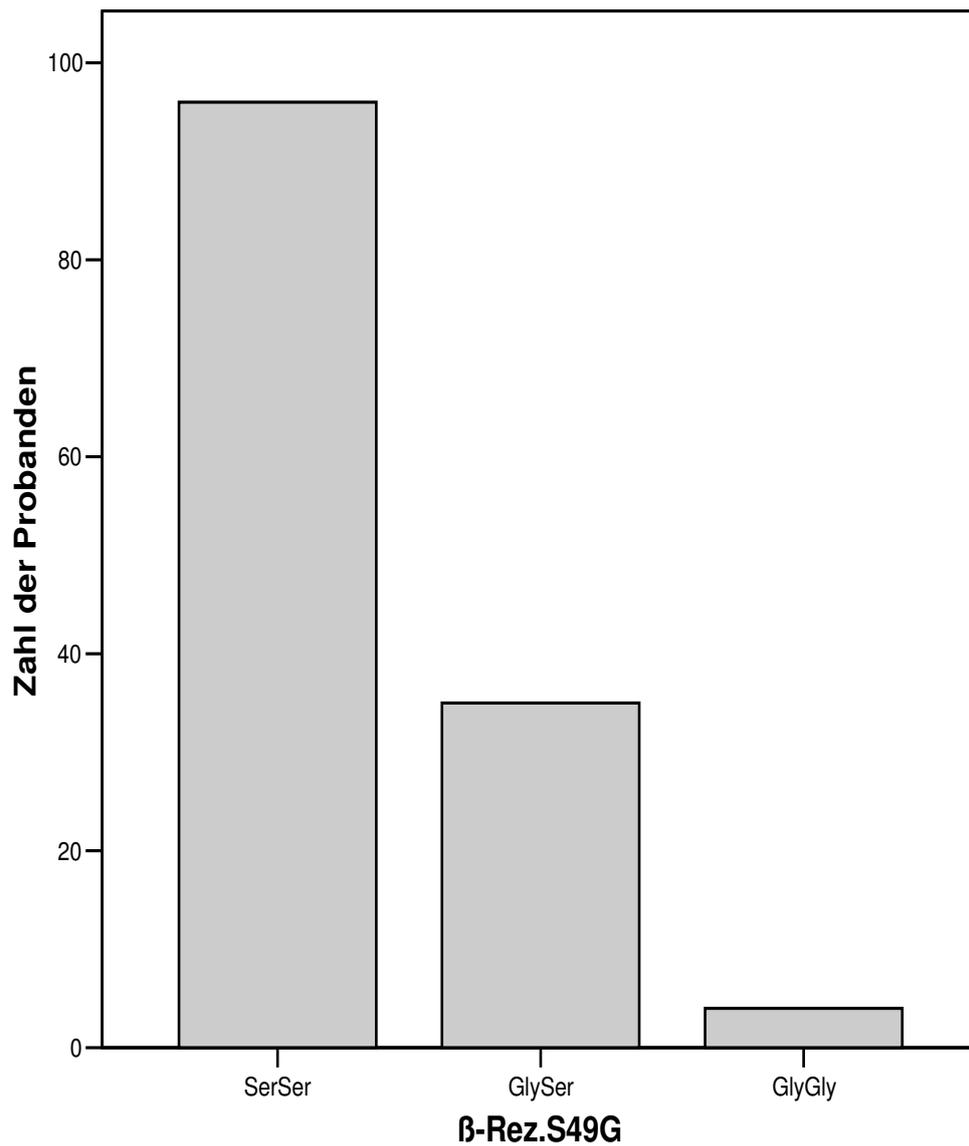


Abbildung 5: Verteilung der Genotypen des Ser49Gly-Polymorphismus auf das Probandenkollektiv

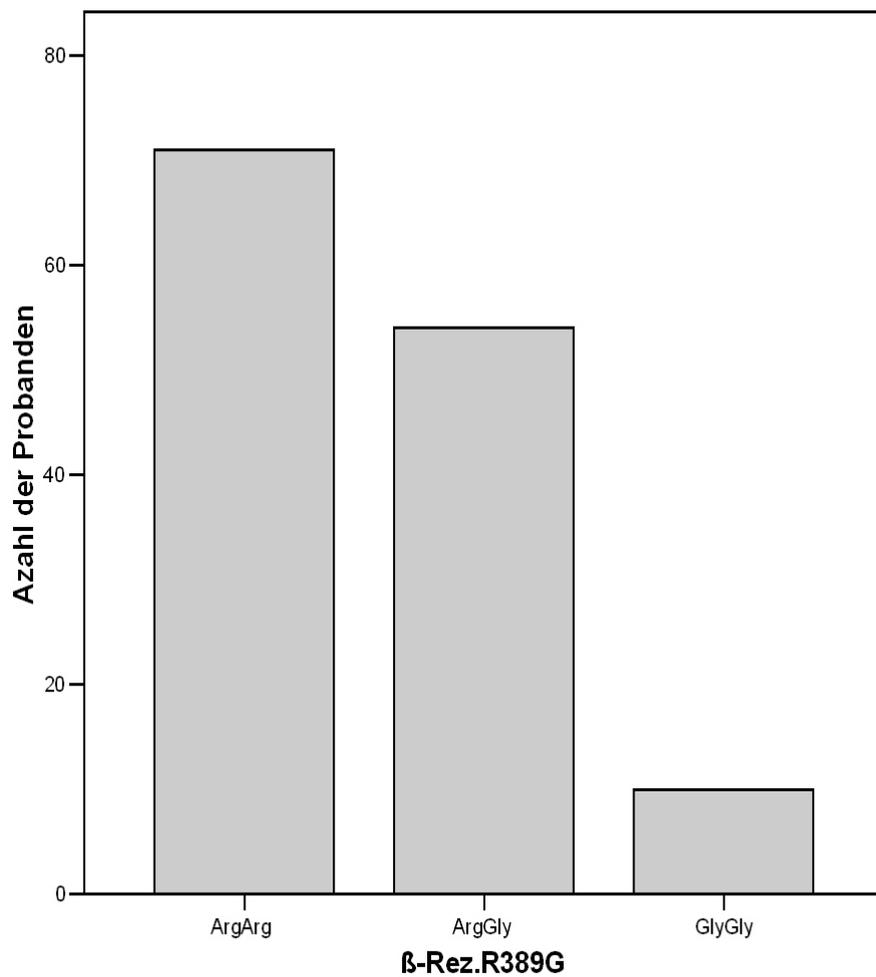


Abbildung 6: Verteilung der Genotypen des Arg389Gly-Polymorphismus auf das Probandenkollektiv

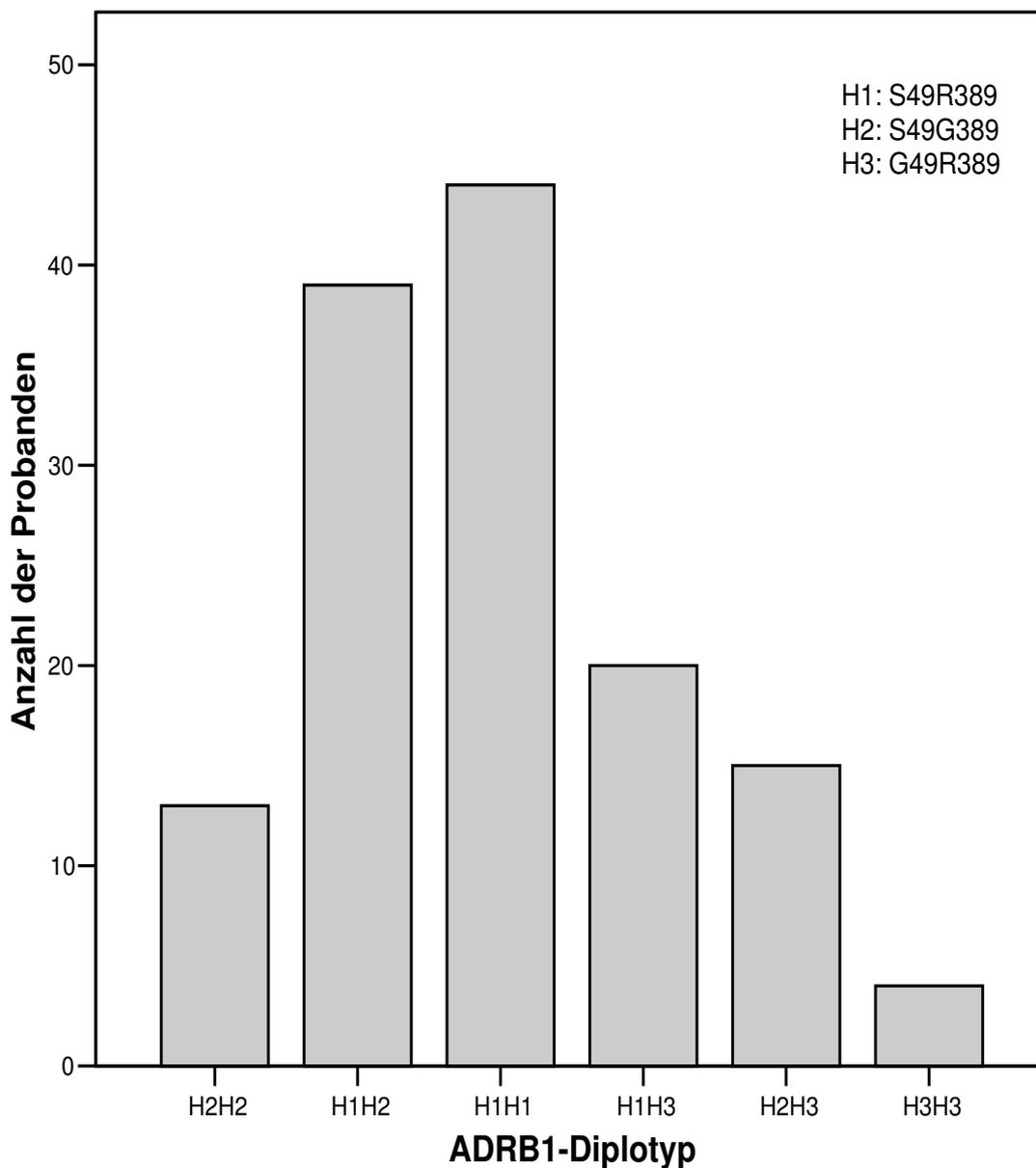


Abbildung 7: Verteilung der verschiedenen Diplotypen im Probandenkollektiv

3.2 Erhobene Parameter innerhalb der Ergometrien

- Ruheherzfrequenz: Die Ruheherzfrequenz wurde am ruhenden Probanden vor Durchführung der Ergometrie gemessen.
- Maximale Last: Die maximale Last stellte die vom Probanden zuletzt erreichte Wattzahl vor Abbruch der Ergometrie dar.
- Last140: Als Last140 wurde diejenige Wattzahl bezeichnet, die der Patient erreichen musste, damit eine (willkürlich festgesetzte) Herzfrequenz von 140/min ableitbar war.

- HFLast140: Die unter medikamentöser Beta-1-Blockade an derjenigen Belastungsstufe gemessene Herzfrequenz, an welcher der jeweilige Proband am Basis-Studientag ohne Betablocker-Einfluss eine Herzfrequenz von 140/min erreicht hatte. Der Wert stellt die Beeinflussung der Belastungsherzfrequenz durch Betablocker-Gabe dar.
- LastRR160: Die Last, zu deren Zeitpunkt der Proband einen systolischen Blutdruck von 160 mmHg erreichte.
- RRLast160: Der unter medikamentöser Beta-1-Blockade an derjenigen Belastungsstufe gemessene systolische Blutdruckwert, an welcher der jeweilige Proband am Basis-Studientag einen systolischen Blutdruckwert von 160 mmHg erreicht hatte. Der Wert stellt die Beeinflussung des systolischen Blutdrucks unter körperlicher Belastung durch Betablocker dar.

3.3 Erhobene Parameter innerhalb der Schellong-Tests

- Mittlere Herzfrequenz im Stehen: Die gemittelte Herzfrequenz aller Herzfrequenzen, die während der zehn Minuten der Standphase kontinuierlich abgeleitet wurden.
- Differenz der mittleren Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag: Die Differenz der Herzfrequenz im Liegen am Basis-Studientag zur Herzfrequenz im Liegen unter Metoprolol- beziehungsweise Carvedilol-Einfluss. Der Wert stellt die Beeinflussung der Ruheherzfrequenz durch Metoprolol beziehungsweise Carvedilol dar.
- Differenz der mittleren Stand-Herzfrequenz zum Basis-Studientag: Die Differenz der gemittelten Herzfrequenz im Stand am Basis-Studientag und derjenigen unter Metoprolol- beziehungsweise Carvedilol-Einfluss. Der Wert stellt die Beeinflussung der Orthostase-Reaktion hinsichtlich der Herzfrequenz durch Beta-Blockade dar.

3.4 Studienphase 1: Basis-Studientag und Metoprolol IR 100 mg

3.4.1 Basis-Studientag

3.4.1.1 Ergometrie

3.4.1.1.1 Ruheherzfrequenz

Am Basis-Studientag ergab der Vergleich der Ruheherzfrequenzen ohne Medikamenten-Einfluss in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus signifikante Unterschiede. Hierbei wiesen Ser49-Homozygote im Mittel die niedrigsten und Gly49-Homozygote die höchsten Ruhfrequenzen auf. Die Mittelwerte der heterozygoten Probanden lagen zwischen den Werten der Homozygoten. Die Mittelwerte und dazugehörigen p-Werte im Jonckheere-Terpstra-Trend-Test (JTT) sind in Tabelle 14 aufgeführt. In Klammern darunter sind in einigen der folgenden Tabellen die 95 %-Konfidenzintervalle angegeben.

Studientag	Zeitpunkt	Ser49Ser (/min)	Ser49Gly (/min)	Gly49Gly (/min)	p-Wert (JTT)
Basis	1	80 (78-82)	85 (81-88)	91 (71-111)	0,012
	2	80 (78-81)	82 (78-85)	87 (72-102)	n. s. (0,058)
	3	82 (81-84)	86 (83-90)	98 (70-125)	0,006

Tabelle 14: Basis-Studientag: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Der Arg389Gly-Polymorphismus hatte keinen klaren Einfluss auf die Ruheherzfrequenz am Basis-Studientag. Nur an einem Termin zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Allerdings zeigten sich an allen Zeitpunkten auffallend niedrigere Werte des Gly389-homozygoten Genotyps im Vergleich zu den Trägern eines oder zweier Arginin-Reste (siehe Tabelle 15).

Diesbezüglich wurden zusätzlich Gly389-Homozygote mittels Mann-Whitney-U-Test gegen Arg-Träger getestet. Auch hier fielen niedrigere Ruheherzfrequenzen der Gly-Homozygoten auf, es ergaben sich jedoch keine Signifikanzen. Dieses war möglicherweise durch die geringe Anzahl der Gly-Homozygoten (N=10) bedingt.

Studenttag	Zeitpunkt	Arg389Arg (/min)	Arg389Gly (/min)	Gly389Gly (/min)	p-Wert (JTT)
Basis	1	82 (79-84)	83 (80-86)	78 (73-83)	n. s.
	2	81 (78-83)	81 (78-84)	77 (74-81)	n. s.
	3	85 (85-87)	83 (80-86)	79 (76-82)	0,047

Tabelle 15: Basis-Studenttag: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Unter Betrachtung der Diplotypen zeigte sich der Glycin49-homozygote Diplotyp ebenfalls assoziiert mit den höchsten Ruheherzfrequenzen. Betrachtete man die Ser49-homozygoten Diplotypen, unterschieden sich diese deutlich in ihren Mittelwerten je nach Arg389Gly-Genotyp: Gly389Gly/Ser49Ser (H2H2) wiesen hierbei deutlich niedrigere Ruheherzfrequenzen auf als Arg389Arg/Ser49Ser (H1H1; siehe Tabelle 16). Unter alleiniger Betrachtung dieser beiden Diplotypen gegeneinander zeigten sich im Mann-Whitney-U-Test mittags und abends signifikante Unterschiede ($p=0,022$ und $p=0,017$).

Wie oben bereits erwähnt, wurden die Diplotypen der Übersichtlichkeit halber nicht ausgeschrieben, sondern wie folgt kodiert: H1 entspricht einem Serin an Stelle 49 und einem Arginin an Stelle 389 (Ser49/Arg389), H2 entspricht Ser49/Gly389 und H3 steht für Gly49/Arg389. In der Tendenz beobachteten wir eine Zunahme der Ruheherzfrequenz mit steigender Anzahl der Allele Arg389 und Gly49.

Studenttag	Zeitpunkt	H2H2 (/min)	H1H2 (/min)	H1H1 (/min)	H1H3 (/min)	H2H3 (/min)	H3H3 (/min)	p-Wert (JTT)
Basis	1	76 (71-80)	82 (79-84)	81 (78-84)	83 (79-87)	87 (79-94)	91 (71-111)	0,007
	2	75 (71-79)	80 (77-83)	80 (77-83)	82 (77-85)	82 (75-90)	87 (72-102)	0,013
	3	79 (76-81)	82 (79-84)	84 (81-87)	86 (82-90)	87 (81-93)	98 (70-125)	0,000

Tabelle 16: Basis-Studenttag: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

In Abbildung 7 wird die Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit von den beiden Polymorphismen sowie vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen grafisch dargestellt.

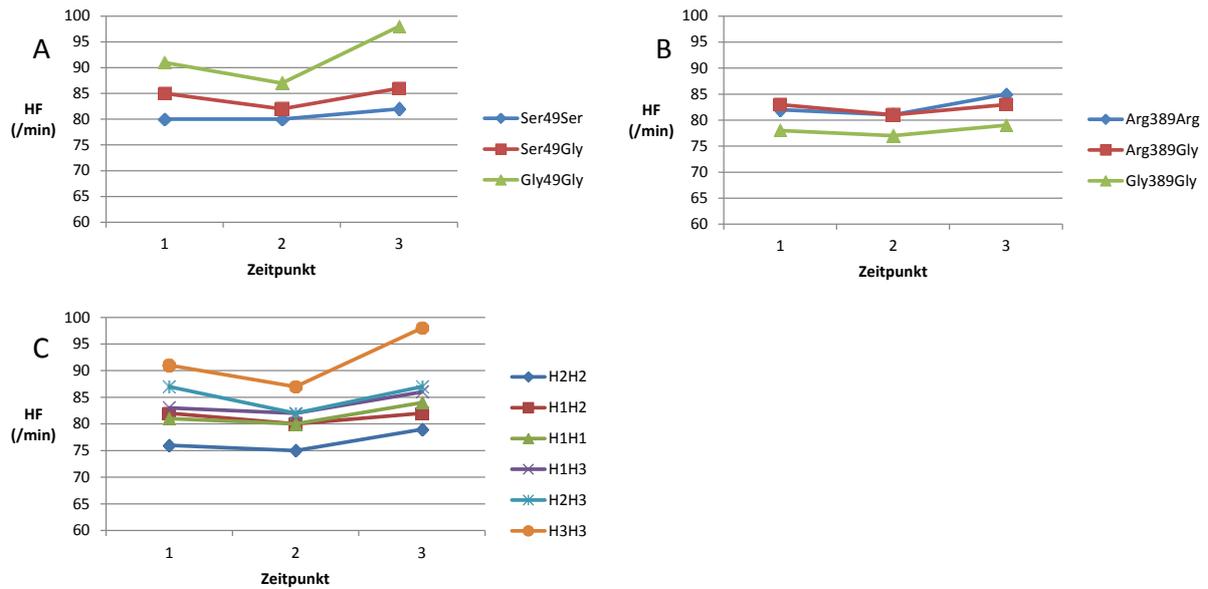


Abbildung 8: Basis-Studentag: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.1.1.2 Maximal erreichte Last

Ohne Einfluss von Betablockern wies die maximale, während der Ergometrien erbrachte Last in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus signifikante Unterschiede auf. Homozygote Ser49-Träger erreichten im Mittel die höchsten maximalen Lasten, Gly49-Homozygote die niedrigsten; die Ergebnisse der heterozygoten Probanden siedelten sich dazwischen an (Siehe Tabelle 17).

Studentag	Zeitpunkt	Ser49Ser (Watt)	Ser389Gly (Watt)	Gly389Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
Basis	1	224 (213-235)	199 (187-212)	194 (144-244)	0,013
	2	220 (209-231)	197 (183-212)	188 (136-239)	0,025
	3	218 (207-228)	192 (178-206)	181 (131-231)	0,004

Tabelle 17: Basis-Studentag: Maximale Last in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Betrachtet man die Ergebnisse der maximalen Lasten in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus, so ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, wie aus der Tabelle 18 ersichtlich ist.

Studientag	Zeitpunkt	Arg389Arg (Watt)	Arg389Gly (Watt)	Gly389Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
Basis	1	214	220	220	n. s.
	2	211	214	215	n. s.
	3	207	213	210	n. s.

Tabelle 18: Basis-Studientag: Maximale Last in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Weiterhin war die maximale Last an zumindest zwei von drei Untersuchungszeitpunkten abhängig vom ADRB1-Diploypen. Der H3-Haplotyp schien dabei mit einer niedrigeren maximalen Last assoziiert zu sein. Dieses entspricht den Ergebnissen beim Ser49Gly-Polymorphismus, bei welchen der Gly-homozygote Typ deutlich niedrigere maximale Lasten aufbrachte als Träger eines oder zweier Ser49-Allele. Die beiden homozygoten Ser49-Diploypen H2H2 und H1H1 unterschieden sich in Ihren Mittelwerten tendenziell nicht nach dem Arg389Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 19).

Studientag	Zeitpunkt	H2H2 (Watt)	H1H2 (Watt)	H1H1 (Watt)	H1H3 (Watt)	H2H3 (Watt)	H3H3 (Watt)	p-Wert (JTT)
Basis	1	219	229	221	202	195	194	0,028
	2	210	223	220	201	192	188	n. s. (0,090)
	3	208	221	218	191	193	181	0,039

Tabelle 19: Die maximale Last am Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diploypen

In Abbildung 8 wurden die maximal erbrachten Lasten am Basis-Studientag noch einmal grafisch dargestellt.

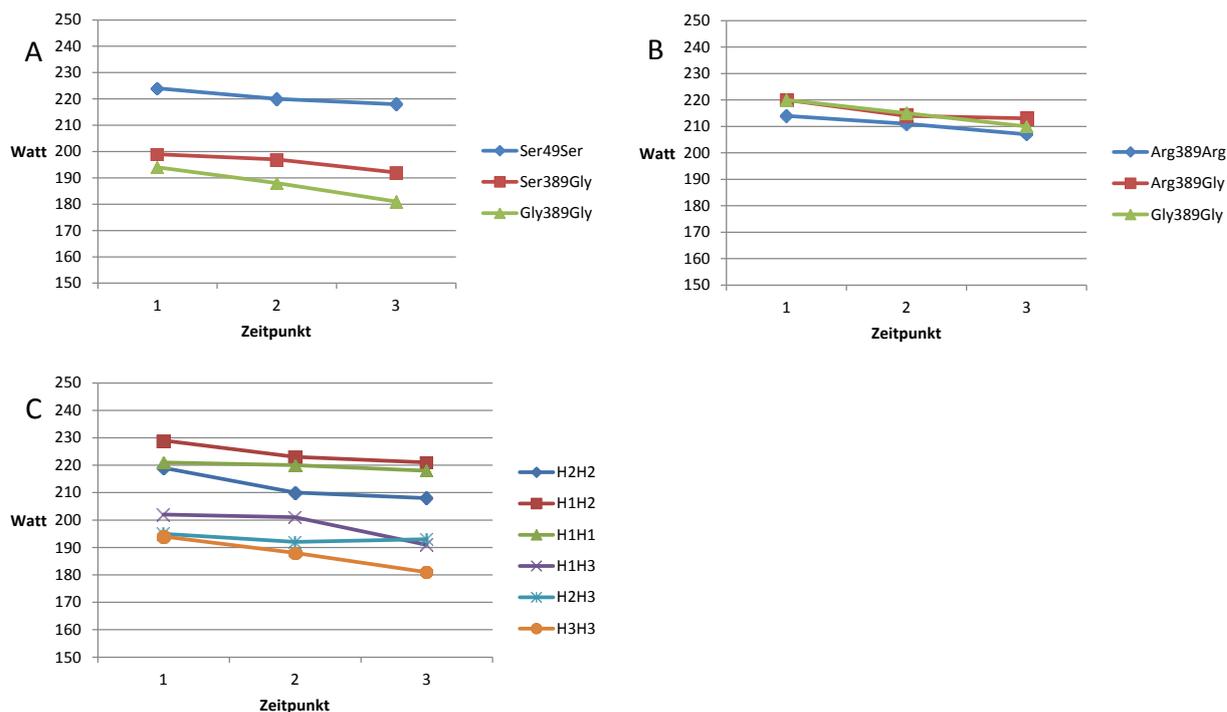


Abbildung 9: Basis-Studientag: Maximale Last in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.1.1.3 Last140

Die Last140 zeigte ohne Einfluss von Metoprolol signifikant unterschiedliche Mittelwerte abhängig vom Ser49Gly-Polymorphismus. Dabei wiesen Ser49-homozygote Probanden die höchsten, Gly49-homozygote Probanden hingegen die niedrigsten Werte auf. Die Werte der heterozygoten Probanden lagen wiederum dazwischen, wie aus Tabelle 20 ersichtlich ist.

Studientag	Zeitpunkt	Ser49Ser (Watt)	Ser49Gly (Watt)	Gly49Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
Basis	1	138 (128-148)	113 (100-125)	81 (50-112)	0,001
	2	136 (126-147)	110 (122-109)	86 (68-105)	0,000
	3	134 (124-144)	110 (96-125)	79 (42-116)	0,000

Tabelle 20: Basis-Studientag: Last140 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Die verschiedenen Genotypen des Arg389Gly-Polymorphismus wiesen keine signifikant unterschiedlichen Werte der Last140 auf (siehe Tabelle 21). Auffällig war, dass die Mittelwerte der Arg389- und der Gly389-homozygoten Probanden sich trotzdem deutlich unterschieden.

Daher wurden beide Werte mittels Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Variablen getestet, was allenfalls am ersten Studien-Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied ergab ($p=0,039$ am Zeitpunkt 1, nicht signifikant am Zeitpunkt 2, nicht signifikant an Zeitpunkt 3).

Studientag	Zeitpunkt	Arg389Arg (Watt)	Arg389Gly (Watt)	Gly389Gly (/Watt)	p-Wert (JTT)
Basis	1	125	131	152	n. s.
	2	125	128	146	n. s.
	3	120	132	145	n. s.

Tabelle 21: Basis-Studientag: Last140 in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Weiterhin war die Last140 abhängig vom Beta-1-Rezeptor-Diploypen. Dabei schien der Haplotyp H3 mit einer geringeren Last140 assoziiert zu sein, der Haplotyp H2 hingegen mit einer höheren. Es fiel auf, dass beide Ser49-Homozygote (H2H2 und H1H1) deutlich höhere Last140-Werte aufwiesen als der Gly49Gly-homozygote Diployp H3H3 und sich die Ser49-homozygoten Diploypen auch untereinander in Abhängigkeit vom 389-Polymorphismus unterschieden. So zeigte der Arg389Arg/Ser49Ser-Diployp (H2H2) die höchsten Last140-Werte und zwar deutlich höhere als der Gly389Gly/Ser49Ser-Diployp H1H1 (siehe Tabelle 22). Insgesamt wiederholte sich die bereits bei der Ruheherzfrequenz beobachtete Tendenz, dass die Last140 mit steigender Anzahl der Arg389- und Gly49-Allele abnahm und demzufolge die Belastungsherzfrequenz zunahm.

Studientag	Zeitpunkt	H2H2 (Watt)	H1H2 (Watt)	H1H1 (Watt)	H1H3 (Watt)	H2H3 (Watt)	H3H3 (Watt)	p-Wert (JTT)
Basis	1	154 (134-174)	142 (123-162)	130 (116-143)	119 (101-137)	103 (85-121)	81 (50-112)	0,000
	2	150 (129-172)	137 (118-157)	132 (119-144)	115 (97-132)	104 (86-121)	86 (68-105)	0,000
	3	144 (121-166)	141 (121-161)	126 (115-137)	113 (93-132)	107 (81-133)	79 (42-116)	0,000

Tabelle 22: Basis-Studientag: Last140 in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Polymorphismus

In Abbildung 8 wurden die gemessenen Last140-Werte am Basis-Studientag grafisch dargestellt.

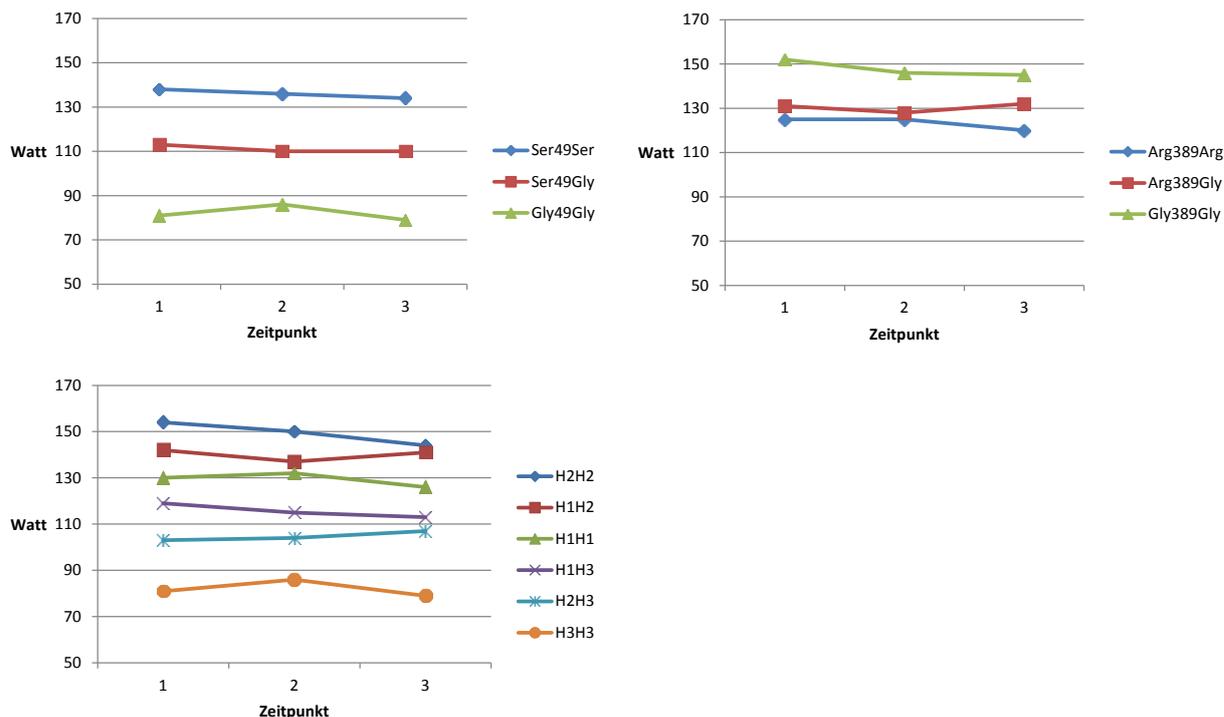


Abbildung 10: Basis-Studentag: Last140 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.1.1.4 Systolischer Blutdruck in Ruhe

Die am Basis-Studentag im Rahmen der Ergometrien gemessenen systolischen Blutdruckwerte in Ruhe ergaben keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus. In Tabelle 23 sind die erhobenen Mittelwerte aufgeführt.

Studentag	Zeitpunkt	Ser49Ser (mmHg)	Ser49Gly (mmHg)	Gly49Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
Basis	1	115	116	114	n. s.
	2	113	115	110	n. s.
	3	115	116	114	n. s.

Tabelle 23: Basis-Studentag: Systolischer Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Auch bei Betrachtung des Arg389Gly-Polymorphismus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des systolischen Blutdrucks in Ruhe (siehe Tabelle 24).

Studientag	Zeitpunkt	Arg389Arg (mmHg)	Arg389Gly (mmHg)	Gly389Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
Basis	1	115	115	117	n. s.
	2	114	113	114	n. s.
	3	115	115	116	n. s.

Tabelle 24: Basis-Studientag: Systolischer Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Ruheblutdrücke am Basis-Studientag unter Betrachtung der ADRB1-Diplotypen (siehe Tabelle 25).

Studientag	Zeitpunkt	H2H2 (mmHg)	H1H2 (mmHg)	H1H1 (mmHg)	H1H3 (mmHg)	H2H3 (mmHg)	H3H3 (mmHg)	p-Wert (JTT)
Basis	1	116	116	114	118	114	114	n. s.
	2	114	113	113	117	113	110	n. s.
	3	115	116	114	117	114	114	n. s.

Tabelle 25: Basis-Studientag: Systolischer Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Polymorphismus

In Abbildung 10 folgt die grafische Darstellung der systolischen Blutdruckwerte in Ruhe am Basis-Studientag.

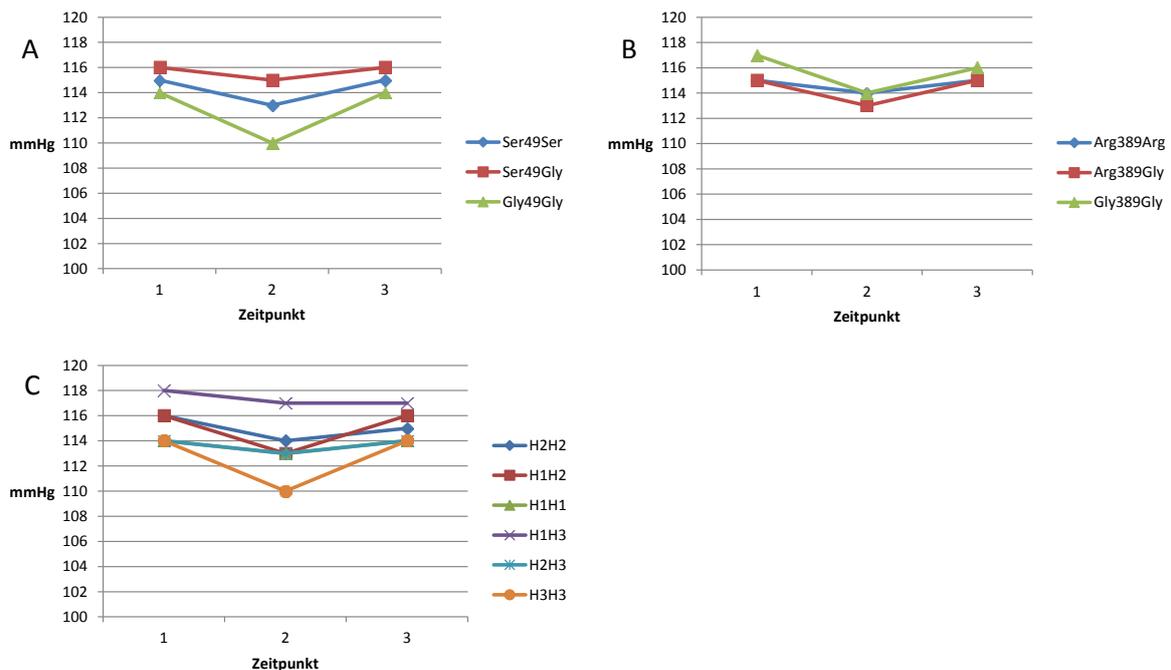


Abbildung 11: Basis-Studientag: Der systolische Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.1.1.5 Last RR160:

Weiterhin wurde die Last, an welcher die Probanden während der Ergometrie am Basis-Studientag einen systolischen Blutdruck von 160 mmHg erreichten, untersucht. Bei Betrachtung des Ser49Gly-Polymorphismus zeigten sich hier keine Polymorphismen-spezifischen Unterschiede (siehe Tabelle 26).

Studientag	Zeitpunkt	Ser49Ser (Watt)	Ser49Gly (Watt)	Gly49Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
Basis	1	156	161	118	n. s.
	2	159	161	145	n. s.
	3	151	162	119	n. s.

Tabelle 26: Basis-Studientag: LastRR160 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Betrachtet man den Arg389Gly-Polymorphismus, so erreichten am Basis-Studientag Gly389-homozygote Probanden tendenziell bei höheren Lasten einen systolischen Wert von 160 mmHg. Dieser Unterschied ergab jedoch nur an einem Termin des Tages eine Signifikanz (siehe Tabelle 27).

Studientag	Zeitpunkt	Arg389Arg (Watt)	Arg389Gly (Watt)	Gly389Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
Basis	1	148 (130-166)	166 (137-195)	163 (124-202)	n. s.
	2	146 (132-161)	174 (154-194)	180 (143-217)	0,004
	3	151	152	170	n. s.

Tabelle 27: Basis-Studientag: LastRR160 in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Unter Betrachtung der Diplotypen des Beta-1-Rezeptors zeigten sich ebenfalls keine klar signifikanten Unterschiede, wenn man die Mittelwerte der LastRR160 verglich (siehe Tabelle 28).

Studientag	Zeitpunkt	H2H2 (Watt)	H1H2 (Watt)	H1H1 (Watt)	H1H3 (Watt)	H2H3 (Watt)	H3H3 (Watt)	p-Wert (JTT)
Basis	1	170	165	144	156	169	118	n. s.
	2	192	166	144	140	193	145	n. s.
	3	169	150	147	165	157	119	n. s.

Tabelle 28: Basis-Studientag: LastRR160 in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotyp

In Abbildung 11 wurden die LastRR160-Werte des Basis-Studientages grafisch dargestellt.

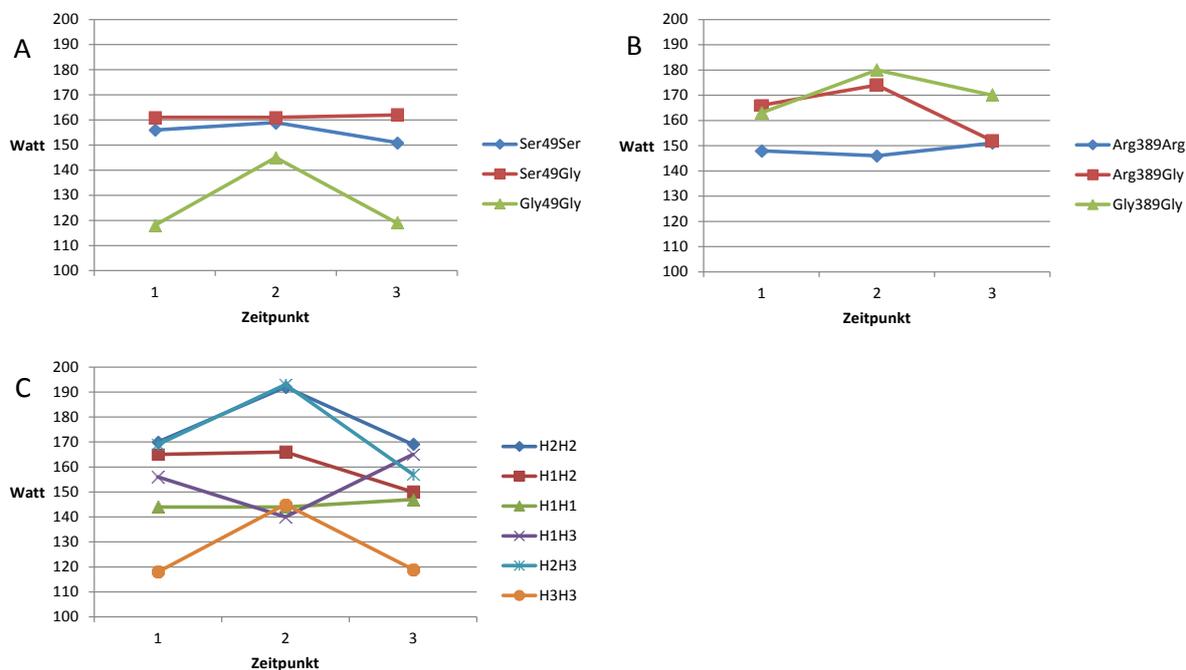


Abbildung 12: Basis-Studientag: LastRR160 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.1.2 Schellong-Test

3.4.1.2.1 Mittlere Herzfrequenz im Stehen

Am Basis-Studientag wurden zwei Schellong-Tests durchgeführt. Dabei wurden die in der Standphase gemessenen Herzfrequenzen über die gesamte Phase gemittelt. Hierbei zeigten sich signifikant höhere Werte bei Gly49-homozygoten Probanden im Vergleich zu Serin-Trägern. Tendenziell fiel weiterhin auf, dass die Ser49-Homozygoten niedrigere Werte zeigten als die heterozygoten Probanden. In Tabelle 29 werden die Mittelwerte und die dazugehörigen p-Werte gezeigt. Hierbei ist zu beachten, dass sich zu Zeitpunkt 1 keine Signifikanz im Jonckheere-Terpstra-Trend-Test zeigte, wohl aber im Kruskal-Wallis-Test.

Studientag	Zeitpunkt	Ser49Ser (/min)	Ser49Gly (/min)	Gly49Gly (/min)	p-Wert (JTT/KWT)
Basis	1	81 (79-84)	83 (78-88)	95 (86-105)	0,032 KWT
	2	86 (83-88)	90 (86-94)	108 (70-145)	0,005 JTT

Tabelle 29: Basis-Studientag: Mittlere Herzfrequenz im Stehen in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Es wurden bei Auswertung des Arg389Gly-Polymorphismus keine signifikanten Unterschiede der Herzfrequenzen im Stand festgestellt (siehe Tabelle 30). Auch nach Testung der homozygoten Gly389- gegen Arg389-homozygote Probanden im Mann-Whitney-U-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Studientag	Zeitpunkt	Arg389Arg (/min)	Arg389Gly (/min)	Gly389Gly (/min)	P (JTT-Test)
Basis	1	83	82	77	n. s.
	2	89	87	80	n. s.

Tabelle 30: Basis-Studientag: Mittlere Herzfrequenz im Stehen in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Betrachtete man die Diplotypen des Beta-1-Rezeptors, so zeigten sich auch bei den im Schellong-Test erfassten Herzfrequenzen im Stand signifikante Unterschiede. Diese gingen über die Unterschiede, die sich hinsichtlich des Ser49Gly-Polymorphismus gezeigt hatten, hinaus. So unterschieden sich die beiden Ser49-homozygoten Diplotypen H2H2 und H1H1 deutlich hinsichtlich der Herzfrequenzen. H2H2, welcher an Stelle 389 zwei Gly-Allele besitzt, hatte die niedrigsten Werte aller Diplotypen, es folgte H2H1, der Ser49-homozygote Diplotyp, welcher an Stelle 389 heterozygot ist, danach H1H1, welcher Ser49-homozygot und Arg389-homozygot ist. Wie auch schon bei den Ser49Gly-Polymorphismen, zeigte der Gly49Gly-homozygote Diplotyp H3H3 die höchsten Herzfrequenzen im Stehen, die 49- und 389-heterozygoten Diplotypen H1H3 und H2H3 siedelten sich dazwischen an (siehe Tabelle 31). Ein Anstieg proportional zur Anzahl der Arg389- und Gly49-Allele, wie hinsichtlich der Herzfrequenz in Ruhe und der indirekt über die Last140 ermittelten Belastungsherzfrequenz beobachtet wurde, fand sich hier ebenfalls, allerdings nicht so konsistent wie bei den genannten Parametern.

Studientag	Zeitpunkt	H2H2 (/min)	H1H2 (/min)	H1H1 (/min)	H1H3 (/min)	H2H3 (/min)	H3H3 (/min)	P-Wert (JTT)
Basis	1	75 (71-79)	81 (77-84)	84 (80-87)	82 (76-87)	85 (75-96)	95 (86-105)	0,008
	2	79 (73-85)	85 (82-88)	89 (85-92)	88 (84-92)	94 (86-101)	108 (70-145)	

Tabelle 31: Basis-Studientag: Mittlere Herzfrequenz im Stehen in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

Es folgen die grafischen Darstellungen der Stand-Herzfrequenzen in beiden Schellong-Tests des Basis-Studientages (Abbildung 12).

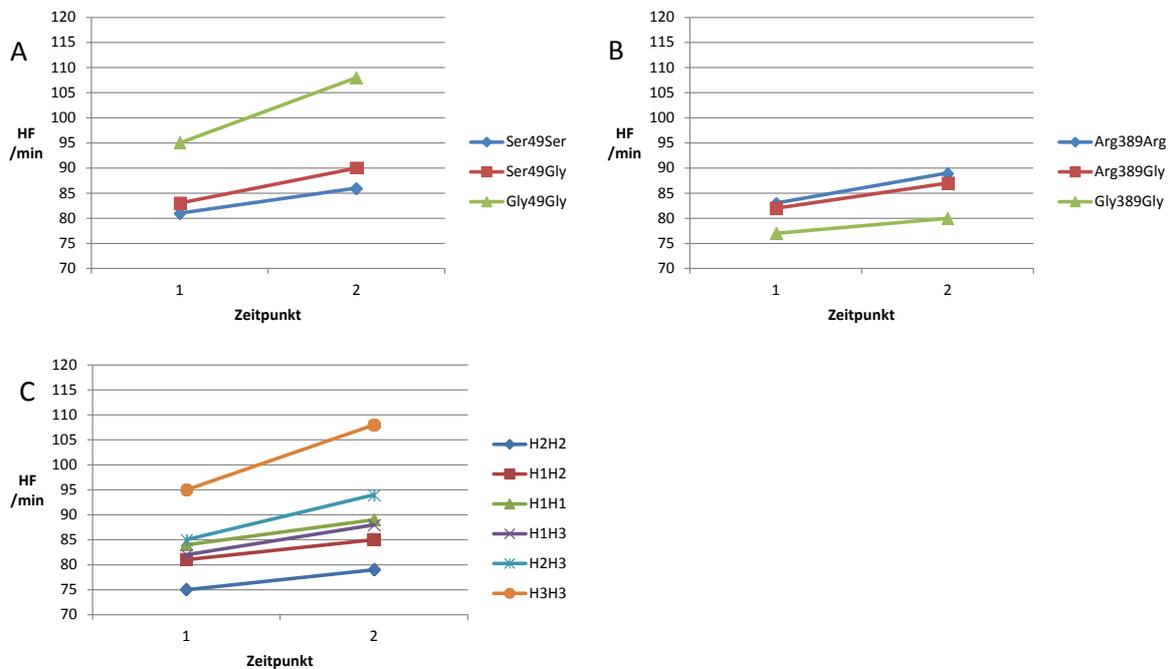


Abbildung 13: Basis-Studientag: Die Herzfrequenz im Stehen in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.2 Metoprolol IR 100 mg

3.4.2.1 Ergometrie

3.4.2.1.1 Ruheherzfrequenz

Am Studientag 1 wurde den Probanden am ersten morgendlichen Termin Metoprolol 100 mg IR oral verabreicht (Studienphase 1). Hiernach zeigten die gemessenen Ruheherzfrequenzen signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus. Wie schon am Basis-Studientag wiesen hierbei die Ser49-homozygoten Probanden die niedrigsten, und die Gly49-Homozygoten die höchsten Ruhedfrequenzen auf. Die Mittelwerte der heterozygoten Probanden lagen zwischen den Werten der Homozygoten (siehe Tabelle 32). Einzig 24 Stunden nach Einnahme ergab sich keine solche Signifikanz.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (/min)	Ser49Gly (/min)	Gly49Gly (/min)	p-Wert (JTT-Test)
1	0	80 (78-81)	83 (80-87)	86 (67-104)	0,013
	2,5	59 (57-60)	61 (58-64)	64 (44-83)	0,030
	6	68 (66-70)	72 (69-75)	75 (61-89)	0,002
	9	69 (67-71)	73 (70-76)	74 (57-90)	0,026
2	24	78 (75-80)	81 (77-84)	83 (69-96)	n. s. (0,074)
	33	81 (79-84)	85 (82-89)	88 (79-97)	0,017
3	48	80 (78-83)	85 (81-89)	86 (78-95)	0,033

Tabelle 32: Studienphase 1: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Der Arg389Gly-Polymorphismus hatte unter Einfluss von Metoprolol 100 mg IR keinen Einfluss auf die Ruheherzfrequenz; zumindest konnten wir keine statistisch signifikanten Unterschiede erkennen (siehe Tabelle 33).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (/min)	Arg389Gly (/min)	Gly389Gly (/min)	p-Wert (JTT)
1	0	80	82	80	n. s.
	2,5	59	61	60	n. s.
	6	69	70	69	n. s.
	9	69	72	69	n. s.
2	24	78	80	76	n. s.
	33	83	83	78	n. s.
3	48	83	82	77	n. s.

Tabelle 33: Studienphase 1: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Betrachtete man die Ruheherzfrequenz nach Diplotypen getrennt, so wiesen die Ser49-homozygoten Diplotypen H1H1 (Ser49Ser/Arg389Arg), H1H2 (Ser49Ser/Arg389Gly) und H2H2 (Ser49Ser/Gly389Gly) die niedrigsten Ruheherzfrequenzen auf. Von diesen dreien zeigte der Gly389Gly-homozygote Diplotyp H2H2 wieder tendenziell niedrigere Frequenzen als die Träger eines oder zweier Glycin an Stelle 389. An den Zeitpunkten der höchsten Metoprolol-Konzentration nach zweieinhalb, sechs und neun Stunden nivellierte sich dieser Unterschied jedoch (siehe Tabelle 34). Die über den Ser49Gly-Polymorphismus hinausgehende Tendenz einer Zunahme mit steigender Anzahl der Arg389- und der Gly49-Allele war zu diesen Zeitpunkten nicht mehr erkennbar.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (/min)	H1H2 (/min)	H1H1 (/min)	H1H3 (/min)	H2H3 (/min)	H3H3 (/min)	p-Wert (JTT)
1	0	78 (70-85)	80 (77-83)	79 (77-82)	81 (78-85)	86 (79-93)	86 (67-104)	0,009
	2,5	60 (57-64)	60 (56-63)	58 (55-60)	59 (56-63)	64 (58-70)	64 (44-83)	n. s.
	6	69 (65-73)	68 (65-71)	68 (65-71)	71 (67-74)	75 (70-79)	75 (61-89)	0,010
	9	70 (63-77)	70 (66-73)	68 (65-71)	71 (67-74)	76 (71-82)	74 (57-90)	n. s. (0,087)
2	24	75 (68-83)	79 (75-83)	77 (74-80)	79 (75-83)	84 (77-91)	83 (69-96)	n. s.
	33	79 (73-86)	81 (77-85)	82 (80-85)	84 (80-88)	88 (81-95)	88 (79-97)	0,011
3	48	76 (70-83)	81 (77-85)	81 (78-84)	86 (80-91)	84 (77-92)	86 (78-95)	0,025

Tabelle 34: Studienphase 1: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

In der folgenden Abbildung sind die Ruheherzfrequenzen unter Metoprolol einander grafisch gegenübergestellt.

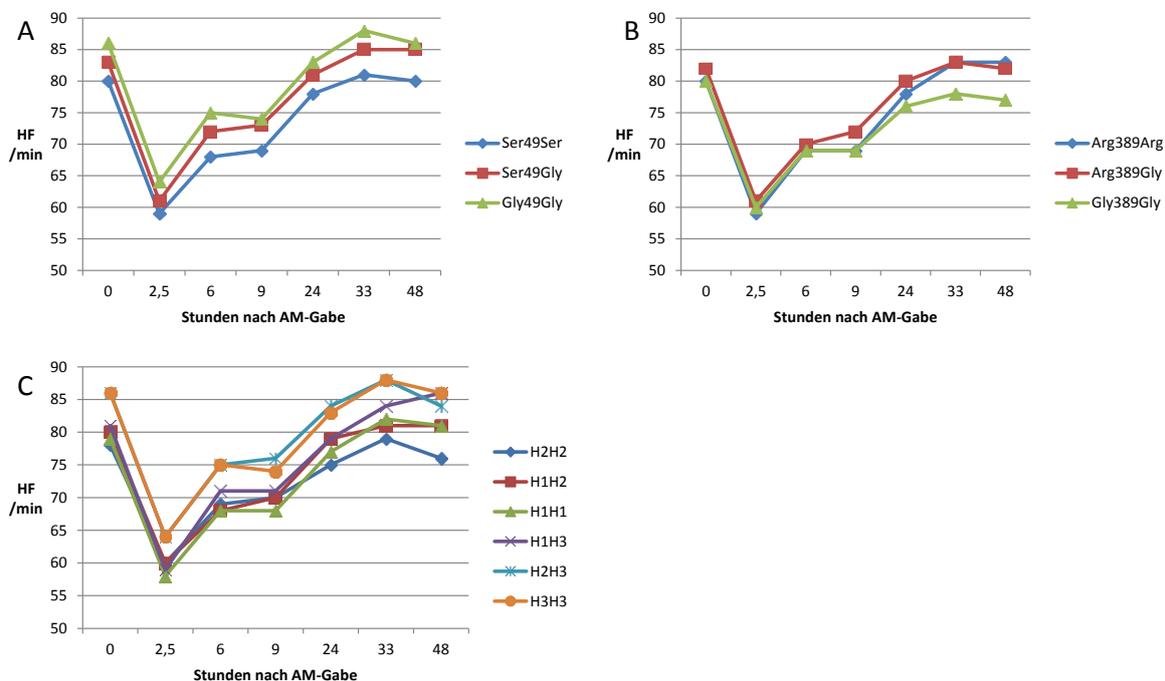


Abbildung 14: Studienphase 1: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.2.1.2 Maximale Last

Nach Gabe von Metoprolol 100 mg IR ergaben sich hinsichtlich des Ser49Gly-Polymorphismus keine signifikanten Unterschiede der maximal erbrachten Last (zweieinhalb und sechs Stunden nach Medikamenten-Einnahme). Neun und 33 Stunden nach Metoprolol-Gabe kehrte sich das am Basis-Studientag beobachtete Verhältnis um, sodass sich die signifikant niedrigsten Werte bei den Heterozygoten und die höchsten Werte bei den Ser49-Homozygoten zeigten. Die Werte der Gly-Homozygoten lagen zwischen den beiden Gruppen. 24 und 48 Stunden nach Gabe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 35).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (Watt)	Ser49Gly (Watt)	Gly49Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
1	0	224	204	206	n. s.
	2,5	191	177	194	n. s.
	6	206	192	200	n. s.
	9	210	186	194	0,023

		(201-222)	(173-201)	(150-225)	
2	24	216	195	206	n. s. (0,052)
	33	224	195	213	0,023
		(212-237)	(181-211)	(275-250)	
3	48	219	195	238	n. s. (0,072)

Tabelle 35: Studienphase 1: Maximale Last in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Betrachtet man die Ergebnisse in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 36).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (Watt)	Arg389Gly (Watt)	Gly389Gly (/Watt)	p-Wert (JTT)
1	0	221	216	215	n. s.
	2,5	188	189	183	n. s.
	6	203	201	198	n. s.
	9	200	210	200	n. s.
2	24	209	214	208	n. s.
	33	213	221	206	n. s.
3	48	213	213	211	n. s.

Tabelle 36: Studienphase 1: Maximale Last in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Unter Metoprolol-Einfluss zeigte sich kein Einfluss der Diplotypen auf die maximale Last (siehe Tabelle 37).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (Watt)	H1H2 (Watt)	H1H1 (Watt)	H1H3 (Watt)	H2H3 (Watt)	H3H3 (Watt)	p-Wert (JTT)
1	0	208	222	231	209	198	206	n. s.
	2,5	179	195	192	180	173	194	n. s.
	6	196	207	208	198	183	200	n. s.
	9	198	218	208	186	185	194	n. s.
2	24	206	220	216	195	196	206	n. s.
	33	208	228	224	194	198	212	n. s.
3	48	210	220	221	197	192	238	n. s.

Tabelle 37: Studienphase 1: Maximale Last in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

In Abbildung 16 wurden die maximalen Lasten der Studienphase 1 grafisch dargestellt.

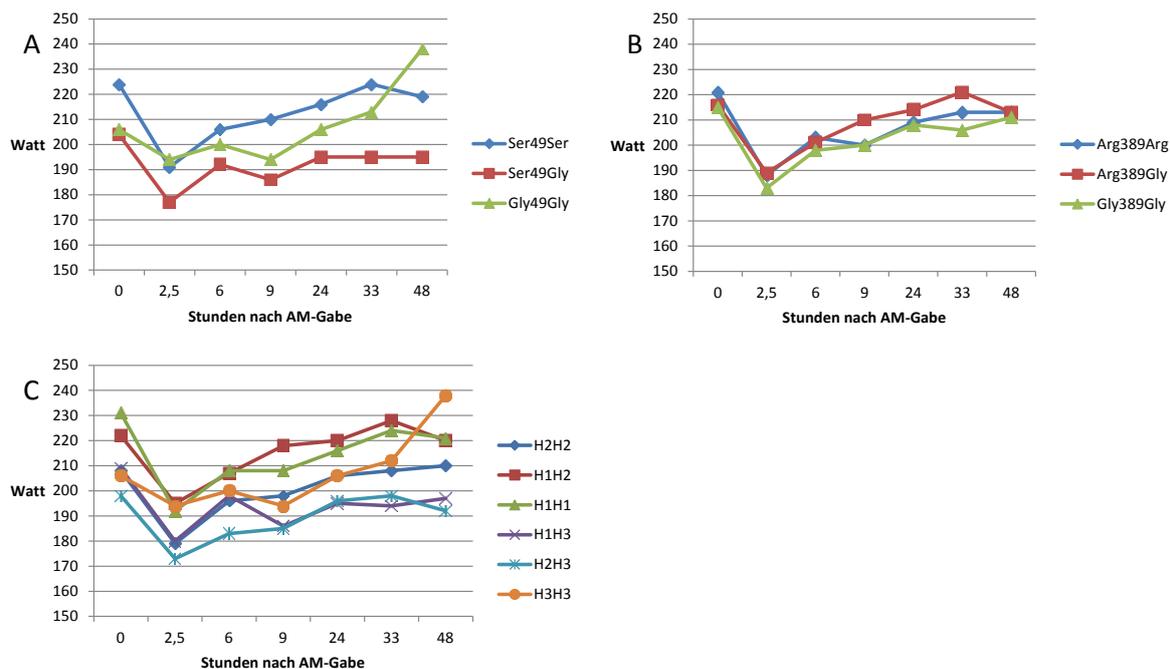


Abbildung 15: Studienphase 1: Maximale Last (MAXLAST) in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.2.1.3 Last140

Zweieinhalb Stunden nach Gabe von Metoprolol zeigten sich im Gegensatz zum Basis-Studientag keine vom Ser49Gly-Polymorphismus abhängigen Unterschiede der Last140 mehr. Nach sechs bis 33 Stunden erreichten Ser49-homozygote Probanden wieder - wie auch schon am Basis-Studientag beobachtet - erst bei signifikant höheren Wattzahlen eine Herzfrequenz von 140/min als die anderen beiden Genotypen. Die Gly49-homozygoten Probanden erreichten die Frequenz von 140/min schon bei den geringsten Lasten; die heterozygoten Probanden siedelten sich mit ihren Last140-Werten dazwischen an. Im Gegensatz zum Basis-Studientag waren hierbei die Unterschiede zwischen Heterozygoten und Gly49-Homozygoten jedoch marginal und kehrte sich 48 Stunden nach Metoprolol 100 mg sogar um, sodass nun die heterozygoten Probanden die niedrigsten Werte und die Gly-Homozygoten Werte im Mittelfeld aufwiesen (siehe Tabelle 38).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (Watt)	Ser49Gly (Watt)	Gly49Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
1	0	147 (137-159)	116 (106-131)	118 (86-183)	0,001
	2,5	236 (220-252)	219 (195-244)	224 (151-289)	n. s.
	6	212	189	188	0,031

		(298-224)	(166-218)	(166-202)	
	9	199	171	158	0,017
		(186-212)	(153-189)	(180-201)	
2	24	160	171	158	0,005
		(167-172)	(153-190)	(138-174)	
	33	151	123	105	0,001
		(139-163)	(110-138)	(89-122)	
3	48	147	122	140	0,020
		(135-158)	(105-144)	(130-141)	

Tabelle 38: Studienphase 1: Last140 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Der Arg389Gly-Polymorphismus hatte zu keinem Zeitpunkt Auswirkungen auf die für eine Herzfrequenz von 140/min erforderliche Last (siehe Tabelle 39).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (Watt)	Arg389Gly (Watt)	Gly389Gly (/Watt)	p-Wert (JTT)
1	0	137	137	148	n. s.
	2,5	235	227	225	n. s.
	6	203	207	210	n. s.
	9	185	193	208	n. s.
2	24	150	149	160	n. s.
	33	137	142	167	n. s.
3	48	139	135	170	n. s.

Tabelle 39: Studienphase 1: Last140 in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Die Last140 ergab zweieinhalb Stunden nach Metoprolol-Einnahme keine signifikanten Unterschiede, betrachtete man die Beta-1-Rezeptor-Diploypen. Nach sechs Stunden wiesen - wie auch beim Ser49Gly-Polymorphismus gesehen - die Ser49-homozygoten Diploypen die höchsten für eine Herzfrequenz von 140/min erforderlichen Lasten auf. Sie unterschieden sich jedoch nicht deutlich voneinander, betrachtete man ihren 389-Genotyp. Erst neun Stunden nach Medikamentengabe wiesen Ser49-homozygote und Gly389-homozygote Probanden wieder deutlich höhere Werte als Ser49-389-heterozygote und Ser49-Arg-homozygote Probanden (in dieser Reihenfolge) auf. Erst hier zeigte sich auch wieder die schon am Basis-Studientag beobachtete Tendenz einer Abnahme der Last140 mit Zunahme der Arg389- und Gly49-Allele (siehe Tabelle 40).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (Watt)	H1H2 (Watt)	H1H1 (Watt)	H1H3 (Watt)	H2H3 (Watt)	H3H3 (Watt)	p-Wert (JTT)
1	0	154 (128-180)	148 (126-166)	143 (130-157)	123 (103-143)	107 (88-127)	118 (47-188)	0,002
	2,5	221 (185-258)	237 (212-266)	238 (215-261)	233 (198-268)	195 (162-228)	224 (134-314)	n. s.
	6	206 (183-229)	218 (193-245)	208 (191-225)	200 (161-239)	172 (143-200)	188 (160-216)	0,048
	9	213 (166-260)	201 (177-229)	192 (175-208)	172 (147-197)	169 (135-204)	158 (133-184)	0,016
2	24	173 (136-212)	160 (137-187)	155 (139-170)	139 (112-167)	116 (94-139)	109 (66-151)	0,005
	33	165 (138-193)	152 (129-176)	146 (133-159)	128 (108-147)	115 (88-142)	105 (78-132)	0,002
3	48	172 (145-199)	144 (122-167)	142 (127-157)	131 (100-161)	110 (90-131)	140 (130-151)	0,012

Tabelle 40: Studienphase 1: Last140 in Abhängigkeit vom Beta-1-Diplotypen

In Abbildung 17 sind die Ergebnisse der Last140 in Studienphase 1 unter Metoprolol 100 mg IR grafisch dargestellt.

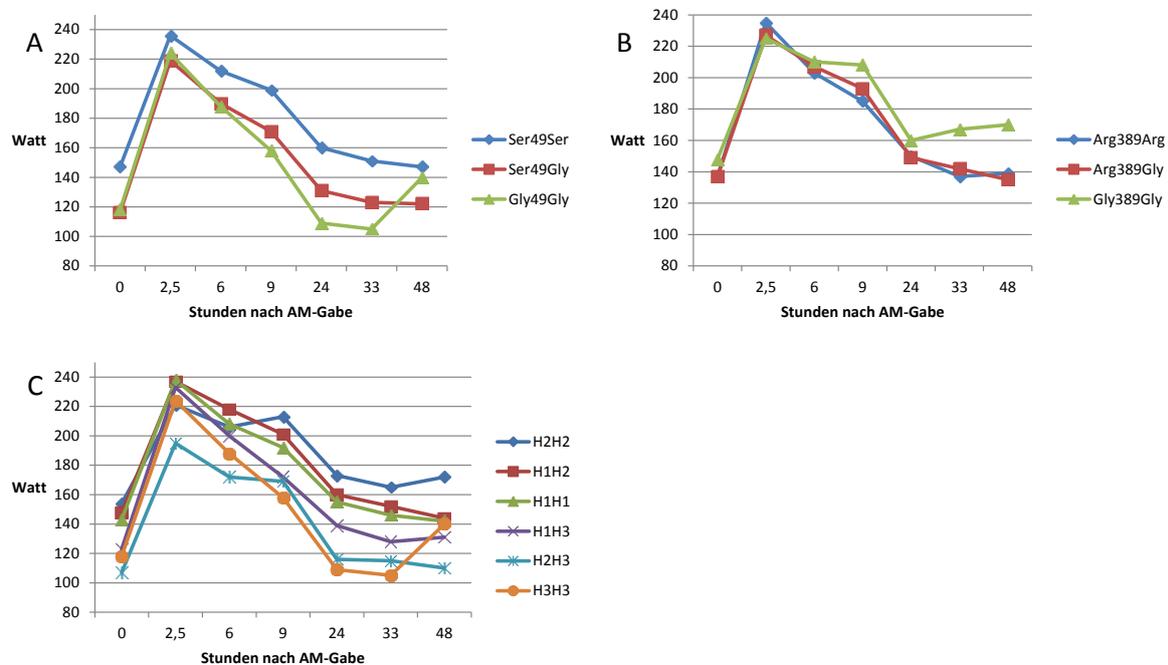


Abbildung 16: Studienphase 1: Last140 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.2.1.4 HerzfrequenzLast140

Die HFLast140 zeigte zweieinhalb Stunden nach Einnahme von Metoprolol 100 mg in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus signifikante Unterschiede. Hierbei ergaben sich die niedrigsten Werte bei Gly49-homozygoten, die höchsten bei Ser49-homozygoten Probanden. Die Werte der heterozygoten Probanden lagen dazwischen. Im weiteren Verlauf nach Einnahme zeigen sich keine signifikanten Unterschiede mehr (siehe Tabelle 41).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (/min)	Ser49Gly (/min)	Gly49Gly (/min)	p-Wert (JTT)
1	0	-	-	-	-
	2,5	107 (104-110)	103 (100-107)	92 (63-122)	0,026
	6	115	114	103	n. s.
	9	119	119	108	n. s.
2	24	133	134	127	n. s.
	33	136	137	129	n. s.
3	48	139	139	119	n. s.

Tabelle 41: Studienphase 1: HFLast140 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Betrachtete man die HFLast140 in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus, so zeigten sich ebenfalls zweieinhalb Stunden nach Medikamenteneinnahme signifikante Unterschiede. Hier wiesen Gly389Gly-homozygote Probanden die höchsten HFLast140-Werte auf, gefolgt von den 389-heterozygoten und zuletzt den Arg389-homozygoten Probanden. Im weiteren Verlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr (siehe Tabelle 42).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (/min)	Arg389Gly (/min)	Gly389Gly (/min)	p-Wert (JTT)
1	0	-	-	-	-
	2,5	103 (100-107)	107 (104-111)	113 (108-118)	0,019
	6	114	115	119	n. s.
	9	118	119	122	n. s.
2	24	131	134	136	n. s.
	33	135	137	137	n. s.
3	48	137	140	136	n. s.

Tabelle 42: Studienphase 1: HFLast140 in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Auch der Beta-1-Diplotyp schien zweieinhalb Stunden nach Einnahme von 100 mg Metoprolol die HFLast140 signifikant zu beeinflussen. Die Ser49-homozygoten Diplotypen H2H2, H1H2 und H1H1 wiesen die hierbei die höchsten Werte auf. Vergleich man diese drei, so zeigten sich hierunter Unterschiede je nach 389-Polymorphismus: Gly389Gly-homozygote Probanden (H2H2) wiesen unter den Ser49-Homozygoten die höchste HFLast140 auf, gefolgt von Arg389Gly-heterozygoten und dann Arg389Arg-homozygoten Probanden. Die niedrigsten Werte wies der Gly49Gly-Arg389Arg-Diplotyp auf. Insgesamt war hier die Tendenz zu beobachten, dass die Herzfrequenz an der Last, an welcher unter Basisbedingungen 140/min erreicht wurde, umso geringer war, je mehr Arg389- und Gly-Allele der Proband aufwies (siehe Tabelle 43).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (/min)	H1H2 (/min)	H1H1 (/min)	H1H3 (/min)	H2H3 (/min)	H3H3 (/min)	p-Wert (JTT)
1	0	-	-	-	-	-	-	-
	2,5	116 (116-109)	107 (103-111)	104 (101-108)	102 (97-107)	106 (99-114)	92 (63-122)	0,003
	6	122	115	114	113	116	103	n. s.
	9	123	119	118	119	118	108	n. s.
	2	24	133	134	132	133	136	127
	33	138	137	135	137	138	129	n. s.
3	48	135	141	137	139,08	138	119	n. s.

Tabelle 43: Studienphase 1: HFLast140 in Abhängigkeit vom Beta-1-Diplotypen

Die Werte der HFLast140 sind in Abbildung 18 für die Studienphase 1 grafisch dargestellt.

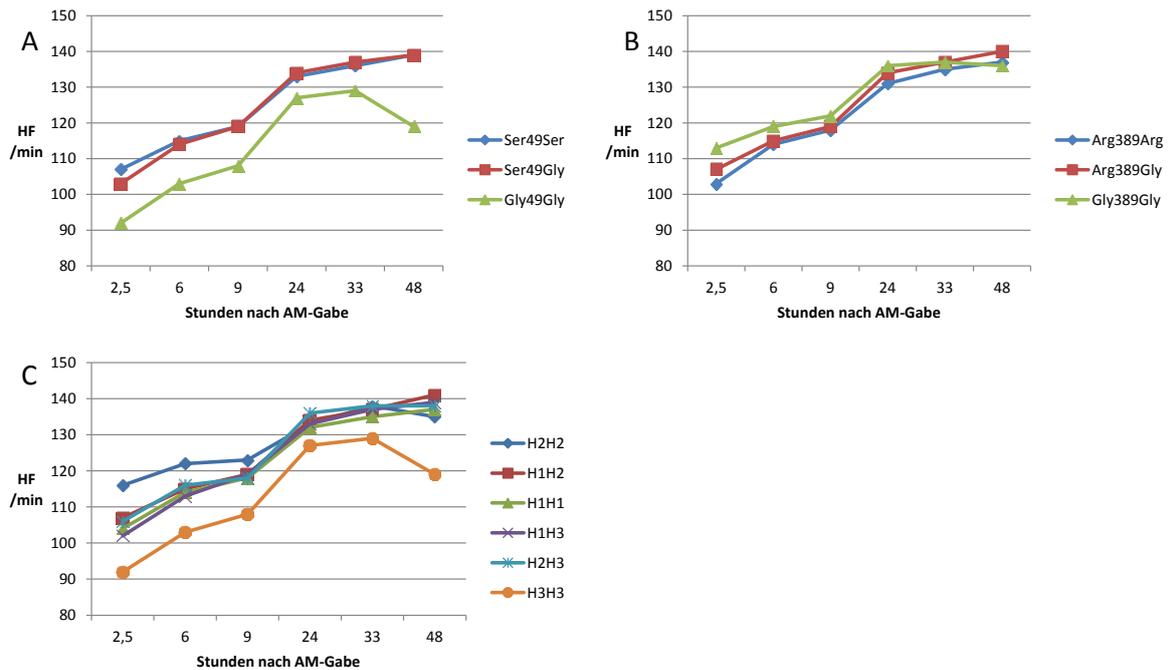


Abbildung 17: Studienphase 1: Die HFLast140 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.2.1.5 Systolischer Ruheblutdruck

Die in Studienphase 1 gemessenen systolischen Blutdruckwerte in Ruhe zeigten keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 44).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (mmHg)	Ser49Gly (mmHg)	Gly49Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
1	0	111	111	109	n. s.
	2,5	102	103	106	n. s.
	6	104	106	105	n. s.
	9	107	108	111	n. s.
2	24	112	114	118	n. s.
	33	113	115	117	n. s.
3	48	112	114	114	n. s.

Tabelle 44: Studienphase 1: Systolischer Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Auch hinsichtlich des Arg389Gly-Polymorphismus zeigten sich in Studienphase 1 keine signifikanten Unterschiede des systolischen Ruheblutdrucks (siehe Tabelle 45).

Studenttag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (mmHg)	Arg389Gly (mmHg)	Gly389Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
1	0	112	110	111	n. s.
	2,5	103	102	99	n. s.
	6	105	104	103	n. s.
	9	108	107	108	n. s.
2	24	114	111	114	n. s.
	33	114	113	113	n. s.
3	48	113	112	114	n. s.

Tabelle 45: Studienphase 1: Systolischer Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Betrachtete man die systolischen Ruheblutdruckwerte der verschiedenen Beta-1-Diplotypen, so erbrachte dies keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 46).

Studenttag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (mmHg)	H1H2 (mmHg)	H1H1 (mmHg)	H1H3 (mmHg)	H2H3 (mmHg)	H3H3 (mmHg)	p-Wert (JTT)
1	0	111	110	113	112	109	109	n. s.
	2,5	98	102	103	104	101	106	n. s.
	6	102	104	105	107	106	105	n. s.
	9	108	106	108	109	108	111	n. s.
2	24	113	111	114	115	113	118	n. s.
	33	115	113	114	114	115	117	n. s.
3	48	114	112	112	114	114	114	n. s.

Tabelle 46: Studienphase 1: Systolischer Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Beta-1-Diplotypen

In Abbildung 19 werden die systolischen Ruheblutdruckwerte der Studienphase 1 dargestellt.

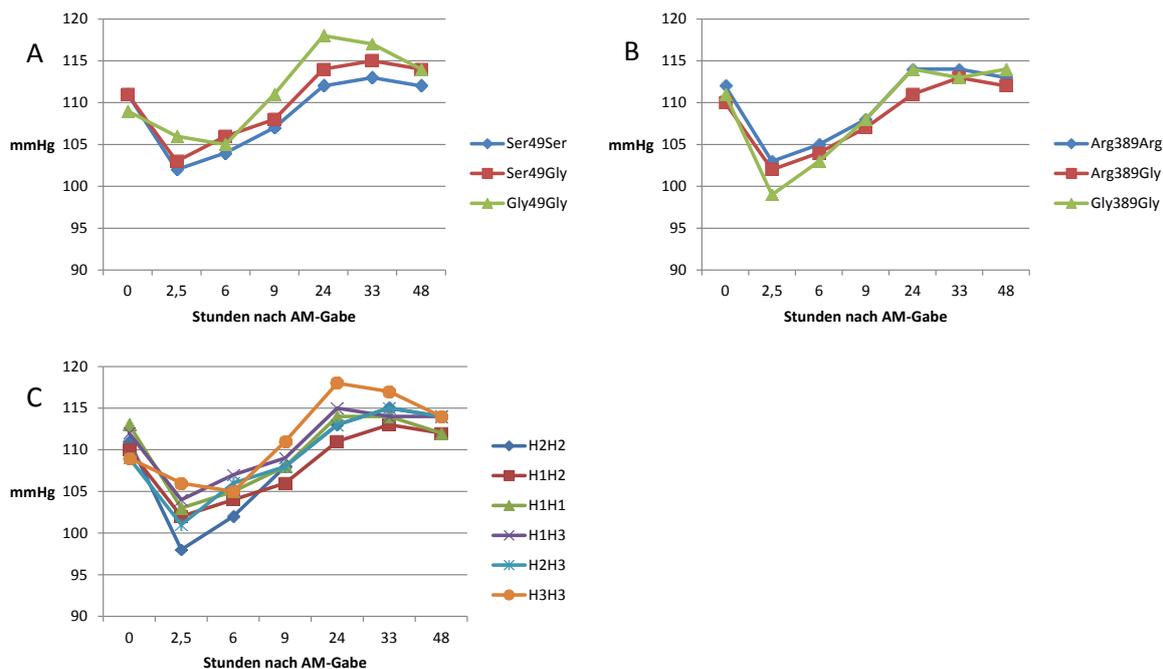


Abbildung 18: Studienphase 1: Der systolische Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.2.1.6 LastRR160

Die Last, die die Probanden während der Ergometrie bewältigen mussten, um während der Ergometrien einen systolischen Blutdruck von 160 mmHg zu erreichen, zeigte sich unabhängig vom Ser49Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 47).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (Watt)	Ser49Gly (Watt)	Gly49Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
1	0	186	195	181	n. s.
	2,5	337	357	368	n. s.
	6	286	292	291	n. s.
2	9	253	265	219	n. s.
	24	189	181	211	n. s.
3	33	162	172	228	n. s.
	48	174	170	167	n. s.

Tabelle 47: Studienphase 1: LastRR160 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Auch der Arg389Gly-Polymorphismus schien keinen Einfluss auf die LastRR160 zu haben (siehe Tabelle 48). Allenfalls am letzten Untersuchungszeitpunkt – 48 Stunden nach Metoprolol-Gabe - ergaben sich signifikante Unterschiede. Hierbei wiesen die Gly389-homozygoten Probanden die höchste LastRR160 auf, gefolgt von den heterozygoten Pro-

banden. Die homozygoten Probanden erreichten den systolischen Blutdruck demgegenüber schon bei den geringsten Lasten.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (Watt)	Arg389Gly (Watt)	Gly389Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
1	0	174	170	167	n. s.
	2,5	337	357	368	n. s.
	6	286	292	291	n. s.
	9	253	265	219	n. s.
2	24	189	181	211	n. s.
	33	162	172	228	n. s.
3	48	162	175	227	0,013
		(144-184)	(157-194)	(171-281)	

Tabelle 48: Studienphase 1: LastRR160 in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Unter Betrachtung der Diplotypen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 49).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (Watt)	H1H2 (Watt)	H1H1 (Watt)	H1H3 (Watt)	H2H3 (Watt)	H3H3 (Watt)	p-Wert (JTT)
1	0	172	199	177	198	190	181	n. s.
	2,5	379	361	298	387	312	368	n. s.
	6	303	303	263	302	274	291	n. s.
	9	298	254	237	261	270	219	n. s.
2	24	245	191	170	169	203	211	n. s.
	33	168	167	156	181	156	228	n. s.
3	48	219	172	163	162	182	167	n. s.

Tabelle 49: Studienphase 1: LastRR160 in Abhängigkeit vom Beta-1-Diplotypen

Die Lasten, die in Studienphase zum Erreichen eines systolischen Blutdruckwertes von 160 mmHg erforderlich waren, werden in Abbildung 20 grafisch dargestellt.

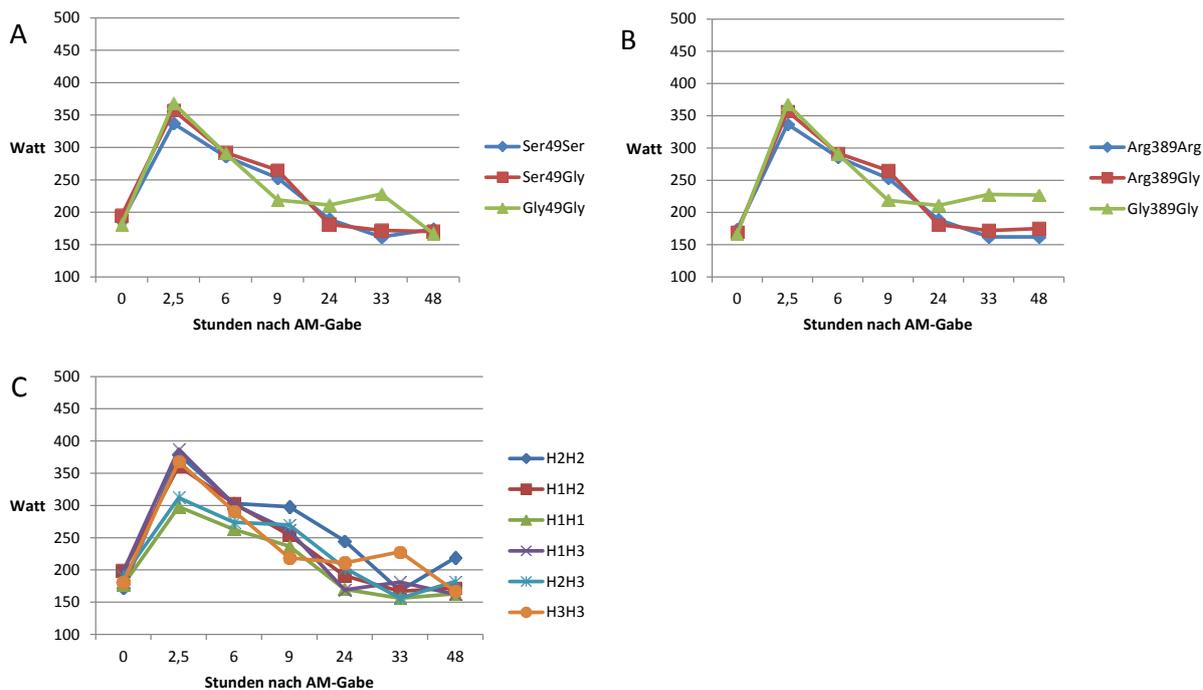


Abbildung 19: Studienphase 1: Die LastRR160 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.2.1.7 Systolischer Blutdruck bei Last160

Betrachtete man den systolischen Blutdruckwert, den der Proband zum Zeitpunkt derjenigen Last auf dem Ergometer aufwies, an welcher er ohne medikamentösen Einfluss am Basis-Studientag einen Wert von 160 mmHg erreicht hatte, so zeigten sich in Studienphase 1 keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Ser49Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 50).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (mmHg)	Ser49Gly (mmHg)	Gly49Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
1	0	-	-	-	-
	2,5	130	130	130	n. s.
	6	136	139	138	n. s.
	9	141	141	141	n. s.
2	24	153	153	151	n. s.
	33	158	157	146	n. s.
3	48	159	160	146	n. s.

Tabelle 50: Studienphase 1: RRLast160 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Verglich man die RRLast160-Werte der verschiedenen Arg389Gly-Genotypen, so stellten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nach Einnahme von Metoprolol 100 mg IR dar (siehe Tabelle 51).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (mmHg)	Arg389Gly (mmHg)	Gly389Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
1	0	-	-	-	-
	2,5	129	132	132	n. s.
	6	136	138	137	n. s.
	9	140	143	142	n. s.
2	24	155	151	150	n. s.
	33	157	158	157	n. s.
3	48	161	158	151	n. s.

Tabelle 51: Studienphase 1: RRLast160 in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Auch hinsichtlich der Diplotypen ergaben sich keine signifikanten RRLast160-Werte in Studienphase 1 (siehe Tabelle 52).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (mmHg)	H1H2 (mmHg)	H1H1 (mmHg)	H1H3 (mmHg)	H2H3 (mmHg)	H3H3 (mmHg)	p-Wert (JTT)
1	0	-	-	-	-	-	-	-
	2,5	131	131	129	128	133	130	n. s.
	6	136	137	135	138	140	138	n. s.
	9	141	143	140	139	144	141	n. s.
2	24	149	152	156	156	149	151	n. s.
	33	158	157	160	155	159	146	n. s.
3	48	153	160	161	164	155	146	n. s.

Tabelle 52: Studienphase 1: RRLast160 in Abhängigkeit vom Beta-1-Diplotypen

Abbildung 21 zeigt die systolischen Blutdruckwerte, die in Phase 1 an derjenigen Last erreicht wurden, an welcher am Basis-Studientag ein systolischer Blutdruck von 160 mmHg erreicht worden war.

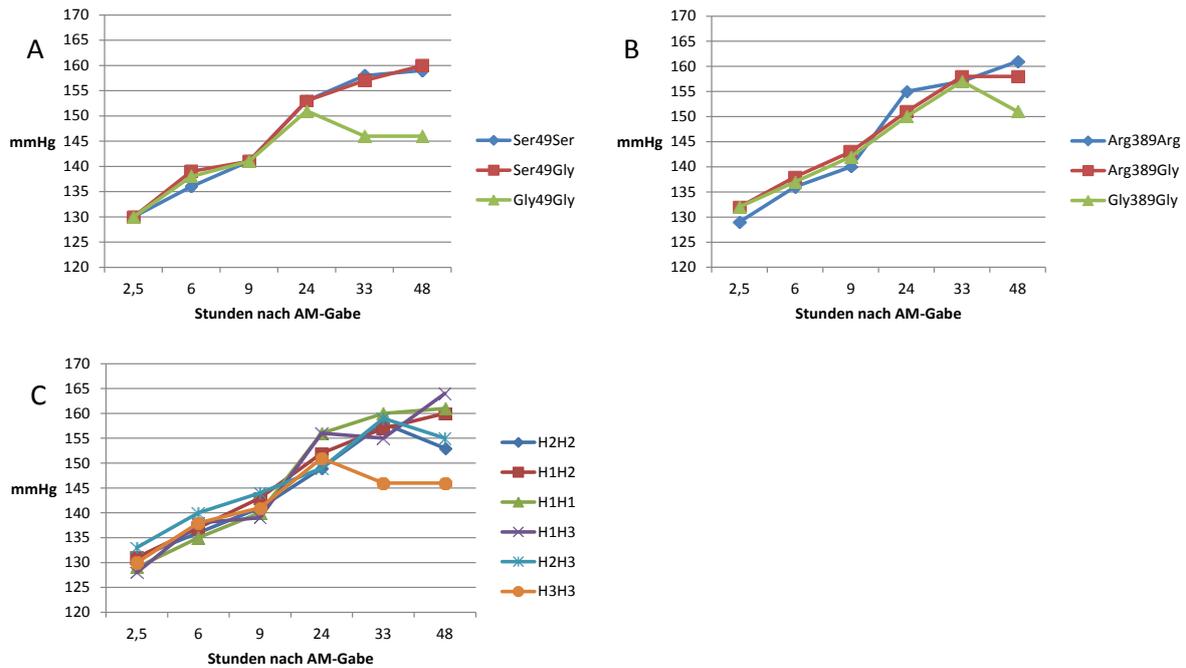


Abbildung 20: Studienphase 1: Der RRLast160 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.2.2 Schellong-Test

3.4.2.2.1 Mittlere Herzfrequenz im Stehen

Im Rahmen der Studienphase 1 wurden nach Metoprolol-Einnahme mehrere Schellong-Tests durchgeführt. Betrachtet wurde hierbei unter anderem die mittlere Herzfrequenz während der Standphase. Vergleicht man die verschiedenen Ser49Gly-Varianten diesbezüglich, so zeigten sich signifikante Unterschiede am Untersuchungszeitpunkt zweieinhalb Stunden nach Einnahme des Medikamentes. Analog zur Ruheherzfrequenz wiesen die Ser49-homozygoten Probanden auch hier die niedrigsten Frequenzen im Stehen auf, gefolgt von den Ser49Gly-heterozygoten Probanden. Die höchsten Frequenzen wiesen wiederum die Gly49Gly-homozygoten Probanden auf. Sechs Stunden nach Einnahme glichen sich die Frequenzen der homozygoten und heterozygoten Ser49-Träger aneinander an, neun Stunden nach Einnahme wiesen die Ser49Gly-heterozygoten Probanden die höchsten Standfrequenzen, gefolgt von den Ser49-homozygoten und dann den Gly49-homozygoten Probanden auf (siehe Tabelle 53).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (/min)	Ser49Gly (/min)	Gly49Gly (/min)	p-Wert (JTT)
1	2,5	58 (57-60)	62 (58-64)	64 (54-69)	0,043
	6	73 (70-79)	73 (70-76)	77 (71-85)	0,043
	9	70 (68-72)	74 (70-78)	69 (64-73)	0,018

Tabelle 53: Studienphase 1: Mittlere Herzfrequenz im Stehen in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Bei Betrachtung des Arg389Gly-Polymorphismus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 54).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (/min)	Arg389Gly (/min)	Gly389Gly (/min)	p-Wert (JTT)
1	2,5	58	61	59	n. s.
	6	75	72	69	n. s.
	9	70	73	67	n. s.

Tabelle 54: Studienphase 1: Mittlere Herzfrequenz im Stehen in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Zwischen den verschiedenen Diplotypen des Beta-1-Rezeptors zeigten sich zum Zeitpunkt der höchsten Metoprolol-Konzentration im Serum zweieinhalb Stunden nach Einnahme keine signifikanten Unterschiede. Erst sechs Stunden nach Einnahme zeigten sich wieder signifikante Werte. Allerdings gingen die Tendenzen nicht klar über die des Ser49Gly-Polymorphismus hinaus.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (/min)	H1H2 (/min)	H1H1 (/min)	H1H3 (/min)	H2H3 (/min)	H3H3 (/min)	p-Wert (JTT)
SD1	2,5	58 (53-62)	59 (56-62)	58 (55-61)	59 (56-62)	66 (60-72)	64 (54-79)	n. s.
	6	68 (62-73)	71 (67-74)	77 (67-86)	71 (67-76)	77 (72-82)	77 (56-95)	0,004
	9	66 (59-74)	70 (66-73)	70 (67-74)	71 (66-76)	79 (73-86)	69 (64-73)	0,007

Tabelle 55: Studienphase 1: Mittlere Herzfrequenz im Stehen in Abhängigkeit vom Beta-1-Diplotypen

Die Mittelwerte der Herzfrequenz im Stehen, die im Rahmen der Schellong-Tests der Studienphase 1 erhoben wurden, sind in Abbildung 22 grafisch dargestellt.

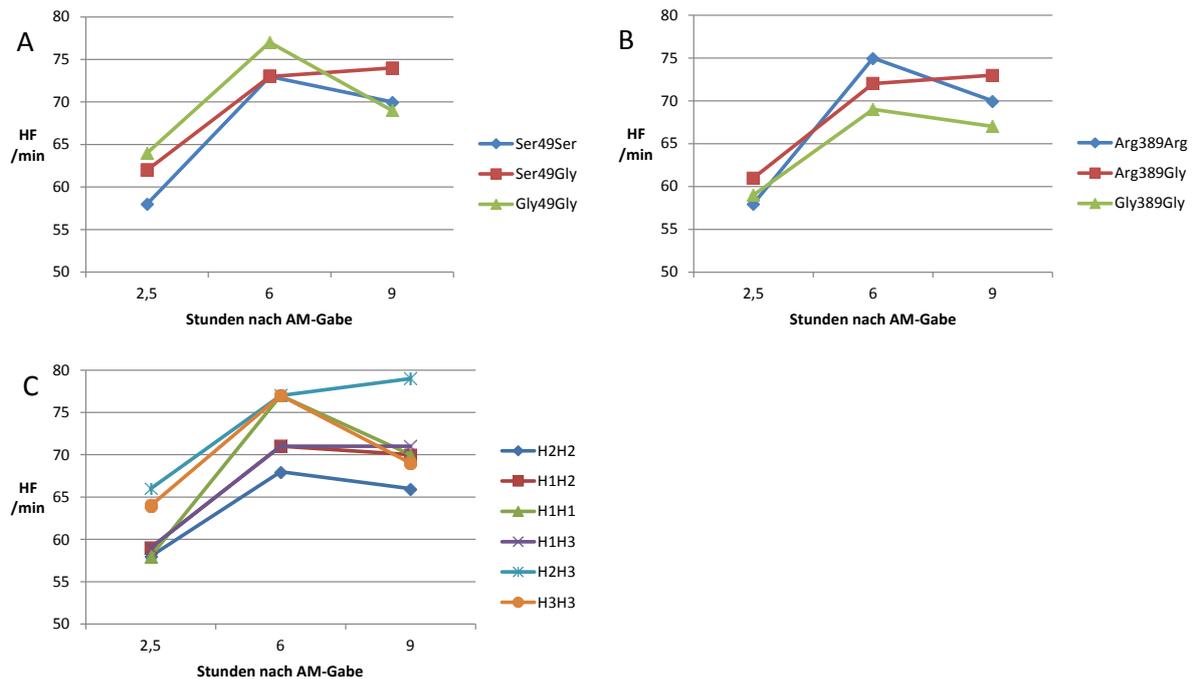


Abbildung 21: Studienphase 1: Die mittlere Herzfrequenz im Stehen in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.2.2.2 Differenz der mittleren Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag

Während der Schellong-Tests wurde die Differenz der jeweiligen Herzfrequenz im Stehen unter Metoprolol-Einfluss und derjenigen am Basis-Studientag erhoben. Diese wurde in Prozent ausgewertet. Der besseren Lesbarkeit wegen sind die Werte in negativen Prozentzahlen angegeben. Bei Betrachtung des Ser49Gly-Polymorphismus zeigten sich diesbezüglich keine klaren Signifikanzen (siehe Tabelle 56). Auffällig war eine deutlich höhere Differenz bei den Gly49-homozygoten Probanden. Diesbezüglich testeten wir Gly49-Homozygote separat gegen Ser49-Träger mittels Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Variablen. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede ($p=0,043$ zweieinhalb Stunden, $p=0,0013$ sechs Stunden und $p=0,020$ neun Stunden nach Metoprolol-Einnahme).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (- %)	Ser49Gly (- %)	Gly49Gly (- %)	p-Wert (KWT)
1	2,5	22,5	23,4	33,8	n. s.
	6	5,8	7,0	22,0	n. s.
	9	9,3	10,1	26,3	n. s.

Tabelle 56: Studienphase 1: Differenz der mittleren Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Bei Betrachtung des Arg389Gly-Polymorphismus zeigten sich zweieinhalb Stunden nach Metoprolol-Einnahme signifikante Unterschiede der Differenzen der Ruheherzfrequenzen zum Basis-Studientag. Die höchste Differenz zeigte der Arg389Arg-homozygote Typ, gefolgt vom heterozygoten Typ. Die Gly49-homozygoten Probanden zeigten den geringsten Metoprolol-induzierten Herzfrequenzabfall. Sechs und neun Stunden nach Metoprolol-Einnahme zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr (siehe Tabelle 57). Da Gly389-homozygote Probanden deutlich niedrigere Abfälle zeigten als die übrigen Probanden, testeten wir diese ebenfalls getrennt mittels Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Variable gegen Ser389-Träger. Hier ergaben sich zweieinhalb Stunden nach Metoprolol-Einnahme ebenfalls signifikante Unterschiede ($p=0,009$), an den späteren Zeitpunkten jedoch nicht mehr.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (- %)	Arg389Gly (- %)	Gly389Gly (- %)	p-Wert (JTT)
1	2,5	24,3 (26,7-21,9)	22,7 (25,7-19,7)	16,1 (20,7-11,8)	0,029
	6	7,2	6,6	2,0	n. s.
	9	11,2	9,2	8,4	n. s.

Tabelle 57: Studienphase 1: Differenz der mittleren Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Bei Auswertung der Diplotypen zeigten sich ebenfalls zweieinhalb Stunden nach Metoprolol-Gabe signifikant unterschiedliche Differenzen der Ruheherzfrequenz zum Basis-Studientag. Hierbei wiesen die Arg389-homozygoten Typen H1H1, H1H3 und H3H3 die deutlichste Herzfrequenz-Reduktion auf. Den deutlichsten Frequenzabfall zeigte der Arg389-homozygote Probanden-Anteil, der gleichzeitig Gly49-homozygot war (H3H3). Eine klar über den Arg389Gly-Polymorphismus hinausgehende Abhängigkeit fiel nicht auf. Tendenziell zeigten die Ser49-homozygoten Diplotypen geringere Metoprolol-induzierte Abfälle der Herzfrequenz als die Gly49-Träger. Sechs und neun Stunden nach Metoprolol-Einnahme zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr (siehe Tabelle 58).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (- %)	H1H2 (- %)	H1H1 (- %)	H1H3 (- %)	H2H3 (- %)	H3H3 (- %)	p-Wert (JTT)
1	2,5	16,5 (20,3-12,7)	22,5 (26,2-18,8)	24,3 (27,3-21,3)	23,4 (28,2-18,6)	23,3 (28,8-17,9)	33,8 (58,8-8,8)	0,031
	6	1,9	6,9	6,1	7,8	5,6	22,0	n. s.
	9	7,3	10,1	10,3	12,1	7,0	26,3	n. s.

Tabelle 58: Studienphase 1: Differenz der mittleren Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

Abbildung 23 zeigt die Differenzen der im Rahmen der Schellong-Tests erhobenen Herzfrequenzen unter Metoprolol und am Basis-Studientag.

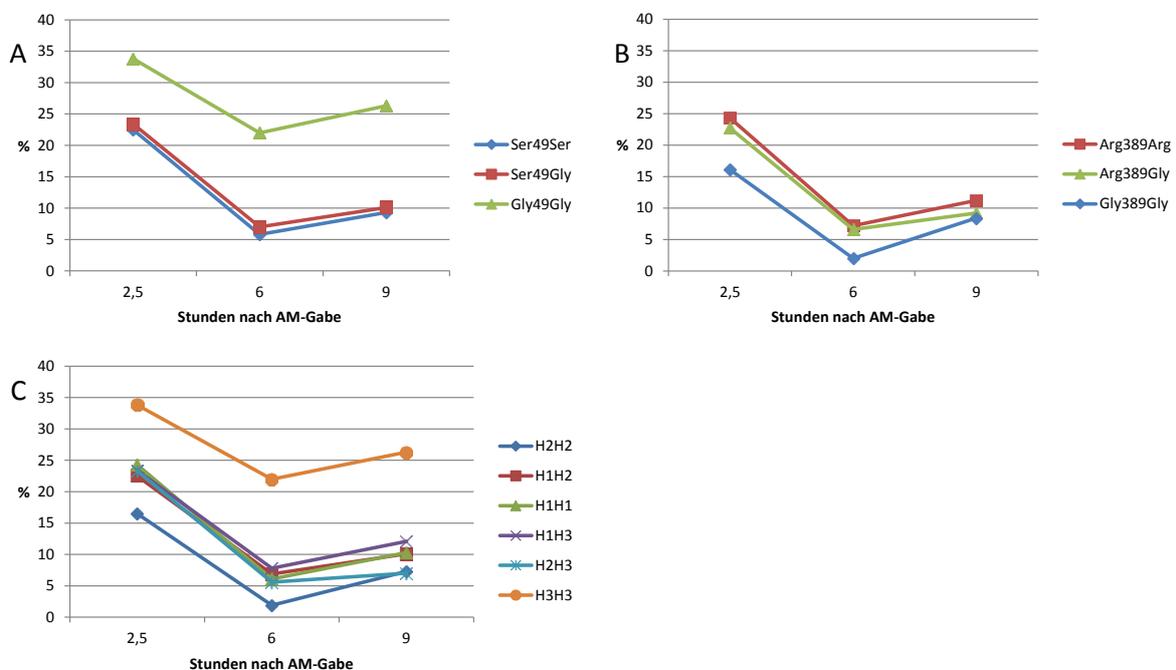


Abbildung 22: Studienphase 1: Die Differenz der Herzfrequenzen im Liegen unter Metoprolol und am Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.2.2.3 Differenz der Herzfrequenz im Stehen zum Basis-Studientag

Weiterhin untersuchten wir den Metoprolol-induzierten Abfall der Standherzfrequenz als Differenz zum Basis-Studientag. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, betrachtete man den Ser49Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 59). Allerdings zeigten die Gly49-homozygoten Probanden wie auch schon im Liegen deutlich größere prozentuale Abfälle als Ser49-Träger, weswegen auch hier nochmals Gly49-homozygote separat gegen die Ser49-tragenden Probanden mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht wurden. Hierbei zeigten sich

neun Stunden nach Metoprolol-Einnahme ein signifikanter Unterschied ($p=0,017$) zwischen Gly49-homozygoten Probanden und dem restlichen Kollektiv.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (- %)	Ser49Gly (- %)	Gly49Gly (- %)	p-Wert (KWT)
1	2,5	29,9	28,5	35,2	n. s.
	6	12,3	14,7	22,0	n. s.
	9	17,1 (19,3-14,9)	15,3 (18,5-12,1)	32,5 (39,0-26,0)	n. s.

Tabelle 59: Studienphase 1: Differenz der mittleren Herzfrequenz im Stand zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Wie auch schon bei der Herzfrequenz im Liegen beobachtet, zeigte sich auch bei der Herzfrequenz im Stehen zweieinhalb Stunden nach Einnahme ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Metoprolol-induzierten Abfalls. Am deutlichsten stellte sich dieser bei den Arg389-homozygoten Probanden dar, gefolgt von den heterozygoten Probanden. Den geringsten Abfall wiesen die Gly389-homozygoten Probanden auf. Sechs und neun Stunden nach Metoprolol-Einnahme zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr (siehe Tabelle 60).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (- %)	Arg389Gly (- %)	Gly389Gly (- %)	p-Wert (JTT)
1	2,5	24,3 (26,7-21,9)	22,7 (25,7-19,7)	16,1 (20,7-11,5)	0,009
	6	12,0	15,2	11,4	n. s.
	9	18,2	15,6	14,6	n. s.

Tabelle 60: Studienphase 1: Differenz der mittleren Herzfrequenz im Stand zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Bei Betrachtung der Diplotypen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Metoprolol-induzierten Differenz der Herzfrequenz im Stand im Vergleich zum Basis-Studientag (siehe Tabelle 61).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (- %)	H1H2 (- %)	H1H1 (- %)	H1H3 (- %)	H2H3 (- %)	H3H3 (- %)	p-Wert (KWT)
1	2,5	25,0	29,1	32,2	29,6	26,7	35,2	n. s.
	6	11,9	15,4	9,7	14,8	14,5	22,0	n. s.
	9	14,2	17,0	18,0	17,6	11,9	32,5	n. s.

Tabelle 61: Studienphase 1: Differenz der mittleren Herzfrequenz im Stand zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

Die Differenzen der Herzfrequenzen im Stehen am Basis-Studientag und unter Metoprolol 100 mg (Studienphase 1) werden in Abbildung 24 dargestellt.

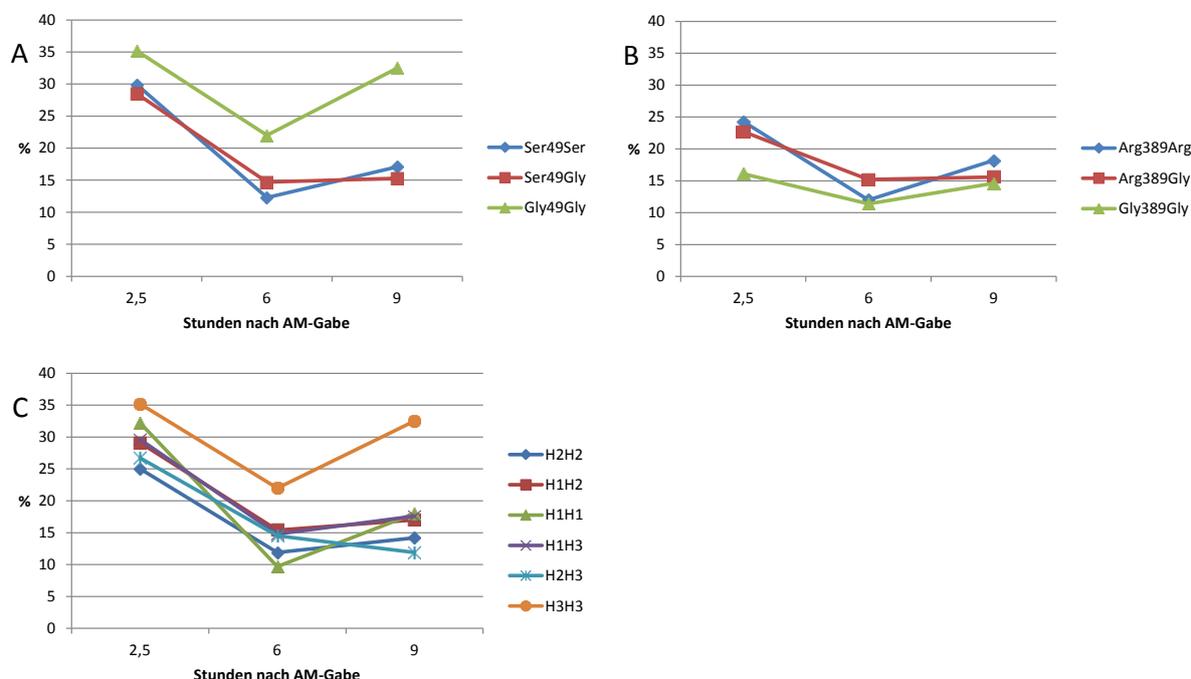


Abbildung 23: Studienphase 1: Die Reduktion der Herzfrequenzen im Stand unter Metoprolol im Vergleich zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.4.2.3 Nebenwirkungsprofile

3.4.2.3.1 Detailliertes Nebenwirkungsprofil (täglich einmal erfasst)

In der Studienphase 1 nach Gabe von Metoprolol 100 mg wurden im Fragebogen 1 keine Nebenwirkungen, die im Mittel die Intensität 1,4 (auf einer Skala von 1 - gleich keine Nebenwirkung - bis 6, entsprechend sehr starker Nebenwirkungen) erreichten, angegeben. Auch konnten im Chi-Quadrat-Test keine Polymorphismen- oder Diplotypen-spezifischen Unterschiede detektiert werden (Ergebnisse nicht graphisch dargestellt).

3.4.2.3.2 Typische Nebenwirkungen (häufig erfasst)

Auch im zweiten Fragebogen, der vor jedem Untersuchungszeitpunkt einerseits typische und andererseits potentiell gefährliche Nebenwirkungen abfragte, wurden am ersten Studientag nur Nebenwirkungen, deren gemittelte Intensität unter 1,5 lag, angegeben. Sowohl am Basis-Studientag als auch nach Metoprolol-Gabe ergaben sich hierbei keine Polymorphismen- oder Diplotypen-spezifischen Unterschiede (Daten nicht dargestellt).

3.5 Studienphase 2: Metoprolol SR 95 mg

3.5.1 Ergometrie

3.5.1.1 Ruheherzfrequenz

Nach fünftägiger Einnahme von Metoprolol 95 mg SR (Studienphase 2) zeigten sich hinsichtlich der Ruheherzfrequenz morgens und zweieinhalb Stunden nach Einnahme von retardiertem Metoprolol 95 mg keine signifikanten Unterschiede zwischen den Trägern der unterschiedlichen Ser49Gly-Varianten. Erst sechs und neun Stunden nach der letzten Einnahme kamen signifikante Unterschiede zutage. Hier wiesen Ser49-Homozygote niedrigere Ruhefrequenzen als Gly49-Homozygote auf, die Werte der heterozygoten Probanden lagen dazwischen (siehe Tabelle 62).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (/min)	Ser49Gly (/min)	Gly49Gly (/min)	p-Wert (JTT)
8	0	68	72	77	n. s.
	2,5	61	63	66	n. s.
	6	67 (65-69)	71 (68-74)	74 (65-79)	0,012
	9	66 (64-68)	69 (66-73)	77 (59-88)	0,026
9	24	70	71	70	n. s.

Tabelle 62: Studienphase 2: Ruheherzfrequenzen in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Hinsichtlich Arg389Gly fielen keine Polymorphismen-abhängigen, signifikanten Unterschiede der Ruheherzfrequenzen auf (siehe Tabelle 63).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (/min)	Arg389Gly (/min)	Gly389Gly (/min)	p-Wert (JTT)
8	0	68	71	65	n. s.
	2,5	61	63	59	n. s.
	6	68	70	65	n. s.
	9	67	68	66	n. s.
9	24	69	72	69	n. s.

Tabelle 63: Studienphase 2: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Bei Analyse der Diplotypen zeigten sich ausschließlich Unterschiede hinsichtlich der Ruheherzfrequenzen zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Metoprolol-Gabe am Vortag. Hierbei wies der Diplotyp H3H3 (Gly49Arg389/Gly49Arg389) zu beiden Zeitpunkten die höchsten Ruheherzfrequenzen auf. Die niedrigsten Frequenzen zeigten die Ser49-homozygoten Diplotypen H2H2, H1H2 und H1H1, hierunter wechselte jedoch die Reihenfolge, sodass eine klare Tendenz mit Zunahme der Gly49- und Arg389-Allele hier nicht zu postulieren war. An Studientag 9, an welchem keine erneute Medikamentengabe erfolgte, zeigten sich – somit wiederum 24 Stunden nach der letzten Medikamentengabe – hinsichtlich beider Polymorphismen und der Diplotypen keine signifikanten Unterschiede mehr (siehe Tabelle 64).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (/min)	H1H2 (/min)	H1H1 (/min)	H1H3 (/min)	H2H3 (/min)	H3H3 (/min)	p-Wert (JTT)
8	0	65 (60-71)	70 (67-73)	67 (64-70)	69 (65-74)	76 (68-83)	77 (67-90)	0,046
	2,5	59	63	60	62	65	66	n. s.
	6	64	71	65	72	70	74	n. s.
	9	66	68	64	69	70	77	n. s.
9	24	69	72	69	70	72	70	n. s.

Tabelle 64: Studienphase 2: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

In der Abbildung 27 sind die Ruheherzfrequenzen der Studienphase 2 grafisch dargestellt.

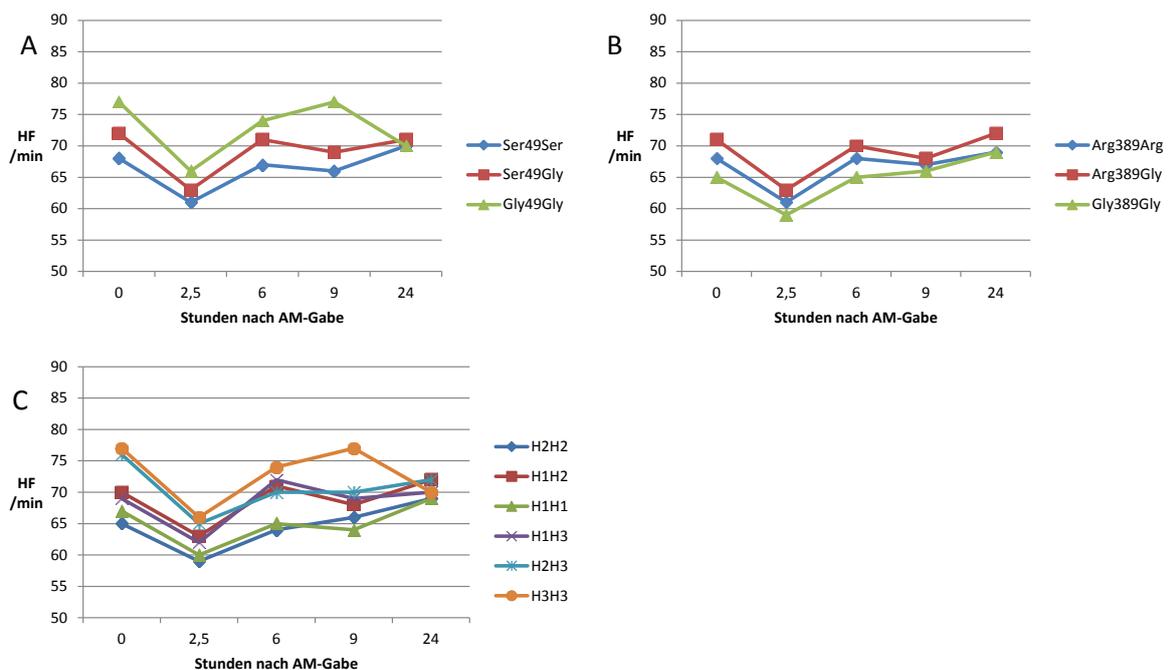


Abbildung 24: Studienphase 2: Ruheherzfrequenzen in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.5.1.2 Maximale Last

Betrachtet man die maximal erbrachte Last in Studienphase 2, so stellten sich am Studientag 8 keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus dar. Am Studientag 9 - also 24 Stunden nach der letzten Metoprolol-SR-Einnahme - ergab sich jedoch eine signifikante Differenz. Hierbei erreichten die Ser49-homozygoten Probanden die höchsten Lasten, gefolgt von den Gly49-homozygoten Probanden. Die an Stelle 49 heterozygoten Teilnehmer erreichten die geringsten maximalen Lasten (siehe Tabelle 65).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (Watt)	Ser49Gly (Watt)	Gly49Gly (/Watt)	p-Wert (JTT)
8	0	218	201	206	n. s.
	2,5	210	196	206	n. s.
	6	209	196	200	n. s.
	9	206	194	188	n. s.
9	24	214	193	200	0,039
		(202-227)	(174-213)	(197-218)	

Tabelle 65: Studienphase 2: Maximale Last in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Die maximal erbrachten Lasten der verschiedenen Arg389Gly-Polymorphismen in Studienphase 2 unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant (siehe Tabelle 66).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (Watt)	Arg389Gly (Watt)	Gly389Gly (/Watt)	p-Wert (JTT)
8	0	208	221	203	n. s.
	2,5	201	216	193	n. s.
	6	201	214	193	n. s.
	9	198	210	186	n. s.
9	24	202	215	204	n. s.

Tabelle 66: Studienphase 2: Maximale Last in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Hinsichtlich der Beta-1-Rezeptor-Diplotypen ergaben sich am Studientag 8 ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der maximal erbrachten Lasten. Am Studientag neun - also 24 Stunden nach letzter Einnahme - zeigten sich indessen signifikante Unterschiede der maximalen Last. Hier wiesen die Ser49-homozygoten Diplotypen H2H2, H1H2 und H1H1 analog zur obigen Auswertung des Ser49Gly-Polymorphismus die höchsten maximalen Lasten auf;

ein darüber hinausgehender Effekt der Diplotypen konnte nicht beobachtet werden (siehe Tabelle 67).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (Watt)	H1H2 (Watt)	H1H1 (Watt)	H1H3 (Watt)	H2H3 (Watt)	H3H3 (Watt)	p-Wert (JTT)
8	0	202	229	211	204	196	206	n. s.
	2,5	193	225	201	200	190	206	n. s.
	6	193	224	200	204	183	200	n. s.
	9	188	218	199	199	185	188	n. s.
9	24	206	226	205	196	188	200	0,031
		(182-236)	(204-249)	(192-219)	(170-225)	(164-215)	(150-225)	

Tabelle 67: Studienphase 2: Maximale Lasten in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

Die maximalen Lasten der Studienphase 2 sind auch aus Abbildung 28 ersichtlich.

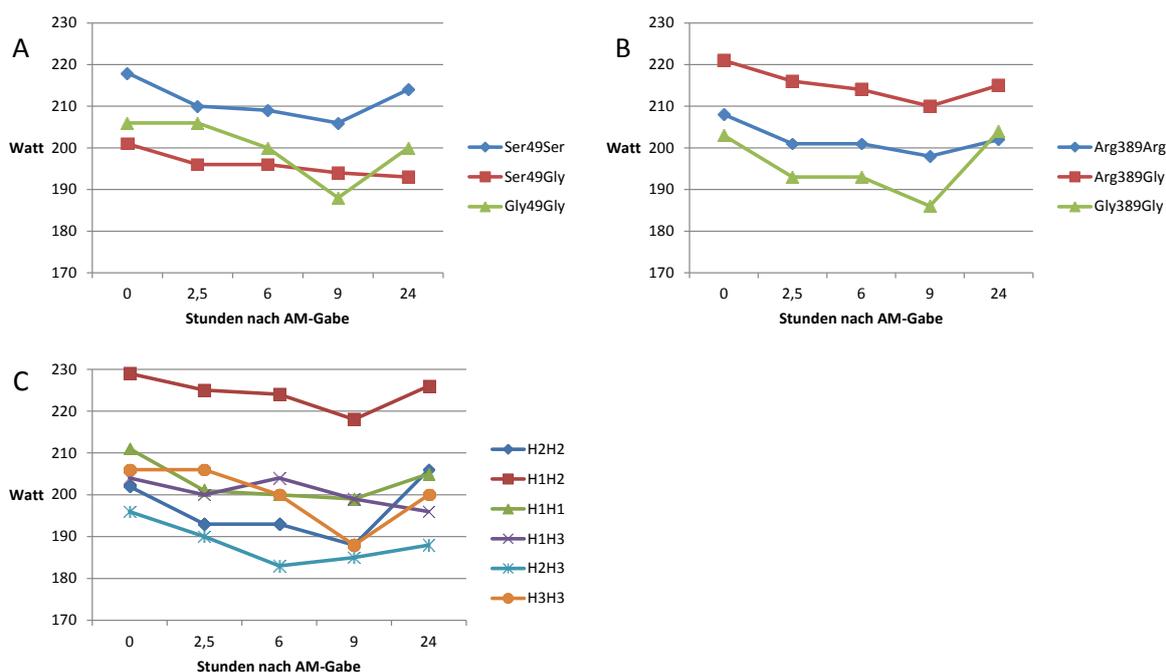


Abbildung 25: Studienphase 2: Maximale Last in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.5.1.3 Last140

Am Studientag 8 der Studienphase 2 zeigten sich hinsichtlich des Ser49Gly-Polymorphismus signifikante Unterschiede der Last, an welcher eine Herzfrequenz von 140/min erreicht wurde. Dabei benötigten Gly49-homozygote Probanden im Mittel eine geringere Last. Ser49-

homozygote Probanden mussten für dieselbe Herzfrequenz eine signifikant höhere Last aufbringen. Die Werte der heterozygoten Probanden lagen im Mittelfeld. Lediglich zweieinhalb Stunden nach Medikamentengabe glichen sich die Last140-Werte der heterozygoten Probanden denen der Gly49-Homozygoten an. Am Studientag 9, also 24 Studientag nach letzter Medikamentengabe, fand sich kein signifikanter Unterschied mehr (siehe Tabelle 68).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (Watt)	Ser49Gly (Watt)	Gly49Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
8	0	204 (190-220)	170 (150-195)	148 (85-210)	0,004
	2,5	226 (209-244)	184 (166-202)	185 (155-231)	0,007
	6	216 (201-230)	179 (162-198)	172 (156-195)	0,006
	9	217 (200-234)	174 (155-192)	167 (133-201)	0,005
9	24	198	167	230	n. s.

Tabelle 68: Studienphase 2: Last140 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Der Arg389Gly-Polymorphismus hatte zu keinem Zeitpunkt der Studienphase 2 Auswirkungen auf die für eine Herzfrequenz von 140/min erforderliche Last (siehe Tabelle 69).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (Watt)	Arg389Gly (Watt)	Gly389Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
8	0	188	197	207	n. s.
	2,5	207	221	213	n. s.
	6	199	206	227	n. s.
	9	204	204	192	n. s.
9	24	189	193	182	n. s.

Tabelle 69: Studienphase 2: Last140 in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Hinsichtlich der Diplotypen zeigten sich zu sämtlichen Zeitpunkten des achten Studientages signifikante Unterschiede zwischen den Last140-Werten der verschiedenen Beta-1-Diplotypen. Die Ser49-homozygoten Diplotypen H2H2, H1H2 und H1H1 wiesen dabei die höchsten Last140-Werte auf, wobei die Reihenfolge untereinander wechselte und somit ein zusätzlicher Einfluss des jeweiligen Arg389Gly-Polymorphismus eher unwahrscheinlich war. Der Gly49-homozygote Diplotyp H3H3 wies oft, jedoch nicht konstant, die niedrigste Last140 auf (siehe Tabelle 70).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (Watt)	H1H2 (Watt)	H1H1 (Watt)	H1H3 (Watt)	H2H3 (Watt)	H3H3 (Watt)	p-Wert (JTT)
8	0	208 (177-237)	213 (183-244)	194 (177-212)	182 (150-216)	151 (132-172)	148 (85-210)	0,001
	2,5	214 (187-241)	238 (205-272)	217 (197-238)	192 (165-216)	171 (149-194)	185 (151-221)	0,011
	6	227 (189-275)	216 (189-242)	212 (195-230)	180 (152-209)	178 (157-198)	172 (156-195)	0,012
	9	195 (169-219)	218 (193-244)	221 (196-251)	179 (152-206)	166 (142-190)	167 (133-201)	0,027
9	24	187	205	194	173	159	230	n. s.

Tabelle 70: Studienphase 2: Last140 in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

In Abbildung 29 sind die Last140-Werte der Phase 2 grafisch dargestellt.

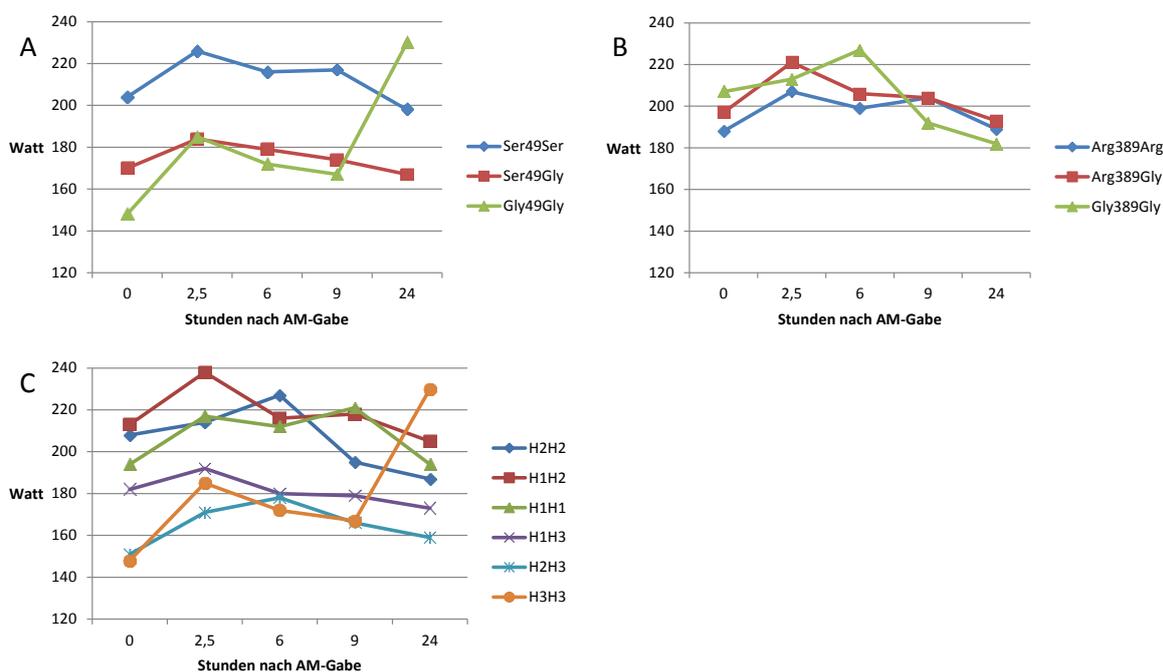


Abbildung 26: Studienphase 2: Last140 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.5.1.4 Herzfrequenz Last140

In Studienphase 2 ergaben sich im Gegensatz zu Studienphase 1 hinsichtlich des Parameters HF(Last140) für den Polymorphismus Ser49Gly zu keinem Zeitpunkt signifikante Unter-

schiede (siehe Tabelle 71). Auffällig war, dass die Mittelwerte der Gly49-homozygoten Probanden deutlich niedriger als die der Ser49-heterozygoten oder homozygoten Probanden waren. Daher testeten wir zusätzlich Ser49- gegen Gly49-homozygote Probanden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für zwei unabhängige Variablen. Aber auch dabei zeigten sich zu keinem Zeitpunkt der Studienphase 2 signifikante Unterschiede.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (/min)	Ser49Gly (/min)	Gly49Gly (/min)	p-Wert (JTT)
8	0	118	119	115	n. s.
	2,5	110	112	100	n. s.
	6	115	116	106	n. s.
	9	114	117	108	n. s.
9	24	120	119	100	n. s.

Tabelle 71: Studienphase 2: HF(Last140) in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Auch für den Arg389Gly-Polymorphismus ergaben sich unter retardiertem Metoprolol 95 mg keine signifikanten Unterschiede, wertete man die HF(Last140) aus (siehe Tabelle 72).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (/min)	Arg389Gly (/min)	Gly389Gly (/min)	p-Wert (JTT)
8	0	117	119	119	n. s.
	2,5	109	111	116	n. s.
	6	113	116	116	n. s.
	9	113	116	121	n. s.
9	24	118	120	125	n. s.

Tabelle 72: Studienphase 2: HF(Last140) in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Unterschied man die Probanden nach Diplotypen, ergaben sich auch hierbei keine signifikanten Unterschiede der HF(Last140) in Studienphase 2 (siehe Tabelle 73).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (/min)	H1H2 (/min)	H1H1 (/min)	H1H3 (/min)	H2H3 (/min)	H3H3 (/min)	p-Wert (JTT)
8	0	119	118	117	117	123	115	n. s.
	2,5	116	110	109	110	113	100	n. s.
	6	116	116	112	117	114	106	n. s.
	9	121	115	111	117	117	108	n. s.
9	24	125	120	119	118	120	100	n. s.

Tabelle 73: Studienphase 2: HF(Last140) in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

Nachfolgend folgt die grafische Darstellung der HF(Last140) in Studienphase 2 (siehe Abbildung 30).

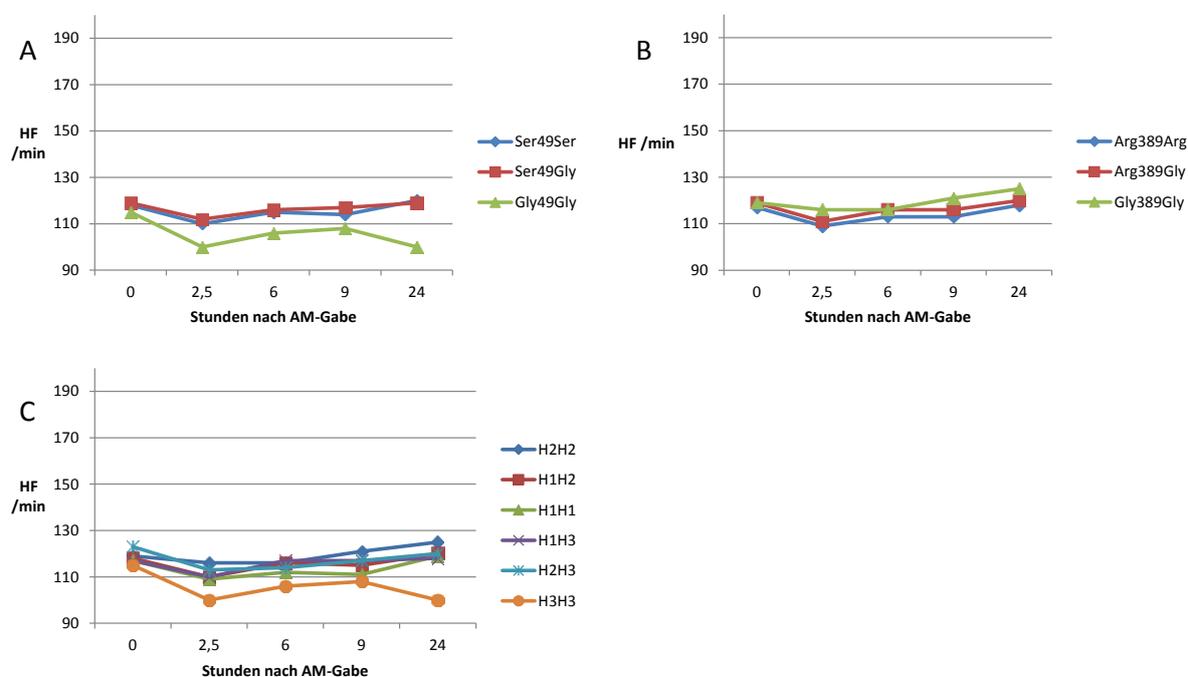


Abbildung 27: Studienphase 2: HF(Last140) in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.5.1.5 Systolischer Ruheblutdruck

Die im Rahmen der Ergometrien gemessenen systolischen Blutdruckwerte in Ruhe unter Einfluss von Metoprolol SR 95 mg zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gly49Ser-Polymorphismus (siehe Tabelle 74). Auch bei separater Testung der Ser49-homozygoten gegen die Gly49-homozygoten Probanden mittels Mann-Whitney-U-Test ergaben sich zu keinem Zeitpunkt der Studienphase 2 signifikante Unterschiede des systolischen Ruhe-Blutdrucks.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (mmHg)	Ser49Gly (mmHg)	Gly49Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
8	0	105	106	108	n. s.
	2,5	103	105	108	n. s.
	6	104	104	110	n. s.
	9	105	104	103	n. s.
9	24	107	103	101	n. s.

Tabelle 74: Studienphase 2: Systolischer Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Auch hinsichtlich des Arg389Gly-Polymorphismus fielen keine signifikanten Unterschiede der systolischen Ruhe-Blutdruckwerte in Studienphase 2 auf (siehe Tabelle 75).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (mmHg)	Arg389Gly (mmHg)	Gly389Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
8	0	106	104	105	n. s.
	2,5	104	103	101	n. s.
	6	104	105	101	n. s.
	9	104	105	106	n. s.
9	24	106	104	109	n. s.

Tabelle 75: Studienphase 2: Systolischer Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Ebenso wenig ließen sich im Hinblick auf die Beta-1-Rezeptor-Diplotypen signifikante Unterschiede der systolischen Blutdruckwerte in Ruhe feststellen (siehe Tabelle 76).

Studientag	Zeitpunkt	H2H2 (mmHg)	H1H2 (mmHg)	H1H1 (mmHg)	H1H3 (mmHg)	H2H3 (mmHg)	H3H3 (mmHg)	p-Wert (JTT)
8	0	106	104	105	107	106	108	n. s.
	2,5	102	103	102	105	105	108	n. s.
	6	102	105	104	104	103	110	n. s.
	9	107	105	104	105	103	103	n. s.
9	24	110	106	108	104	101	101	n. s.

Tabelle 76: Studienphase 2: Systolischer Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

In Abbildung 31 sind die systolischen Ruheblutdruckwerte der Studienphase 2 grafisch dargestellt.

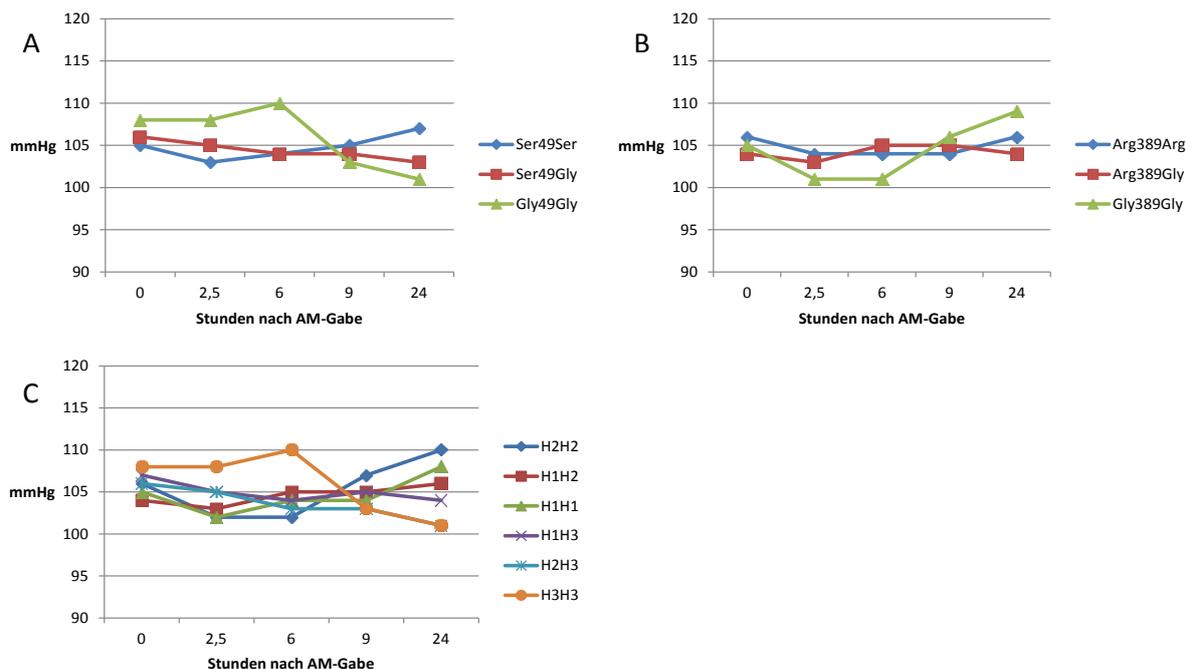


Abbildung 28: Studienphase 2: Systolischer Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.5.1.5.1 LastRR160

Als LastRR160 wurde diejenige Last bezeichnet, bei deren Erreichen im Rahmen der Ergometrien ein systolischer Blutdruck von 160 mmHg aufgezeichnet wurde. Sie unterschied sich in der zweiten Studienphase zu keinem Zeitpunkt signifikant, betrachtete man den Ser49Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 77). Auch beim alleinigen Testen der Ser49- gegen die Gly49-homozygoten Probanden kamen zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zutage.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (Watt)	Ser49Gly (Watt)	Gly49Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
8	0	227	236	200	n. s.
	2,5	241	263	253	n. s.
	6	232	259	177	n. s.
	9	239	246	232	n. s.
9	24	223	202	263	n. s.

Tabelle 77: Studienphase 2: LastRR160 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Weiterhin zeigte sich die LastRR160 innerhalb der Studienphase 2 zu keinem Zeitpunkt signifikant abhängig vom Arg389Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 78).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (Watt)	Arg389Gly (Watt)	Gly389Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
8	0	224	231	259	n. s.
	2,5	249	243	261	n. s.
	6	235	241	236	n. s.
	9	232	252	242	n. s.
9	24	217	219	242	n. s.

Tabelle 78: Studienphase 2: LastRR160 in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Auch für die Beta-1-Rezeptor-Diplotypen konnten keine signifikanten Unterschiede der LastRR160-Werte gezeigt werden (siehe Tabelle 79).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (Watt)	H1H2 (Watt)	H1H1 (Watt)	H1H3 (Watt)	H2H3 (Watt)	H3H3 (Watt)	p-Wert (JTT)
8	0	259	226	222	231	249	200	n. s.
	2,5	261	227	251	246	298	253	n. s.
	6	236	227	236	243	292	177	n. s.
	9	242	244	234	227	272	232	n. s.
9	24	242	231	212	219	176	263	n. s.

Tabelle 79: Studienphase 2: LastRR160 in Abhängigkeit vom Beta-1-Diplotypen

In Abbildung 32 werden die LastRR160-Werte, die in der Studienphase 2 erhoben wurden, grafisch dargestellt. Man beachte hierbei, dass es sich zum Teil um extrapolierte Werte handelt, da viele der Probanden einen systolischen Blutdruck von 160 mmHg unter Einfluss von Metoprolol 95 mg nicht erreicht haben. Im Interesse der Übersichtlichkeit wurden daher zur Erstellung der Grafen die Werte, die größer als 1000 Watt waren, gleich 1000 gesetzt.

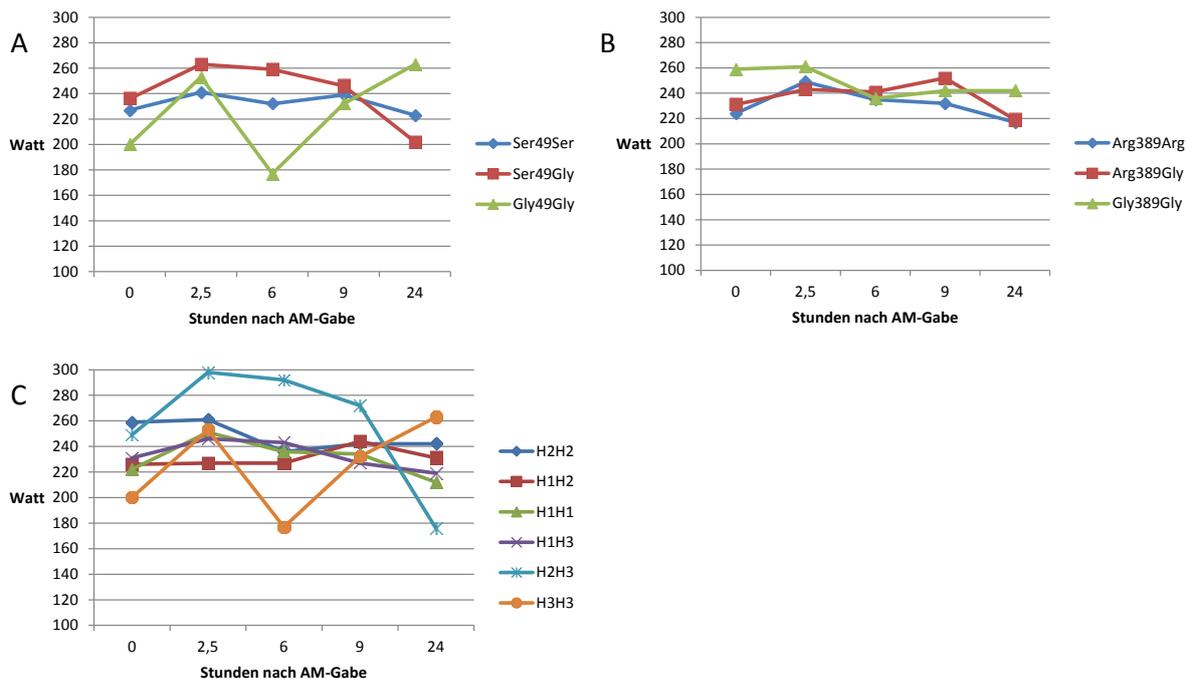


Abbildung 29: Studienphase 2: LastRR160-Werte in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.5.1.6 Systolischer Blutdruck Last160

Weiterhin wurde der systolische Blutdruck betrachtet, der bei derjenigen Last während der Ergometrien gemessen wurde, an der ohne Metoprolol-Einfluss ein systolischer Blutdruck von 160 mmHg erreicht worden war. Hierbei zeigten sich für den Ser49Gly-Polymorphismus zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 80).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (mmHg)	Ser49Gly (mmHg)	Gly49Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
8	0	143	145	140	n. s.
	2,5	138	143	140	n. s.
	6	142	143	147	n. s.
	9	141	142	137	n. s.
9	24	149	149	130	n. s.

Tabelle 80: Studienphase 2: RRLast160 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Auch durch den Arg389Gly-Polymorphismus wurden die RRLast160-Werte unter retardiertem Metoprolol am Studientag 8 nicht signifikant beeinflusst. Am Studientag 9 zeigte sich einmalig 24 Stunden nach der letzten Einnahme von Metoprolol SR eine Signifikanz. 24 Stunden vorher zeigte sich jedoch - ebenfalls 24 Stunden nach der letzten Metoprolol-Einnahme - keine signifikanten Unterschiede. Zusätzlich zeigte sich zu jenem Zeitpunkt eine

vollständig andere Reihenfolge der Werte, sodass die Signifikanz an Tag 9 am ehesten als unspezifisch anzusehen ist (siehe Tabelle 81).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (mmHg)	Arg389Gly (mmHg)	Gly389Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
8	0	144	143	145	n. s.
	2,5	140	139	139	n. s.
	6	143	142	142	n. s.
	9	142	142	138	n. s.
9	24	146 (140-152)	151 (146-157)	153 (140-166)	0,033

Tabelle 81: Studienphase 2: RRLast160 in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Auch bei Betrachtung der Beta-1-Rezeptor-Diploypen zeigten sich zu keinem Zeitpunkt der Studienphase 2 signifikant unterschiedliche RR-Last160-Werte (siehe Tabelle 82).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (mmHg)	H1H2 (mmHg)	H1H1 (mmHg)	H1H3 (mmHg)	H2H3 (mmHg)	H3H3 (mmHg)	p-Wert (JTT)
8	0	147	143	143	146	143	140	n. s.
	2,5	139	138	137	144	141	140	n. s.
	6	142	142	141	145	140	147	n. s.
	9	140	143	140	145	140	137	n. s.
9	24	154	153	144	150	148	130	n. s.

Tabelle 82: Studienphase 2: RRLast160 in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Polymorphismus

Aus Abbildung 33 sind die RRLast160-Werte, die in Studienphase 2 erhoben wurden, ersichtlich.

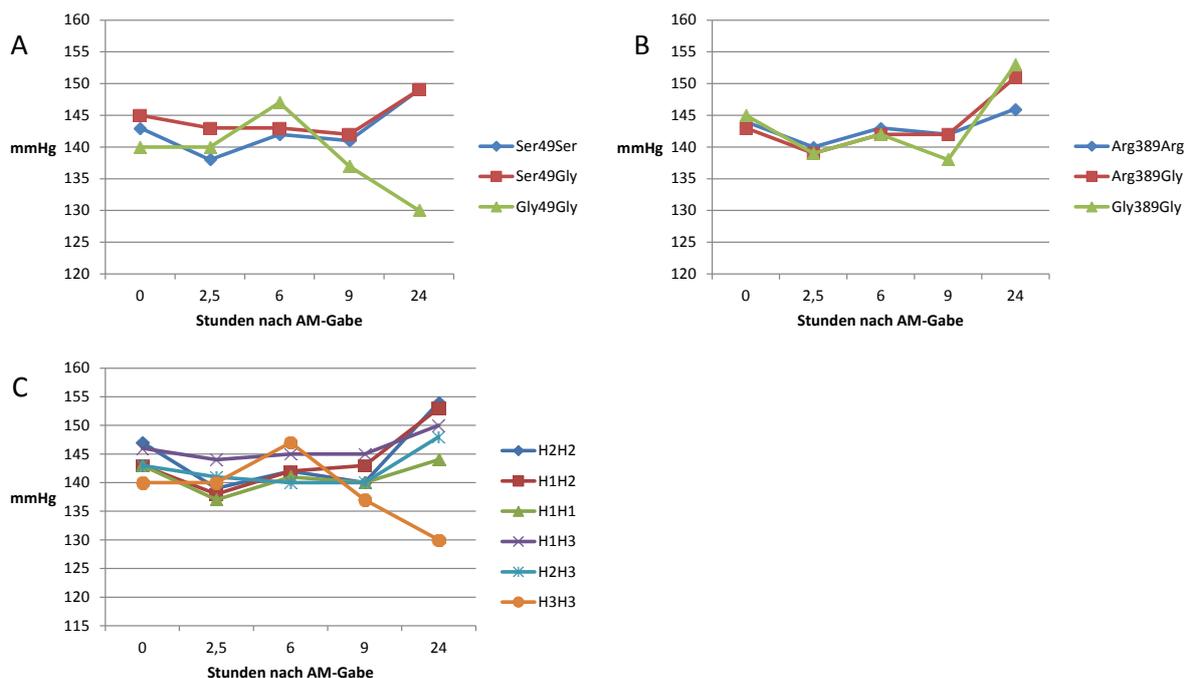


Abbildung 30: Studienphase 2: RRLast160-Werte in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.5.2 Schellong-Test

3.5.2.1 Mittlere Herzfrequenz im Stehen

Im Rahmen der Schellong-Tests wurde die gemittelte Herzfrequenz in der Standphase erhoben. Diese unterschied sich unter Einfluss retardierten Metoprolols nicht signifikant in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 83). Dieses galt auch für das Testen von Gly49- gegen Ser49-homozygote Probanden mittels Mann-Whitney-U-Test.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (/min)	Ser49Gly (/min)	Gly49Gly (/min)	p-Wert (JTT)
8	2,5	61	62	68	n. s.
	6	71	73	79	n. s.
	9	69	89	78	n. s.

Tabelle 83: Studienphase 2: Herzfrequenz im Stand in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Die mittlere Herzfrequenz im Stand wurde in Studienphase 2 nicht signifikant vom Arg389Gly-Polymorphismus beeinflusst (siehe Tabelle 84).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (/min)	Arg389Gly (/min)	Gly389Gly (/min)	p-Wert (KWT)
8	2,5	61	64	58	n. s.
	6	71	75	67	n. s.
	9	70	85	67	n. s.

Tabelle 84: Studienphase 2: Herzfrequenz im Stand in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Auch hinsichtlich der Beta-1-Rezeptor-Diplotypen konnten keine signifikanten Unterschiede der Herzfrequenz im Stehen im Rahmen der Studienphase 2 festgestellt werden (siehe Tabelle 85).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (/min)	H1H2 (/min)	H1H1 (/min)	H1H3 (/min)	H2H3 (/min)	H3H3 (/min)	p-Wert (JTT/KWT)
8	2,5	57	62	61	59	67	68	n. s.
	6	67	74	70	71	76	79	n. s.
	9	66	71	69	69	121	78	n. s.

Tabelle 85: Studienphase 2: Herzfrequenz im Stand in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

Aus Abbildung 34 gehen die gemittelten Herzfrequenzen im Stehen der Schellong-Tests unter Metoprolol-SR-Einfluss hervor.

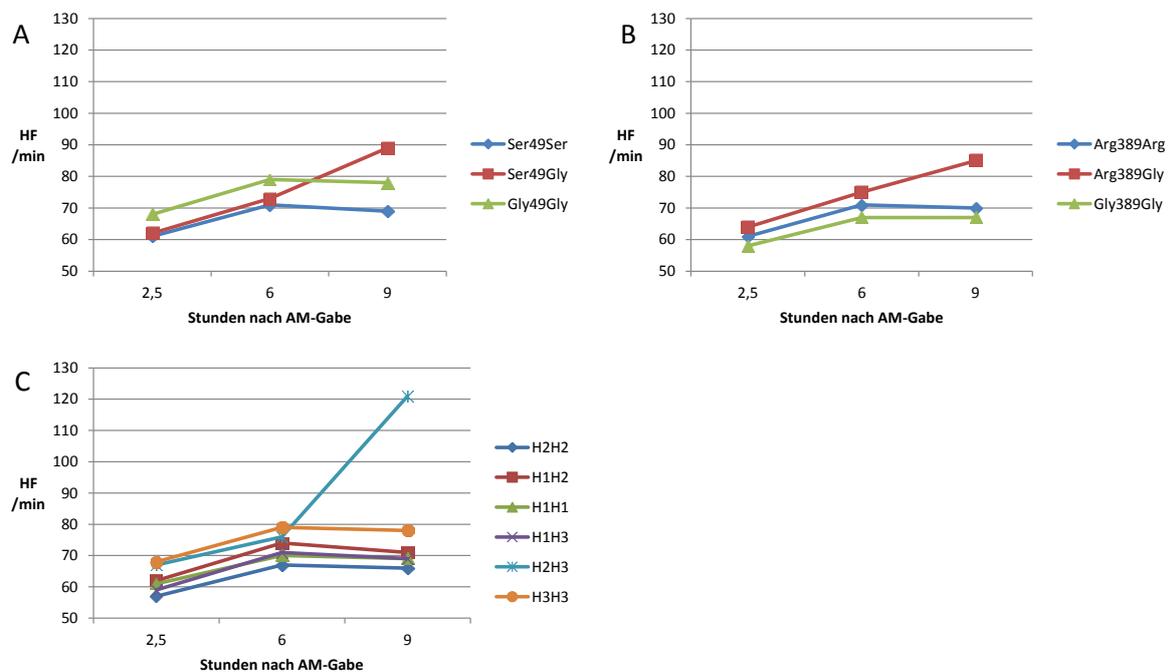


Abbildung 31: Studienphase 2: Mittlere Herzfrequenz im Stehen in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.5.2.2 Differenz der mittleren Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag

Die Herzfrequenzen im Liegen der Studienphase 2 wurden mit den Frequenzen des Basis-Studientages verglichen. Hierbei wurde die Differenz beider Werte gebildet. Hinsichtlich der prozentualen Differenz zeigten sich zweieinhalb Stunden nach Metoprolol-Einnahme an Studientag 8 signifikante Unterschiede. So lag bei Gly49-homozygoten Probanden ein signifikant höherer Metoprolol-induzierter Abfall der Herzfrequenz im Liegen vor, als bei 49-heterozygoten Probanden. Die Ser49-homozygoten Probanden wiesen den geringsten Metoprolol-induzierten Abfall der Herzfrequenz im Liegen auf. Sechs und neun Stunden nach Metoprolol-Einnahme zeigten sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede mehr (siehe Tabelle 86).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (-%)	Ser49Gly (-%)	Gly49Gly (-%)	p-Wert (JTT)
8	2,5	23,4 (25,5-21,4)	26,2 (30,0-22,3)	32,6 (37,4-27,8)	0,033
	6	9,1	10,4	17,7	n. s.
	9	13,2	13,4	21,0	n. s.

Tabelle 86: Studienphase 2: Differenz der Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Der Arg389Gly-Polymorphismus hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Metoprolol-induzierten Abfall der Ruheherzfrequenz in den Schellong-Tests (siehe Tabelle 87).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (-%)	Arg389Gly (-%)	Gly389Gly (-%)	p-Wert (JTT)
8	2,5	25,0	24,3	22,9	n. s.
	6	10,9	8,1	10,3	n. s.
	9	14,2	13,1	10,2	n. s.

Tabelle 87: Studienphase 2: Differenz der Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Wie auch schon bei Auswertung des Ser49Gly-Polymorphismus beobachtet, so zeigten sich zweieinhalb Stunden nach Metoprolol-Einnahme auch hinsichtlich der Beta-1-Rezeptor-Diplotypen signifikante Unterschiede in der Differenz der Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag. Dabei wies der Gly49-homozygote Diplotyp H3H3 den größten Metoprolol-induzierten Abfall der Herzfrequenz auf; die niedrigsten Abfälle konnten bei den Ser49-

homozygoten Diplotypen H2H2, H1H2 und H1H1 beobachtet werden. Unter diesen zeigten sich jedoch nur marginale Unterschiede hinsichtlich der Variante an Stelle 389. Sechs und neun Stunden nach Medikamenteneinnahme ergaben sich keine signifikanten, Diplotypen-abhängigen Unterschiede mehr (siehe Tabelle 88).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (-%)	H1H2 (-%)	H1H1 (-%)	H1H3 (-%)	H2H3 (-%)	H3H3 (-%)	p-Wert (JTT)
8	2,5	22,4 (28,8-16,0)	22,8 (26,5-19,1)	24,3 (27,1-21,5)	25,0 (30,2-19,8)	28,0 (34,4-21,7)	32,6 (37,4-27,8)	0,015
	6	10,2	6,6	11,1	9,3	12,1	17,7	n. s.
	9	10,1	12,5	14,5	12,6	14,7	21,0	n. s.

Tabelle 88: Studienphase 2: Differenz der Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

Aus der Abbildung 35 sind die Metoprolol-induzierten Abfälle der Herzfrequenz im Liegen - dargestellt als prozentuale negative Differenz- zu ersehen.

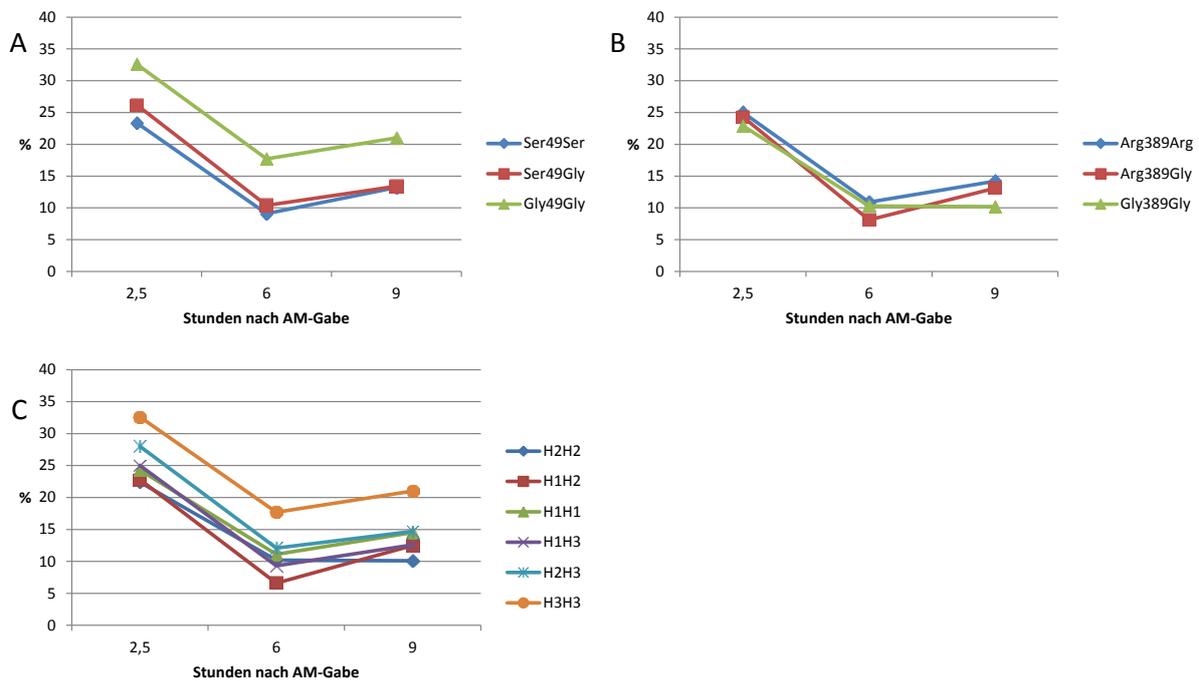


Abbildung 32: Studienphase 2: Reduktion der Herzfrequenz im Liegen im Vergleich zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.5.2.3 Differenz der mittleren Herzfrequenz im Stehen zum Basis-Studientag

Analog zum Metoprolol-induzierten Abfall der Herzfrequenz im Liegen wurde auch der Abfall der Herzfrequenz im Stand mittels prozentualer Differenz zum Basis-Studientag untersucht. Hierbei ergaben sich zu keinem Zeitpunkt der Studienphase 2 signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 90).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (- %)	Ser49Gly (- %)	Gly49Gly (- %)	p-Wert (JTT)
8	2,5	26,4	27,6	32,2	n. s.
	6	13,9	15,1	21,1	n. s.
	9	16,4	+3,5	22,4	n. s.

Tabelle 89: Studienphase 2: Differenz der Herzfrequenz im Stand zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Ebenso wenig konnte eine signifikante Beeinflussung durch den Arg389Gly-Polymorphismus gezeigt werden (siehe Tabelle 90).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (- %)	Arg389Gly (- %)	Gly389Gly (- %)	p-Wert (JTT)
8	2,5	28,5	24,9	26,3	n. s.
	6	16,6	11,7	13,6	n. s.
	9	18,2	0,5	12,6	n. s.

Tabelle 90: Studienphase 2: Differenz der Herzfrequenz im Stand zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Auch im Hinblick auf die Beta-1-Rezeptor-Diplotypen konnten keine signifikanten Unterschiede der Differenz der Herzfrequenz im Stehen zum Basis-Studientag festgestellt werden (siehe Tabelle 91).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (- %)	H1H2 (- %)	H1H1 (- %)	H1H3 (- %)	H2H3 (- %)	H3H3 (- %)	p-Wert (JTT)
8	2,5	26,0	24,6	28,0	28,8	25,6	32,2	n. s.
	6	14,2	10,1	17,2	14,5	16,0	21,1	n. s.
	9	13,4	14,9	18,4	16,7	35,4	22,4	n. s.

Tabelle 91: Studienphase 2: Differenz der Herzfrequenz im Stand zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Beta-1-Diplotypen

Grafisch dargestellt werden die Differenzen der Herzfrequenz im Stand der Studienphase 2 zum Basis-Studientag in Abbildung 36.

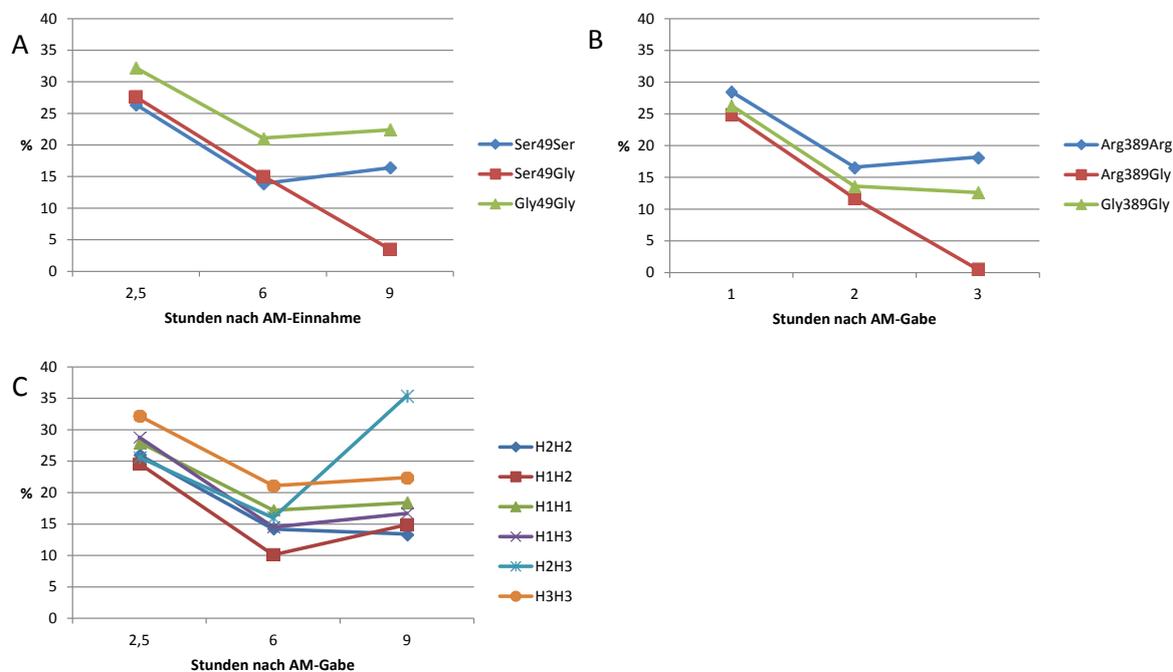


Abbildung 33: Studienphase 2: Reduktion der Stand-Herzfrequenz im Vergleich zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.5.3 Nebenwirkungsprofile

3.5.3.1.1 Detailliertes Nebenwirkungsprofil (täglich einmal erfasst)

In Studienphase 2 ergaben sich innerhalb der täglichen Fragebögen keine mittleren Intensitäten, die den Wert 1,3 überschritten. Weiterhin konnten im Rahmen des Chi-Quadrat-Tests keine Polymorphismen- oder Diplotypen-spezifischen, signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Ergebnisse nicht graphisch dargestellt).

3.5.3.1.2 Typische Nebenwirkungen (häufig erfasst)

Auch innerhalb des zweiten Fragebogens, der vor jedem Untersuchungszeitpunkt der Studie abgefragt wurde, wurden keine mittleren Intensitäten über 1,5 angegeben. Weiterhin ergaben sich zu keinem Unterschied signifikante Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen Polymorphismen oder Diplotypen (Ergebnisse nicht graphisch dargestellt).

3.6 Studienphase 3: Carvedilol

3.6.1 Ergometrie

3.6.1.1 Ruheherzfrequenz

Nach Carvedilol-Einnahme ergaben sich deutlich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Ser49Gly-Polymorphismus innerhalb der mittleren Ruheherzfrequenzen, wobei Ser49-Homozygote niedrigere Frequenzen aufwiesen als Träger eines oder zweier Gly-Allele. Letztere wiesen die höchsten Ruhfrequenzen auf. Die Unterschiede blieben während der gesamten Studienphase signifikant (siehe Tabelle 92).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (/min)	Ser49Gly (/min)	Gly49Gly (/min)	p-Wert (JTT-Test)
10	0	79 (77-82)	84 (80-88)	89 (74-103)	0,009
	2,5	66 (64-68)	73 (69-76)	76 (64-87)	0,000
	6	76 (74-78)	82 (78-86)	85 (68-102)	0,002
	9	74 (72-77)	81 (77-84)	83 (67-100)	0,001
11	24	77 (75-79)	81 (77-85)	84 (75-93)	0,019
	33	78 (76-80)	85 (81-89)	85 (78-92)	0,003
12	48	80 (77-83)	84 (81-88)	83 (74-90)	0,027

Tabelle 92: Studienphase 3: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Die Ruhfrequenzen zeigten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den Arg389Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 93).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (/min)	Arg389Gly (/min)	Gly389Gly (/min)	p-Wert (JTT-Test)
10	0	80	83	77	n. s.
	2,5	67	70	66	n. s.
	6	78	79	74	n. s.
	9	75	78	72	n. s.
11	24	77	82	72	n. s.
	33	79	83	72	n. s.
12	48	80	84	81	n. s.

Tabelle 93: Studienphase 3: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Hinsichtlich der Diplotypen zeigte sich an allen Zeitpunkten außer 24 und 48 Stunden nach Carvedilol-Einnahme ein signifikanter Unterschied der Ruheherzfrequenzen. Auch hier wiesen die Ser49-homozygoten Diplotypen H2H2, H1H2 und H1H1 die niedrigsten Ruheherzfrequenzen auf, ohne dass der Arg389Gly-Polymorphismus eine abstufende Rolle zu spielen schien. Die Gly49-tragenden Diplotypen zeigten demgegenüber höhere Ruheherzfrequenzen, ohne dass dabei eine bestimmte Tendenz je nach 389-Polymorphismus zu bestehen schien (siehe Tabelle 94).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (/min)	H1H2 (/min)	H1H1 (/min)	H1H3 (/min)	H2H3 (/min)	H3H3 (/min)	p-Wert (JTT)
10	0	77 (68-85)	81 (77-86)	78 (75-81)	81 (77-86)	89 (81-97)	89 (74-103)	0,018
	2,5	66 (62-69)	68 (65-71)	64 (61-67)	70 (66-75)	76 (70-82)	76 (64-87)	0,007
	6	74 (68-80)	76 (73-79)	76 (72-79)	80 (74-85)	85 (78-92)	85 (68-102)	0,004
	9	72 (65-78)	76 (74-81)	72 (69-76)	79 (75-83)	84 (77-90)	83 (67-100)	0,007
11	24	72 (67-78)	82 (78-85)	75 (72-77)	80 (76-83)	83 (75-92)	84 (75-93)	n. s.
	33	72 (67-77)	82 (78-86)	76 (73-79)	84 (80-88)	87 (76-97)	85 (78-92)	0,017
12	48	74 (64-84)	82 (76-86)	79 (75-82)	85 (82-87)	87 (78-95)	78 (74-82)	n. s.

Tabelle 94: Studienphase 3: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

Aus Abbildung 39 sind die Ruheherzfrequenzen der Studienphase 3 mit und ohne Carvedilol-Einfluss ersichtlich.

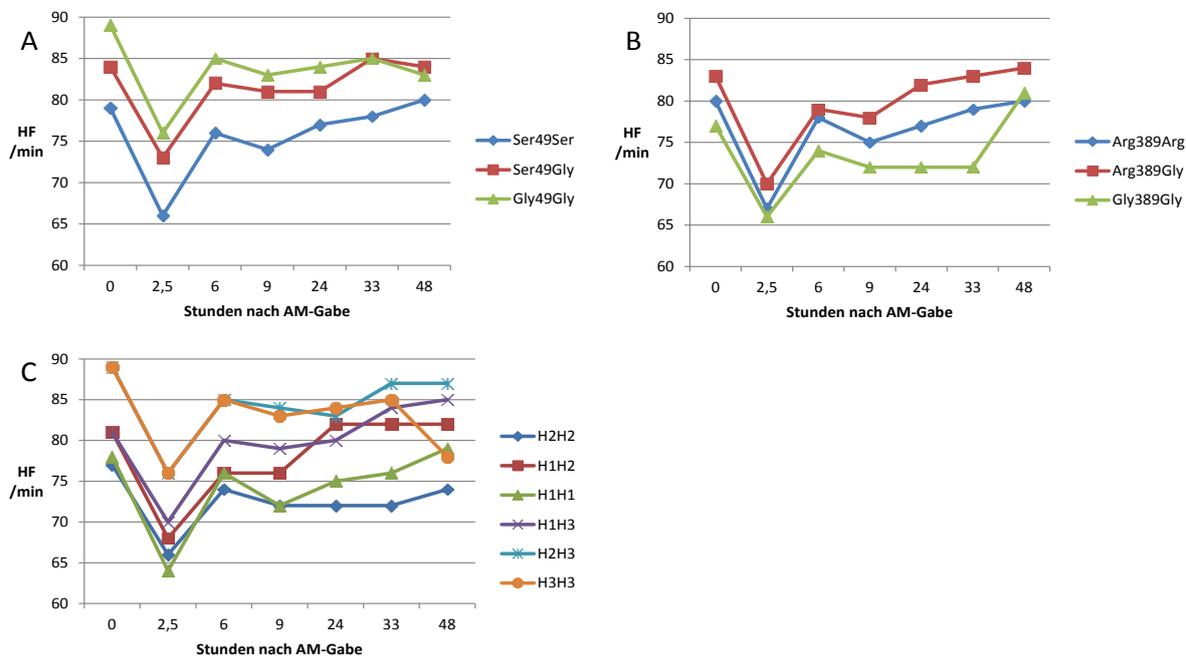


Abbildung 34: Studienphase 3: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.6.1.2 Maximale Last

In Studienphase 3 zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Ser49Gly-Polymorphismus auf die maximal während der Ergometrien erreichte Last (siehe Tabelle 95).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (Watt)	Ser49Gly (Watt)	Gly49Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
10	0	222	198	200	n. s.
	2,5	201	167	171	n. s.
	6	202	186	200	n. s.
	9	202	188	200	n. s.
11	24	214	197	206	n. s.
	33	215	199	206	n. s.
12	48	217	192	206	n. s.

Tabelle 95: Studienphase 3: Maximale Last in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Auch vom Arg389Gly-Polymorphismus zeigte sich die maximale Last im Rahmen der Ergometrien in Phase 3 unbeeinflusst (siehe Tabelle 96).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (Watt)	Arg389Gly (Watt)	Gly389Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
10	0	209	219	231	n. s.
	2,5	195	198	194	n. s.
	6	198	196	200	n. s.
	9	198	198	197	n. s.
11	24	207	213	206	n. s.
	33	208	215	203	n. s.
12	48	205	219	204	n. s.

Tabelle 96: Studienphase 3: Maximale Last in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Hinsichtlich der Beta-1-Rezeptor-Diplotypen fanden sich am ersten Zeitpunkt des zehnten Studientages vor Carvedilol-Gabe signifikante Unterschiede der maximal-erreichten Last (siehe Basis-Studientag). Dies setzte sich an den Zeitpunkten nach Carvedilol-Verabreichung jedoch nicht fort (siehe Tabelle 97).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (Watt)	H1H2 (Watt)	H1H1 (Watt)	H1H3 (Watt)	H2H3 (Watt)	H3H3 (Watt)	p-Wert (JTT)
10	0	231 (200-262)	230 (203-257)	212 (196-228)	204 (183-225)	190 (166-213)	200 (144-256)	0,030
	2,5	194	208	196	193	173	194	n. s.
	6	200	205	200	195	173	200	n. s.
	9	197	206	200	195	177	200	n. s.
11	24	206	222	210	201	189	206	n. s.
	33	203	224	210	206	188	206	n. s.
12	48	204	234	213	194	190	225	n. s.

Tabelle 97: Studienphase 3: Maximale Last in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

Die maximalen Lasten, die im Rahmen der Studienphase 3 unter Carvedilol gemessen wurden, sind in Abbildung 40 aufgeführt.

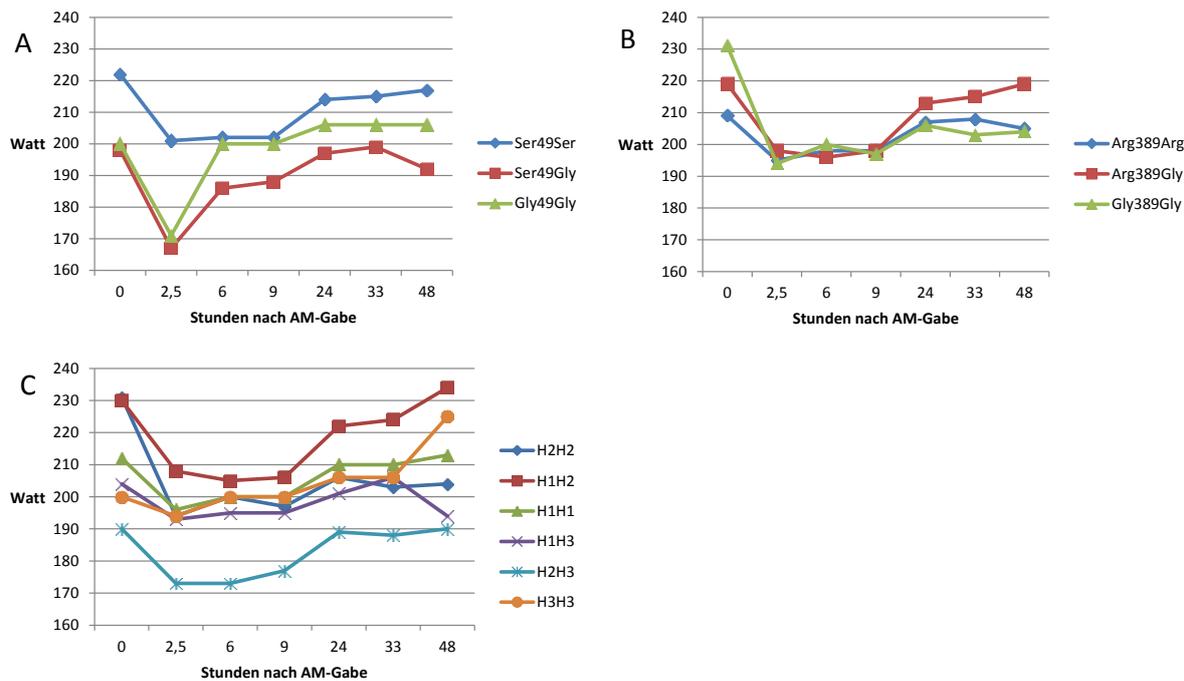


Abbildung 35: Studienphase 3: Maximale Last in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.6.1.3 Last140

Die Last, die für eine Herzfrequenz von 140/min aufgebracht werden musste, unterschied sich unter Carvedilol-Einfluss signifikant nach Ser49Gly-Polymorphismus der Probanden. So erreichten die Ser49-homozygoten Probanden nach Carvedilol-Einnahme deutlich höhere Lasten bis zum Erreichen einer Herzfrequenz von 140/min. Heterozygote oder homozygote Gly49-tragende Probanden erreichten die Herzfrequenz von 140/min schon bei deutlich niedrigeren Belastungsstufen. Zweieinhalb und sechs Stunden nach Carvedilol-Einnahme zeigten sich jedoch überraschenderweise die niedrigsten Werte bei den heterozygoten Probanden. Die Werte der Gly49-homozygoten Probanden siedelten sich im Mittelfeld an. Erst am Studientag 12 - also 48 Stunden nach Carvedilol-Einnahme - konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (Watt)	Ser49Gly (Watt)	Gly49Gly (/min)	p-Wert (JTT)
10	0	155 (141-168)	120 (107-134)	111 (56-166)	0,001
	2,5	200 (187-214)	167 (150-183)	171 (122-220)	0,007
	6	183 (168-199)	144 (128-160)	148 (91-206)	0,005

	9	182 (161-188)	142 (127-157)	135 (72-199)	0,004
11	24	165 (151-179)	136 (122-150)	139 (85-193)	0,031
	33	160 (147-174)	133 (114-153)	128 (84-171)	0,018
12	48	155 (144-170)	132 (115-150)	122 (63-223)	n. s.

Tabelle 98: Studienphase 3: Last140 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Der Arg389Gly-Polymorphismus hatte in Studienphase 3 keinen klaren Einfluss auf die Last140 bei Testung mit dem Jonckheere-Terpstra-Test (siehe Tabelle 99). Im Vergleich der Mittelwerte zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede: Gly389-homozygote Probanden erreichten die Frequenz von 140/min bei erst deutlich höheren Lasten. Bei separatem Testen der Arg389-Homozygoten gegen die Gly389-Homozygoten zeigten sich dieser Tendenz entsprechend nur inkonstant signifikante Unterschiede (vor Carvedilol-Gabe $p=0,028$; nach sechs Stunden 0,041).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe)	Arg389Arg (Watt)	Arg389Gly (Watt)	Gly389Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
10	0	138	143	182	n. s.
	2,5	184	193	218	n. s.
	6	167	167	218	n. s.
	9	160	177	194	n. s.
11	24	153	154	192	n. s.
	33	148	149	190	n. s.
12	48	145	149	161	n. s.

Tabelle 99: Studienphase 3: Last140 in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Betrachtete man die Beta-1-Rezeptor-Diplotypen, so zeigten sich signifikante Unterschiede der erbrachten Last140. Die höchsten Last140-Werte wiesen durchgehend die Ser49Gly389-homozygoten Probanden (H2H2) auf. Mit Zunahme der Anzahl an Arg389- und Gly49-Allele nahm die Last140 ab; allerdings wiesen hier die die Gly49Arg389-homozygoten Probanden wider Erwarten nicht die niedrigsten Werte auf. Dieses wurde sowohl zweieinhalb und sechs Stunden, sowie 24 und 33 Stunden nach Einnahme beobachtet. Dabei wies H2H2, welcher Gly389-homozygot ist, noch einmal deutlich höhere Werte auf als die anderen beiden Ser49-homozygoten Diplotypen H1H2 und H1H1. H1H1, homozygot für Arg389, zeigte die niedrigsten Last140-Werte unter den Ser49-homozygoten Diplotypen (Siehe Tabelle 100).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (Watt)	H1H2 (Watt)	H1H1 (Watt)	H1H3 (Watt)	H2H3 (Watt)	H3H3 (Watt)	p-Wert (JTT)
10	0	182 (134-229)	157 (131-183)	147 (132-161)	128 (110-145)	108 (85-132)	112 (56-166)	0,001
	2,5	218 (183-252)	204 (178-231)	193 (176-210)	169 (147-192)	163 (135-191)	171 (122-220)	0,006
	6	218 (149-287)	181 (155-207)	178 (157-198)	153 (133-173)	130 (101-160)	148 (91-206)	0,003
	9	194 (157-230)	191 (146-198)	172 (155-189)	144 (124-163)	140 (112-167)	135 (72-199)	n. s.
11	24	192 (155-230)	163 (136-190)	160 (144-176)	142 (126-159)	126 (97-155)	139 (85-193)	0,017
	33	190 (162-219)	160 (136-185)	154 (137-170)	143 (117-169)	116 (87-146)	128 (84-171)	0,005
12	48	161 (134-189)	157 (132-187)	154 (138-169)	139 (116-162)	125 (94-156)	143 (63-223)	n. s.

Tabelle 100: Studienphase 3: Last140 in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

Die Last140-Werte der Studienphase 3 sind in Abbildung 41 grafisch gegenübergestellt.

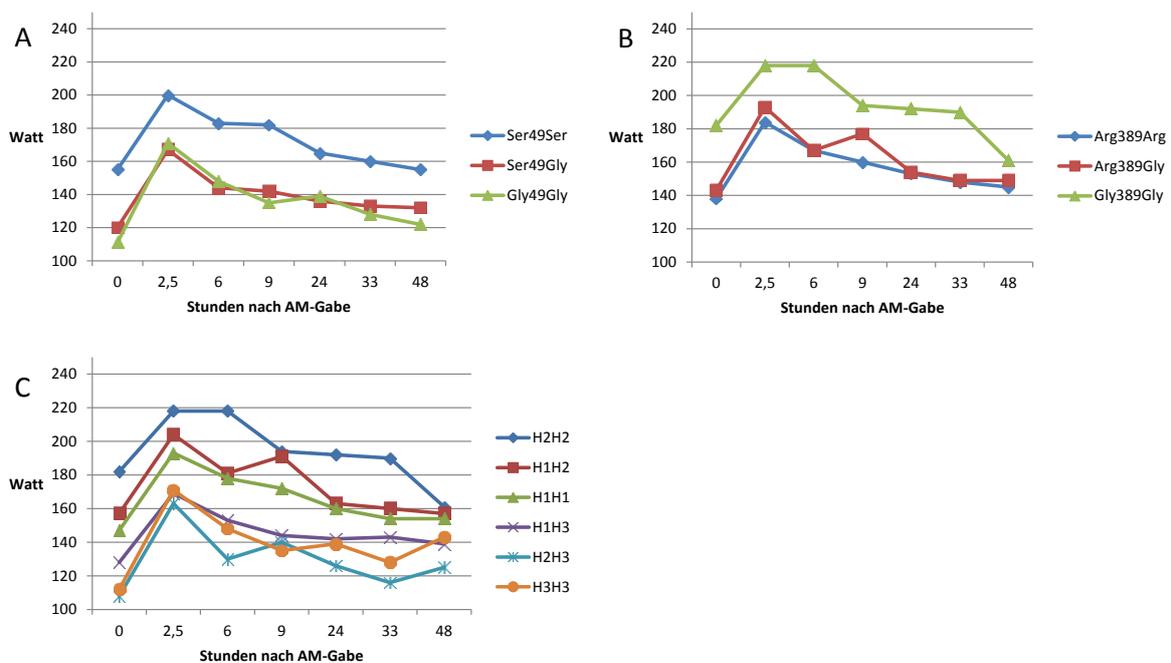


Abbildung 36: Studienphase 3: Last140 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.6.1.4 Herzfrequenz Last140

Betrachtet man die Herzfrequenz, die die Probanden an derjenigen Belastungsstufe aufwiesen, an welcher sie ohne Betablocker-Einfluss eine Herzfrequenz von 140/min erreicht hatten (HFLast140), so ergaben sich unter Carvedilol keine klar signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 101). Zweieinhalb und sechs Stunden nach Einnahme zeigten sich allerdings signifikant niedrigere HFLast140 Werte von Gly-Homozygoten gegenüber Trägern eines oder zweier Ser-Allele ($p=0.038$, 0.032 MWU).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (/min)	Ser49Gly (/min)	Gly49Gly (/min)	p-Wert (JTT)
10	0	-	-	-	-
	2,5	118	120	107	n. s.
	6	125	131	115	n. s.
	9	126	129	119	n. s.
11	24	131	131	118	n. s.
	33	132	133	122	n. s.
12	48	134	132	123	n. s.

Tabelle 101: Studienphase 3: HFLast140 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Auch der Arg389Gly-Polymorphismus wies keinen signifikanten Einfluss auf die HFLast140 unter Carvedilol-Einfluss auf. Einzig 48 Stunden nach Einnahme ergaben sich signifikante Unterschiede mit der höchsten HFLast140 der Gly389-homozygoten Probanden, gefolgt von den heterozygoten Probanden. Die Ser49-Homozygoten wiesen die niedrigsten Werte auf (siehe Tabelle 102).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (/min)	Arg389Gly (/min)	Gly389Gly (/min)	p-Wert (JTT)
10	0	-	-	-	-
	2,5	117	119	120	n. s.
	6	124	130	124	n. s.
	9	125	129	128	n. s.
11	24	128	134	129	n. s.
	33	130	135	128	n. s.
12	48	131 (129-134)	134 (131-136)	137 (127-146)	0,046

Tabelle 102: Studienphase 3: HFLast140 in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Auch bei Betrachtung der Beta-1-Rezeptor-Diplotypen zeigte sich keine signifikante Beeinflussung der HFLast140 unter Carvedilol-Einfluss. Erst 48 Stunden nach Einnahme zeigten sich signifikante Differenzen. Dabei wies der Gly49-homozygote H3H3-Diplotyp die niedrigsten HFLast140-Werte auf. Demgegenüber zeigten sich die höchsten HFLast140 bei den Ser49-homozygoten Probanden (H2H2, H1H2 und H1H1). Hierunter wies der Gly389-homozygote Diplotyp H2H2 die höchsten Werte auf, gefolgt vom H1H2-Diplotypen (heterozygot an Stelle 389) und dem H1H1-Diplotypen (Gly389-homozygot). Insgesamt zeigte sich hier wieder die grobe Tendenz, dass die HFLast140 mit steigender Anzahl der Gly49- und Arg389-Allele abnahm (siehe Tabelle 103).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (/min)	H1H2 (/min)	H1H1 (/min)	H1H3 (/min)	H2H3 (/min)	H3H3 (/min)	p-Wert (JTT)
10	0	-	-	-	-	-	-	-
	2,5	120	119	116	119	120	107	n. s.
	6	124	127	124	126	138	115	n. s.
	9	128	128	124	129	130	119	n. s.
11	24	129	134	128	129	134	118	n. s.
	33	128	135	130	132	134	122	n. s.
12	48	137	134	132	134	131	111	0,021
		(127-146)	(132-137)	(129-135)	(128-140)	(124-138)	(67-155)	

Tabelle 103: Studienphase 3: HFLast140 in Abhängigkeit vom Beta-1-Diplotypen

In der folgenden Abbildung sind die HFLast140-Werte der Studienphase 3 dargestellt.

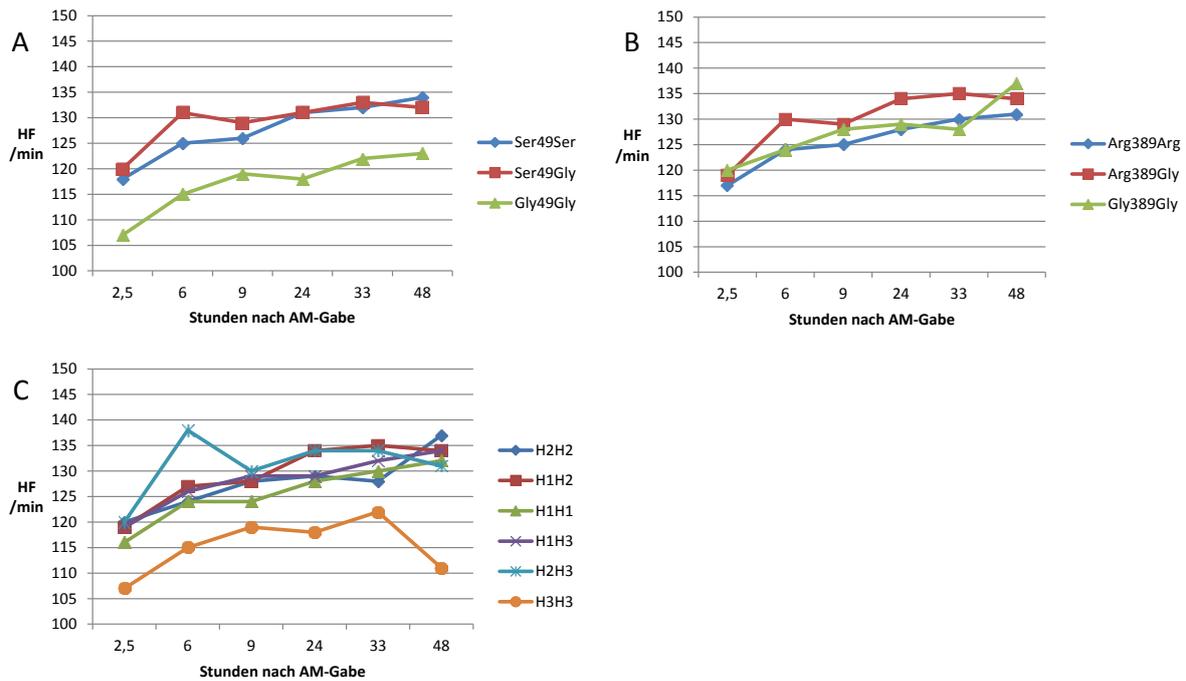


Abbildung 37: Studienphase 3: HFLast140 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.6.1.5 Systolischer Ruheblutdruck

Die im Rahmen der Ergometrien gemessenen systolischen Ruheblutdruckwerte unter Carvedilol-Einfluss zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gly49Ser-Polymorphismus (siehe Tabelle 104). Allenfalls bei Testung der Gly49- gegen die Ser49-homozygoten Probanden mittels Mann-Whitney-U-Test zeigte sich am Studientag 12 - also 48 Stunden nach Carvedilol-Einnahme - signifikant höhere Blutdruckwerte der Gly49-homozygoten Studien-Teilnehmer ($p=0,025$).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (mmHg)	Ser49Gly (mmHg)	Gly49Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
10	0	108	109	111	n. s.
	2,5	103	103	104	n. s.
	6	106	105	112	n. s.
	9	107	106	112	n. s.
11	24	110	111	114	n. s.
	33	112	114	109	n. s.
12	48	110	111	128	n. s.

Tabelle 104: Studienphase 3: Systolischer Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Auch wenn man die Arg389Gly-Polymorphismen betrachtete, ergab sich keine signifikante Beeinflussung der systolischen Ruheblutdruckwerte in Studienphase 3 (siehe Tabelle 105).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (mmHg)	Arg389Gly (mmHg)	Gly389Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
10	0	108	108	109	n. s.
	2,5	103	102	103	n. s.
	6	106	106	107	n. s.
	9	107	106	109	n. s.
11	24	112	109	109	n. s.
	33	112	114	110	n. s.
12	48	114	112	113	n. s.

Tabelle 105: Studienphase 3: Systolischer Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Die Beta-1-Rezeptor-Diplotypen beeinflussten den systolischen Ruheblutdruck der Studienphase 3 ebenfalls zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikant (siehe Tabelle 106).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (mmHg)	H1H2 (mmHg)	H1H1 (mmHg)	H1H3 (mmHg)	H2H3 (mmHg)	H3H3 (mmHg)	p-Wert (JTT)
10	0	109	108	108	109	109	111	n. s.
	2,5	103	102	103	103	102	104	n. s.
	6	107	106	106	105	105	112	n. s.
	9	109	106	106	106	107	112	n. s.
11	24	109	109	111	112	109	114	n. s.
	33	110	113	111	114	115	109	n. s.
12	48	111	110	110	112	110	128	n. s.

Tabelle 106: Studienphase 3: Systolischer Ruheblutdruck in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

Die in Phase 3 erhobenen systolischen Blutdrücke in Ruhe sind einander grafisch in Abbildung 43 nach Polymorphismen und Diplotypen gegenübergestellt.

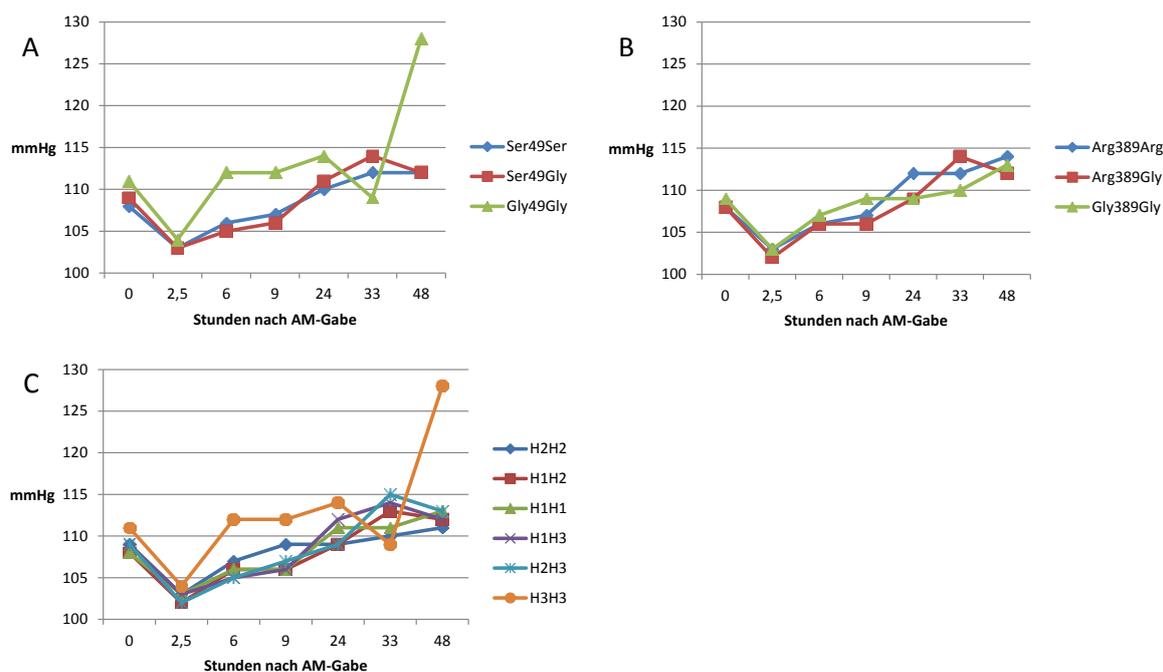


Abbildung 38: Studienphase 3: Systolischer Ruhe-Blutdruck in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.6.1.6 LastRR160

Auch in der Studienphase 3 wurde die Last, an welcher die Probanden während der Ergometrien einen systolischen Blutdruckwert von 160 mmHg erreichten, nicht signifikant vom Ser49Gly-Polymorphismus beeinflusst (siehe Tabelle 107).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (Watt)	Ser49Gly (Watt)	Gly49Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
10	0	202	173	165	n. s.
	2,5	263	255	223	n. s.
	6	219	221	183	n. s.
	9	217	216	178	n. s.
11	24	191	191	160	n. s.
	33	174	189	170	n. s.
12	48	204	191	172	n. s.

Tabelle 107: Studienphase 3: LastRR160 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede unter Betrachtung des Arg389Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 108).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (Watt)	Arg389Gly (Watt)	Gly389Gly (Watt)	p-Wert (JTT)
10	0	180	205	220	n. s.
	2,5	240	283	271	n. s.
	6	206	231	235	n. s.
	9	203	233	211	n. s.
11	24	175	199	247	n. s.
	33	172	179	212	n. s.
12	48	181	221	218	n. s.

Tabelle 108: Studienphase 3: LastRR160 in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Auch der Beta-1-Rezeptor-Diplotyp der Probanden beeinflusste die LastRR160 in Studienphase 3 nicht signifikant (siehe Tabelle 109).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (Watt)	H1H2 (Watt)	H1H1 (Watt)	H1H3 (Watt)	H2H3 (Watt)	H3H3 (Watt)	p-Wert (JTT)
10	0	220	210	191	161	191	165	n. s.
	2,5	271	285	242	241	278	223	n. s.
	6	235	227	207	209	240	183	n. s.
	9	211	231	206	202	237	178	n. s.
11	24	247	202	168	191	192	160	n. s.
	33	212	180	159	196	177	170	n. s.
12	48	218	223	185	174	216	172	n. s.

Tabelle 109: Studienphase 3: LastRR160 in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

Abbildung 44 sind die Last160-Parameter der Studienphase 3 nach Polymorphismen und Diplotypen zu entnehmen.

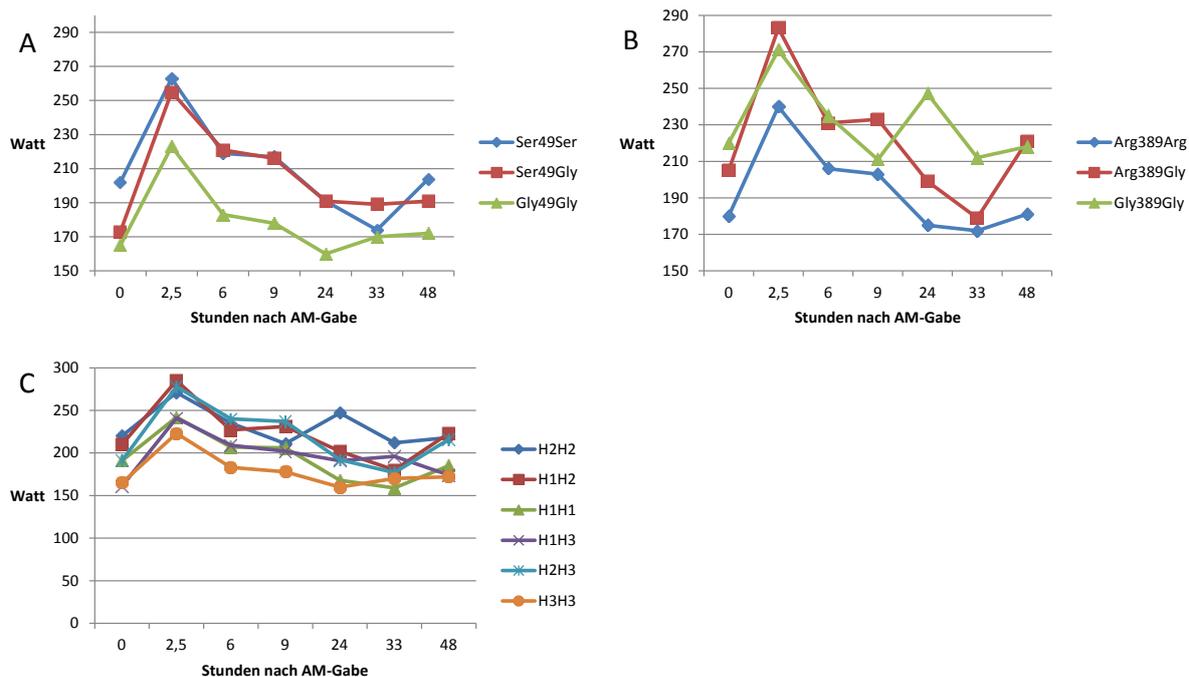


Abbildung 39: Studienphase 3: LastRR160 in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.6.1.7 Systolischer Blutdruck Last160

Weiterhin wurden in Studienphase 3 die systolischen Blutdrücke untersucht, die bei derjenigen Last unter Carvedilol gemessen wurden, an welcher am Basis-Studientag ein systolischer Blutdruckwert von 160 mmHg erreicht wurde. Hierbei zeigte sich keine signifikante Beeinflussung der Werte durch den Ser49Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 110).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (mmHg)	Ser49Gly (mmHg)	Gly49Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
10	0	-	-	-	-
	2,5	136	139	134	n. s.
	6	144	147	144	n. s.
	9	145	147	145	n. s.
11	24	151	155	154	n. s.
	33	155	154	151	n. s.
12	48	149	153	147	n. s.

Tabelle 110: Studienphase 3: RR(Last160) in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Hinsichtlich des Arg389Gly-Polymorphismus zeigte sich keine signifikante Beeinflussung der RR(Last160)-Parameter in Studienphase 3 (siehe Tabelle 111). Auch bei separatem Testen

der Gly389- gegen die Arg389-homozygoten Probanden ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (mmHg)	Arg389Gly (mmHg)	Gly389Gly (mmHg)	p-Wert (JTT)
10	0	-	-	-	-
	2,5	139	136	133	n. s.
	6	146	145	136	n. s.
	9	146	147	139	n. s.
11	24	155	151	139	n. s.
	33	156	155	142	n. s.
12	48	154	147	139	n. s.

Tabelle 111: Studienphase 3: RR(Last160) in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Die RR(Last160)-Parameter wurden im Rahmen der Studienphase 3 ebenfalls nicht durch den Beta-1-Rezeptor-Diplotypen beeinflusst (siehe Tabelle 112).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (mmHg)	H1H2 (mmHg)	H1H1 (mmHg)	H1H3 (mmHg)	H2H3 (mmHg)	H3H3 (mmHg)	p-Wert (JTT)
10	0	-	-	-	-	-	-	-
	2,5	133	136	138	141	136	135	n. s.
	6	136	146	145	149	145	144	n. s.
	9	139	147	144	148	145	145	n. s.
11	24	139	151	155	156	154	154	n. s.
	33	142	156	156	155	152	151	n. s.
12	48	139	148	153	157	145	147	n. s.

Tabelle 112: Studienphase 3: RR(Last160) in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

In Abbildung 45 sind die RR(Last160)-Werte der verschiedenen Polymorphismen und Diplotypen im Vergleich grafisch dargestellt.

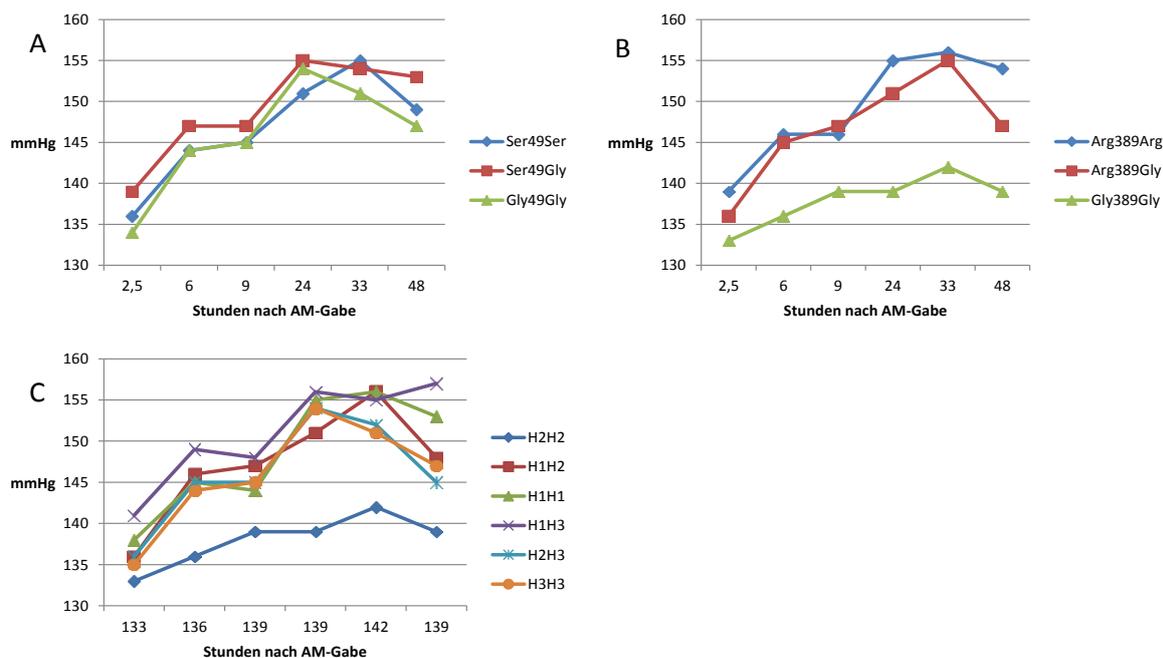


Abbildung 40: Studienphase 3: RR(Last160) in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.6.2 Schellong-Test

3.6.2.1 Mittlere Herzfrequenz im Stehen

Im Rahmen der in Studienphase 3 durchgeführten Schellong-Tests zeigte sich nur zu einem einzigen Zeitpunkt, und zwar neun Stunden nach Carvedilol-Einnahme, ein Hinweis auf eine signifikante Beeinflussung der gemittelten Herzfrequenz im Stehen durch den Ser49Gly-Polymorphismus. Hierbei wiesen die Gly49-homozygoten Probanden die höchsten Frequenzen auf, gefolgt von den heterozygoten und den Ser49-homozygoten Probanden, die die niedrigsten Frequenzen im Stand zeigten (siehe Tabelle 113).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (/min)	Ser49Gly (/min)	Gly49Gly (/min)	p-Wert (JTT)
10	2,5	76	72	77	n. s.
	6	81	85	89	n. s.
	9	82 (76-88)	84 (79-88)	89 (71-107)	0,028

Tabelle 113: Studienphase 3: Herzfrequenz im Stand in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Eine Beeinflussung der mittleren Herzfrequenz im Stand durch den Arg389Gly-Polymorphismus konnte in Studienphase 3 nicht gezeigt werden (siehe Tabelle 114).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (/min)	Arg389Gly (/min)	Gly389Gly (/min)	p-Wert (JTT)
10	2,5	69	84	67	n. s.
	6	82	84	81	n. s.
	9	83	84	74	n. s.

Tabelle 114: Studienphase 3: Herzfrequenz im Stand in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Die Beta-1-Rezeptor-Diplotypen wiesen signifikante Unterschiede bezüglich der mittleren Herzfrequenz im Stand auf. So wurden die niedrigsten Werte bei den Ser49-homozygoten Diplotypen H2H2, H1H2 und H1H1 gemessen. Unterschiede darunter hinsichtlich der Aminosäure an Stelle 389 waren dabei jedoch inkonstant. Ser49-Träger wiesen tendenziell höhere Werte der Herzfrequenz im Stand auf, wobei sich jedoch ebenfalls kein Trend hinsichtlich des 389-Polymorphismus zeigte (siehe Tabelle 115).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (/min)	H1H2 (/min)	H1H1 (/min)	H1H3 (/min)	H2H3 (/min)	H3H3 (/min)	p-Wert (JTT)
10	2,5	67 (63-71)	86 (51-120)	69 (66-72)	68 (64-71)	80 (74-85)	77 (68-86)	0,032
	6	81 (73-89)	82 (78-86)	81 (78-85)	82 (76-87)	91 (84-98)	89 (72-105)	n. s.
	9	74 (66-83)	81 (76-86)	84 (72-96)	80 (75-85)	91 (82-99)	89 (71-107)	0,011

Tabelle 115: Studienphase 3: Herzfrequenz im Stand in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen

In Abbildung 46 sind die jeweiligen Werte der verschiedenen Polymorphismen und Diplotypen grafisch dargestellt.

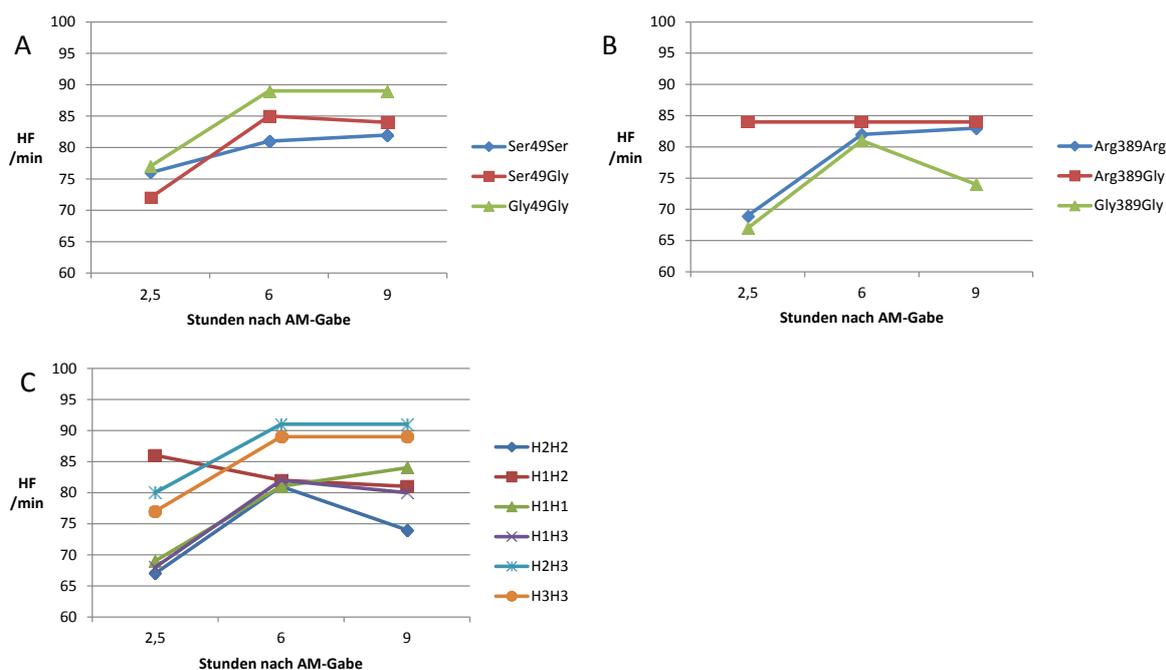


Abbildung 41: Studienphase 3: Mittlere Herzfrequenz im Stand in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.6.2.2 Differenz der mittleren Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag

Im Jonckheere-Terpstra-Trend-Test zeigte sich in Studienphase 3 keine Beeinflussung des Carvedilol-induzierten Abfalls der Herzfrequenz im Liegen. Allerdings fiel auf, dass die Frequenzreduktion der Gly49-homozygoten Probanden deutlich mehr betrug, als die der Träger eines oder zweier Ser49-Allele, die sich wiederum nur marginal voneinander unterschieden (siehe Tabelle 115). Bei Testung der Gly49- gegen die Ser49-homozygoten Probanden mittels Mann-Whitney-U-Test zeigte sich sechs Stunden nach Carvedilol-Einnahme ein signifikanter Unterschied ($p=0,044$). An den weiteren Zeitpunkten zeigten sich jedoch auch hierbei keine weiteren signifikanten Unterschiede.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (-%)	Ser49Gly (-%)	Gly49Gly (-%)	p-Wert (JTT)
10	2,5	18,0	18,9	27,1	n. s.
	6	0,8	0,4	15,2	n. s.
	9	3,9	2,3	10,1	n. s.

Tabelle 116: Studienphase 3: Differenz der Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Bei Betrachtung des Arg389Gly-Polymorphismus konnten keine signifikanten Unterschiede der Carvedilol-induzierten Abfälle der Herzfrequenz im Liegen im Rahmen der Schellong-Tests festgestellt werden (siehe Tabelle 117).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (-%)	Arg389Gly (-%)	Gly389Gly (-%)	p-Wert (JTT)
10	2,5	19,2	18,6	14,2	n. s.
	6	1,8	0,0	3,9	n. s.
	9	4,1	2,0	9,8	n. s.

Tabelle 117: Studienphase 3: Differenz der Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Weiterhin wurden die Carvedilol-induzierten Herzfrequenzabfälle nicht signifikant durch den Beta-1-Rezeptor-Diplotypen beeinflusst (siehe Tabelle 118).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (- %)	H1H2 (- %)	H1H1 (- %)	H1H3 (- %)	H2H3 (- %)	H3H3 (- %)	p-Wert (JTT)
10	2,5	14,2	18,4	18,5	18,8	19,1	27,1	n. s.
	6	3,9	+0,7	1,5	+0,5	2,0	15,2	n. s.
	9	9,8	1,5	4,8	1,6	3,4	10,1	n. s.

Tabelle 118: Studienphase 3: Differenz der Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Polymorphismus

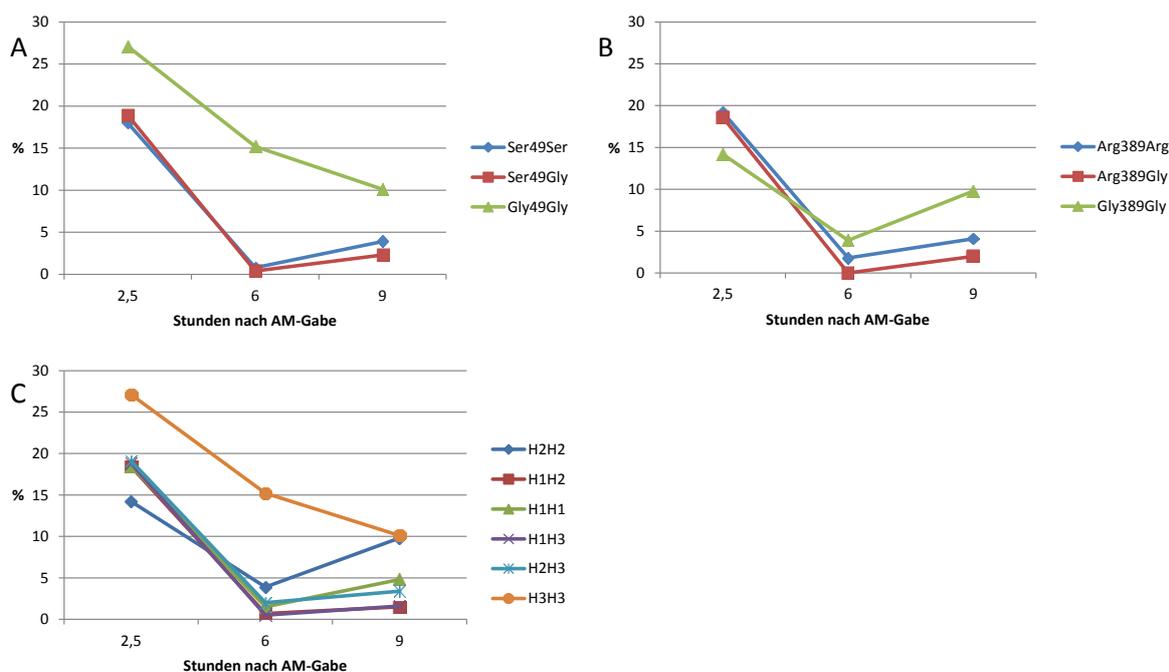


Abbildung 42: Studienphase 3: Reduktion der Herzfrequenz im Liegen zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.6.2.3 Differenz der mittleren Herzfrequenz im Stehen zum Basis-Studientag

Der Carvedilol-induzierte Abfall der mittleren Herzfrequenz im Stand wurde nicht klar signifikant vom Ser49Gly-Polymorphismus beeinflusst. Wie auch schon im Liegen, fiel eine deutlich höhere Reduktion der Frequenz der Gly49-Homozygoten im Vergleich zu Serin-Trägern auf (siehe Tabelle 119). Bei Testung der Ser49- gegen die Gly49-homozygoten Probanden im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich analog zu den Werten im Liegen ein signifikanter Unterschied sechs Stunden nach Carvedilol-Gabe ($p=0,047$). Zu den anderen Zeitpunkten des zehnten Studientages zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Ser49Ser (-%)	Ser49Gly (-%)	Gly49Gly (-%)	p-Wert (JTT)
10	2,5	7,4	16,4	22,7	n. s.
	6	2,0	1,4	11,6	n. s.
	9	1,4	2,9	11,3	n. s.

Tabelle 119: Studienphase 3: Differenz der Herzfrequenz im Stand zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus

Bei Untersuchung der verschiedenen Arg389Gly-Polymorphismen ergaben sich zweieinhalb Stunden und sechs Stunden nach Carvedilol-Einnahme signifikante Unterschiede im Carvedilol-induzierten Herzfrequenzabfall. Dabei fiel auf, dass die Herzfrequenz der Arg389Gly-heterozygoten Probanden im Stand im Vergleich zum Basis-Studientag nach zweieinhalb Stunden eher leicht angestiegen war. Demgegenüber wiesen Arg389-homozygote Probanden einen leicht verstärkten Frequenzabfall im Vergleich zu den Gly389-homozygoten Probanden auf. Sechs Stunden nach Carvedilol-Einnahme zeigte sich dann eine relative Erhöhung der Herzfrequenz im Stand der Gly389-homozygoten Probanden verglichen mit dem Basis-Studientag. Wiederum wiesen die Arg389-homozygoten Probanden den stärksten Abfall auf, die 389-heterozygoten Probanden zeigten demgegenüber nun auch einen kleineren Abfall. Neun Stunden nach Carvedilol-Gabe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mehr (siehe Tabelle 120).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	Arg389Arg (- %)	Arg389Gly (- %)	Gly389Gly (- %)	p-Wert (JTT)
10	2,5	18,8 (21,2-16,4)	+1,9 (33,2-+36,9)	15,8 (21,1-10,5)	0,043
	6	3,8 (7,1-0,6)	0,6 (4,1-+3,0)	+1,6 (4,2-+7,4)	0,036
	9	2,0 (11,3-+7,3)	1,8 (5,8-+2,3)	6,6 (17,1-+3,9)	n. s.

Tabelle 120: Studienphase 3: Differenz der-Herzfrequenz im Stand zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Arg389Gly-Polymorphismus

Hinsichtlich der Beta-1-Rezeptor-Diplotypen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Carvedilol-induzierten Differenz der Herzfrequenz im Stand zum Basis-Studientag (siehe Tabelle 121).

Studientag	Stunden nach AM-Gabe	H2H2 (- %)	H1H2 (- %)	H1H1 (- %)	H1H3 (- %)	H2H3 (- %)	H3H3 (- %)	p-Wert (JTT)
10	2,5	15,8	+7,0	18,5	18,5	12,7	22,7	n. s.
	6	+1,6	0,5	4,1	1,7	0,9	11,6	n. s.
	9	6,6	1,6	0,2	3,4	2,1	11,3	n. s.

Tabelle 121: Studienphase 3: Differenz der Herzfrequenz im Stand zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Polymorphismus

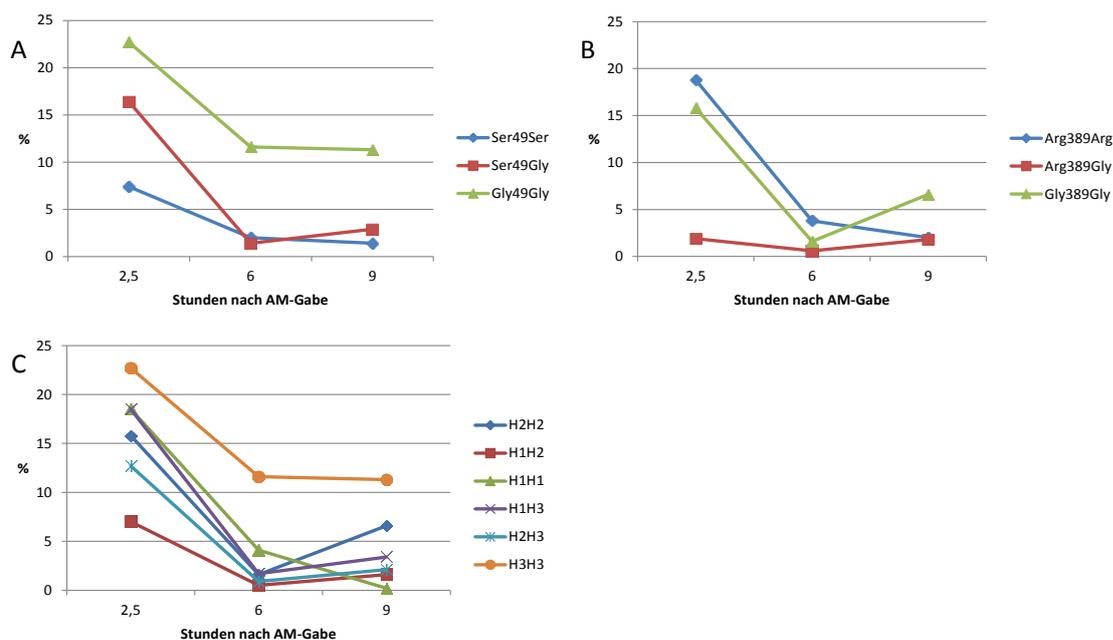


Abbildung 43: Studienphase 3: Reduktion der Herzfrequenz im Stand zum Basis-Studientag in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus (A), Arg389Gly-Polymorphismus (B), Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (C)

3.6.3 Nebenwirkungsprofil

3.6.3.1.1 Detailliertes Nebenwirkungsprofil (täglich einmal erfasst)

Im Fragebogen 1, der am Morgen des elften Studientages ausgefüllt wurde und die am zehnten Studientag unter Carvedilol aufgetretenen Nebenwirkungen abfragte, ergaben sich im Mittel bei einer Skala von 1 (Keine Nebenwirkung) bis 6 (sehr starke Nebenwirkung) keine Intensitäten, die über 1,5 lagen. Dabei ergaben sich im Chi-Quadrat-Test keine Polymorphismen- oder Diplotypen-spezifischen signifikanten Unterschiede (Ergebnisse nicht graphisch dargestellt).

3.6.3.1.2 Typische Nebenwirkungen (häufig erfasst)

Auch im Fragebogen 2 konnten für den Studientag 10 nur mittlere Intensitäten unter 2 (auf einer Skala von 1 bis sechs, entsprechend 1 = keine Nebenwirkung und 6 = sehr starke Nebenwirkung) erhoben werden. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Polymorphismen oder Diplotypen (Ergebnisse nicht dargestellt).

4 Diskussion

4.1 Der Ser49Gly-Polymorphismus

4.1.1 Einfluss auf die Herzfrequenz

4.1.1.1 Herzfrequenz in Ruhe

4.1.1.1.1 Ohne Betablocker

Der Ser49Gly-Polymorphismus des adrenergen Beta-1-Rezeptors beeinflusste in unserer Studie die Ruheherzfrequenz (ohne Betablocker) signifikant. Dabei war die Ser49-Variante mit niedrigeren Ruheherzfrequenzen als die Gly49-Variante assoziiert (siehe Tabelle 14 und Abbildung 7). Der Vergleich mit der Literatur ergab allerdings ein sehr heterogenes Bild, was den Einfluss der Beta-1-Rezeptorvariante an Codon 49 angeht.

Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von Ranade et al. Diese hatten – allerdings bei anderem ethnischen Hintergrund – an einer großen Kohorte ($n > 1000$) von hypertensiven japanischen und chinesischen Patienten sowie teils gesunden Angehörigen gezeigt, dass der Ser49-homozygote Genotyp signifikant höhere Ruheherzfrequenzen als der Gly49-homozygote Genotyp aufwies (Ranade et al. 2002). Gleiche Tendenzen, jedoch ohne Signifikanz, hatten Nieminen et al. an skandinavischen Patienten beobachtet ($n = 890$); rekrutiert wurde ohne nähere Einschränkung bezüglich Vorerkrankungen aus allen Patienten, die über einen bestimmten Zeitraum in der Universitätsklinik Tampere eine Ergometrie absolviert hatten (Nieminen et al. 2006). Beitelshoes et al. konnten entsprechend dieser Tendenzen in einer Studie mit unbehandelten Hypertonie-Patienten ($n = 54$; Kollektiv bestehend aus Kaukasiern, Latein- und Afroamerikanern) signifikant höhere Ruheherzfrequenzen der Ser49-homozygoten Individuen gegenüber Gly49-homozygoten Patienten zeigen (Beitelshoes et al. 2006).

Andere Studien hatten überhaupt keine Ser49Gly-abhängigen Unterschiede der Herzfrequenz beobachten können (Kumar et al. 2008; Liu et al. 2006). Bei Kumar wurden diesbezüglich 41 gesunde, südindische Probanden und bei Liu 223 chinesische Probanden untersucht. In erster Gruppe hatte sich die von uns beobachtete Tendenz mit höheren Frequenzen der Gly49-Homozygoten - allerdings ohne Signifikanz – dargestellt.

Wilk et al. hatten hingegen im Rahmen der HyperGEN-Studie unseren Daten entsprechende Resultate bezüglich der Ruheherzfrequenz beobachtet. Es handelte sich hierbei um ein Kol-

lektiv von teils gesunden, teils hypertensiven Kaukasiern (n = 1685) und Afroamerikanern (n = 1337). Allerdings zeigten sich die signifikanten Werte nur in der Kohorte der hypertensiven Afroamerikaner. Auch hier hatten Gly49-Homozygote höhere Ruheherzfrequenzen als Ser49-Träger aufgewiesen (Wilk et al. 2006).

Auf zellulärer Ebene war gezeigt worden, dass die Gly49-Variante mit einer erhöhten Rezeptor-Internalisierung als Reaktion auf eine dauerhafte sympathikotone Stimulation verbunden ist (Rathz et al. 2002). Bei einem gesunden Probandenkollektiv wie in unserer Studie ist zu erwarten, dass dieses eher keine Rolle in der Frequenzmodulation spielt, da ein pathologisch erhöhter Sympathikotonus nicht vorliegt. Dadurch könnte zu erklären sein, dass bei kardiovaskulär erkrankten Patienten mit der Gly49-Variante eine geringere Herzfrequenz aufgrund einer stärkeren Rezeptorinternalisierung vorliegt als bei Ser49-Trägern, bei gesunden Probanden jedoch nicht. Zum zweiten ist gezeigt worden, dass die Gly49-Variante mit einer höheren basalen und stimulationsinduzierten Aktivität der Adenylylcyclase verbunden ist, woraus eine erhöhte intrazelluläre cAMP-Konzentration resultiert (Levin et al. 2002). Hieraus resultiert eine verstärkte Antwort auf agonistische Stimulation, wodurch unter anderem eine erhöhte Frequenz zu erwarten wäre, wie es an unserem Kollektiv auch beobachtet wurde. Möglicherweise resultiert aus diesen zwei Aspekten, dass die Rezeptorvarianten je nach Vorliegen eines aufgrund von Begleiterkrankungen pathologisch erhöhten Sympathikotonus, gegensätzliche Auswirkungen auf die Ruheherzfrequenz haben.

Für die Bewertung der Unterschiede zu unserer Probandenstudie ist zusätzlich zu bemerken, dass bei verschiedenen ethnischen Hintergründen aufgrund eventueller Kopplung mit anderen Genvarianten oder aufgrund komplexerer Einflüsse weiterer Gene auf anderen Chromosomen der Einfluss der Polymorphismen möglicherweise abweicht.

4.1.1.1.2 Unter Metoprolol

Der frequenzmodulierende Einfluss des Ser49Gly-Polymorphismus hielt in unserer Studie auch nach Metoprolol-Einnahme an (siehe Abbildung 15 und Tabelle 32). Darüber hinaus zeigten sich hinsichtlich der Metoprolol-induzierten Reduktion der Ruheherzfrequenz im direkten Vergleich zur Frequenz ohne Metoprolol-Einfluss quantitative Unterschiede zwischen dem Gly49-homozygoten Genotyp und Trägern eines oder zweier Ser-Allele (siehe Abbildung 23). Unter Metoprolol IR wiesen die Gly49-homozygoten Probanden in den Messungen zweieinhalb, sechs und neun Stunden nach Einnahme eine deutlich stärkere Reduktion der Frequenz im Vergleich zum Vortag als homozygote Ser49-Träger auf. Dieses zeigte sich auch nach retardiertem Metoprolol (siehe Abbildung 35).

Unter Einbeziehung der Literaturlage *in vivo* stehen unsere Ergebnisse wiederum im Gegensatz zu den Ergebnissen von Kumar et al., welche an gesunden, männlichen, indischen Probanden (n = 41) nach Einnahme von Metoprolol keine Polymorphismen-spezifischen Unter-

schiede der Ruheherzfrequenz beobachten konnten (Kumar et al. 2008). Auch Beitelshes et al. (54 Hypertonie-Patienten, Kollektiv bestehend aus Kaukasiern, Latein- und Afroamerikanern) und Liu et al. (hypertensive, chinesische Patienten n=232) konnten im Gegensatz zu unseren Ergebnissen keine Beeinflussung der Ruheherzfrequenz unter Metoprolol-Einfluss durch den Ser49Gly-Polymorphismus zeigen (Beitelshes et al. 2006; Liu et al. 2006). Karlsson et al. (Kollektiv bestehend aus 101 Hypertonie-Patienten) konnten ebenfalls keine diesbezüglichen Unterschiede nachweisen (Karlsson et al. 2004).

Eine andere Studie allerdings hatte an einem Kollektiv von 200 Patienten, bei denen eine kontrastmittelgestützte Computertomographie der Koronargefäße indiziert war, gezeigt, dass der Gly49-Polymorphismus mit einem höheren Bedarf an Metoprolol zur Frequenzsenkung assoziiert war und auch eine Zielfrequenz kleiner 60/min nicht so zuverlässig erreichen konnte (Cotarlan et al. 2013). Dieses entspricht unseren gezeigten Tendenzen.

In der Bewertung dieser Unterschiede gelten natürlich ähnliche Überlegungen wie zu den Unterschieden in den Ruheherzfrequenzen ohne Betablocker. Bei einer aufgrund von Rezeptor-Internalisierung reduzierten Rezeptordichte von kardiovaskulär erkrankten Patienten mit der Gly49-Variante ist zu vermuten, dass ein an diesen Rezeptor bindender Antagonist eine geringere Wirkung auf die Herzfrequenz hat, als dieses bei physiologischer Rezeptordichte eines gesunden Probanden zu erwarten wäre. In vitro war weiterhin gezeigt worden, dass Metoprolol an der Gly49-Variante des Rezeptors die basale Adenylylcyclase-Aktivität und damit die intrazelluläre cAMP-Konzentration in höherem Ausmaß senkte als an der Ser49-Variante (Levin et al. 2002). Daraus folgend wäre eine vermehrte Frequenzsenkung bei Gly49-tragenden Probanden zu erwarten, wie wir in unserer Studie auch beobachten konnten. Vergleichbar mit unseren Ergebnissen ist somit eigentlich nur die von Kumar et al. durchgeführte Studie an gesunden Probanden, deren Kollektiv allerdings nur 41 Probanden mit überdies anderem ethnischen Hintergrund umfasste. Bezüglich des ethnischen Hintergrundes sind nur die Patienten der relativ kleinen Studie von Beitelshes verglichen worden, die aber als Hypertonie-Patienten sicherlich einen erhöhten Sympathikotonus aufgewiesen haben. Aus der zusammenfassenden Bewertung der eigenen Daten und der Literatur ergibt sich jedenfalls kein reproduzierbarer, eindeutiger Einfluss der Ser49Gly auf die Herzfrequenzwirkung von Metoprolol.

4.1.1.1.3 Unter Carvedilol

Unter Einfluss von Carvedilol 25 mg zeigten sich dieselben signifikanten Unterschiede der Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom Ser49Gly-Polymorphismus. Wiederum wiesen die Ser49-Homozygoten die niedrigsten Ruheherzfrequenzen des Probandenkollektivs, gefolgt von den heterozygoten Probanden auf (siehe Abbildung 39 und Tabelle 92). Die höchsten Frequenzen wurden bei den Gly49-homozygoten Probanden gemessen. Bei Betrachtung der

Frequenzdifferenz ohne und unter Carvedilol-Einfluss wurde in analoger Tendenz eine stärkere Reduktion der Ruheherzfrequenz der Gly49-homozygoten Probanden als der Träger eines oder zweier Ser49-Allele beobachtet. Allerdings ergaben sich hierfür nur sechs Stunden nach Einnahme signifikante Werte (siehe Abbildung 47 und Tabelle 116).

Carvedilol wirkt am Beta-1-Rezeptor als sogenannter inverser Agonist, das heißt, es setzt die Aktivität des Rezeptors aktiv herab, wodurch die intrazelluläre cAMP-Konzentration gesenkt wird (Rochais et al. 2007). Nun wäre zu erwarten, dass sich die Wirkung des Gly49-Polymorphismus, welcher ebenfalls einen senkenden Einfluss auf die cAMP-Konzentration im Zytoplasma hat, hinzu addiert und somit einen noch deutlicheren Unterschied zutage bringen würde, als dieses der Fall ist. Überraschenderweise ist dies unseren Ergebnissen nach nicht der Fall.

Die Literatur bezüglich Carvedilol ist im Vergleich zum Metoprolol nicht so umfangreich. Rau et al. hatten im Gegensatz zu unseren Ergebnissen in einer Studie an 528 Herzinsuffizienz-Patienten mit und ohne Vorhofflimmern keine Ser49Gly-spezifischen Unterschiede der Carvedilol-induzierten Frequenzreduktion beobachtet (Rau et al. 2012). Parvez et al. hatten ebenfalls an einem Kollektiv von 543 ethnisch nicht näher eingegrenzten Patienten mit Vorhofflimmern keinen Polymorphismen-abhängigen Unterschied der Frequenzsenkung durch Carvedilol nachweisen können (Parvez et al. 2012).

4.1.1.2 Herzfrequenz unter Belastung

4.1.1.2.1 Ohne Betablocker

Die bei der Ruheherzfrequenz aufgefallenen, Ser49Gly-abhängigen Unterschiede blieben auch unter körperlicher Belastung während der Fahrrad-Ergometrie bestehen (siehe Tabelle 20 und Abbildung 9). Hier erreichten Ser49Ser-Homozygote erst bei deutlich stärkerer Belastung eine willkürlich festgelegte Herzfrequenz (140/min) als Ser49Gly-Heterozygote. Die Gly49Gly-homozygoten Probanden erreichten schon bei der geringsten Belastung einen Puls von 140/min. Hierfür ergaben sich deutliche Signifikanzen, wie aus Tabelle 20 ersichtlich. Somit scheint - zumindest anhand der Daten unserer Studie - die Herzfrequenz unter akuter sympathischer Stimulation mittels Fahrradergometrie signifikant durch den Ser49Gly-Polymorphismus beeinflusst zu werden.

Hinsichtlich der Herzfrequenz unter Belastung hatten Kumar et al. an gesunden, indischen Probanden ebenfalls signifikante Unterschiede sehen können. Wie auch in unserer Studie wiesen dort Gly49-homozygote Individuen deutlich höhere Herzfrequenzen unter Belastung auf (Kumar et al. 2008).

Beitelshees et al. sowie auch Nieminen et al. hatten an kardiovaskulär erkrankten Patienten (s.o.) indessen keine Abhängigkeit der Belastungsherzfrequenz vom Ser49Gly-

Polymorphismus nachweisen können (Beitelshees et al. 2006; Nieminen et al. 2006). Möglicherweise ist diese Divergenz durch zwei Faktoren bedingt: Erstens durch den nicht vergleichbaren Sympathikotonus von Gesunden und kardiovaskulär Erkrankten; zweitens durch die unterschiedlichen Häufigkeiten der verschiedenen Polymorphismen. In unserer Studie waren die Probanden, wie bereits weiter oben beschrieben, nach Genotypen eingeschlossen worden, welches in den anderen Studien nicht der Fall war. Möglicherweise ist die Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen der Studie von Kumar et al. dadurch begründet, dass der seltene Gly49-homozygote Polymorphismus in der südindischen Population vermehrt auftritt (Kumar et al. 2008).

4.1.1.2.2 Unter Metoprolol

Nach Einnahme von nicht retardiertem Metoprolol wurde zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentration (zweieinhalb Stunden nach Einnahme) der Polymorphismen-spezifische Unterschied der Belastungsherzfrequenz aufgehoben und kam erst sechs Stunden nach der Einnahme wieder zum Vorschein; unter Metoprolol retard blieben die Unterschiede bestehen (siehe Tabelle 38 und Abbildung 17).

Dieses steht in Einklang mit den Ergebnissen von Kumar et al. und Beitelshees et al., die ebenfalls keine Polymorphismen-bedingten Unterschiede in der Herzfrequenz unter Einwirkung von Metoprolol zeigen konnten (Kumar et al. 2008; Beitelshees et al. 2006). Es hat danach den Anschein, dass die Gly49-Träger, die ohne Metoprolol deutlich höhere Belastungsherzfrequenzen als die Ser49-Träger aufgewiesen hatten, einer stärkeren frequenzsenkenden Wirkung durch Metoprolol unterliegen.

Dieses konnten wir bei Betrachtung der quantitativen Senkung der Belastungsherzfrequenz (dargestellt durch den Parameter HFLast140, wie weiter oben erläutert) bestätigen. Unter nicht-retardiertem Metoprolol wiesen homozygote Gly49-Individuen zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentration (zweieinhalb Stunden nach Einnahme) die deutlichste Reduktion der Belastungsherzfrequenz auf, Probanden des Ser49Ser-Genotyps hingegen die geringste. Die Werte der heterozygoten Probanden lagen erwartungsgemäß zwischen diesen beiden. An den nachfolgenden Untersuchungszeitpunkten war dieser Unterschied nicht mehr nachzuweisen, ebenso wie unter Einfluss retardierten Metoprolols in der zweiten Studienphase.

Möglicherweise ist der Unterschied in der Frequenzsenkung also durch eine stärkere Empfindlichkeit der Gly49-Variante gegenüber Metoprolol bedingt. Levin et al. hatten in vitro zeigen können, dass die Gly49-Variante auf Zellebene nach Bindung von Metoprolol eine vermehrte Hemmung der Adenylylcyclase nach sich zieht, wodurch die zelluläre cAMP-Konzentration in höherem Maße gesenkt wird, als dieses im Falle der Ser49-Variante der Fall ist (Levin et al. 2002). In vorherigen ähnlichen Studien konnten nach Metoprolol-Gabe

jedoch keine Polymorphismen-spezifischen Unterschiede in der Herzfrequenzreduktion bei Belastung gezeigt werden; wiederum im ersten Fall allerdings an Patientengruppen mit kardiovaskulären Erkrankungen, die aufgrund eines pathologisch verstärkten Sympathikotonus möglicherweise nicht mit unserem Kollektiv vergleichbar sind; im zweiten Fall an einem Kollektiv mit anderem ethnischen Hintergrund (Beitelshees et al. 2006; Kumar et al. 2008). Dass nach Metoprolol-Gabe der Polymorphismen-bedingte Unterschied der Ruheherzfrequenz fortbesteht, der der Belastungsherzfrequenz jedoch nicht, ist überraschend. Möglicherweise spielt die jeweilige sympathische Aktivierung (hier durch die körperliche Anstrengung) eine Rolle für das Ausmaß der Frequenzsenkung der Gly49-Variante auf Metoprolol.

4.1.1.2.3 Unter Carvedilol

Im Gegensatz zum nicht-retardierten Metoprolol wurde die Belastungsherzfrequenz nach Einnahme von Carvedilol zu jedem Untersuchungszeitpunkt signifikant vom Ser49Gly-Polymorphismus beeinflusst (siehe Abbildung 41 und Tabelle 98). Hierbei erreichten Ser49Ser-Homozygote erst bei höheren Wattzahlen eine Herzfrequenz von 140/min als Träger eines oder zweier Gly49-Allele. Hetero- und homozygote Gly49-Träger wiesen hingegen keine wesentlichen Unterschiede auf. Es scheint somit, dass sich unter Carvedilol die Belastungsherzfrequenzen der heterozygoten und homozygoten Gly49-Träger aneinander annähern, sich aber nach wie vor von den Frequenzen der Ser49-homozygoten Probanden unterscheiden. Möglicherweise ist dieses durch verschiedene räumliche Strukturen des Rezeptors bedingt, dieses kann allerdings mit den Mitteln der vorliegenden Studie nicht beantwortet werden und bleibt Spekulation.

Hinsichtlich der Reduktion der Belastungsherzfrequenz (dargestellt durch den Parameter HFLast140, der bereits weiter oben erläutert wurde) ergab sich passend zu diesen Ergebnissen eine signifikant höhere Reduktion der Belastungsherzfrequenz Gly49-homozygoter Probanden im Vergleich zu Trägern eines oder zweier Ser49-Allele (siehe Abbildung 42).

4.1.1.3 Herzfrequenz im Stehen

4.1.1.3.1 Ohne Betablocker

Wie die Ruheherzfrequenz wurde die Herzfrequenz in der Standphase der durchgeführten Schellong-Tests durch den Ser49Gly-Polymorphismus beeinflusst (siehe Tabelle 29 und Abbildung 22). Ser49-homozygote und Ser49-Gly-heterozygote Probanden wiesen hier analog zur Ruheherzfrequenz niedrigere Frequenzen als Gly49-homozygote Probanden auf.

Matsunaga et al hatten – allerdings unter Betrachtung der Herzfrequenzvariabilität – bei jungen, gesunden, japanischen Probanden (n=149) keinen signifikanten Einfluss des Ser49Gly-Polymorphismus zeigen können (Matsunaga et al. 2007). Die Herzfrequenzvariabilität zeigt

jedoch eher eine dynamische Veränderung der Herzfrequenz durch die orthostatische Reaktion an und ist nicht ohne weiteres mit der bloßen Standfrequenz, die hier erhoben wurde, vergleichbar. Es ist zu vermuten, dass der in unserer Studie gezeigte Ser49Gly-abhängige Unterschied der Ruhefrequenz auch im Stehen besteht, jedoch keine zusätzlichen Polymorphismen-bedingten Unterschiede der Herzfrequenz-Änderung durch die orthostatische Reaktion existieren.

4.1.1.3.2 Unter Metoprolol

Analog zur Ruheherzfrequenz zeigten sich unter Metoprolol wiederum in der Tendenz höhere Frequenzen der Gly49-Träger als der Ser49-Träger. Unter Einfluss von nicht-retardiertem Metoprolol kamen die oben genannten Unterschiede nur zum Zeitpunkt der höchsten Serumkonzentration zweieinhalb Stunden nach Einnahme, zur Darstellung (Siehe Abbildung 22 und Tabelle 53). Sechs Stunden nach Einnahme wiesen jedoch Gly49-homozygote Probanden immer noch signifikant höhere Werte als die Träger eines oder zweier Ser-Allele auf. Unter Einfluss von retardiertem Metoprolol zeigten sich diese Unterschiede nicht.

Weiterhin hatte der Ser49Gly-Polymorphismus analog zur Ruheherzfrequenz einen - allerdings inkonstanten- Einfluss auf die Reduktion der Standfrequenz unter Metoprolol (siehe Abbildung 24 und Tabelle 59). Hier fiel eine vermehrte Reduktion bei Gly49Gly-homozygoten Probanden auf. Es ergab sich - allerdings ausschließlich neun Stunden nach Gabe des Betablockers - eine allenfalls schwache Signifikanz. Unter retardiertem Metoprolol ergaben sich gleiche Tendenzen, wenn auch ohne Signifikanz.

Grundsätzlich könnten derartige Effekte auf anhaltenden Wirkungen von Metoprolol beruhen. Möglicherweise handelt es sich dabei aber um Zufallsbefunde, da an den meisten Untersuchungszeitpunkten kein systematischer Trend mit zunehmender Zahl der Serin-Allele zu erkennen ist und der Unterschied nach einzig nach sechs Stunden statistisch für sich allein auch nicht signifikant war. Grundsätzlich ist bei der Vielzahl der Vergleiche zudem natürlich auch hier das Problem des multiplen Testens zu beachten. Vergleichbare Literatur zur orthostatischen Reaktion unter Metoprolol in Bezug auf den hier untersuchten Polymorphismus hatten wir im Rahmen unserer Recherchen nicht gefunden.

4.1.1.3.3 Unter Carvedilol

Nach Carvedilol-Einnahme zeigte sich ebenfalls keine deutlich signifikante Beeinflussung der Herzfrequenz im Stand durch den Ser49Gly-Polymorphismus (siehe Tabelle 113 und Abbildung 46). Allerdings zeigte sich wie nach Einnahme von Metoprolol auch unter Carvedilol-Einfluss in der Tendenz eine vermehrte Reduktion der Herzfrequenz im Stehen der Gly40-homozygoten Probanden. Eine Signifikanz hierfür konnte jedoch ausschließlich sechs Stunden nach Einnahme gezeigt werden (siehe Tabelle 119 und Abbildung 48).

4.1.2 Einfluss auf den Blutdruck

4.1.2.1 Systolischer Blutdruck in Ruhe und unter Belastung

Aus unseren erhobenen Daten geht hervor, dass der Ser49Gly-Polymorphismus keinen Einfluss auf den systolischen Blutdruck hat. Dieses galt für Ruhe- und Belastungsbedingungen (siehe Tabelle 23, Tabelle 26, Abbildung 19 und Abbildung 20) und änderte sich auch nicht unter dem Einfluss von Betablockern (siehe Tabelle 44, Tabelle 47, Tabelle 50, Tabelle 104, Tabelle 107, Tabelle 110, Abbildung 20, Abbildung 21, Abbildung 43, Abbildung 44 und Abbildung 45). Unsere Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen vorheriger Studien überein (Kumar et al. 2008; Johnson J A et al. 2003; Liu et al. 2006; Nieminen et al. 2006).

Auch die quantitative Senkung des Blutdruckes unter Betablocker-Einnahme unterschied sich nicht in unseren erhobenen Daten. Liu et al. konnten demgegenüber an einem Kollektiv, bestehend aus chinesischen Hypertonie-Patienten (n= 223) demonstrieren, dass Ser49-homozygote Individuen einen signifikant höheren Metoprolol-induzierten Abfall des systolischen Blutdruckwertes aufwiesen als Träger eines oder zweier Gly49-Allele (Liu et al. 2006).

4.1.3 Einfluss auf die maximal geleistete Last

4.1.3.1 Ohne Betablocker

Der Ser49Gly-Polymorphismus beeinflusste signifikant die maximale Belastbarkeit der Probanden während der Fahrrad-Ergometrien am Basis-Studientag (siehe Tabelle 17 und Abbildung 8). Hierbei konnten Ser49-homozygote Probanden die meiste Last erbringen, gefolgt von den Ser49Gly-heterozygoten Probanden. Die Gly49-homozygoten Probanden erreichten die geringste maximale Last. Defoor et al. hatten in ihrer Studie an Patienten, die an stabiler koronarer Herzerkrankung litten, die aerobe Kraft mittels Ergometrie untersucht. Dabei wiesen Gly49-Homozygote im Gegensatz zu unserer Studie die höchste aerobe Kraft auf und Ser49-Homozygote die niedrigsten (Defoor et al. 2006). Hierbei ist zu bemerken, dass der Vergleich unserer Ergebnisse mit denen der CAREGENE-Studie dadurch erschwert ist, dass in unserer Studie die Sauerstoffaufnahme und damit die aerobe Kraft nicht bestimmt wurden. Darüber hinaus hängt die maximale Belastbarkeit natürlich stark vom jeweiligen Trainingszustand ab, der in den Studien nicht unabhängig von den hier untersuchten Zielgrößen (Herzfrequenz, Blutdruck, Belastbarkeit) ermittelt wurde.

4.1.3.2 Unter Betablocker-Einfluss

Es zeigte sich keine Beeinflussung der maximal erbrachten Last durch den Ser49Gly-Polymorphismus unter Metoprolol IR, Metoprolol SR oder Carvedilol.

4.2 Der Arg389Gly-Polymorphismus

4.2.1 Einfluss auf die Herzfrequenz

4.2.1.1 Herzfrequenz in Ruhe

4.2.1.1.1 Ohne Betablocker

Ohne Einfluss von Medikamenten wiesen Gly389Gly-homozygote Probanden (n=10) zwar tendenziell niedrigere Ruheherzfrequenzen als Träger eines oder zweier Arg-Allele auf, es ergaben sich hierfür allerdings keine klar signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 15 und Abbildung 7). Andere Autoren hatten vergleichbare Unterschiede sowohl bei kardiovaskulär erkrankten, als auch bei gesunden Probanden gefunden und dabei signifikant höhere Ruheherzfrequenzen bei Arg389-Homozygoten als bei Gly389-Trägern beobachtet (Humma et al. 2001; Defoor et al. 2006; Wilk et al. 2006). Auch Bengtsson et al. hatten an hypertensiven und gesunden Skandinaviern signifikante Unterschiede, die den von uns beobachteten Tendenzen entsprechen, festgestellt (Bengtsson et al. 2001). Andere Studien - teils an gesunden Probanden, teils an kardiovaskulär erkrankten Patienten - hatten jedoch keinen solchen Einfluss des Arg389Gly-Polymorphismus zeigen können (Beitelshees et al. 2006; Kumar et al. 2008; Petersen et al. 2012; Ranade et al. 2002).

Unter Zusammenschau unserer Ergebnisse und der Literaturlage kann ein reproduzierbarer Effekt des Arg389Gly-Polymorphismus auf die Ruheherzfrequenz nicht eindeutig postuliert werden.

4.2.1.1.2 Unter Betablocker-Einfluss

Unter Einfluss von Metoprolol oder Carvedilol konnten keine Arg389Gly-spezifischen Unterschiede der Ruheherzfrequenz beobachtet werden, selbst die geringen, unter Basisbedingungen festgestellten Unterschiede sind dabei verschwunden (siehe Tabelle 33 und Abbildung 7). Dieses stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Beitelshees et al. 2006; Petersen et al. 2012; Kumar et al. 2008).

Das beobachtete Verschwinden der Arg389Gly-abhängigen, tendenziellen Unterschiede der Ruheherzfrequenz nach Metoprolol-Gabe passt zu unserer Beobachtung, dass die quantitative Reduktion der Ruheherzfrequenz durch Metoprolol IR je nach Arg389Gly-Variante signifikant beeinflusst wurde. So wiesen die Arg389-homozygoten Probanden zweieinhalb Stunden nach Metoprolol-Einnahme einen deutlich stärkeren Abfall der Frequenz als die heterozygoten Probanden, und diese wiederum als die Gly389Gly-homozygoten Probanden auf (siehe Tabelle 57 und Abbildung 23). Somit wurde die unter Basis-Bedingungen tendenziell

höhere Ruheherzfrequenz der Arg389-Variante durch eine stärkere Frequenzsenkung mittels Metoprolol an die Frequenzen der anderen Varianten angeglichen. Hinsichtlich Metoprolol SR konnte dieses nicht gezeigt werden (siehe Tabelle 87 und Abbildung 35).

Auch Liu et al. hatten ein höheres Ansprechen der Ruheherzfrequenz auf Metoprolol von Arg389-homozygoten Probanden zeigen können (Liu et al. 2003), ebenso wie Cotarlan et al. an Patienten (Cotarlan et al. 2013). Weiterhin hatten Kurnik et al. gleiche Resultate erlangt, allerdings nach Atenolol-Gabe eines weiteren Beta-1-selektiven Betablockers (Kurnik et al. 2008). Beitelshoes et al. hatten indessen keine Unterschiede der Frequenzreduktion durch Metoprolol je nach Arg389Gly-Genotyp feststellen können (Beitelshoes et al. 2006). Auch in einer MERIT-HF-Substudie (600 kaukasische Herzinsuffizienz-Patienten) zeigte sich kein Unterschied im Metoprolol-induzierten Abfall der Herzfrequenz von Arg389- oder Gly389-Trägern (White et al. 2003).

Auf Zellebene war gezeigt worden, dass nach Bindung von Bucindolol – einem nicht-selektiven Betablocker - an der Arg389-Variante der intrazelluläre cAMP-Spiegel mehr abfiel, als bei der Gly389-Variante (Liggett et al. 2006), sodass unsere Resultate mit diesem Modell erklärbar wären. Betrachtet man allerdings unsere Ergebnisse vor dem Hintergrund der bestehenden Literaturlage, so besteht ein eher heterogenes Bild, welches nicht eindeutig für eine Beeinflussung der Herzfrequenz-Antwort auf Metoprolol spricht.

Eine Beeinflussung der Ruhfrequenz-Reduktion nach Einnahme von Carvedilol durch den Arg389Gly-Polymorphismus konnte in unserer Studie nicht beobachtet werden (siehe Abbildung 47 und Tabelle 117). Dieses stimmt mit den Ergebnissen vom Rau et al. überein. Bei Patienten mit Vorhofflimmern hatten diese allerdings ein geringeres Ansprechen der Arg389-homozygoten Variante auf Carvedilol zeigen können (Rau et al. 2012). Unser Ergebnis ist überraschend, denn auf Rezeptorebene war gezeigt worden, dass Carvedilol an der Arg389-Variante des Rezeptors als potenter inverser Agonist fungiert, an der Gly389-Variante jedoch nicht (Rochais et al. 2007).

4.2.1.2 Herzfrequenz unter Belastung

4.2.1.2.1 Ohne Betablocker

Ähnlich schwach ausgeprägt wie bei der Ruheherzfrequenz zeigte sich dieselbe Tendenz bei Betrachtung der Belastungsherzfrequenz, ohne jedoch klar signifikante Unterschiede zu erreichen (dargestellt durch den Parameter Last140; siehe Tabelle 21 und Abbildung 9). Tendenziell erreichten Gly389-homozygote Probanden erst bei höherer Last eine Herzfrequenz von 140/min als homozygote Arg389-Probanden (nur zu einem Zeitpunkt schwach signifikant). Diese Tendenz konnte in anderen vergleichbaren Studien nicht bestätigt werden (Beitelshoes et al. 2006; Kumar et al. 2008; Petersen et al. 2012; Büscher et al. 2001; Xie et

al. 2001), sodass man nicht von einem Einfluss des Arg389Gly-Polymorphismus auf die Belastungsherzfrequenz ausgehen kann.

4.2.1.2.2 Unter Metoprolol

Nach Metoprolol-Einnahme zeigten sich keine Arg389Gly-spezifischen Unterschiede der Herzfrequenzen unter Belastung (siehe Tabelle 39 und Abbildung 17), wie auch in vorherigen Studien bereits gezeigt worden war (Beitelshees et al. 2006).

Die quantitative Reduktion der Belastungsfrequenz durch Metoprolol IR im Vergleich zum Vortag ohne Metoprolol (dargestellt durch den Parameter HFLast140) schien allerdings durch den Arg389Gly-Polymorphismus signifikant beeinflusst zu werden (siehe Tabelle 42 und Abbildung 18), und zwar analog der Ruheherzfrequenz, wie bereits weiter oben dargestellt wurde. Dieses Ergebnis wurde zweieinhalb Stunden nach Medikamenten-Einnahme zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentration am deutlichsten. Wiederum wiesen die Arg389Arg-homozygoten Probanden zweieinhalb Stunden nach Metoprolol-Einnahme den höchsten und die Gly389Gly-homozygoten Probanden den geringsten Frequenzabfall auf. Nach Metoprolol SR zeigten sich diese Unterschiede allerdings nicht.

Bei Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literaturlage zeigte sich, dass bei Bruck et al. ebenfalls die Arg389-Variante (in einem kleinen Kollektiv von 18 gesunden Probanden) nach –allerdings Dobutamin-induzierter - Stimulation des Sympathikotonus mit einer verstärkten Frequenzsenkung auf Betablocker-Gabe – hier Bisoprolol - reagierte (Bruck et al. 2005). Auch Liu et al. hatten an einer kleinen Gruppe von 16 gesunden, chinesischen Probanden beobachtet, dass der Arg389-homozygote Genotyp auf Metoprolol mit einer stärkeren Reduktion der Herzfrequenz reagierte als der Gly389-homozygote, dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant (Liu et al. 2003). Möglicherweise besteht also durchaus ein Zusammenhang des Arg389Gly-Polymorphismus mit der Frequenzantwort auf Metoprolol, der in den kleineren Kollektiven der anderen Studien zwar nicht signifikant war, aber sich in unserem, größerem und nach Genotypen vor-selektionierten Probanden-Kollektiv signifikant darstellte.

4.2.1.2.3 Unter Carvedilol

Unter Carvedilol zeigten sich hinsichtlich der Belastungsherzfrequenz nur schwach und inkonstant signifikante Unterschiede zwischen den Arg389-homozygoten und Gly389-homozygoten Probanden. Dabei stellte sich die Belastungsherzfrequenz der Arg389Arg-Gruppe höher als die der Gly389Gly-Gruppe dar (siehe Tabelle 99 und Abbildung 41).

Die Reduktion der Belastungsherzfrequenz nach Carvedilol-Einnahme im Vergleich zum Basis-Studientag wurde ebenso wie bei der Ruheherzfrequenz nicht durch den Arg389Gly-Polymorphismus beeinflusst (siehe Tabelle 102 und Abbildung 42). Metra et al. hatten in Ih-

rer Studie an Herzinsuffizienz-Patienten ebenfalls keine Arg389Gly-induzierten Unterschiede in der Reduktion der Belastungsherzfrequenz beobachtet (Metra et al. 2010).

4.2.1.3 Herzfrequenz im Stehen

Es konnte weder ohne Betablocker-Einfluss noch nach Einnahme von Metoprolol oder Carvedilol ein signifikanter Einfluss des Arg389Gly-Polymorphismus auf die Herzfrequenz im Stand, die während der Schellong-Tests erhoben wurde, beobachtet werden (siehe Tabelle 30, Tabelle 54, Tabelle 60, Tabelle 114, Tabelle 120, Abbildung 12, Abbildung 22, Abbildung 24, Abbildung 46 und Abbildung 48). Auch bei Matsunaga et al. hatten sich diesbezüglich keine Arg389Gly-spezifischen Unterschiede gezeigt (Matsunaga et al. 2007).

Die quantitative Reduktion der Herzfrequenz im Stehen durch Metoprolol IR im Vergleich zum Basis-Studientag wurde allerdings analog zur Ruheherzfrequenz zweieinhalb Stunden nach Einnahme signifikant vom Arg389Gly-Polymorphismus beeinflusst. Hierbei senkte Metoprolol die Frequenzen der Arg389-homozygoten Probanden deutlich stärker als die der heterozygoten Probanden; die Frequenzen der Gly389-homozygoten wurden passend dazu am geringsten durch Metoprolol gesenkt (siehe Tabelle 60 und Abbildung 24).

Hinsichtlich der Reduktion der Herzfrequenz im Stand durch Carvedilol zeigte sich im Gegensatz zur Ruheherzfrequenz sowohl zweieinhalb als auch sechs Stunden nach Einnahme eine signifikant vermehrte Frequenzreduktion der Arg389-homozygoten Probanden gegenüber den Trägern einer oder zweier Gly389-Allele (siehe Tabelle 120 und Abbildung 48). Wie schon weiter oben im Abschnitt über die Ruheherzfrequenz ausgeführt, hatten Rochais et al. zeigen können, dass auf Rezeptor- und Zellebene Carvedilol ein potenter inverser Agonist an der Arg389-Variante des Rezeptors ist. Das heißt, dass nach Bindung die intrazelluläre cAMP-Konzentration deutlich abfällt (Rochais et al. 2007), sodass eine verstärkte Frequenzsenkung durch Carvedilol an der Arg389-Variante erklärt wäre. Da dieses bei uns jedoch nur im Stehen und nicht in Ruhe oder bei Belastung beobachtet wurde, könnte es sich auch um zufällsmäßige Signifikanzen, auch hinsichtlich des weiter oben ausgeführten Problems des multiplen Testens, handeln könnte.

4.2.2 Einfluss auf den Blutdruck

Hinsichtlich des Arg389Gly-Polymorphismus konnte weder ein signifikanter Einfluss auf den systolischen Ruheblutdruck, noch auf den systolischen Blutdruck unter Belastung gezeigt werden. Dieses galt für die Untersuchungen ohne und unter Betablocker-Einfluss. Auch der Betablocker-induzierte Abfall des systolischen Belastungsblutdruckes hing weder unter Metoprolol noch unter Carvedilol signifikant vom Arg389Gly-Polymorphismus ab (siehe Tabelle 24, Tabelle 27, Tabelle 45, Tabelle 48, Tabelle 51, Tabelle 75, Tabelle 78, Tabelle 81, Tabelle 105, Tabelle 108, Tabelle 111, Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 19, Abbildung 20,

Abbildung 21, Abbildung 31, Abbildung 32, Abbildung 33, Abbildung 43, Abbildung 44 und Abbildung 45). Dieses stimmt mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien überein (Kumar et al. 2008). Liu et al. hatten ebenfalls keinen Unterschied der systolischen Ruheblutdruckwerte zeigen können, aber im Gegensatz zu unserer Studie eine signifikant vermehrte Blutdruckreduktion der Arg389-Homozygoten unter Metoprolol beschrieben (Liu et al. 2006). LaRosee et al. hatten nach Dobutamin-Gabe eine vermehrte Steigerung des systolischen Blutdrucks von Arg389-homozygoten Probanden beschrieben (LaRosee et al. 2004). Indessen hatten die Gly389-homozygoten Probanden bei Nieminen et al. signifikant höhere systolische Blutdruckwerte in Ruhe aufgewiesen als Arg389-Träger, es zeigte sich jedoch kein Einfluss auf die Reduktion nach Metoprolol-Gabe (Nieminen et al. 2006). Sofowora et al. hatten schließlich unter Atenolol eine signifikant vermehrte Reduktion des systolischen Blutdruckes der Arg389-Träger beobachtet, dieses galt jedoch nicht für die Blutdruckwerte unter Belastung (Sofowora et al. 2003).

Angesichts dieser divergenten Resultate verschiedener Studien mit großen Studienkollektiven kann man derzeit keinen sicheren Einfluss des Arg389Gly-Polymorphismus annehmen.

4.2.3 Einfluss auf die maximale Last

Der Arg389Gly-Polymorphismus beeinflusste die maximal von den Probanden geleistete Last weder ohne Medikamenteneinfluss noch nach Einnahme von Metoprolol oder Carvedilol signifikant (siehe Tabelle 18, Tabelle 36, Tabelle 66, Tabelle 96, Abbildung 8, Abbildung 16, Abbildung 28 und Abbildung 40). In der CAREGENE-Studie von Defoor et al. waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Arg389Gly-Polymorphismus und der bei ihnen bestimmten, maximalen aeroben Kraft zutage gekommen (Defoor et al. 2006).

4.3 Der Beta-1-Rezeptor-Diplotyp

4.3.1 Einfluss auf die Herzfrequenz

4.3.1.1 Herzfrequenz in Ruhe

4.3.1.1.1 Ohne Betablocker

Die Kombination aus zwei Allelen und den zwei Polymorphismen Arg389Gly und Ser49Gly ergibt die sechs verschiedenen Diplotypen. Die Ruheherzfrequenz zeigte über die bereits weiter oben ausgeführte Beeinflussung durch den Ser49Gly-Polymorphismus hinaus eine signifikante Beeinflussung der Herzfrequenz je nach Beta-1-Rezeptor-Diplotyp (siehe Tabelle 16 und Abbildung 7). Hierbei wiesen die Ser49- und Gly389-homozygoten Probanden eine niedrigere Herzfrequenz als Ser49-homozygote Träger eines oder zweier Arg389-Allele auf. Die mit Abstand niedrigsten Ruheherzfrequenzen wies der Diplotyp Gly389Ser49/Gly389Ser49 auf. Dieses waren bei Einzelbetrachtung beider Polymorphismen ebenfalls die mit den niedrigsten Frequenzen assoziierten Allele gewesen. Die mit Abstand höchsten Ruheherzfrequenzen wies dementsprechend der Diplotyp Arg389Gly49/Arg389Gly49 auf. Somit scheinen sich die signifikanten, frequenzmodulierenden Einflüsse des Ser49Gly-Polymorphismus mit dem tendenziellen, jedoch in unserer Studie nicht signifikanten Einfluss des Arg389Gly-Polymorphismus zu addieren. Insgesamt zeigte sich somit eine Zunahme der Ruheherzfrequenz mit steigender Anzahl der Arg389- und der Gly49-Allele der Probanden.

Liu et al. hatten keine Diplotypen-spezifischen Unterschiede der Herzfrequenzen in Ruhe feststellen können, hatten allerdings in ihrem Kollektiv die doppelt-homozygoten Diplotypen Arg389Gly49/Arg389Gly49 und Gly389Ser49/Gly389Ser49, deren Ruhfrequenzen sich am meisten unterschieden, nicht enthalten (Liu et al. 2006). Möglicherweise ist das der Grund, warum sich im Rahmen unserer Studie die Herzfrequenz signifikant nach Diplotypen unterschied, bei Liu et al. jedoch nicht.

4.3.1.1.2 Unter Betablocker-Einfluss

Unter Einfluss von Metoprolol und Carvedilol ergaben sich in unserer Arbeit keine Diplotyp-abhängigen, über den Ser49Gly-Polymorphismen hinausgehenden Unterschiede der Ruheherzfrequenz (siehe Tabelle 34, Tabelle 64, Tabelle 94, Abbildung 15, Abbildung 27 und Abbildung 39).

Es konnte allerdings eine über den Ser49Gly hinausgehende Beeinflussung der quantitativen Reduktion der Ruheherzfrequenz unter Metoprolol IR beobachtet werden, nicht jedoch unter Metoprolol SR. Es zeigte sich zweieinhalb Stunden nach Einnahme bei den Ser49Gly389-

homozygoten Probanden die geringsten Reduktionen sowie bei den Gly49Arg389-homozygoten Probanden die höchsten Reduktionen. Unter den restlichen Probanden gab es diesbezüglich keine weitere deutliche Abstufung (siehe Tabelle 58, Tabelle 88, Abbildung 23 und Abbildung 35). Möglicherweise bildete sich hier jedoch nur der oben beschriebene Einfluss des Arg389Gly-Polymorphismus ab.

Bei Liu et al. hatten sich hinsichtlich der Herzfrequenz unter Metoprolol ebenfalls keine signifikanten Unterschiede dargestellt (Liu et al. 2006). Hierbei wurden allerdings nur die absoluten Frequenzen verglichen, nicht aber die Senkung der Herzfrequenz im Vergleich zur nativen Herzfrequenz. Auch Sasaguri et al. hatten in einer doppelblinden Studie an 307 gesunden, japanischen Probanden keine Diplotyp-spezifischen Unterschiede nach Atenolol-Gabe zeigen können (Sasaguri et al. 2011).

Unter Carvedilol unterschied sich die quantitative Reduktion der Ruheherzfrequenz nicht in Abhängigkeit vom Beta-1-Rezeptor-Diplotypen (siehe Tabelle 118 und Abbildung 47).

4.3.1.2 Herzfrequenz unter Belastung

4.3.1.2.1 Ohne Betablocker

Der Beta-1-Rezeptor-Diplotyp zeigte analog zur Ruheherzfrequenz eine deutlich signifikante Beeinflussung der Herzfrequenz unter Belastung. Auch hier stieg die Herzfrequenz mit zunehmender Anzahl an Gly49- und Arg389-Allelen. Somit erreichte der Diplotyp Gly49Arg389/Gly49Arg389 die Herzfrequenz 140/min an den niedrigsten Belastungsstufen, der Ser49Gly389/Ser49Gly-Diplotyp erst bei den höchsten Belastungsstufen, sodass sich allem Anschein nach auch hier die Wirkungen beider Polymorphismen addieren.

Kumar et al. hatten im Gegensatz dazu in ihrer Studie an 201 indischen, gesunden Probanden keine Unterschiede der Belastungsherzfrequenz zeigen können (Kumar et al. 2008). Wagoner et al. hatten in einer Studie an 263 an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten keine Haplotyp-abhängigen Unterschiede der Belastungsherzfrequenz beobachtet (Wagoner et al. 2002). Möglicherweise sind auch hier bei verschiedenen ethnischen Hintergründen im ersten Fall und kardiovaskulär erkrankten Patienten im zweiten Fall die Studienergebnisse nicht uneingeschränkt vergleichbar. Eine abschließende Aussage bezüglich der Beeinflussung der Belastungsherzfrequenz durch die Diplotypen ist trotz unserer deutlich signifikanten Ergebnisse in Zusammenschau mit der Literaturlage nicht möglich.

4.3.1.2.2 Unter Metoprolol

Es zeigte sich keine Beeinflussung der Belastungsherzfrequenz nach Metoprolol-Gabe durch den Beta-1-Diplotypen (siehe Tabelle 40, Tabelle 70, Abbildung 17 und Abbildung 29). Kumar et al. hatten in ihrer Studie mit indischen Probanden ebenfalls keine Diplotyp-

abhängigen signifikanten Unterschiede der Belastungsherzfrequenz unter Metoprolol feststellen können (Kumar et al. 2008).

Es konnte allerdings bei Vergleich der Frequenzen vor und nach Metoprolol-Gabe eine über den Ser49Gly hinausgehende und deutlich signifikante Beeinflussung der quantitativen Reduktion der Belastungsherzfrequenz unter Metoprolol IR beobachtet werden, nicht jedoch unter Metoprolol SR (siehe Tabelle 43, Tabelle 73, Abbildung 18 und Abbildung 30). Es zeigte sich wiederum eine zunehmende Frequenzreduktion mit ansteigender Anzahl der Arg389- und Gly49-Allele zum Zeitpunkt der höchsten Serumkonzentration von Metoprolol. Somit scheinen sich die vorbestehenden Unterschiede der Belastungsherzfrequenz vor Medikamentengabe nach Metoprolol-Einnahme aufgrund unterschiedlich ausgeprägter Frequenzreduktion an den jeweiligen Diplotypen anzugleichen.

4.3.1.2.3 Unter Carvedilol

Die Belastungsherzfrequenz nach Carvedilol-Gabe wurde analog zu den Ergebnissen ohne Betablocker durch die verschiedenen Beta-1-Diplotypen signifikant beeinflusst (siehe Tabelle 100 und Abbildung 41). Wiederum nahm diese mit steigender Anzahl der Arg389- und Gly49-Allele der Probanden zu. Eine Beeinflussung der Reduktion der Belastungsherzfrequenz durch den Beta-1-Diplotypen konnte hingegen im Unterschied zu Metoprolol nicht beobachtet werden (siehe Tabelle 103 und Abbildung 42). Somit scheint Carvedilol keine unterschiedliche frequenzsenkende Wirkung an den verschiedenen Diplotypen innezuhaben. Vergleichbare Arbeiten zu Carvedilol und seinen Wirkungen an den Diplo- oder Haplotypen des Beta-1-Rezeptors haben wir bei unseren Recherchen nicht gefunden.

4.3.1.3 Herzfrequenz im Stehen

4.3.1.3.1 Ohne Betablocker

Der Beta-1-Rezeptor-Diplotyp zeigte, wie auch hinsichtlich der Ruhe- und Standherzfrequenz, eine Beeinflussung der Belastungsherzfrequenz in Gestalt einer Frequenzzunahme mit zunehmender Anzahl der Gly49- und Arg389-Allele. So wiesen beispielsweise die Ser49-Gly389-homozygoten Probanden eine niedrigere Herzfrequenz auf als Ser49-homozygote Träger eines oder zweier Arg389-Allele (siehe Tabelle 31 und Abbildung 12). Vergleichbare Studien zum Thema Herzfrequenz im Stehen in Abhängigkeit von den verschiedenen Haplo- oder Diplotypen wurden im Rahmen unserer Recherchen nicht gefunden.

4.3.1.3.2 Unter Betablockern

Die Herzfrequenz im Stand wurde unter Metoprolol- und Carvedilol nicht eindeutig beeinflusst. Allenfalls zweieinhalb Stunden nach Carvedilol-Gabe gab es eine leichtgradige Signifikanz, allerdings zeigte sich keine deutliche Tendenz zur vermehrten Frequenzabnahme mit

Zunahme der Allele Gly49 und Arg389 (siehe Tabelle 55, Tabelle 85, Tabelle 115, Abbildung 22, Abbildung 34 und Abbildung 46).

Unter Betrachtung der Frequenzreduktion im Stehen im Vergleich zum Basis-Studientag konnte eine Beeinflussung unter Metoprolol und Carvedilol durch den Beta-1-Rezeptor-Diplotypen nicht gezeigt werden.

4.3.2 Einfluss auf den Blutdruck

Der Beta-1-Diplotyp beeinflusste weder den systolischen Blutdruck in Ruhe (siehe Tabelle 25 und Abbildung 10), noch unter Belastungsbedingungen (siehe Tabelle 28 und Abbildung 11), und zwar weder ohne Betablocker, noch unter Metoprolol (siehe Tabelle 46, Tabelle 49, Abbildung 19 und Abbildung 20) oder Carvedilol (siehe Tabelle 106, Tabelle 109, Abbildung 43 und Abbildung 43). Auch die durch Metoprolol oder Carvedilol induzierte Senkung des systolischen Blutdruckes unter Belastungsbedingungen wurde nicht durch den Beta-1-Diplotypen beeinflusst (siehe Tabelle 52, Tabelle 82, Tabelle 112, Abbildung 21, Abbildung 33 und Abbildung 45).

Sasaguri et al. hatten an gesunden, jungen Probanden ebenfalls keine Diplotypenspezifischen Unterschiede bezüglich der Veränderung der systolischen Blutdruckwerte nach Atenolol-Gabe feststellen können (Sasaguri et al. 2011). Im Gegensatz dazu hatten Liu et al. in Abhängigkeit von den verschiedenen Beta-1-Rezeptor-Diplotypen signifikante Unterschiede der Blutdruckreduktion nach Metoprolol-Gabe gesehen. Die größten Reduktionen wiesen demnach die Probanden mit dem Diplotypen Ser49Arg389/Ser49Arg389 auf, gefolgt vom Diplotypen Ser49Arg389/Gly49Arg389. Noch weniger Reduktion zeigte der Diplotyp Ser49Gly389/Gly49Arg389. Die geringste Reduktion wurde bei den Probanden mit dem Diplotypen Ser49Gly389/Ser49Gly389 beobachtet (Liu et al. 2006).

Auch hier ist es natürlich wieder möglich, dass die Unterschiede zwischen unseren Ergebnissen und der bestehenden Literaturlage aufgrund verschiedener ethnischer Hintergründe bestehen. Ein Einfluss der Diplotypen auf den Blutdruck ist aber derzeit unserer Ansicht nach auch im Hinblick auf unsere Ergebnisse nicht ersichtlich.

4.3.3 Einfluss auf die maximal erbrachte Last

Hinsichtlich der in den Ergometrien erbrachten, maximalen Last zeigte sich keine über den Ser49Gly-Polymorphismus hinausgehende Beeinflussung. Dieses galt für die Studienphase ohne Medikamentengabe ebenso, wie für die Phasen unter Metoprolol und Carvedilol (siehe Tabelle 19 und Abbildung 8, Tabelle 37 und Abbildung 16, Tabelle 67 und Abbildung 28 sowie Tabelle 97 und Abbildung 40).

Bei Defoor et al. zeigten sich indessen signifikante Unterschiede bei Betrachtung der maximalen aeroben Kraft bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung. Hierbei wies der Diplotyp Gly49Arg389/Gly49Arg389 die signifikant höhere aerobe Kraft, verglichen mit den Diplotypen Ser49Gly389/Ser49Gly und Ser49Arg389/Ser49Arg389 auf. Die höchste aerobe Kraft wiesen die Diplotypen Ser49Gly389/Gly49Gly389 und Gly49Arg389/Gly49Arg389 auf (Defoor et al. 2006). Hier ist einschränkend zu bemerken, dass die aerobe Kraft nur eingeschränkt mit der in unserer Studie erhobenen maximal geleisteten Last zu vergleichen ist.

4.4 Stärken und Schwächen und weitere Perspektiven der Untersuchung

Die im Vergleich mit der Literatur teilweise inkonsistenten Daten lassen sich zu großen Teilen durch die unterschiedliche ethnische Herkunft und die unterschiedliche Vorgeschichte hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen im Gegensatz zu unserem gesunden Probandenkollektiv erklären. Insofern sind hier die Stärken und Schwächen der vorliegenden Studie zu nennen.

Zu den Stärken unserer Studie gehört, dass es sich um ein nach Genotypen vorselektiertes Probandenkollektiv handelte, sodass auch relativ seltene Genotypen mit einer gewissen Anzahl vorlagen. Somit wurde die statistische Power erhöht. Weiterhin wurden sehr detaillierte Messungen mit vielen Wiederholungsmessungen durchgeführt.

Unter den Schwächen ist sicherlich zu nennen, dass Endpunkte wie Herzfrequenz oder der systolische Blutdruck vor allem unter körperlicher Belastung von vielen, teils schwer zu beeinflussenden Faktoren abhängen, unter anderem von Trainingszustand, individueller Motivation und Mitarbeit, mit Sicherheit auch von vielen anderen Genen. Die Probanden sind bezüglich der Faktoren Trainingszustand und Kopplungen mit anderen Genen nicht systematisch adjustiert worden. Das war bei der vorliegenden Fallzahl auch gar nicht möglich. Möglicherweise hätte man für derart multifaktoriell bedingte Parameter auch noch viel mehr Probanden benötigt.

Bezüglich Messungen der Belastbarkeit wären zum Beispiel auch Messungen des Serum-Laktats während der Belastung interessant gewesen, um den Übergang zu einer anaeroben Stoffwechsellage als objektivierbares Korrelat der maximalen Belastung zu erfassen. Auch eine doppelblinde Durchführung wäre für einige der Parameter sicher von Vorteil gewesen.

Als weitere Perspektive bleibt festzuhalten, dass sich offensichtlich auch in dieser Studie wie schon in vielen anderen Studien eine gewisse Bedeutung der Beta-1-Rezeptorvarianten gezeigt hat. Die Herzfrequenz ist ein Parameter, der nicht zuletzt prädiktiv für die Lebenserwartung und für den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen sein kann, insofern könnte es langfristig auch von praktischem medizinischen Interesse sein, ob Beta-1-Rezeptorvarianten einen frequenzkontrollierenden Einfluss haben, und mehr noch, wie sich dieses auf eine Therapie mittels Betablockern auswirkt.

5 Zusammenfassung

5.1 Der Ser49Gly-Polymorphismus

Der Ser49Gly-Polymorphismus hatte in unserer Studie einen reproduzierbaren, signifikanten Einfluss auf die Herzfrequenz sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter körperlicher Belastung. Darüber hinaus konnten wir anhand unserer Ergebnisse zeigen, dass die Gly49-Variante auf Metoprolol mit einer stärkeren Frequenzreduktion als die Ser49-Variante reagiert, und zwar ebenfalls hinsichtlich der Ruhe- und Belastungsfrequenz. Für Carvedilol bestanden ähnliche Tendenzen, klare Signifikanzen zeigten sich jedoch nur im Fall der Belastungsfrequenz, nicht aber der Ruheherzfrequenz.

Weiterhin beeinflusste der Ser49Gly-Polymorphismus die maximal geleistete Last während der Ergometrien. Hierbei bewältigten Ser49-homozygote Probanden höhere Lasten als Träger der Gly49-Variante; hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass die maximale Leistung auch von der psychischen Leistungsbereitschaft und vom Trainingszustand abhängt; beides ließ sich in dieser Studie nicht perfekt kontrollieren.

Ein konsistenter Einfluss des Ser49Gly-Polymorphismus auf den systolischen Blutdruck in Ruhe und unter Belastung sowie auf die Metoprolol- oder Carvedilol-induzierte Reduktion der systolischen Blutdruckwerte konnte im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt werden.

5.2 Der Arg389Gly-Polymorphismus

Im Gegensatz zum Ser49Gly-Polymorphismus konnten wir anhand unserer erhobenen Daten keinen signifikanten Einfluss des Arg389Gly-Polymorphismus auf die Herzfrequenz zeigen. Allerdings konnten wir beobachten, dass der Metoprolol-induzierte Herzfrequenzabfall signifikant durch die Arg389-Variante verstärkt wurde. Dieses galt sowohl für die Ruhe- als auch für die Belastungsherzfrequenz. Unter Carvedilol bestand ein solcher Unterschied nur im Hinblick auf die Herzfrequenz im Stehen. Dieser zeigte sich zudem nur schwach signifikant.

Es wurde keine Beeinflussung der systolischen Blutdruckwerte in Ruhe und unter Belastung sowie der Reduktion der Blutdruckwerte nach Betablocker-Einnahme beobachtet. Auch die maximal geleistete Last in den Ergometrien erwies sich als nicht beeinflusst durch den Arg389Gly-Polymorphismus.

5.3 Der Beta-1-Rezeptor-Diplotyp

Wir konnten zeigen, dass der Beta-1-Rezeptor-Diplotyp mit zunehmender Anzahl an Gly49- und Arg389-Allelen die Herzfrequenz sowohl in Ruhe als auch unter körperlicher Belastung erhöhte. Weiterhin nahm der Metoprolol-induzierte Frequenzabfall mit zunehmender Anzahl dieser Allele zu. Für Carvedilol galt dieses nicht. Es hat somit den Anschein, dass sich die frequenzmodulierenden Wirkungen des Ser49Gly-Polymorphismus und des Arg389Gly-Polymorphismus addieren. Signifikante Auswirkungen auf die systolischen Blutdruckwerte oder die maximal erreichte Last konnten im Gegensatz dazu nicht beobachtet werden.

Häufige Genvarianten im Beta-1-Rezeptor hatten einen Einfluss auf die Herzfrequenz und auf die frequenzmodulierende Wirkung von Metoprolol, nicht jedoch Carvedilol, bei gesunden, kaukasischen Probanden. Trotz dieser Ergebnisse zeigte sich im Zusammenhang mit der bestehenden Literatur kein einheitliches Bild, so dass gegenwärtig Beta-1-Rezeptorvarianten weiterhin keine Bedeutung für Therapieentscheidungen haben können.

Literaturverzeichnis

- Anderson G P (2006): Current Issues with Beta2-Adrenoceptor Agonists: Pharmacology and Molecular and Cellular Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2-3, 119-130
- Bähr M, Frotscher M: *Duus' Neurologisch-Topische Diagnostik*. Thieme, Stuttgart 2003
- Bardou M, Rouget C, Breuiller-Fouché M, Loustalot C, Naline E, Sagot P, Frydman R, Morcillo E J, Advenier C, Leroy M J, et al. (2007): Is the Beta3-Adrenoceptor (Adrb3) a Potential Target for Uterorelaxant Drugs? *BMC Pregnancy Childbirth* 7, S14
- Beitelshees A L, Zineh I, Yarandi H N, Pauly D F, Johnson J A (2006): Influence of Phenotype and Pharmacokinetics on Beta-Blocker Drug Target Pharmacogenetics. *Pharmacogenomics J* 6, 174-178
- Bengtsson K, Melander O, Orho-Melander M, Lindblad U, Ranstam J, Råstam L, Groop L (2001): Polymorphism in the Beta(1)-Adrenergic Receptor Gene and Hypertension. *Circulation* 2, 187-190
- Biolo A, Clausell N, Santos K G, Salvaro R, Ashton-Prolla P, Borges A, Rohde L E (2008): Impact of Beta1-Adrenergic Receptor Polymorphisms on Susceptibility to Heart Failure, Arrhythmogenesis, Prognosis, and Response to Beta-Blocker Therapy. *Am J Cardiol* 6, 726-732
- Black J, Duncan W, Shanks R (1965): Comparison of Some Properties of Pronethalol and Propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 25, 577-591
- Börjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, Andersson B (2000): A Novel Polymorphism in the Gene Coding for the Beta(1)-Adrenergic Receptor Associated with Survival in Patients with Heart Failure. *Eur Heart J* 22, 1853-1858
- Bristow M (1998): Carvedilol Treatment of Chronic Heart Failure: A New Era. *Heart* 2, 31-34
- Brodde O E, Bruck H, Leineweber K (2006): Cardiac Adrenoceptors: Physiological and Pathophysiological Relevance. *J Pharmacol Sci* 100, 323-337
- Brodde O E, Bruck H, Leineweber K (2007): Beta-Adrenoceptor Blocker Treatment and the Cardiac Beta-Adrenoceptor-G-Protein(S)-Adenylyl Cyclase System in Chronic Heart Failure. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 374, 361-372
- Brodde O E (2008a): Beta-1 and Beta-2 Adrenoceptor Polymorphisms: Functional Importance, Impact on Cardiovascular Diseases and Drug Responses. *Pharmacol Ther* 117, 1-29
- Brodde O E (2008b): Beta1- and Beta2-Adrenoceptor Polymorphisms and Cardiovascular Diseases. *Fundam Clin Pharmacol* 2, 107-125
- Bruck H, Leineweber K, Temme T, Weber M, Heusch G, Philipp T, Brodde O E (2005): The Arg389gly Beta1-Adrenoceptor Polymorphism and Catecholamine Effects on Plasma-Renin Activity. *J Am Coll Cardiol* 46, 2111-2115

- Brunner P, Dassinger M, Kober D M, Kopp K, Kuhlmann A, Löwe M, Pflieger A, Salm S, Selz C, Sy K: Rote Liste. Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main 2012
- Büscher R, Belger H, Eilmes K J, Tellkamp R, Radke J, Dhein S, Hoyer P F, Michel M C, Insel P A, Brodde O E (2001): In-Vivo Studies Do Not Support a Major Functional Role for the Gly389arg Beta 1-Adrenoceptor Polymorphism in Humans. *Pharmacogenetics* 11, 199-205
- Bylund D B (1992): Subtypes of Alpha 1- and Alpha 2-Adrenergic Receptors. *FASEB J* 6, 832-839
- Canová N K, Lincová D, Kmonícková E, Kameníková L, Farghali H (2006): Nitric Oxide Production from Rat Adipocytes Is Modulated by Beta3-Adrenergic Receptor Agonists and Is Involved in a Cyclic Amp-Dependent Lipolysis in Adipocytes. *Nitric Oxide* 14, 200-201
- Carreira R S, Monteiro P, Alves L M G, Providência L A (2006): Carvedilol: Just Another Beta-Blocker or a Powerful Cardioprotector? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 6, 257-266
- Cotarlan V, Brofferio A, Gerhard G S, Chu X, Shirani J (2013): Impact of B(1)- and B(2)-Adrenergic Receptor Gene Single Nucleotide Polymorphisms on Heart Rate Response to Metoprolol Prior to Coronary Computed Tomographic Angiography. *Am J Cardiol* 111, 661-666
- Cotecchia S, Stanasila L, Diviani D (2012): Protein-Protein Interactions at the Adrenergic Receptors. *Curr Drug Targets* 13, 15-27
- Defoor J, Martens K, Zielinska D, Matthijs G, Nerum H V, Schepers D, Fagard R, Vanhees L (2006): The Caregene Study: Polymorphisms of the Beta1-Adrenoceptor Gene and Aerobic Power in Coronary Artery Disease. *Eur Heart J* 27, 808-816
- Docherty J R (1998): Subtypes of Functional Alpha1- and Alpha2-Adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 361, 1-15
- Ertl G: Grundlagen Der Herz-Kreislauf-Regulation; in: Innere Medizin; Berdel WE, Böhm M, Classen Met al; 1; Urban & Fischer, München Jena, 2004, 207-210.
- Evans B A, Sato M, Sarwar M, Hutchinson D S, Summers R J (2010): Ligand-Directed Signalling at Beta-Adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 159, 1022-1038
- Gauthier C, Sèze-Goismier C, Rozec B (2007): Beta 3-Adrenoceptors in the Cardiovascular System. *Clin Hemorheol Microcirc* 37, 193-204
- Gentili F, Pignini M, Piergentili A, Giannella M (2007): Agonists and Antagonists Targeting the Different Alpha2-Adrenoceptor Subtypes. *Curr Top Med Chem* 7, 163-186
- Golenhofen K: Physiologie Heute. Urban und Fischer, München, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm 2004

- Groote P d, Helbecque N, Lamblin N, Hermant X, Fadden E M, Foucher-Hossein C, Amouyel P, Dallongeville J, Bauters C (2005): Association between Beta-1 and Beta-2 Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms and the Response to Beta-Blockade in Patients with Stable Congestive Heart Failure. *Pharmacogenet Genomics* 15, 137-142
- Guimaraes S, Moura D (2001): Vascular Adrenoceptors: An Update. *Pharmacol Rev* 53, 319-356
- Hamm H E (1998): The Many Faces of G Protein Signaling. *J Biol Chem* 273, 669–672
- Hassan M, York K M, Li L, Li Q, Gong Y, Langae T Y, Fillingim R B, Johnson J A, Sheps D S (2008): Association of Beta1-Adrenergic Receptor Genetic Polymorphism with Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia in Patients with Coronary Artery Disease. *Arch Intern Med* 168, 763-770
- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, Allaf D E, Vítovec J, Aldershvile J, et al. (2000): Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-Being in Patients with Heart Failure: The Metoprolol Cr/Xl Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (Merit-Hf). Merit-Hf Study Group. *JAMA* 283, 1295-1302
- Hoehle M R, Otterud B, Hsieh W T, Martinez M M, Stauffer D, Holik J, Berrettini W H, Byerley W F, Gershon E S, Lalouel J M (1995): Genetic Mapping of Adrenergic Receptor Genes in Humans. *J Mol Med* 73, 299-306
- Hu H, Jui H Y, Hu F C, Chen Y H, Lai L P, Lee C M (2007): Predictors of Therapeutic Response to Beta-Blockers in Patients with Heart Failure in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 106, 641-648
- Humma L M, Puckett B J, Richardson H E, Terra S G, Andrisin T E, Lejeune B L, Wallace M R, Lewis J F, McNamara D M, Picoult-Newberg L, et al. (2001): Effects of Beta1-Adrenoceptor Genetic Polymorphisms on Resting Hemodynamics in Patients Undergoing Diagnostic Testing for Ischemia. *Am J Cardiol* 88, 1034-1037
- Iwai C, Akita H, Shiga N, Takai E, Miyamoto Y, Shimizu M, Kawai H, Takarada A, Kajiya T, Yokoyama M (2002): Suppressive Effect of the Gly389 Allele of the Beta1-Adrenergic Receptor Gene on the Occurrence of Ventricular Tachycardia in Dilated Cardiomyopathy. *Circ J* 66, 723-728
- Jessup M, Abraham W T, Casey D E, Feldman A M, Francis G S, Ganiats T G, Konstam M A, Mancini D M, Rahko P S, Silver M A, et al. (2009): 2009 Focused Update: Accf/Aha Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119, 1977-2016
- Johnson J A, Zineh I, Puckett B J, McGorray S P, Yarandi H N, Pauly D F (2003): Beta 1-Adrenergic Receptor Polymorphisms and Antihypertensive Response to Metoprolol. *Clin Pharmacol Ther* 74, 44-52
- Johnson M (1998): The Beta-Adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 158, 146-153

Joseph S S, Lynham J A, Grace A A, Colledge W H, Kaumann A J (2004): Markedly Reduced Effects of (-)-Isoprenaline but Not of (-)-Cgp12177 and Unchanged Affinity of Beta-Blockers at Gly389-Beta1-Adrenoceptors Compared to Arg389-Beta1-Adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 142, 51-56

Karlsson J, Lind L, Hallberg P, Michaëlsson K, Kurland L, Kahan T, Malmqvist K, Ohman K P, Nyström F, Melhus H (2004): Beta1-Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms and Response to Beta1-Adrenergic Receptor Blockade in Patients with Essential Hypertension. *Clin Cardiol* 27, 347-350

Kindermann M, Maack C, Schaller S, Finkler N, Schmidt K I, Laer S, Wuttke H, Schafers H J, Bohm M (2004): Carvedilol but Not Metoprolol Reduces Beta-Adrenergic Responsiveness after Complete Elimination from Plasma in Vivo. *Circulation* 109, 3182-3190

Kirstein S L, Insel P A (2004): Autonomic Nervous System Pharmacogenomics: A Progress Report. *Pharmacol Rev* 56, 31-52

Kornischka J, Cordes J, Agelink M W (2007): 40 Years Beta-Adrenoceptor Blockers in Psychiatry. *Fortschr Neurol Psychiatr* 75, 199-210

Kumar K N M, Ramu P, Rajan S, Shewade D G, Balachander J, Adithan C (2008): Genetic Polymorphisms of Beta1 Adrenergic Receptor and Their Influence on the Cardiovascular Responses to Metoprolol in a South Indian Population. *J Cardiovasc Pharmacol* 5, 459-466

Kurnik D, Li C, Sofowora G G, Friedman E A, Muszkat M, Xie H G, Harris P A, Williams S M, Nair U B, Wood A J, et al. (2008): Beta-1-Adrenoceptor Genetic Variants and Ethnicity Independently Affect Response to Beta-Blockade. *Pharmacogenet Genomics* 18, 895-902

LaRosee K, Huntgeburth M, Rosenkranz S, Bohm M, Schnabel P (2004): The Arg389gly Beta1-Adrenoceptor Gene Polymorphism Determines Contractile Response to Catecholamines. *Pharmacogenetics* 14, 711-716

Leineweber K, Bogedain P, Wolf C, Wagner S, Weber M, Jakob H G, Heusch G, Philipp T, Brodde O E (2007): In Patients Chronically Treated with Metoprolol, the Demand of Inotropic Catecholamine Support after Coronary Artery Bypass Grafting Is Determined by the Arg389gly-Beta 1-Adrenoceptor Polymorphism. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 375, 303-309

Levin M C, Marullo S, Muntaner O, Andersson B, Magnusson Y (2002): The Myocardium-Protective Gly-49 Variant of the Beta 1-Adrenergic Receptor Exhibits Constitutive Activity and Increased Desensitization and Down-Regulation. *J Biol Chem*. 277, 30429- 30435

Liggett S B (2000): Pharmacogenetics of Beta-1- and Beta-2-Adrenergic Receptors. *Pharmacology* 61, 167-173

Liggett S B, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, Weber S A, Greene S M, Hodne D, Nelson B, Morrison J, Domanski M J, Wagoner L E, et al. (2006): A Polymorphism within a Conserved Beta(1)-Adrenergic Receptor Motif Alters Cardiac Function and Beta-Blocker Response in Human Heart Failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 11288-11293

Liu J, Liu Z Q, Tan Z R, Chen X P, Wang L S, Zhou G, Zhou H H (2003): Gly389arg Polymorphism of Beta1-Adrenergic Receptor Is Associated with the Cardiovascular Response to Metoprolol. *Clin Pharmacol Ther* 74, 299-302

Liu J, Liu Z Q, Yu B N, Xu F H, Mo W, Zhou G, Liu Y Z, Li Q, Zhou H H (2006): Beta1-Adrenergic Receptor Polymorphisms Influence the Response to Metoprolol Monotherapy in Patients with Essential Hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 80, 23-32

Lobmeyer M T, Gong Y, Terra S G, Beitelshes A L, Langae T Y, Pauly D F, Schofield R S, Hamilton K K, Patterson J H, Adams K F J, et al. (2007): Synergistic Polymorphisms of Beta1 and Alpha2c-Adrenergic Receptors and the Influence on Left Ventricular Ejection Fraction Response to Beta-Blocker Therapy in Heart Failure. *Pharmacogenet Genomics* 17, 277-282

Magnusson Y, Levin M C, Eggertsen R, Nyström E, Mobini R, Schaufelberger M, Andersson B (2005): Ser49gly of Beta1-Adrenergic Receptor Is Associated with Effective Beta-Blocker Dose in Dilated Cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther* 78, 221-231

Mason D A, Moore J D, Green S A, Liggett S B (1999): A Gain-of-Function Polymorphism in a G-Protein Coupling Domain of the Human Beta1-Adrenergic Receptor. *J Biol Chem* 274, 12670-12674

Matsunaga T, Yasuda K, Adachi T, Gu N, Yamamura T, Moritani T, Tsujimoto G, Tsuda K (2007): Association of Beta-Adrenoceptor Polymorphisms with Cardiac Autonomic Modulation in Japanese Males. *Am Heart J* 154, 759-766

McCaffery J M, Pogue-Geile M F, Ferrell R E, Petro N, Manuck S B (2002): Variability within Alpha- and Beta-Adrenoreceptor Genes as a Predictor of Cardiovascular Function at Rest and in Response to Mental Challenge. *J Hypertens* 20, 1105-1114

McNamara D M, MacGowan G A, London B (2002): Clinical Importance of Beta-Adrenoceptor Polymorphisms in Cardiovascular Disease. *Am J Pharmacogenomics* 2, 73-78

Metra M, Cas L D, Lenarda A d, Poole-Wilson P (2004): Beta-Blockers in Heart Failure: Are Pharmacological Differences Clinically Important? *Heart Fail Rev* 9, 123-130

Metra M, Covolo L, Pezzali N, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, Romeo A, Gelatti U, Giubbini R, et al. (2010): Role of Beta-Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms in the Long-Term Effects of Beta-Blockade with Carvedilol in Patients with Chronic Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 24, 49-60

Nieminen T, Lehtimäki T, Laiho J, Rontu R, Niemelä K, Kööbi T, Lehtinen R, Viik J, Turjanmaa V, Kähönen M (2006): Effects of Polymorphisms in Beta1-Adrenoceptor and Alpha-Subunit of G Protein on Heart Rate and Blood Pressure During Exercise Test. The Finnish Cardiovascular Study. *J Appl Physiol* 100, 507-511

Nishida M (2011): Roles of Heterotrimeric Gtp-Binding Proteins in the Progression of Heart Failure. *J Pharmacol Sci* 117, 1 – 5

- Nonen S, Yamamoto I, Liu J, Maeda M, Motomura T, Igarashi T, Fujio Y, Azuma J (2008): Adrenergic Beta1 Receptor Polymorphism (Ser49gly) Is Associated with Obesity in Type II Diabetic Patients. *Biol Pharm Bull* 31, 295-298
- Packer M, Fowler M B, Roecker E B, Coats A J, Katus H A, Krum H, Mohacsi P, Rouleau J L, Tendera M, Staiger C, et al. (2002): Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients with Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (Copernicus) Study. *Circulation* 106, 2194-2199
- Parvez B, Chopra N, Rowan S, Vaglio J C, Muhammad R, Roden D M, Darbar D (2012): A Common B1-Adrenergic Receptor Polymorphism Predicts Favorable Response to Rate-Control Therapy in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 59, 49-56
- Petersen M, Andersen J T, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Hjelvang B R, Henriksen T, Frandsen E, Forman J L, Torp-Pedersen C, Køber L, et al. (2012): Effect of the Arg389gly B(1) -Adrenoceptor Polymorphism on Plasma Renin Activity and Heart Rate, and the Genotype-Dependent Response to Metoprolol Treatment. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 39, 779-785
- Poole-Wilson P A, Swedberg K, Cleland J G, Lenarda A D, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme W J, et al. (2003): Comparison of Carvedilol and Metoprolol on Clinical Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (Comet): Randomised Controlled Trial. *Lancet* 362, 7-13
- Porzig H, Häusler: Pharmaka Mit Wirkung Auf Das Vegetative Nervensystem; in: *Pharmakologie Und Toxikologie*; Estler C-J; 11; Schattauer, Stuttgart New York, 2000, 46-120.
- Pott C, Steinritz D, Napp A, Bloch W, Schwinger R H, Brixius K (2006): On the Function of Beta3-Adrenoceptors in the Human Heart: Signal Transduction, Inotropic Effect and Therapeutic Prospects. *Wien Med Wochenschr* 156, 451-458
- Ranade K, Jorgenson E, Sheu W H, Pei D, Hsiung C A, Chiang F T, Chen Y D, Pratt R, Olshen R A, Curb D, et al. (2002): A Polymorphism in the Beta1 Adrenergic Receptor Is Associated with Resting Heart Rate. *Am J Hum Genet* 70, 935-942
- Rathz D A, Brown K M, Kramer L A, Liggett S B (2002): Amino Acid 49 Polymorphisms of the Human Beta1-Adrenergic Receptor Affect Agonist-Promoted Trafficking. *J Cardiovasc Pharmacol* 39, 155-160
- Rathz D A, Gregory K N, Fang Y, Brown K M, Liggett S B (2003): Hierarchy of Polymorphic Variation and Desensitization Permutations Relative to Beta 1- and Beta 2-Adrenergic Receptor Signaling. *J Biol Chem* 278, 10784-10789
- Rau T, Dungen H D, Edelmann F, Waagstein F, Lainščak M, Dimković S, Apostolović S, Nešković A N, Haverkamp W, Gelbrich G, et al. (2012): Impact of the B1-Adrenoceptor Arg389gly Polymorphism on Heart-Rate Responses to Bisoprolol and Carvedilol in Heart-Failure Patients. *Clin Pharmacol Ther* 92, 21-28

- Rochais F, Vilaradaga J P, Nikolaev V O, Bünemann M, Lohse M J, Engelhardt S (2007): Real-Time Optical Recording of Beta1-Adrenergic Receptor Activation Reveals Supersensitivity of the Arg389 Variant to Carvedilol. *J Clin Invest* 117, 229-235
- Sandilands A J, O'Shaughnessy K M, Brown M J (2003): Greater Inotropic and Cyclic Amp Responses Evoked by Noradrenaline through Arg389 Beta 1-Adrenoceptors Versus Gly389 Beta 1-Adrenoceptors in Isolated Human Atrial Myocardium. *Br J Pharmacol* 138, 386-392
- Sandilands A J, Yeo G, Brown M J, O'Shaughnessy K M (2004): Functional Responses of Human Beta1 Adrenoceptors with Defined Haplotypes for the Common 389r>G and 49s>G Polymorphisms. *Pharmacogenetics* 14, 343-349
- Sandilands A J, O'Shaughnessy K M (2005): The Functional Significance of Genetic Variation within the Beta-Adrenoceptor. *Br J Clin Pharmacol* 60, 235-243
- Sasaguri T, Shiraishi F, Yoshihara T, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S (2011): B(1)-Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms and the Acute Response to Atenolol in Healthy Young Japanese Subjects. *J Pharmacol Sci* 115, 490-499
- Schmidt R F, Thews G: *Physiologie Des Menschen*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2000
- Schunkert H: Herzinsuffizienz; in: *Innere Medizin*; Berdel WE, Böhm M, Classen Met al; 1; Urban & Fischer, München Jena, 2004, 210-221.
- Schwabe U, Paffrath D: *Arzneiverordnungsreport 2005*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2006
- Sehnert A J, Daniels S E, Elashoff M, Wingrove J A, Burrow C R, Horne B, Muhlestein J B, Donahue M, Liggett S B, Anderson J L, et al. (2008): Lack of Association between Adrenergic Receptor Genotypes and Survival in Heart Failure Patients Treated with Carvedilol or Metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 52, 644-651
- Shin J, Johnson J A (2007): Pharmacogenetics of Beta-Blockers. *Pharmacotherapy* 27, 874-887
- Shioji K, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Morisaki H, Mino Y, Tagoi N, Yasui N, Iwai N (2004): Association between Hypertension and the Alpha-Adducin, Beta1-Adrenoreceptor, and G-Protein Beta3 Subunit Genes in the Japanese Population; the Suita Study. *Hypertens Res* 27, 31-37
- Snapir A, Koskenvuo J, Toikka J, Orho-Melandar M, Hinkka S, Saraste M, Hartiala J, Scheinin M (2003): Effects of Common Polymorphisms in the Alpha1a-, Alpha2b-, Beta1- and Beta2-Adrenoreceptors on Haemodynamic Responses to Adrenaline. *Clin. Sci* 104, 509-520
- Sofowora G G, Dishy V, Muszkat M, Xie H G, Kim R B, Harris P A, Prasad H C, Byrne D W, Nair U B, Wood A J, et al. (2003): A Common Beta1-Adrenergic Receptor Polymorphism (Arg389gly) Affects Blood Pressure Response to Beta-Blockade. *Clin Pharmacol Ther* 73, 366-371

- Stafylas P C, Sarafidis P A (2008): Carvedilol in Hypertension Treatment. *Vasc Health Risk Manag* 4, 23-30
- Stapleton M P (1997): Sir James Black and Propranolol. The Role of the Basic Sciences in the History of Cardiovascular Pharmacology. *Tex Heart Inst J* 24, 336-342
- Stephens M, Donnelly P (2003): A Comparison of Bayesian Methods for Haplotype Reconstruction from Population Genotype Data. *Am J Hum Genet* 73, 1162-1169
- Strosberg A D (1993): Structure, Function, and Regulation of Adrenergic Receptors. *Protein Sci* 2, 1198-1209
- Terra S G, Hamilton K K, Pauly D F, Lee C R, Patterson J H, Adams K F, Schofield R S, Belgado B S, Hill J A, Aranda J M, et al. (2005): Beta1-Adrenergic Receptor Polymorphisms and Left Ventricular Remodeling Changes in Response to Beta-Blocker Therapy. *Pharmacogenet Genomics* 15, 227-234
- Wagoner L E, Craft L L, Zengel P, McGuire N, Rathz D A, Dorn G W n, Liggett S B (2002): Polymorphisms of the Beta1-Adrenergic Receptor Predict Exercise Capacity in Heart Failure. *Am Heart J* 144, 840-846
- Wallukat G (2002): The Beta-Adrenergic Receptors. *Herz* 27, 683-690
- White H L, Boer R A d, Maqbool A, Greenwood D, Veldhuisen D J v, Cuthbert R, Ball S G, Hall A S, Balmforth A J, Group M-H S (2003): An Evaluation of the Beta-1 Adrenergic Receptor Arg389gly Polymorphism in Individuals with Heart Failure: A Merit-Hf Sub-Study. *Eur J Heart Fail* 5, 463-468
- Wilk J B, Myers R H, Pankow J S, Hunt S C, Leppert M F, Freedman B I, Province M A, Ellison R C (2006): Adrenergic Receptor Polymorphisms Associated with Resting Heart Rate: The Hypergen Study. *Ann Hum Genet* 70, 566-573
- Xie H G, Dishy V, Sofowora G, Kim R B, Landau R, Smiley R M, Zhou H H, Wood A J, Harris P, Stein C M (2001): Arg389gly Beta 1-Adrenoceptor Polymorphism Varies in Frequency among Different Ethnic Groups but Does Not Alter Response in Vivo. *Pharmacogenetics* 11, 191-197
- Yang-Feng T L, Xue F Y, Zhong W W, Cotecchia S, Frielle T, Caron M G, Lefkowitz R J, Francke U (1990): Chromosomal Organization of Adrenergic Receptor Genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 1516-1520
- Zelaszczyk D, Kieć-Kononowicz K (2007): Biocatalytic Approaches to Optically Active Beta-Blockers. *Curr Med Chem* 14, 53-65

CURRICULUM VITAE

Mein Name ist Julia-Patricia Kaup. Ich wurde am 14.03.1982 in der Hansestadt Bremen geboren. Mein derzeitiger Wohnsitz ist in der Ottweilerstraße 25 in 40476 Düsseldorf, ich bin verheiratet und habe keine Kinder.

Zu Beginn meiner schulischen Ausbildung besuchte ich von 1988 bis 1992 die Grundschule an der Mahndorfer Heerstrasse in Bremen, bevor ich nach der zweijährigen Orientierungsstufe am Schulzentrum an der Drebbberstrasse in Bremen (1992 bis 1994) von 1994 bis 2001 das Alte Gymnasium Bremen besuchte. 2001 legte ich dort das Abitur mit der Gesamtnote 1,8 ab.

Am 01.10.2001 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Die ärztliche Vorprüfung absolvierte ich am 09.09.2003 mit der Gesamtnote 1,66, das zweite Staatsexamen nach neuer Approbationsordnung 30.05.2008 mit der Gesamtnote 1,5. Zuvor hatte ich im Praktischen Jahr das Terial im Fach Innere Medizin am Pius-Hospital in Oldenburg, mein Wahlterial Neurologie am Evangelischen Krankenhaus Oldenburg und das Chirurgie-Terial in der Abteilung für Unfallchirurgie der Universitätsklinik Göttingen abgeleistet. Meine vorliegende Promotion begann ich 2005 in der Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie bei Prof. Dr. Jürgen Brockmöller.

Nach Erhalt meiner ärztlichen Approbation am 30.07.2008 begann ich am 01.10.2008 meine fachärztliche Weiterbildung zur Neurologin in der Klinik für Neurologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. An dieser Klinik bin ich bis heute als Assistenzärztin angestellt.

Düsseldorf, den 03.12.2013