

Aus dem Institut für Pharmakologie der Universität Tübingen

Abteilung Klinische Pharmakologie

Abteilungsleiter: Professor Dr. C. H. Gleiter

**Untersuchungen zur Assoziation von β_1 -Adrenozeptor-
Polymorphismen mit postoperativem Vorhofflimmern
bei Patienten nach aortokoronarer Bypass-Operation
und/oder Herzklappenersatz**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Eberhard Karls Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Svitlana Igel, geb. Giriak

2005

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. H. Gleiter

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck

1. Inhalt

1	Inhalt	3
2	Verzeichnis der Abkürzungen	5
3	Einleitung	7
3.1	Vorhofflimmern	7
3.2	Vorhofflimmern als postoperative Komplikation bei Eingriffen am offenen Herzen	10
3.3	Adrenozeptoren und ihre Polymorphismen	13
3.3.1	β -adrenerge Rezeptoren	14
3.3.2	β_1 -Adrenozeptoren	15
3.3.3	Polymorphismen des β_1 -Adrenozeptors und deren funktionelle Konsequenzen	19
3.3.3.1	In-vitro Untersuchungen	20
3.3.3.2	Ex-vivo Untersuchungen	22
3.4	Fragestellungen der vorliegenden Arbeit und ihre Relevanz	23
4	Studiendesign, Material und Methoden	25
4.1	Studiendesign	25
4.1.1	Patientenkollektiv	25
4.1.2	Studienablauf	26
4.1.3	Untersuchungen und Dokumentation	27
4.2	Material	28
4.2.1	Blutproben	28
4.2.2	Chemikalien (Puffer, Lösungen, Enzyme, Kits, etc.)	29
4.2.3	Geräte	29
4.3	Methoden	30
4.3.1	DNA-Isolierung	30
4.3.2	PCR	30
4.3.3	Gelelektrophorese zur Analyse von PCR-Fragmenten	32
4.3.4	Genotypisierung für β_1 -Polymorphismen Ser ⁴⁹ Gly und Arg ³⁹⁸ Gly	33
4.3.5	Auswertung und Statistik	35
5	Ergebnisse	37

5.1	Klinische Studie	37
5.1.1	Patientenkollektiv	37
5.1.2	Klinische und demographische Patientendaten	39
5.1.2.1	Eingeschlossene Patienten (Gesamtpopulation)	39
5.1.2.2	Subgruppen	41
5.1.2.2.1	ACB-Subgruppe	42
5.1.2.2.2	AKE-Subgruppe	44
5.1.2.2.3	Kombinations-Subgruppe	46
5.2	Ergebnisse der Genotypisierung für Ser ⁴⁹ Gly und Arg ³⁹⁸ Gly	48
5.2.1	Ergebnisse für die Gesamtpopulation	48
5.2.2	Ergebnisse der Subgruppenanalyse	55
5.2.2.1	ACB-Subgruppe	55
5.2.2.2	AKE-Subgruppe	59
5.2.2.3	Kombinations-Subgruppe	63
5.2.2.4	Einfluß einer β -Blocker-Therapie	67
5.2.2.4.1	Patienten mit kontinuierlicher β -Blocker-Therapie	67
5.2.2.4.2	Patienten ohne β -Blocker-Therapie	71
5.2.2.4.3	Patienten mit ACB-Operation und kontinuierlicher β -Blocker Therapie	75
6	Diskussion und Schlußfolgerung	80
7	Zusammenfassung	90
8	Literatur	93
9	Anhang	101
10	Danksagung	109
11	Lebenslauf	110

2. Verzeichnis der Abkürzungen

ACB	aortokoronare Bypass-Operation
AFib	Vorhofflimmern (atrial fibrillation)
AKE	Herzklappeneingriff
AR	Adrenozeptor (adrenerger Rezeptor)
Arg	Arginin
β -AR	Beta adrenerger Rezeptor
β -ARK	β -Adrenozeptorkinase
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cDNA	komplementäre Desoxyribonukleinsäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
Gly	Glycin
G-Protein	Guanin-Nucleotide bindendes Kopplungsprotein
GRK	G-Protein-Rezeptorkinase
Gs-Protein	stimulierendes G-Protein
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LV-Funktion	Linksventrikuläre-Funktion
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
mut	mutiert

2. Verzeichnis der Abkürzungen

OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PKA	Proteinkinase
SNP	Single nucleotide polymorphism
SVT	Supraventrikuläre Tachyarrhythmien

3. Einleitung

3.1 Vorhofflimmern

Von den supraventrikulären Rhythmusstörungen gilt Vorhofflimmern (AFib) als die häufigste symptomatische und behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörung.

Als **Vorhofflimmern** (AFib) bezeichnet man eine schnelle unregelmäßige Aktion des Vorhofs, der sich mit einer Frequenz von über 300 Bewegungen pro Minute (unvollständig) zusammenzieht und wieder ausdehnt.

Es werden primäre - idiopathische – Formen des Vorhofflimmerns ohne kardiale Begleiterkrankung („lone atrial fibrillation“) von sekundären Formen als Folge kardialer und extrakardialer Erkrankungen unterschieden.

Nach dem zeitlichen Verlauf (ohne Berücksichtigung von Ätiologie oder Arrhythmie-Charakteristik) unterscheidet man folgende Arten von Vorhofflimmern [Gallagher & Camm 1997].

- Paroxysmales oder intermittierendes Vorhofflimmern: anfallsweise auftretend, konvertiert spontan in Sinusrhythmus;
- Persistierendes Vorhofflimmern: anhaltend, eine erstmalig oder zum wiederholten Male aufgetretene absolute Arrhythmie. Durch eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion kann ein stabiler Sinusrhythmus wieder hergestellt werden, unbehandelt jedoch persistiert die Arrhythmie.
- Permanentes Vorhofflimmern: anhaltend, nicht mit Standardbehandlung terminierbar.

Störungen der Erregungsbildung und der Erregungsleitung sowie ihre Kombination stellen die pathophysiologischen Grundlagen tachykarder Herzrhythmusstörungen dar [Perings et al., 1998].

Vorhofflimmern wird von einer komplexen Reihe prädisponierender Faktoren begünstigt.

Ursachen für Vorhofflimmern sind Erkrankungen, die eine diastolische myokardiale Dysfunktion bewirken, eine verringerte linksventrikuläre Dehnbarkeit und somit histopathologische Umbauprozesse fördern, die wie die Vergrößerung des linken Vorhofes zu Störungen der Erregungsausbreitung und der Repolarisation führen können [Burkkard-Meier et al., 2000]. Dies ist z.B. eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) oder einer Erkrankung der Herzklappen (insbesondere der Mitralklappe). Risikofaktoren bilden ferner eine Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, ein langjährig bestehender Bluthochdruck, Kardiomyopathien, Vorhoftumore (z.B. Myxom) oder Perikarditis.

Bei etwa 30% aller Patienten mit Vorhofflimmern ist allerdings keine Ursache für die Erkrankung festzustellen. Dies bezeichnet man als idiopathisches Vorhofflimmern.

Die Inzidenz von klinisch relevanten Vorhofflimmern (AFib) liegt in der Literatur bei ca. 5% der Bevölkerung über 65 Jahren in der westlichen Welt [Benjamin et al., 1994; Feinberg et al., 1995].

Infolge der unregelmäßigen und zumeist schnellen Herzaktionen kommt es beim Auftreten von Vorhofflimmern zum Verlust der atrialen Systole und somit zu Veränderungen des diastolischen Bluteinstromes in den linken Ventrikel. Wegen des Fehlens des „atrial kick“ resultiert eine Verminderung des Herzzeitvolumens (Abb. 1).

Über eine ungenügende diastolische Füllungszeit in den linken Ventrikel kann AFib zu einer Herzinsuffizienz führen [Braunwald et al., 1992]. Im Falle einer bereits bestehenden diastolischen Funktionsstörung steigt der atriale Druck aufgrund einer erschwerten pulmonal-venösen Drainage an und das Herzzeitvolumen wird zusätzlich reduziert. Ferner wird der myokardiale Sauerstoffbedarf erhöht und, bei begleitender koronarer Herzkrankheit, eine Ischämie provoziert, welche wiederum die diastolische und die systolische Funktion beeinträchtigt und zu einem Druckanstieg im linken Vorhof und konsekutiv in der Lungenstrombahn führt. Als langfristige Folge kann eine „Tachykardie induzierte Herzinsuffizienz“ eintreten [Perings et al., 1998].

Vermindertes Herzzeitvolumen und unvollständige Kontraktion der Vorhöfe führten zur atrialen Blutansammlung und Thrombusbildung. Die meistgefürchtete Komplikation von Vorhofflimmern ist die Embolisation von Thromben aus dem linken Vorhof in den Systemkreislauf [Daniel & Durst 1991; Pearson et al., 1991]. Die überwiegende Anzahl der Embolien führt zu zerebralen Insulten (79–85% der Embolien) [Shimomura et al., 1989; Cabin et al., 1990; Corbalan et al., 1992]. Darüber hinaus ist das Risiko eines Schlaganfalles bei Vorliegen von Vorhofflimmern um das 4–5fache gegenüber dem von Kontrollpersonen erhöht [Wolf et al., 1991]. Transiente ischämische Attacken dauern bei Vorhofflimmern signifikant häufiger über eine Stunde an als bei Patienten mit nicht-kardiogenen Embolien [Corbalan et al., 1992].

Ein zerebraler Insult infolge Vorhofflimmerns ist in der Regel schwerwiegender, führt zu häufigeren Rezidiven und hat eine schlechtere Prognose als ein Insult, der nicht durch Vorhofflimmern bedingt ist [Kannel et al., 1982; Corbalan et al., 1992; Jorgensen et al., 1996; Perings et al., 1998].

In der Copenhagen Stroke Study [Jorgensen et al., 1996] hatten Patienten mit Vorhofflimmern eine signifikant höhere Krankenhaus- Mortalität, waren bei Aufnahme im Krankenhaus und bei Entlassung in signifikant schlechterem klinischen Zustand, blieben länger in stationärer Behandlung, wurden häufiger in ein Pflegeheim verlegt und wiesen im Computer-Tomogramm signifikant größere ischämische Defekte auf.

Erhöhte Mortalität wurde auch in der Framingham-Studie [Wolf et al., 1991] beobachtet: 25% der Patienten mit ischämischem Insult bei Vorhofflimmern starben innerhalb von 30 Tagen nach Primärereignis.

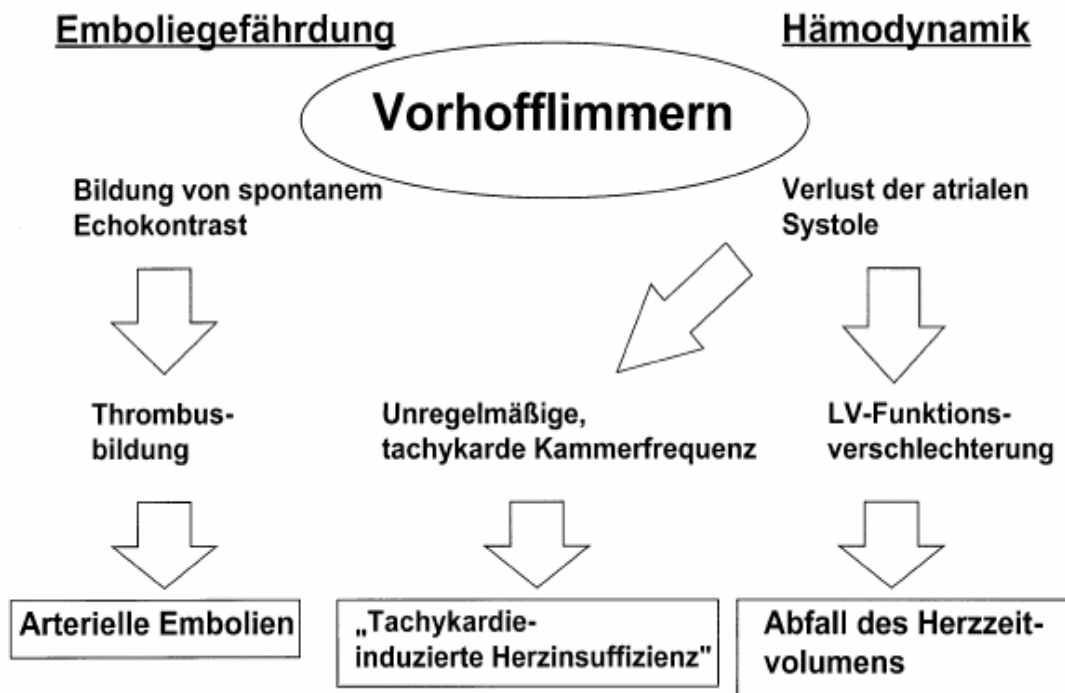


Abbildung 1. Pathogenetische Kaskade des Vorhofflimmerns [nach Perings et al., 1998]

3.2 Vorhofflimmern als postoperative Komplikation bei Eingriffen am offenen Herzen

Herzrhythmusstörungen insbesondere Vorhofflimmern, gehören zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen im postoperativen Verlauf nach kardiochirurgischen Eingriffen. Wie oben beschrieben wurde, ist diese klinisch relevante Arrhythmie ein wesentlicher Faktor der postoperativen Morbidität mit der Möglichkeit weiterer Folgekomplikationen, wie zum Beispiel Thrombembolien und ventrikulären Tachykardien. Durch diese klinischen Konsequenzen verursacht AFib letztendlich einen verlängerten Krankenhausaufenthalt und erhöhte Behandlungskosten [Sgarbieri et al., 1989; Creswell et al., 1993; Aranki et al., 1996; Boeken et al., 1999].

Supraventrikuläre Tachyarrhythmien (SVT), insbesondere Vorhofflimmern, kommen im Anschluss an eine Herzoperation mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) in bis zu 40% der Patienten vor [Fuller et al., 1989; Suttorp et al., 1991]. Die Inzidenz von klinisch relevanten Tachyarrhythmien nach aortokoronarer Bypass-Operation (ACB) liegt in der Literatur zwischen 5 und 40% [Lauer et al., 1989; Pires et al., 1995] und ist noch höher nach Klappenersatz [Creswell et al., 1993].

Postoperatives Vorhofflimmern ist, wie eine Erhebung aus den USA [Creswell et al., 1993] zeigte, mit erheblichen Risiken verbunden: Schlaganfälle treten signifikant häufiger auf (3,3% versus 1,4%; $p < 0,0005$), die Aufenthaltsdauer auf Intensiv- (5,7 versus 3,4 Tage; $p = 0,0001$) und Normalstation (10,9 versus 7,5 Tage; $p = 0,0001$) ist länger, ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern treten häufiger auf (9,2% versus 4,0%; $p < 0,0005$), und die Implantation eines permanenten Schrittmachers ist häufiger notwendig (3,7% versus 1,6%; $p < 0,0005$).

Die Ätiologie von postoperativem Vorhofflimmern ist bis heute noch nicht vollkommen geklärt. Präoperative Ejektionsfraktion, chirurgisches Trauma, die EKZ- und Ischämie-Dauer, eine unzureichende Protektion des Vorhofmyokards durch die Kardioplegie, nicht ausreichende Kühlung des Atriums sind die diskutierten Faktoren, die die Häufigkeit eines postoperativen Vorhofflimmerns beeinflussen [Boeken et al., 1999].

In zwei Studien wurden eine arterielle Hypertonie, die perioperative Anwendung einer intraaortalen Gegenpulsation mittels Ballonpumpe sowie eine postoperativ aufgetretene Pneumonie als Risikofaktoren festgestellt [Aranki et al., 1996; Mathew et al., 1996].

Die Häufigkeit von Vorhofflimmern variiert stark mit dem Alter. In der Copenhagen Stroke Study [Jorgensen et al., 1996] hatten die unter 50jährigen Schlaganfallpatienten nur in 2% Vorhofflimmern, während die zwischen 80 und 90 Jahre alten Patienten in 28% der Fälle Vorhofflimmern aufwiesen. Die über 90jährigen hatten sogar in 40% der Fälle Vorhofflimmern.

Auch die Häufigkeit postoperativen Vorhofflimmerns nimmt mit steigendem Alter zu [Fuller et al., 1989; Creswell et al., 1993], ohne dass die Gründe für die Altersabhängigkeit bekannt wären.

Das Absetzen einer Behandlung mit β -Rezeptorenblockern ist ein wesentlicher Faktor bei Zunahme der Inzidenz von postoperativem AFib [Martinussen et al., 1988].

Außer den oben genannten Einflussfaktoren wurde nach weiteren Ursachen gesucht, die das Auftreten eines postoperativen Vorhofflimmerns und das wechselnde Ansprechen auf die medikamentöse Prophylaxe bzw. Therapie beeinflussen könnten.

Die Beziehung zwischen körpereigenen Botenstoffen (Hormonen) oder Fremdstoffen auf der einen und deren Wirkung auf der anderen Seite wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Solche Faktoren können umweltbedingt (z.B. eingenommene Arzneimitteldosis, Wechselwirkung mit anderen Stoffen) oder im Erbgut der individuellen Person begründet sein.

Zu den letzteren Faktoren gehört beispielsweise die genetische Ausstattung des Organismus mit metabolisierenden Enzymen. Die Aktivität dieser Enzyme beeinflusst wesentlich die Konzentration des jeweiligen Stoffes und damit die pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Konzentration wiederum ist für die Wirkung entscheidend. Bei einigen arzneistoffmetabolisierenden Enzymen sind in den vergangenen Jahren genetische Polymorphismen entdeckt und erforscht worden [Evans & McLeod, 2003, Evans & Relling, 2004].

Ein genetischer Polymorphismus manifestiert sich als ein monogen vererbtes Merkmal, das in der Bevölkerung in mindestens zwei Phäno- bzw. Genotypen auftritt und dessen Allelhäufigkeit bei mehr als einem Prozent vorkommt. Einige der Polymorphismen im Arzneimittelmetabolismus schlagen sich in einer erheblichen Variation der Dosis-Wirkungsbeziehung nieder.

Neben den Polymorphismen im Arzneimittelstoffwechsel finden in den letzten Jahren auch Polymorphismen der Rezeptoren zunehmendes Interesse.

Rezeptoren und nachfolgende Prozesse wie die Signaltransduktion stellen zwischen der Arzneimittelkonzentration und der Wirkung entscheidende Bindeglieder dar und können der Pharmakodynamik zugerechnet werden. Rezeptoren sind - wie Enzyme - Proteine und bedürfen zur Erfüllung ihrer Aufgaben einer intakten Primärstruktur. Die Primärstruktur, d.h. die Aminosäuresequenz, wird genetisch determiniert. Änderungen in der Primärstruktur von Rezeptoren können eine verminderte Funktion („*loss of function*“) oder eine verstärkte Übertragung („*gain of function*“) bewirken oder funktionell bedeutungslos sein.

Für eine wachsende Zahl von Rezeptoren bzw. Rezeptor-Subtypen werden Polymorphismen untersucht. Adrenozeptoren (adrenerge Rezeptoren) haben besondere Bedeutung.

Bei den meisten der Polymorphismen handelt es sich auf DNA-Ebene um Austausch von einzelnen Nukleotiden, so genannte SNPs („Single Nucleotide Polymorphisms“).

3.3 Adrenozeptoren und ihre Polymorphismen

Unter Rezeptoren versteht man intrazelluläre oder membranständige Proteine, die nach Bindung eines (endogenen physiologischen) Liganden an eine für diesen spezifische Bindungsstelle über eine Rezeptor-vermittelte Signaltransduktion (Rezeptor-Effektor-Kopplung) einen Effekt hervorzurufen vermögen.

Einem Rezeptor kommt eine duale Funktion zu:

- Signalerkennung durch Wechselwirkung mit dem Liganden und Bildung des Ligand-Rezeptor-Komplexes und
- Signalweiterleitung (Signaltransduktion) und damit Auslösung eines Effekts.

3.3.1 β -adrenerge Rezeptoren

β -Rezeptoren (übliche Kurzbezeichnung für β -adrenerge Rezeptoren) gehören zu den membranständigen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Die Bezeichnung *G-Protein-gekoppelte Rezeptoren* rührt daher, dass sie mit einem Guanin-Nucleotide bindenden Kopplungsprotein (G-Protein) interagieren. Die Signalübertragung wird über G-Proteine vermittelt. Wenn der Rezeptor durch seinen Transmitter aktiviert ist, aktiviert er seinerseits das G-Protein, und dieses beeinflusst einen Effektor. „Effektoren“ nennt man bei der Signaltransduktion Ionenkanäle oder Enzyme, die eine vom Rezeptor erkannte hormonale oder neurale Anweisung in die Zelle hineintragen.

β -Rezeptoren sind für die medikamentöse Therapie besonders wichtige Neurotransmitter-Rezeptoren, so genannte *adrenerge* Rezeptoren, an denen Noradrenalin und Adrenalin angreifen.

Im Jahr 1948 hat Ahlquist die adrenergen Rezeptoren in zwei Gruppen unterteilt: α - und β -Adrenozeptoren [Ahlquist, 1948].

Drei unterschiedliche β -Adrenozeptor-Untertypen sind bisher geklont und pharmakologisch gekennzeichnet worden: β_1 , β_2 - und β_3 -Adrenozeptors [Bylund et al., 1994].

Die bisherigen Untersuchungen zu Adrenozeptoren zeigten, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen Rezeptor-Polymorphismen und Arzneimittelwirkung, aber auch hinsichtlich Suszeptibilität und Progression von Erkrankungen bestehen könnte [Insel, 1996].

Adrenozeptoren gehören einer Superfamilie an, wobei derzeit 9 Subtypen im Rahmen pharmakologischer bzw. molekularer Untersuchungen charakterisiert werden konnten: α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 , β_3 [Büscher et al., 1999]. Die hauptsächlichen Effekte werden über G Proteine vermittelt. Begründet in der klinischen Bedeutung von β -Adrenozeptoren als potentiell „drug target“ bzw. durch die ubiquitäre Expression von β -Adrenozeptoren im menschlichen Organismus, wurden in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen v.a. zu β_2 - bzw. β_3 -Adrenozeptorpolymorphismen berichtet. So zeigten Reihnsaus et al.

(1993) als erster eine hohe polymorphe Expression des β_2 -Adrenozeptors [Reihnsaus et al., 1993]. In der Folge konnten durch zellbiologische Untersuchungen und Experimente an transgenen Mäusen funktionelle Veränderungen nachgewiesen werden. Genotyp-Phänotypkorrelationen im Sinne eines Zusammenhangs zwischen Asthma und β_2 -Adrenozeptorpolymorphismen war und ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Es wurde für eine Subpopulation, Patienten mit isoliertem nächtlichen Asthma, ein häufigeres Vorkommen des Aminosäuren-Austausches Arginin gegen Glycin (Arg16→Gly) als ein möglicher genetischer Faktor für das Auftreten dieses Asthma-Phänotyps gezeigt [Turki et al., 1995]. Eine weitere wesentliche Hypothese, die in zahlreichen Studien derzeit noch intensiv untersucht wird, ist die Assoziation zwischen essentieller Hypertonie und β_2 -Adrenozeptorpolymorphismen. Die bisherigen Ergebnisse dazu sind inkonsistent.

3.3.2 β_1 -Adrenozeptoren

Der menschliche β_1 -Rezeptor wird durch ein intronloses Gen auf dem Chromosom 10q24-26 codiert [Johnson & Terra, 2002].

Der menschliche β_1 -Rezeptor besteht aus einer einzigen Peptidkette mit 477 Aminosäuren, die siebenmal die Zellmembran durchzieht [Frielle et al., 1987]. Die sieben Transmembran-Domänen ordnen sich zu einer Tasche und durchspannen die Zellmembran. Kleine Liganden, wie die Katecholamine, werden innerhalb dieser Tasche gebunden. Weiterhin besteht der Rezeptor aus jeweils drei intra- und extrazellulären Schleifen, einem extrazellulären N-Terminus und einem intrazellulären C-Terminus (Abb.2).

In Tabelle 1 sind die durch eine Sympathikus-Stimulation über β_1 -Rezeptoren ausgelösten Wirkungen zusammengestellt.

Tabelle 1. Über β_1 -Rezeptoren ausgelösten Sympathikus-Wirkungen am Herz.

Herz	Sympathikus-Wirkungen
Sinusknoten	Herzfrequenz \uparrow
Vorhofmuskulatur	Kontraktilität \uparrow
AV-Knoten	Überleitungsgeschwindigkeit \uparrow
Kammermyokard	Kontraktilität \uparrow

Die Stimulation von β -Rezeptoren bewirkt – vermittelt über ein stimulierendes G-Protein – eine Aktivierung der Adenylatzyklase und damit die vermehrte Bildung von zyklischem AMP (cAMP), das als second messenger die Folgereaktionen induziert (siehe Abb. 3). Das cAMP aktiviert die Proteinkinase A (PKA), die neben anderen Zellproteinen auch die β -adrenerge Rezeptoren phosphoryliert. Die PKA-Phosphorylierungsstelle befindet sich an der dritten intrazellulären Schleife des Rezeptors [Benovic et al., 1985]. Eine PKA – vermittelte Phosphorylierung des β -adrenergen Rezeptors führt zu einer Entkopplung und einer Desensibilisierung des Rezeptors. Eine Phosphorylierung durch die G-Protein-Rezeptorkinase (GRK bzw. β -ARK) entkoppelt ebenfalls die Rezeptoren und führt zu einer Verminderung der β -adrenergen Ansprechbarkeit [Hoebeke, 1996; Rapacciuolo & Rockmann, 2000]. Diese Kinase wird aktiviert, wenn der Rezeptor durch Agonisten stimuliert wurde. Die Überexpression von Proteinen (β -AR, Gs, PKA) der Signalkaskade führt in Tiermodellen zu Alterationen der Herzfunktion, aus denen sich eine Herzinsuffizienz entwickeln kann [Wallukat, 2002]. Bei einer chronischen adrenergen Stimulation werden die β -AR „down-reguliert“. Down-Regulation ist die Abnahme der gesamten Zahl an aktiven Rezeptoren, verursacht durch chronische Applikation von Rezeptoragonisten [Mills, 2002]. Bei dieser Art der Desensibilisierung ist die Expression der Rezeptoren auf mRNA- und Proteinebene reduziert [Wallukat, 2002].

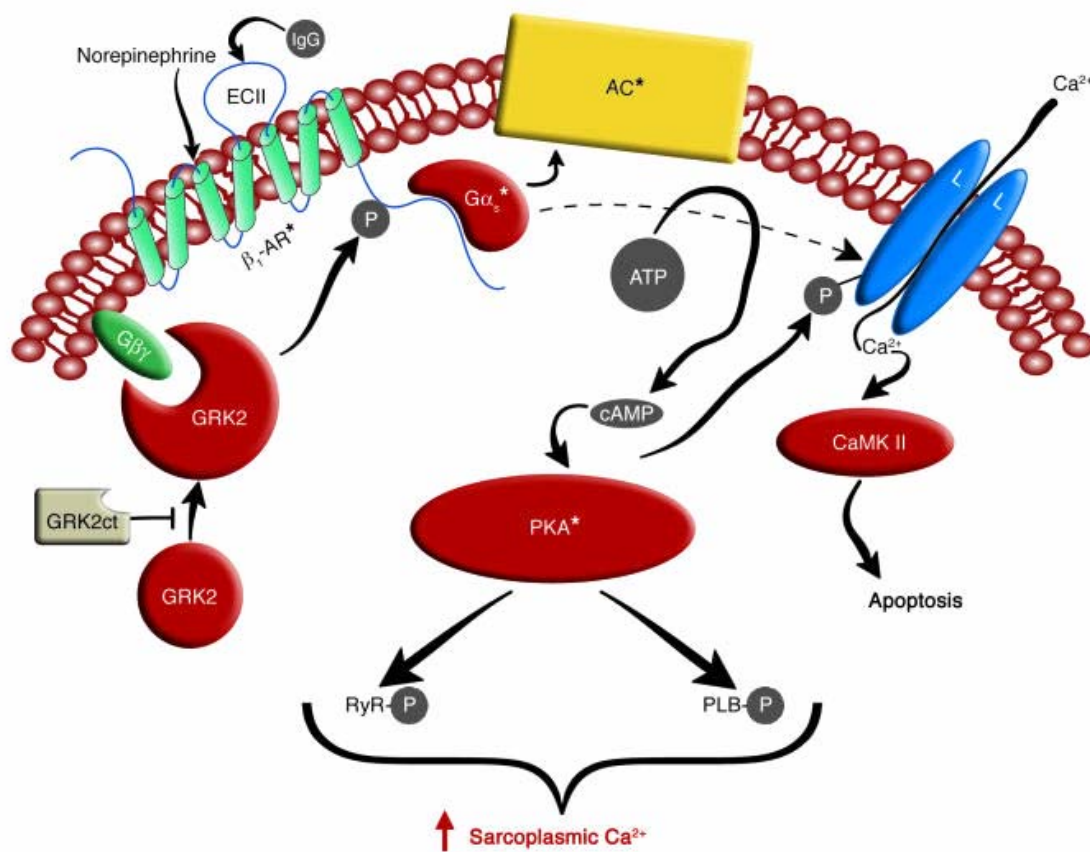


Abbildung 3: Wechselwirkung zwischen β_1 -Adrenozeptor-vermittelter Stimulation des Kardiomyozyten und der nachfolgenden Signaltransduktion sowie die β_1 -Adrenozeptor-Desensibilisierung. [nach Friedman & Lefkowitz, 2004].

Bei der Therapie von kardiovaskulären Krankheiten spielen die β -Rezeptoren eine wichtige Rolle, in dem sie das Signal von den kardial wirksamen Arzneimitteln, deren Wirkung auf der Bindung an β -Rezeptoren basiert, weiterleiten.

Dass der Betablocker-Therapie bei der Prävention postoperativer Arrhythmien ein hoher Stellenwert zukommt, wird durch die Empfehlung in den aktuellen ACB-Leitlinien der *American Heart Association* deutlich, in der es heißt:

„Die präoperative oder früh-postoperative Gabe von Betablockern bei Patienten, die keine Kontraindikationen aufweisen, sollte als Standardtherapie zur Reduktion der Inzidenz und/oder der klinischen Folgen von AFib nach ACB-Operation praktiziert werden.“ (Evidenz-Level B) [Eagle et al., 2004].

3.3.3 Polymorphismen des β_1 -Adrenozeptors und deren funktionelle Konsequenzen

Begründet in der klinischen Bedeutung von β -Adrenozeptoren als potentielles „drug target“ bzw. durch die ubiquitäre Expression von β -Adrenozeptoren im menschlichen Organismus, wurden in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen zu β -Adrenozeptorpolymorphismen berichtet.

Für das β_1 -Adrenozeptor-Gen wurden bisher wenigstens 18 genetische Varianten beschrieben [Hein, 2001], von denen 7 SNPs zum Aminosäureaustausch führen: Ser⁴⁹Gly, Ala⁵⁹Ser, Arg³⁸⁹Gly, Arg³⁸⁹Cys, His⁴⁰²Arg, Thr⁴⁰⁴Ala, Pro⁴¹⁸Ala [Podlowski et al., 2000].

In *Lancet* 1999 wurden die beiden Polymorphismen Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly für den β_1 -AR erstbeschrieben (Abb. 2) [Maqbool et al., 1999]. Im Vergleich mit der publizierten cDNA-Sequenz des menschlichen β_1 -Adrenozeptors [Frielle et al., 1987] wurde ein Nukleotid-Austausch an Position 145 (A→G), resultierend in einem Aminosäureaustausch an Position 49 (Serin→Glycin) und ein weiterer Nukleotidaustausch an Position 1165 (G→C), resultierend in einem Aminosäureaustausch an Position 389 (Arg→Gly), gefunden [Maqbool et al., 1999]. An Position 389 in dem proximalen Teil des carboxy-Terminus (C-Terminus) wird Glycin durch Arginin ersetzt [Maqbool et al., 1999; Mills, 2002].

Die Allelfrequenz für das Gly⁴⁹ Allel ist in der kaukasischen Bevölkerung etwa 15% [Jorgensen et al., 1996; Moore et al., 1999; Johnson & Terra, 2002; Ranade et al., 2002].

Das Arg³⁸⁹ Allel findet sich wesentlich häufiger bei Kaukasiern mit etwa 73% [Moore et al. 1999; Johnson & Terra, 2002]. In der Erstbeschreibung der Aminosäuresequenz des β_1 -AR wurde interessanterweise das weniger häufig vorkommende Gly³⁸⁹ Allel (27%) als Referenzsequenz („Wildtyp“) für den β_1 -AR definiert [Frielle et al., 1987], da zufälligerweise der für die Sequenzierung verwendete Klon diese Variante enthielt.

Die Allelfrequenzen für alle weiteren 5 zum Aminoaustausch führenden β_1 -AR Polymorphismen sind kleiner oder gleich 1% in der Bevölkerung. Aus diesem Grund wurden in-vitro, ex-vivo und in-vivo Untersuchungen bisher nahezu ausschließlich für die β_1 -AR Polymorphismen Ser⁴⁹Gly und Gly³⁸⁹Arg durchgeführt [Maqbool et al., 1999; Borjesson et al., 2000, Leineweber, 2004].

3.3.3.1 In-vitro Untersuchungen

Für die beiden β_1 -AR Polymorphismen Ser⁴⁹Gly und Gly³⁸⁹Arg liegen systematische in-vitro Untersuchungen zur funktionellen Bedeutung vor, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind. Üblicherweise wird der mutierte Rezeptor und die entsprechende Wildtyp-Variante in verschiedenen Zellsystemen heterolog exprimiert und die in-vitro Funktion basal, nach Stimulation und/oder unter Abänderung weiterer Versuchsbedingungen überprüft.

Tabelle 2. In-vitro Funktion der β_1 -AR Polymorphismen Ser⁴⁹Gly und Gly³⁸⁹Arg.

Polymorphismus	Zellsystem	In-vitro Funktion im Vergleich zur Wildtypvariante	Literatur
Gly ⁴⁹	CHW	Keine Auswirkung auf die Bindungsaffinität von β -Agonisten bzw. -Antagonisten Keine Auswirkung auf die basale bzw. maximal Isoprenalin stimulierte Adenylatzyklase-Aktivität Längerer Exposition mit β -Agonisten führt zur Down Regulation der Rezeptorexpression	Rathz et al., 2002
	HEK293	Erhöhte Bindungsaffinität für β -Agonisten Höhere basale bzw. maximal Isoprenalin stimulierte Adenylatzyklase-Aktivität Längerer Exposition mit β -Agonisten führt zur Down-Regulation der Rezeptorexpression	Levin et al., 2002
Arg ³⁸⁹	CHW	Höhere basale bzw. 3- bis 4-fach höhere maximale Isoprenalin stimulierte Adenylatzyklase-Aktivität Verstärkte Kopplung mit G _S -Protein	Mason et al., 1999

CHW: Chinese hamster fibroblast cells; HEK293: human embryonic kidney cells 293.

Im Falle des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus erbrachten die beiden Studien zur in-vitro Funktion z.T. unterschiedliche Ergebnisse. Beide Arbeitsgruppen [Rathz et al., 2002; Levin et al., 2002] konnten für die Gly⁴⁹ Variante im Vergleich zur Ser⁴⁹ Mutation eine Reduktion der Rezeptorexpression (Dichte) nachweisen, wenn die Zellen längerfristig mit β -Agonisten behandelt wurden (über 18 bzw. 20 Stunden). Unterschiede hinsichtlich der Bindungsaffinität von β -Agonisten bzw. β -Antagonisten bzw. hinsichtlich einer basalen wie stimulierten Adenylatzyklase-Aktivität waren zwischen den beiden Arbeitsgruppen nicht konsistent. Dies ist mit großer Wahrscheinlichkeit durch unterschiedlich

experimentelle Ansätze bzw. verwendete Zellsysteme (CWS vs. HEK Zellen) in den beiden Studien zu erklären. So waren z.B. in den Untersuchungen von Levin et al. (2002) die Rezeptor Varianten des Polymorphismus an Position 49 bis zu 10 fach höher exprimiert als in den Versuchen bei Rathz et al. (2002) [Leineweber et al., 2004].

Für den Arg³⁸⁹Gly-Polymorphismus wurde gezeigt, dass Arg³⁸⁹-Rezeptoren sowohl basal als auch nach Isoprenalinstimulation (3- bis 4fach) eine höhere Adenylatzyklase-Aktivität im Vergleich zur Gly³⁸⁹-Variante aufwiesen. Darüber hinaus zeigte die Arg³⁸⁹ Variante eine ausgeprägtere Fähigkeit, Gs-Protein zu binden [Mason et al., 1999]. Die Lokalisation des Arg³⁸⁹Gly-Polymorphismus ist neun Aminosäuren entfernt von der siebten Transmembranen-Domäne des β_1 -AR. Gerade diese Lokalisation wird für die Rezeptor-Kopplung an das stimulierende Gs-Protein als wichtig angesehen [Hein, 2001], was die Bedeutung der in-vitro Ergebnisse unterstreicht. Somit handelt es sich bei dem Arg³⁸⁹Gly-Polymorphismus um einen sog. „*gain of function*“ Polymorphismus.

3.3.3.2 Ex-vivo Untersuchungen

Ex-vivo Untersuchungen zu beiden Polymorphismen ergaben bisher allerdings widersprüchliche Ergebnisse. Hierbei handelt es sich im Falle des β_1 -AR um Experimente an isoliertem menschlichem Gewebe, wie z.B. dem Herzgewebe, das bei operativen Eingriffen am offenen Herzen gewonnen wurde. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse dieser Studien zusammengefasst.

Tabelle 3. Ex-vivo Funktion der β_1 -AR Polymorphismen Ser⁴⁹Gly und Gly³⁸⁹Arg an menschlichem Gewebe

SNP	Zellsystem	In-vitro Funktion	Literatur
Gly ⁴⁹	Isoliertes Gewebe des rechten Vorhofs	Kein Unterschied hinsichtlich der Noradrenalin-induzierten Zunahme der Kontraktilität	Molenaar et al., 2002
	Isoliertes Gewebe des rechten Vorhofs	Kein Unterschied hinsichtlich der Wirkungsstärke oder der maximalen durch CGP12177-induzierten Zunahme der Kontraktilität	Sarsero et al., 2003
Arg ³⁸⁹	Isoliertes Gewebe des rechten Vorhofs	Kein Unterschied hinsichtlich der Noradrenalin-induzierten Zunahme der Kontraktilität	Molenaar et al., 2002
	Isoliertes Gewebe des rechten Vorhofs	Vermehrte Noradrenalin-induzierte Zunahme der Kontraktilität und der cAMP Antwort	Sandilands et al., 2003
	Isoliertes Gewebe des rechten Vorhofs	Kein Unterschied hinsichtlich der Wirkungsstärke oder der maximalen durch CGP12177-induzierten Zunahme der Kontraktilität	Sarsero et al., 2003
	Adipozyten	Kein Unterschied in der β -Agonisten-stimulierten Lipolyse	Ryden et al., 2001

3.4 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit und ihre Relevanz

In der vorliegenden Arbeit soll geklärt werden, inwieweit Träger für die Mutationen an der Position 49 und 389 des β_1 -Adrenozeptors ein erhöhtes Risiko haben, als postoperative Komplikation nach Eingriffen am offenem Herzen Vorhofflimmern zu entwickeln.

Folgende Fragekomplexe wurden untersucht:

(1) Besteht ein Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der β_1 -Adrenozeptor-Varianten an Position 49 und 389 zwischen Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern verglichen mit Patienten ohne diese Komplikation? Besteht ein Zusammenhang mit der Art der durchgeführten Operation am offenen Herzen? Dies führt zur folgender Nullhypothese: Der Anteil [%] der Patienten, die bestimmte Mutationen des β_1 -Adrenozeptors tragen, ist in den Gruppen der Patienten mit bzw. ohne postoperativem Vorhofflimmern gleich.

(2) Ist die Allel- bzw. Genotyphäufigkeit in der Gesamtpopulation mit publizierten Daten zur Häufigkeit bei Kaukasiern vergleichbar?

(3) Bestehen Unterschiede in der Häufigkeit von β_1 -Polymorphismen hinsichtlich des Auftretens von postoperativem AFib/non-AFib, wenn nach β -Blocker-Therapie ja/nein unabhängig bzw. abhängig vom Operationstyp unterschieden wird?

Postoperatives Vorhofflimmern stellt in der Kardiochirurgie ein Problem von großer klinischer Relevanz da. Aus der beschriebenen klinischen Bedeutung des postoperativen Vorhofflimmerns resultiert die Notwendigkeit eines besseren Verständnisses seiner Risikofaktoren. Die Identifizierung von Populationen, die aufgrund bestimmter β_1 -Adrenozeptor-Genotypen ein erhöhtes Risiko für postoperatives Vorhofflimmern haben, ist von prognostischer Bedeutung, da es in der Zukunft möglicherweise gelingen könnte, das individuelle Risiko für postoperatives Vorhofflimmern durch präoperative Genotypisierung eines Patienten genauer abzuschätzen. Hochrisikogruppen könnten dann von präventiven Maßnahmen besonders profitieren.

4. Studiendesign, Material und Methoden

4.1 Studiendesign

4.1.1 Patientenkollektiv

Patienten, die zur Durchführung einer aortokoronaren Bypass-Operation oder eines Herzklappenersatzes in der Sana Herzchirurgischen Klinik Stuttgart, dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart und dem Universitätsklinikum Tübingen aufgenommen wurden, wurden unter der Voraussetzung in die Studie aufgenommen, dass sie eine verständliche und umfassende mündliche und schriftliche Aufklärung über die Ziele der Untersuchung erhalten haben. Kein Patient wurde dazu verpflichtet, an dieser Untersuchung teilzunehmen. Sie wurden außerdem über ihr Recht, jederzeit von der Untersuchung ohne Angabe von Gründen zurückzutreten, aufgeklärt. Ihnen wurde ausreichend Gelegenheit gegeben, Einzelheiten der Untersuchung zu erfragen, und ihnen wurde genügend Zeit gelassen, um über die Untersuchungsteilnahme zu entscheiden. Sie haben ihre Einwilligung zur Teilnahme nach Aufklärung (*Informed Consent*) in schriftlicher Form mit Datum und Unterschrift abgegeben.

Da von den Patienten sowohl personenbezogene Daten als auch genetisches Material erhalten und verarbeitet wurde, war eine Begutachtung des Studienprotokolls durch die zuständige Ethikkommission notwendig. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikum Tübingen erteilte für das Studienvorhaben mit Schreiben vom 18.09.00 ein positives Votum.

Zur Abschätzung des prädiktiven Wertes einer Genotypisierung sollte im Rahmen des BMBF Projekts 3.1.1 („Untersuchungen zur prophylaktischen Wirkung von Propafenon bei Vorhofflimmern nach aortokoronarer Bypass-Operation und Herzklappenersatz“) - in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Tübingen, dem Robert-Bosch Krankenhaus in Stuttgart und der Sana-Herzchirurgie in Stuttgart - geprüft werden, inwieweit die Verteilung

der beschriebenen genetischen Varianten des β_1 -Adrenozeptors mit dem postoperativ auftretendem Vorhofflimmern bei Patienten nach ACB-Operation in Zusammenhang steht. Die Patienten der Kontrollgruppe aus dem Projekt (d.h. die Placebo statt Propafenon erhalten), konnten hierfür herangezogen werden. Eines dieser Zentren (die Sana-Herzchirurgische Klinik in Stuttgart) wurde von Frau Igel (Doktorandin) völlig selbständig betreut.

Die Arbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt.

Die Laborarbeiten erfolgten im Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie in Stuttgart.

4.1.2 Studienablauf

Die Gesamtdauer der Studie pro Patient beträgt 8 Tage (Abb. 4):

Studientag 1 (Aufnahmetag): Ausführliche Anamneseerhebung

Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen

Blutabnahme für Genotypisierung

Studientag 2 (Operationstag): postoperativ Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen

Studientag 3 bis 6 (Follow up): täglich Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen.

Während der Beobachtungszeit befanden sich die Studienteilnehmer auf den herzchirurgischen Intensiv-, Intermediate Care- oder Allgemeinstationen der beteiligten herzchirurgischen Kliniken zur üblichen postoperativen Überwachung und Behandlung. Die Patienten wurden während der gesamten Beobachtungszeit medizinisch von den behandelnden Ärzten der jeweiligen Klinik betreut.

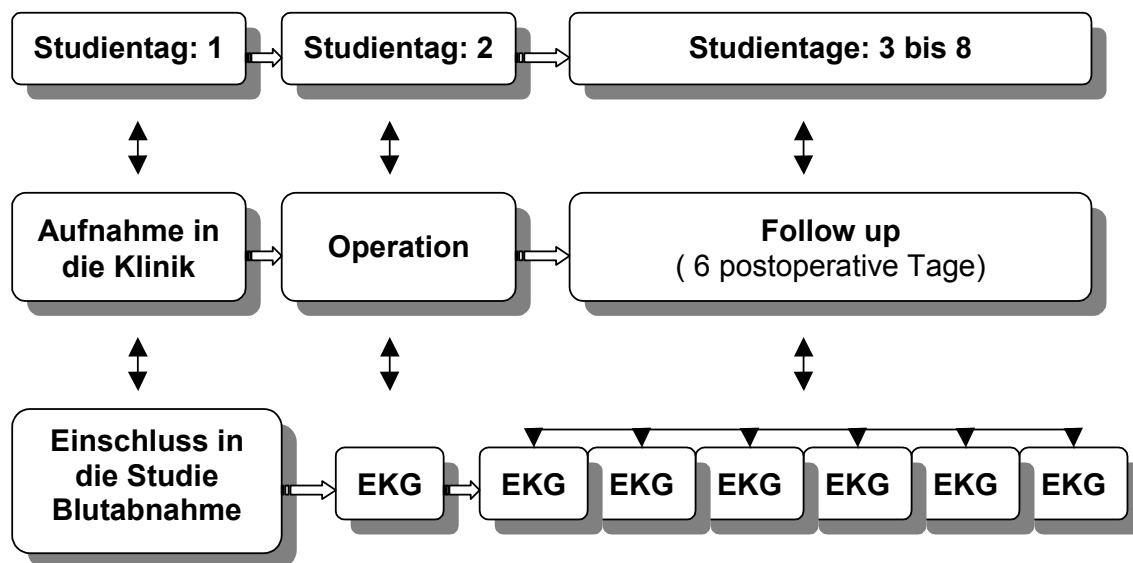


Abbildung 4. Studiendesign.

4.1.3 Untersuchungen und Dokumentation

Studienbedingt wurden außer der Blutentnahme (siehe 4.2.1) keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt.

Täglich wurde der Herzrhythmus dokumentiert. Von Interesse war, ob während der Beobachtungszeit Vorhofflimmern auftrat. Grundlage für die Dokumentation (Vorhofflimmern ja / nein) bilden die Monitor-EKG-Aufzeichnungen (Intensiv- bzw. *Intermediate-Care-Station*) bzw. die routinemäßig durchgeführten EKG-Kontrollen (später auf der Allgemeinstation).

Erfasst wurden im *Case Report Form* außerdem folgende Daten:

- Patienten-Nummer, Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße,
- medizinische Vorgeschichte, frühere und aktuelle Diagnosen,
- präoperative Untersuchungen (Herzkatheter, Echokardiographie, EKG, Labor)

- Klinik (Zentrum), Operationsdatum, Art und Dauer der Operation (Herz-Lungen-Maschine, Kanülierungstechnik, kardioplegische Lösung, Art und Zahl der Bypässe und/oder Klappen,
- Medikation prä-, intra- und postoperativ,
- Untersuchungen (EKG, Echokardiographie) und Eingriffe während der Beobachtungsphase (bis zum 6. postoperativen Tag).

4.2 Material

4.2.1 Blutproben

Es erfolgte eine einmalige Blutentnahme (venös, 9 ml) an den Aufnahmetagen auf den jeweiligen Stationen der Sana Herzchirurgie Stuttgart, des Universitätsklinikums Tübingen und des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart. Wichtig war, dass das Blut *präoperativ* abgenommen wurde, um eine Kontamination durch genetisch andersartiges Blut bei eventuellen intra- oder postoperativen Transfusionen auszuschließen. In der Regel wurden die routinemäßig anfallenden präoperativen Kontroll-Blutabnahmen mit der studienbedingten Blutabnahme für die Genotypisierung zusammen vorgenommen, so dass eine zusätzliche Venenpunktion nicht notwendig war.

Verwendet wurden EDTA-Blut Röhrchen zur Blutentnahme beim Patienten. Diese wurden bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zur molekularbiologischen Untersuchung im Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie in Stuttgart aufbewahrt. Aus der Blutprobe wurde DNA isoliert. Die Genotypisierung für die β_1 -Adrenozeptoren erfolgte nach einer im Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie etablierten Methode mittels allelspezifischer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) [Maqbool et al., 1999; Meirhaeghe et al., 1999] im dortigen Institut.

4.2.2 Chemikalien (Puffer, Lösungen, Enzyme, Kits, etc.)

Agarose	Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA
MicroAmp [®] optical 96 well reaction plate	ABgene, Hamburg

4.2.3 Geräte

Heizblock	GRANT, Emmersacker
Gelelektrophoresekammer	Bio-Rad, München
Feinwaage AC 100	Mettler-Waagen GmbH, Gießen
Mikropipetten	Eppendorf, Hamburg Socorex, Hamburg
Peltier Thermal Cycler (PTC) 200/225	MJResearch, Watertown, Massachusetts
UV-Licht Photokammer für Agarose-Gele	LTF Labortechnik, Wasserburg
Vortexer	Heidolph, Schwabach

4.3 Methoden

4.3.1 DNA-Isolierung

Genomische DNA aus Vollblut (versetzt mit EDTA) wurde mit Hilfe des QIAamp Blood Mini Kits (Qiagen, Hilden) isoliert. Die Isolierung erfolgte dabei genau nach den Angaben des Herstellers.

Durchführung:

20µl Qiagen Protease Stammlösung wurde in ein 1,5-ml-Reaktionsgefäß gegeben. Anschließend wurden 200µl Vollblut und 200µl AL-Puffer dazugegeben. Der Ansatz wurde sofort für 15 sec durchmischt und 10 min bei 56 °C inkubiert. Danach wurden 200µl Ethanol (96-100%) zugegeben und die Lösung für 15 sec gemischt. Zur Vermeidung von Kreuzkontamination wurden die Reaktionsgefäße dann kurz abzentrifugiert. Das gesamte Lysat wurde auf die QIAamp Spinsäule aufgetragen, die in einer 2-ml-Collection-Tube als Auffanggefäß stand, und 1 min bei 6000xg zentrifugiert. Die QIAamp Spinsäule wurde in ein neues Auffanggefäß gestellt. Nach Zugabe von 500µl AW1 Puffer wurde wieder 1 min bei 6000xg zentrifugiert und die Spinsäule in ein sauberes Auffanggefäß gestellt. 500µl AW2 Puffer wurden auf die Säule gegeben und 3 min bei 20000xg zentrifugiert. Die Säule wurde anschließend in ein sauberes 1,5ml Reaktionsgefäß als Auffanggefäß gestellt. Zur Elution der DNA wurden 200µl AE Puffer auf die Säule gegeben und nach einer Inkubationszeit von 1 min wurde für 1 min bei 6000xg zentrifugiert.

Die eluierte DNA kann direkt für die PCR Reaktion verwendet werden.

4.3.2 PCR

Die PCR ist eine schnelle und effektive Methode, die es ermöglicht bis zu 10^8 Kopien spezifischer Gensequenzen herzustellen. Innerhalb weniger Stunden erlaubt diese Technik die in-vitro DNA-Amplifikation spezifischer DNA-Bereiche. Die größte Bedeutung bei dieser Reaktion kommt der hitzestabilen DNA-Polymerase (Taq-Polymerase) zu, die eine enzymatische Amplifikation eines DNA-Segmentes, flankiert von zwei Oligonukleotid-Primern, ermöglicht. Die

beiden Primer sind dabei so gewählt, dass sie an Strang bzw. Gegenstrang der zu amplifizierenden DNA hybridisieren. Die Taq-Polymerase bindet an die freien 3'-Hydroxylenden der Primer und verlängert diese, wodurch ein komplementärer Strang synthetisiert wird. Wiederholte Zyklen, bestehend aus Hitzedenaturierung der DNA-Matrizen, Hybridisierung der Primer („annealing“) und Synthese des komplementären Gegenstrang durch die Polymerase, resultieren in einer exponentiellen Amplifikation einer spezifischen DNA-Zielsequenz.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die PCR dazu verwendet zwei Fragmente des ADRB1 Gens zu amplifizieren.

Durchführung:

Der PCR Ansatz enthielt jeweils 20 pmol der beiden Primer, 100 ng genomische DNA, 200 µM dNTPs (Bioline, Randolph, MA, USA), 1x PCR-Puffer (Qiagen, Hilden) sowie 0,5 U Taq Polymerase (Qiagen, Hilden) in einem Gesamtvolumen von 25 µl.

Verwendete Primer:

Fragment 1: (Ser⁴⁹Gly)

5'-CCGGGCTTCTGGGGTGTTCC-3'

5'-GGCGAGGTGATGGCGAGGTAGC-3'

Fragmentgröße: 564 bp

Fragment 2: (Arg³⁸⁹Gly)

5'-CGCTCTGCTGGCTGCCCTTCTTCC-3'

5'-TGGGCTTCGAGTTCACCTGCTATC-3'

Fragmentgröße: 530 bp

Die PCR Reaktionen wurden in einem Peltier Thermal Cycler (PTC) 225 (MJResearch, Watertown, Massachusetts) durchgeführt. Zuerst erfolgte ein Denaturierungsschritt bei 94°C für 5 min. Anschließend folgten 35 Zyklen, die sich jeweils aus 30 sec Denaturierung bei 94°C, 1 min Annealing bei 59°C und 30 sec Elongation bei 72°C zusammensetzten. Abschließend erfolgte ein

weiterer Elongationsschritt bei 72°C für 7 min. Die Bildung der entsprechenden PCR Fragmente wurde durch Agarose-Gelelektrophorese überprüft.

4.3.3 Gelelektrophorese zur Analyse von PCR-Fragmenten

Die elektrophoretische Auftrennung der DNA-Fragmente erfolgte in Agarose-Gelen. Die Agarose-Gelelektrophorese wurde dabei in einer Flachbett-Gelelektrophorese-Kammer der Firma Biorad durchgeführt. Die Agarose wurde im Elektrophoresepuffer (1xTAE-Puffer) aufgekocht und nach dem Abkühlen auf ca. 55°C in die entsprechenden Gießrahmen gegossen und ein Probenkamm eingesetzt. Nach etwa 30 min waren die Gele bei RT erstarrt und konnten direkt verwendet werden. Die Elektrophorese erfolgte bei Raumtemperatur und einer Spannung von 100 V. Als Laufpuffer wurde ein 1xTAE-Puffer verwendet. Die Proben (DNA- bzw. PCR-Fragmente) wurden vor dem Auftragen auf das Agarose-Gel mit Probenauftragspuffer gemischt. Die 1-kb Leiter diente als Längenstandard.

Probenauftragspuffer 10 x

Bromphenolblau 0,41%

Xylen-Cyanol 0,41%

Saccharose 67%

50x TAE-Pufferstammlösung

242 g Tris-Base,

57 ml konz. Essigsäure,

100 ml 0,5 M EDTA ad 1 l dest. Wasser; Gebrauchskonzentration ist 1x

Agarose-Gel

2% Agarose in 1xTAE-Puffer; 1 µg/ml Ethidiumbromid

4.3.4 Genotypisierung für β_1 -Polymorphismen **Ser⁴⁹Gly und Arg³⁹⁸Gly**

Das PCR Produkt des Gly⁴⁹ Allels enthält eine Schnittstelle für das Restriktionsenzym Eco0 109I, so dass das 564 bp große PCR Fragment in ein 345 bp und 219 bp Fragment gespalten wird. Das PCR Produkt des Arg³⁸⁹ Allels enthält eine Schnittstelle für das Restriktionsenzym Bcg I, so dass das 530 bp PCR Fragment in ein 342 bp und 154 bp Fragment gespalten wird.

Durchführung:

Für den Verdau mit Eco0 190I wurde jeweils 200 ng PCR-Fragment verwendet. 1 μ l Reaktionspuffer, 0,2 U des Enzyms Eco0 109I (New England Biolabs, Frankfurt), 0,1 μ l BSA und 6,7 μ l des PCR Fragments wurden gemischt und mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von 10 μ l eingestellt.

Eco 0109 I Verdau

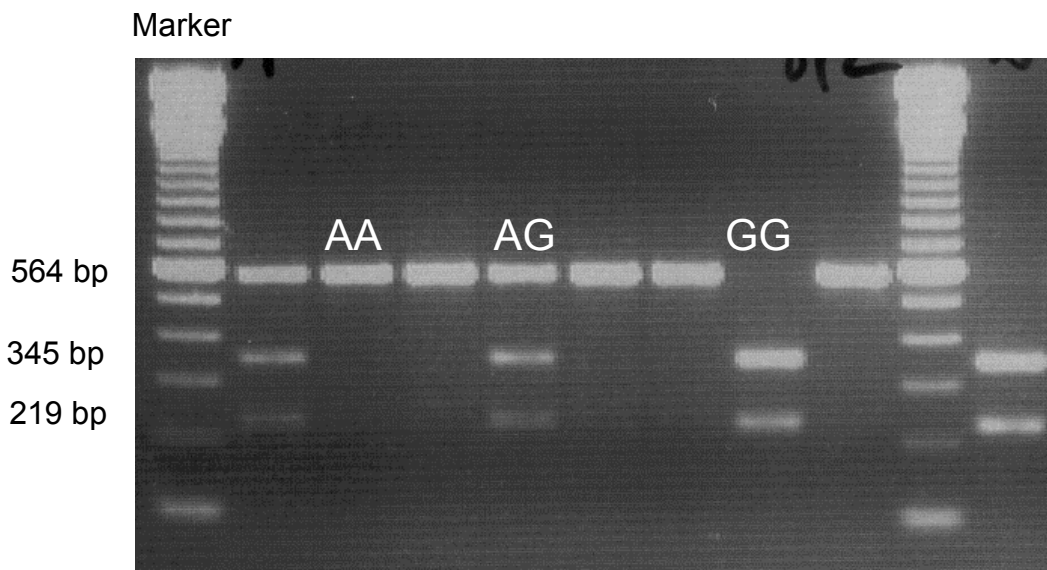


Abbildung 5. Exemplarisches Beispiel für das Ergebnis einer Genotypisierung auf den Ser⁴⁹Gly-Polymorphismus (145A>G) mittels RFLP mit eindeutig unterschiedlichen Mustern der Proteinbanden im Restriktionsverdau.

AA: Wildtyp bzw. Referenzgenotyp (Ser⁴⁹Ser)

AG: heterozygoter Genotyp (Ser⁴⁹Gly)

GG: homozygot mutanter Genotyp (Gly⁴⁹Gly)

Für den Verdau mit Bcg I wurde jeweils 200 ng PCR-Fragment verwendet. 2 µl Reaktionspuffer, 0,5U des Enzyms Bcgl (New England Biolabs, Frankfurt), 1600x S-adenosylmethionin und 7 µl des PCR Fragments wurden gemischt und mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von 10µl eingestellt.

Bcg I Verdau

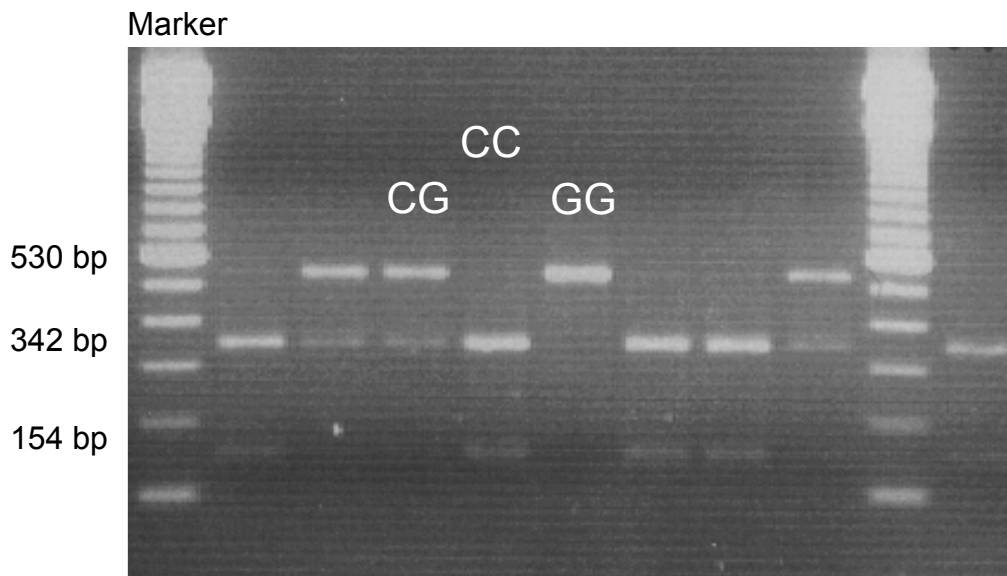


Abbildung 6. Exemplarisches Beispiel für das Ergebnis einer Genotypisierung auf den Arg³⁸⁹Gly-Polymorphismus (1165C>G) mittels RFLP mit eindeutig unterschiedlichen Mustern der Proteinbanden im Restriktionsverdau.

CC: Wildtyp bzw. Referenzgenotyp (Arg³⁸⁹Gly)

CG: heterozygoter Genotyp (Arg³⁸⁹Gly)

GG: homozygot mutanter Genotyp (Gly³⁸⁹Gly)

4.3.5 Auswertung und Statistik

Um die Frage dieser Untersuchung zu beantworten (siehe 3.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit und ihre Relevanz), wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt:

1. AFib-Gruppe: Patienten mit postoperativ aufgetretenem Vorhofflimmern;
2. non-AFib-Gruppe: Patienten mit postoperativ durchgehend bis zum Ende des Beobachtungszeitraums dokumentiertem Sinusrhythmus

Zur statistischen Analyse der klinischen und demographischen Daten zwischen den beiden Patientengruppen wurde für normalverteilte Daten der nichtgepaarte t-Test und für nichtnormalverteilte Daten der Mann-Whitney Test verwendet.

Zur Auswertung der Genotypisierungs-Daten (Allele- und Genotyphäufigkeit) in den Kontingenztafeln wurde der *Fisher's Exact Test* durchgeführt. Es wurde beidseitig getestet. Als Ergebnis dieses Tests erhält man einen p-Wert (*p* von *probability*). Dieser beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass der beobachtete (oder ein noch extremerer) Effekt einer Studie aufgetreten sein könnte, wenn die Nullhypothese richtig und der Effekt auf das Spiel des Zufalls zurückzuführen ist. Je kleiner der Wert, desto deutlicher spricht das beobachtete Ergebnis gegen die Nullhypothese. Es ist eine Konvention, dass ein p-Wert gleich oder kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen wird. Wenn die Signifikanz von Effekten interpretiert wird, sollten p-Werte immer im Zusammenhang mit Konfidenzintervallen verwendet werden.

Konfidenzintervall (KI): Bereich, in dem der „wahre“ Wert einer Messung (Effektgröße) mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit erwartet werden kann (üblicherweise 95% → 95%-Konfidenzintervall). Die Effektgröße kann dabei z.B. ein Therapieeffekt, ein Risiko oder die Sensitivität eines diagnostischen Tests sein. Das Konfidenzintervall beschreibt die Unsicherheit über die Zuverlässigkeit der Aussage zur Effektgröße. Die Breite des Konfidenzintervalls hängt u.a. von der Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten ab und wird mit zunehmender Patientenzahl enger, d. h. die Effektgröße kann präziser geschätzt werden.

Odds Ratio (OR, Chancenverhältnis) bezeichnet das Verhältnis (Ratio) der Odds, dass ein Ereignis oder Endpunkt in der experimentellen Gruppe eintritt, zu der Odds, dass das Ereignis in der Kontrollgruppe eintritt. Eine OR von 1 bedeutet, dass zwischen den Vergleichsgruppen kein Unterschied besteht.

Ein Chi-Quadrat-Test für eine Mehrfelder-Kontingenztafel unter Berücksichtigung der drei möglichen Genotypen (Wildtyp, heterozygoter und homozygot mutanter Genotyp) für jeden Polymorphismus wurde aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht durchgeführt. Deswegen erfolgte eine Zusammenfassung von heterozygoten und homozygot mutanten Merkmalsträgern zu einer Gruppe, die in 2x2-Kontingenztafeln mittels *Fisher's Exact Test* mit den Wildtyp-Patienten verglichen wurden. Ergänzend wurden homozygot mutante Merkmalsträger ausschließlich mit Wildtypträgern verglichen.

Zur Auswertung der Daten wurde die Software GraphPad Prism Version 3.02 bzw. das GraphPad InStat Version 3.05 der Firma GraphPad Software verwendet.

5. Ergebnisse

5.1 Klinische Studie

Nach dem primären Endpunkt der Studie (postoperativ aufgetretene Vorhofflimmern) wurden alle eingeschlossenen Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt:

1. *AFib-Gruppe*: Patienten mit postoperativ aufgetretenem Vorhofflimmern, dokumentiert mit EKG oder durch Angaben im Überwachungsbogen bzw. Entlassbericht;
2. *non-AFib-Gruppe*: Patienten die postoperativ durchgehend einen Sinusrhythmus aufwiesen.

5.1.1 Patientenkollektiv

Das Kollektiv der untersuchten Personen umfasste 314 konsekutive Patienten, die sich in der Sana Herzchirurgie Stuttgart, dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart und dem Universitätsklinikum Tübingen einer aortokoronaren Bypass-Operation bzw. einen Herzklappeneingriff mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation unterzogen hatten. Bei den Patienten handelte es sich ausschließlich Individuen kaukasischer Herkunft.

88 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, davon erfüllen 50 Patienten die Einschlusskriterien nicht (non qualifier), während 38 Patienten sekundär ausgeschlossen wurden (Studienabbruch). Gründe für den Nichteinschluss bzw. Ausschluss sind in Abb. 7 aufgeschlüsselt.

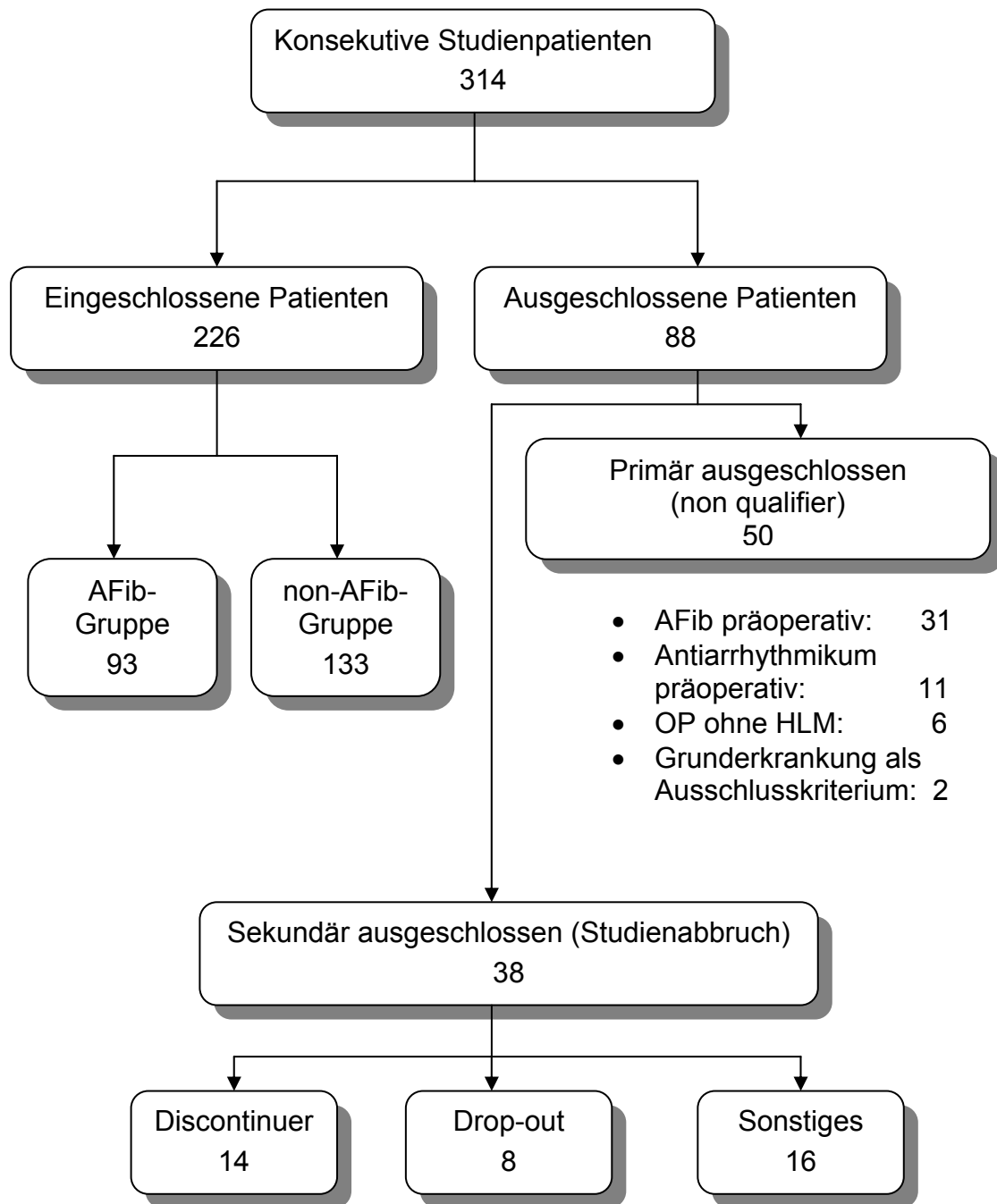


Abbildung 7. Patientenkollektiv.

5.1.2 Klinische und demographische Patientendaten

5.1.2.1 Eingeschlossene Patienten (Gesamtpopulation)

Das Kollektiv der Studienteilnehmer umfasste 226 Patienten, die sich in den oben genannten Kliniken einer aortokoronaren Bypass-Operation bzw. einen Herzklappeneingriff mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation unterzogen hatten.

Es handelte sich ausschließlich um Patienten, die präoperativ einen Sinusrhythmus aufwiesen und anamnestisch keine Rhythmusstörungen hatten.

Bei 142 (63%) Patienten wurde eine aortokoronare Bypass-Operation durchgeführt, 51 (22%) unterzogen sich einem Klappeneingriff und 33 (15%) einer Kombination von beidem.

Das Gesamtkollektiv wurde in 2 Gruppen unterteilt, je nach dem ob postoperativ Vorhofflimmern auftrat (so genannte AFib-Gruppe) oder durchgehend im Beobachtungszeitraum ein Sinusrhythmus dokumentiert wurde (non-AFib-Gruppe).

Postoperatives Vorhofflimmern trat bei 93 Patienten (41%) (AFib-Gruppe) auf. Bei 133 Patienten (59%) wurde postoperativ ein Sinusrhythmus dokumentiert (non-AFib-Gruppe).

Die klinischen und demographischen Daten der analysierten Patienten sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die statistische Analyse der demographischen Patientendaten zwischen den beiden Gruppen des Gesamtkollektivs (n=226) ergab kein signifikantes Ergebnis, mit Ausnahme des Patientenalters: in der AFib-Gruppe waren die Patienten im Mittel 67 Jahre bzw. in der non-AFib-Gruppe 62 Jahre alt ($p < 0,001$).

Bei der Analyse der klinischen Daten ergaben sich signifikante Unterschiede für die durchgeführte chirurgische Eingriffe sowie Dauer der extrakorporalen Zirkulation und der Myokardischämie zwischen beiden Patientengruppen (AFib vs. non-AFib-Gruppe) (siehe Tab. 4).

Tabelle 4. Demographische und klinische Daten zur beiden Patientengruppen (AFib- und non-AFib-Gruppen) für Patienten der Gesamtpopulation Gruppe.

Charakteristik	n = 226	AFib (n = 93)	non-AFib (n = 133)	p
Geschlecht n (%)	männlich, n (%) weiblich, n (%)	76 (82%) 17 (18%)	107 (80%) 26 (20%)	0,86 ¹
Alter (in Jahren)	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	67 (± 8,5) 41 – 86	62 (± 10,7) 22 – 85	<0,001 ³
KOF (m²)	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	1,9 (± 0,2) 1,5 – 2,5	1,9 (± 0,2) 1,4 – 2,4	0,73 ²
BMI (kg/m²)	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	26 (± 3,9) 21 – 39	27 (± 3,5) 20 – 37	0,57 ³
Begleit- erkrankungen n (%)	Hypertonie Diab. mell. Herzinsuffizienz NYHA : I II III IV	65 (70%) 14 (15%) 76 (82%) 62* 7 (11%) 26 (42%) 25 (40%) 4 (6%)	83 (62%) 31 (23%) 114 (86%) 100* 10 (10%) 42 (42%) 41 (41%) 7 (7%)	0,26 ¹ 0,13 ¹ 0,46 ¹
RR systolisch mm Hg	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	135 (± 18,9) 100 – 180	130 (± 17,4) 80 - 175	0,14 ³
RR diastolisch mm Hg	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	75 (± 8,7) 60 – 100	75 (± 10,6) 50 - 100	0,86 ³
HF	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	65 (± 11,9) 49 – 113	63 (± 11,5) 45 - 106	0,27 ³
LV-Funktion EF (%)	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	55 (± 12,5) 18 – 86	55 (± 12,5) 30 - 88	0,3 ³
Operation n (%)	ACB Klappeneingriff Kombination	47 (51%) 25 (27%) 21 (23%)	95 (71%) 26 (20%) 12 (9%)	0,002 ¹ 0,2 ¹ 0,007 ¹
HLM-Zeit Min	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	104 (± 37,4) 53 – 272	94,5 (± 31,1) 45 - 182	0,04 ³
Ischämiezeit Min	Mittelwert (± SD) Bereich (min–max)	63 (± 32,4) 28 – 208	49 (± 25,2) 24 - 140	0,004 ³

¹ Fisher's Exact Test; ² t-Test; ³ Mann-Whitney Test, * fehlende Daten in 14 Fällen.

Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) mit einer OR von 4,1 (95%-KI von 2,05 bis 8,23) bestand für die postoperativ aufgetretene AFib zwischen der Patienten-Gruppe mit einer kontinuierlich durchgeführten β -Blocker-Therapie perioperativ (= Gruppe 1) und Patienten ohne β -Blocker-Therapie (= Gruppe 3) (siehe Tab. 5).

Bei den Patienten, die kein AFib entwickelten, wurde in 59% der Fälle die β -Blocker-Therapie perioperativ durchgeführt.

Tabelle 5. β -Blocker-Therapie. Patienten der Gesamtpopulation (n=226).

Gruppen	β -Blocker-Therapie	AFib n=93 (100%)	non-AFib n=133 (100%)
Gruppe 1	kontinuierlich durchgeführt (prä- und postop)	33 (35,5%)	78 (59%)
Gruppe 2	nur präop	25 (27%)	31 (23%)
Gruppe 3	kein β -Blocker prä- und postop	33 (35,5%)	19 (14%)
Gruppe 4	nur postop	2 (2%)	5 (4%)

Bei Patienten die weder prä- noch postoperativ β -Blocker erhalten hatten (Gruppe 3) trat AFib signifikant häufiger auf verglichen mit Patienten die präoperativ β -Blocker erhielten (Gruppe 2). Die statistische Analyse dieser Daten ergab einen Unterschied, welches das Signifikanzniveau von 5% knapp verfehlte ($p=0,06$) mit einer OR von 2,2 (95%-KI von 0,99 bis 4,7).

5.1.2.2 Subgruppen

Da das Gesamtstudienkollektiv (n=226) aus Patienten bestand, die wegen verschiedener kardialer Ursachen eine Operation am offenen Herzen erhielten, erfolgte eine weitere Stratifizierung entsprechend des durchgeführten operativen Eingriffes, um dann erneut zwischen Patienten mit und ohne aufgetretener AFib zu differenzieren (siehe Tab. 6).

Tabelle 6. Aufteilung aller eingeschlossenen Patienten in drei Subgruppen nach Art der durchgeführten Operation am offenen Herzen (n=226).

Subgruppe	Operation	Patientenzahl n=226	AFib (n = 93)	non-AFib (n = 133)
ACB	ACB	142 (100%)	47 (33%)	95 (67%)
AKE	Klappeneingriff	51 (100%)	25 (49%)	26 (51%)
Kombination	ACB+Klappeneingriff	33 (100%)	21 (64%)	12 (36%)

5.1.2.2.1 ACB-Subgruppe

Das Kollektiv der Patienten in der ACB-Subgruppe umfasste 142 Patienten, bei denen eine aortokoronarer Bypass-Versorgung (ACB) durchgeführt wurde.

Postoperatives Vorhofflimmern trat bei 47 Patienten (33%) (AFib-Gruppe) auf. Bei 95 Patienten (67%) wurde postoperativ ein Sinusrhythmus dokumentiert (non-AFib-Gruppe) (Tab. 6).

Die klinischen und demographischen Daten der Patienten sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Die statistische Analyse der klinischen und demographischen Patientendaten in der ACB Patientensubgruppe ergab keinen signifikanten Unterschied (n=142, siehe Tab. 7) mit Ausnahme des Patientenalters: in der AFib-Gruppe waren die Patienten im Mittel 68 Jahre bzw. in der non-AFib-Gruppe 62 Jahre alt (p=0,02).

5. Ergebnisse

Tabelle 7. Demographische und klinische Daten zur Patienten mit durchgeführter ACB-OP (n=142) in beiden Patientengruppen (AFib und non-AFib).

Charakteristik	n = 142	AFib (n = 47)	non-AFib (n = 95)	p
Geschlecht n (%)	Männlich, n (%)	37 (79%)	85 (89%)	0,12 ¹
	weiblich, n (%)	10 (21%)	10 (11%)	
Alter (in Jahren)	Mittelwert (± SD)	68 (± 7,1)	62 (± 9,5)	0,02 ³
	Bereich (min – max)	49 – 86	40 – 85	
KOF (m ²)	Mittelwert (± SD)	1,9 (± 0,3)	1,9 (± 0,2)	0,80 ²
	Bereich (min – max)	1,6 – 2,5	1,5 – 2,4	
BMI (kg/m ²)	Mittelwert (± SD)	27 (± 4,1)	28 (± 3,2)	0,84 ³
	Bereich (min – max)	21 – 39	20 – 37	
Begleit- erkrankungen n (%)	Hypertonie	37 (79%)	62 (65%)	0,12 ¹
	Diab. mell.	12 (26%)	27 (28%)	0,84 ¹
	Herzinsuffizienz	42 (89%)	84 (88%)	1,00 ¹
	NYHA :	36*	74**	
	I	2 (6%)	9 (12%)	
	II	17 (47%)	30 (41%)	
	III	16 (44%)	29 (39%)	
IV	1 (3%)	6 (8%)		
RR systolisch mm Hg	Mittelwert (± SD)	133 (± 19,6)	130 (± 17,8)	0,50 ³
	Bereich (min – max)	100 – 180	80 - 175	
RR diastolisch mm Hg	Mittelwert (± SD)	78 (± 8,1)	80 (± 10,6)	0,97 ³
	Bereich (min – max)	60 – 100	55 - 100	
HF	Mittelwert (± SD)	64 (± 11,5)	62 (± 12,0)	0,36 ³
	Bereich (min – max)	49 – 101	45 - 106	
LV-Funktion %	Mittelwert (± SD)	55 (± 12,9)	55 (± 13,7)	0,70 ³
	Bereich (min – max)	18 – 80	30 - 88	
HLM-Zeit Min	Mittelwert (± SD)	91 (± 25,9)	84 (± 28,6)	0,79 ³
	Bereich (min – max)	53 – 186	45 - 173	
Ischämiezeit Min	Mittelwert (± SD)	49 (± 16,4)	45 (± 17,1)	0,20 ³
	Bereich (min – max)	28 – 100	24 - 123	

¹ Fisher's Exact Test, ² t-Test; ³ Mann-Whitney Test, * fehlende Daten in 6 Fällen, ** fehlende Daten in 10 Fällen

In der AFib-Gruppe wurde bei 53% (n=25) und in der non-AFib-Gruppe bei 69% (n=65) der Patienten prä- und postoperativ eine β -Blocker-Therapie durchgeführt. Hinsichtlich des Auftretens von AFib wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit prä- und postoperativer β -Blocker-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne β -Blockertherapie gefunden (Tab. 8).

Tabelle 8. Therapie mit β -Blocker. Patienten der ACB-Subgruppe (n=142).

Therapie mit β -Blocker perioperativ, n (%)	AFib (n = 47)	non-AFib (n = 95)	p
kein β -Blocker perioperativ	4 (9%)	5 (5%)	0,44 ¹
kontinuierlich durchgeführte Therapie	25 (53%)	65 (69%)	

¹ Fisher's Exact Test

5.1.2.2 AKE-Subgruppe

Das Kollektiv der Personen in der AKE-Gruppe umfasste 51 Patienten, die sich einen Klappeneingriff (Aortenklappenersatz oder Mitralklappenersatz) unterzogen hatten.

Postoperatives Vorhofflimmern trat in dieser Subgruppe bei 25 (49%) Patienten (AFib-Gruppe) auf. Bei 26 (51%) Patienten wurde dagegen postoperativ ein Sinusrhythmus dokumentiert (non-AFib-Gruppe).

Die statistische Analyse der klinischen und demographischen Patientendaten zwischen den beiden Gruppen dieser Subgruppe (n=51, siehe Tab. 9) ergab keinen signifikanten Unterschied, mit Ausnahme des Geschlechts der Patienten (p=0,006) mit einer OR von 7,3 (95%-CI von 1,75 bis 30,667).

5. Ergebnisse

Tabelle 9. Demographische und klinische Daten zur Patienten mit durchgeführter AKE-OP (n=51) in beiden Patientengruppen.

Charakteristik	n = 51	AFib (n = 25)	non-AFib (n = 26)	p
Geschlecht n (%)	männlich, n (%) weiblich, n (%)	22 (88%) 3 (12%)	13 (50%) 13 (50%)	0,006 ¹
Alter (in Jahren)	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	64 (± 9,9) 41 – 78	61 (± 14,2) 22 – 79	0,35 ³
KOF (m ²)	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	1,97 (± 0,2) 1,5 – 2,3	1,9 (± 0,2) 1,4 – 2,3	0,14 ²
BMI (kg/m ²)	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	26 (± 3,1) 21 – 35	25 (± 3,9) 21 – 37	0,49 ²
Begleit- erkrankungen n (%)	Hypertonie Diab. mell. Herzinsuffizienz NYHA : I II III IV	11 (44%) 0 16 (64%) 13* 4 (31%) 7 (54%) 2 (15%) 0	13 (50%) 3 (12%) 19 (73%) 17** 1 (6%) 9 (53%) 7 (41%) 0	0,78 ¹ 0,24 ¹ 0,56 ¹
RR systolisch mm Hg	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	130 (± 19,3) 100 – 180	130 (± 13,2) 110 - 155	0,29 ²
RR diastolisch mm Hg	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	80 (± 10,2) 60 – 100	75 (± 11,9) 55 - 95	0,36 ²
HF	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	68 (± 13,5) 52 – 113	67 (± 11,5) 46 – 93	0,17 ²
LV-Funktion %	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	55 (± 11,4) 30 – 80	55 (± 8,2) 45 - 77	0,72 ³
HLM-Zeit Min	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	116 (± 48,8) 64 – 272	105 (± 34,5) 55 – 182	0,1 ²
Ischämiezeit Min	Mittelwert (± SD) Bereich (min – max)	83 (± 45,4) 42 – 208	81 (± 31,7) 26 – 140	0,19 ²

¹ Fisher's Exact Test, ² t-Test; ³ Mann-Whitney Test, * fehlende Daten in 3 Fällen, ** fehlende Daten in 2 Fällen

Bezüglich der kontinuierlichen β -Blocker-Therapie wurde in der AKE-Subgruppe, im Gegensatz zur ACB-Subgruppe, zwischen AFib und non-AFib-Patienten ein signifikanter Unterschied ($p=0,02$, OR von 13,1, 95% KI von 1,44 bis 119,40) im Vergleich zu nicht mit β -Blocker behandelten Patienten festgestellt. Bei den Patienten, die ein AFib postoperativ entwickelten, wurde in 72% der Fälle keine β -Blocker-Therapie perioperativ durchgeführt (Tab. 10).

Tabelle 10. Therapie mit β -Blocker. Patienten der AKE-Subgruppe (n=51).

Therapie mit β -Blocker perioperativ n (%)	AFib (n = 25)	non-AFib (n = 26)	p
kein β -Blocker perioperativ	18 (72%)	11 (42%)	0,02 ¹
kontinuierlich durchgeführte Therapie	1 (4%)	8 (31%)	

¹ Fisher's Exact Test

5.1.2.2.3 Kombinations-Subgruppe

Das Kollektiv der Personen in dieser Subgruppe umfasste 33 Patienten, bei denen eine Kombination von beiden Eingriffen (ACB + Klappeneingriff) durchgeführt wurde.

Postoperatives Vorhofflimmern trat bei 21 (64%) Patienten (AFib-Gruppe) auf. Bei 12 Patienten (36%) wurde postoperativ ein Sinusrhythmus dokumentiert (non-AFib-Gruppe).

In dieser Subgruppe wurde kein signifikanter Unterschied in den demographischen und klinischen Daten zwischen beiden Patientengruppen (AFib- und non-AFib-Gruppe), mit Ausnahme des Patientenalters ($p=0,01$), festgestellt. Die klinischen und demographischen Patientendaten der dieser Subgruppe sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

5. Ergebnisse

Tabelle 11. Demographische und klinische Daten zur Patienten mit durchgeführter Kombination-OP (n=33) in beiden Patientengruppen.

Charakteristik	n = 33	AFib (n = 21)	non-AFib (n = 12)	p
Geschlecht n (%)	männlich, n (%)	17 (81%)	9 (75%)	0,7 ¹
	weiblich, n (%)	4 (19%)	3 (25%)	
Alter (in Jahren)	Mittelwert (± SD)	71 (± 7,5)	62 (± 10)	0,01 ²
	Bereich (min – max)	56 – 83	46 – 82	
KOF (m ²)	Mittelwert (± SD)	1,9 (± 0,2)	1,9 (± 0,1)	0,75 ³
	Bereich (min – max)	1,4 – 2,4	1,7 – 2,1	
BMI (kg/m ²)	Mittelwert (± SD)	28 (± 4,3)	26 (± 4,0)	0,33 ²
	Bereich (min – max)	21 – 36	21 – 33	
Begleit- erkrankungen n (%)	Hypertonie	17 (81%)	8 (67%)	0,4 ¹
	Diab. mell.	2 (10%)	1 (8%)	1,0 ¹
	Herzinsuffizienz	18 (86%)	11 (92%)	1,0 ¹
	NYHA :	13*	9**	
	I	1 (8%)	0	
	II	2 (15%)	3 (33%)	
	III	7 (54%)	5 (56%)	
IV	3 (23%)	1 (11%)		
RR systolisch mm Hg	Mittelwert (± SD)	138 (± 17,4)	132 (± 23)	0,42 ²
	Bereich (min – max)	108 – 165	100 - 170	
RR diastolisch mm Hg	Mittelwert (± SD)	75 (± 8,0)	75 (± 9,0)	0,57 ³
	Bereich (min – max)	60 – 95	50 - 85	
HF	Mittelwert (± SD)	63 (± 9,6)	66 (± 6,6)	0,09 ³
	Bereich (min – max)	52 – 94	55 - 81	
LV-Funktion	Mittelwert (± SD)	54 (± 13,2)	56 (± 12,5)	0,57 ³
	Bereich (min – max)	30 – 86	35 - 78	
HLM-Zeit , min	Mittelwert (± SD)	122 (± 27,3)	126 (± 23,7)	0,67 ²
	Bereich (min – max)	78 – 170	95 - 164	
Ischämiezeit , min	Mittelwert (± SD)	81 (± 20,0)	85 (± 18,2)	0,51 ²
	Bereich (min – max)	42 – 120	57 – 113	

¹ Fisher's Exact Test, ² t-test; ³ Mann-Whitney Test, * fehlende Daten in 5 Fällen, ** fehlende Daten in 2 Fällen

5.2 Ergebnisse der Genotypisierung für Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly

Um den Einfluss von Mutationen des β_1 -Adrenozeptor Gen als Ursache für das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern bei Patienten mit Operationen am offenen Herzen zu untersuchen, wurden der Nukleotidaustausch an Position 145A>G resultierend in einem Aminosäurenaustausch an Position 49 (Ser⁴⁹Gly) und der Nukleotidaustausch an Position 1165G>C resultierend in einem Aminosäurenaustausch an Position 389 (Arg³⁸⁹Gly) untersucht. Die Häufigkeiten für die Allele bzw. die Genotypen dieser beiden Polymorphismen wurden in den beiden Patientengruppen (AFib vs. non-AFib) bestimmt und miteinander verglichen.

5.2.1 Ergebnisse für die Gesamtpopulation

In den beiden Patientengruppen (mit und ohne postoperativem AFib) wurden folgende Allelfrequenzen für die beiden Polymorphismen Ser⁴⁹Gly bzw. Arg³⁸⁹Gly gefunden (Tabelle 12 bzw. 13):

Bei den 93 Patienten der AFib-Gruppe

- fanden sich für den Nukleotidaustausch an Position 145 (Ser⁴⁹Gly Polymorphismus) 160 (86%) Wildtyp Allele (A145) und 26 (14%) mutierte Allele (G145) und
- für den Nukleotidaustausch an Position 1165 (Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus) 126 (68%) Wildtyp Allele (C1165) und 60 (32%) mutierte Allele (G1165).

Bei den 133 Patienten der non-AFib-Gruppe

- fanden sich für den Nukleotidaustausch an Position 145 insgesamt 237 (89%) Wildtyp Allele (A145) und 29 (11%) mutierte Allele (G145) und
- für den Nukleotidaustausch an Position 1165 insgesamt 192 (72%) Wildtyp Allele (C1165) und 74 (28%) mutierte Allele (G1165).

Tabelle 12. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Häufigkeit der Allele A145G bei allen Studienpatienten (n=226).

Position	Allel	AFib		non-AFib		Zeilensumme	
		n	%	n	%	n	%
145	A145 (wt)	160	86%	237	89%	397	88%
	G145	26	14%	29	11%	55	12%
	Spaltensumme	186	100%	266	100%	452	100%

Tabelle 13. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Häufigkeit der Allele C1165G bei allen Studienpatienten (n=226).

Position	Allel	AFib		non-AFib		Zeilensumme	
		n	%	n	%	n	%
1165	C1165 (wt)	126	68%	192	72%	318	70%
	G1165	60	32%	74	28%	134	30%
	Spaltensumme	186	100%	266	100%	452	100%

Die häufigsten Allele bei Patienten mit und ohne AFib waren dementsprechend

- in der AFib-Gruppe: A145 mit 86% und C1165 mit 68% und
- in der non-AFib-Gruppe: A145 mit 89% und C1165 mit 72%.

Fasst man die AFib und non-AFib Gruppe zusammen, ergibt sich eine Allelfrequenz für die Gly⁴⁹-Variante von 12 % bzw. für die Gly³⁸⁹ Mutation von 30 %. Diese Daten sind übereinstimmend mit den bisher publizierten Daten zur kaukasischen Bevölkerung (siehe Einleitung [Leineweber et al., 2004]).

Die Kontingenztafel für die untersuchten Allele bezüglich des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus bei Patienten mit und ohne AFib ergab mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,38 mit einer Odds-Ratio von 1,3 (95%-KI von 0,75 bis 2,34). Hier zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

5. Ergebnisse

Der Vergleich Allelfrequenzen für die beiden Gruppen bezüglich des Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus ergab einen p-Wert von p=0,35. Die Odds-Ratio beträgt 1,2 (95%KI von 0,82 bis 1,86). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Die ermittelten **Genotypen** in den beiden Patientengruppen (AFib- und non-AFib-Gruppe) sind in Tab. 14 für beide Polymorphismen zusammengefasst.

Die Genotypen für jeden einzelnen Patienten finden sich in der tabellarischen Übersicht im Anhang.

Tabelle 14. Allel- und Genotypfrequenzen für die Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen bei Patienten mit und ohne AFib (AFib n=93, non-AFib n=133).

SNP Position	Patienten- gruppe	Allel		Genotyp	Häufigkeit		
			Häufigkeit %			Beobachtet %	95% CI
145	AFib	A	86,0	A/A	74,2	64,1 - 82,7	74,0
		G	14,0	A/G	23,7	15,5 - 33,6	24,0
				G/G	2,1	0,3 - 7,6	2,0
	non-AFib	A	89,1	A/A	80,5	72,7 - 86,8	79,4
		G	10,9	A/G	17,3	11,3 - 24,8	19,4
				G/G	2,2	0,5 - 6,45	1,2
1165	AFib	C	67,7	C/C	46,2	35,8 - 56,9	45,9
		G	32,3	C/G	43,0	32,8 - 53,7	43,7
				G/G	10,8	5,3 - 18,9	10,4
	non-AFib	C	72,2	C/C	51,9	43,1 - 60,6	52,1
		G	27,8	C/G	40,6	32,2 - 49,5	40,2
				G/G	7,5	3,7 - 13,4	7,7

* nach Hardy-Weinberg Gesetz

Für den Nukleotidaustausch an Position 145 (Ser⁴⁹Gly Polymorphismus) wurden

- 69 Patienten (74%) in der AFib-Gruppe und 107 Patienten (81%) in der non-AFib-Gruppe als homozygot (AA) für Ser⁴⁹ identifiziert,

5. Ergebnisse

- 22 Patienten (24%) in der AFib-Gruppe und 23 (17%) in der non-AFib-Gruppe als heterozygot mutante Merkmalsträger (AG) identifiziert,
- 2 Patienten (2%) in der AFib-Gruppe und 3 Patienten (2%) in der non-AFib-Gruppe konnte als homozygot mutante Merkmalsträger (GG) für Gly⁴⁹ identifiziert werden.

Für den weiteren Nukleotidaustausch an Position 1165 (Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus) wurden

- 43 Patienten (46%) in der AFib-Gruppe und 69 Patienten (52%) in der non-AFib-Gruppe als homozygot (CC) für Arg³⁸⁹ (wt) identifiziert,
- 40 Patienten (43%) in der AFib-Gruppe und 54 (41%) in der non-AFib-Gruppe als heterozygot mutante Merkmalsträger (AG) identifiziert,
- 10 Patienten (11%) in der AFib-Gruppe und 10 (8%) in der non-AFib-Gruppe als homozygot mutante Merkmalsträger (GG) für Gly³⁸⁹ identifiziert.

Zuerst wurden die Ergebnisse der Genotypisierung überprüft, inwieweit sie mit dem Gesetz nach Hardy-Weinberg übereinstimmen. Der Mathematiker G. Hardy und der dt. Biologe Weinberg haben unabhängig voneinander das sog. Hardy-Weinberg-Gesetz definiert: es sagt aus, dass in einer sog. idealen Population die prozentuale Häufigkeit mit der bestimmte Allele im Genpool vertreten sind (=Allelhäufigkeit) über die Generationenfolge hinweg unverändert bleibt. Unter den Bedingungen einer idealen Population lassen sich nach einer definierten Formel die Frequenzen der jeweiligen Genotypen (Wildtyp, heterozygot, homozygot mutant) bestimmen. Aus diesem Grund vergleicht man die mittels des Gesetzes nach Hardy-Weinberg ermittelten Genotypfrequenzen (*erwartet*) mit den tatsächlich erhaltenen Genotypisierungsergebnissen (*beobachtet*). Im Idealfall sollten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Ergebnissen auftreten, so dass von einem Hardy-Weinberg-Equilibrium spricht.

Für die Berechnung der jeweiligen Genotypen nach Hardy-Weinberg wird folgende Formel verwendet:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

p = Häufigkeit Allel 1 (z.B. A145 bzw. C1165)

q = Häufigkeit Allel 2 (z.B. G145 bzw. G1165)

p^2 = Häufigkeit für Homozygotie hinsichtlich Allel 1 (z.B. AA bzw. CC)

$2pq$ = Häufigkeit für Heterozygotie (z.B. AG bzw. CG)

q^2 = Häufigkeit für Homozygotie hinsichtlich Allel 2 (z.B. GG)

Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den erwarteten und tatsächlich beobachteten Ergebnissen der Genotypisierung für beide Polymorphismen, womit ein Hardy-Weinberg-Equilibrium vorausgesetzt werden kann (siehe Tab. 13).

Anschließend wurden die Ergebnisse der Genotypisierung zwischen beiden Patientengruppen (AFib vs. non-AFib) verglichen. Es wurden die entsprechenden Kontingenztafeln erstellt und mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* ausgewertet. Bezüglich des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus wurde die Summe von heterozygoten (AG) und homozygot mutanten (GG) Merkmalsträger mit Wildtyp-Trägern (AA) verglichen. Tabelle 15 zeigt die erste dieser Tafeln. Der p-Wert ergab sich in diesem Fall zu 0,33. Die Odds-Ratio beträgt 1,4 (95%KI von 0,76 bis 2,69). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 15. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (AA) mit der Summe von heterozygoten (AG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
AG + GG	24	26	50
AA (wt)	69	107	176
Spaltensumme	93	133	226

In einer weiteren Kontingenztafel wurden die homozygot mutanten (GG) Merkmalsträger mit Wildtyp-Trägern (AA) bezüglich des Ser⁴⁹Gly-

5. Ergebnisse

Polymorphismus verglichen (Tabelle 16). In diesem Fall liefert der *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 1,0. Die Odds-Ratio beträgt 1,0 (95%-KI von 0,17 bis 6,35). Auch hier zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 16. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (AA) mit den homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
GG	2	3	5
AA (wt)	69	107	176
Spaltensumme	71	110	181

Der Vergleich der Genotypisierungsergebnisse zwischen den beiden Gruppen für den Nukleotidaustausch an Position 1165 (Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus) ist in Tabelle 17 wiedergegeben. Es wurden die Summe von heterozygoten (CG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern mit Wildtyp-Trägern (CC) in beiden Patientengruppen verglichen. Der p-Wert ergab sich in diesem Fall zu 0,42. Die Odds-Ratio beträgt 1,3 (95%KI von 0,74 bis 2,13). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 17. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (CC) mit der Summe von heterozygoten (CG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
CG + GG	50	64	114
CC (wt)	43	69	112
Spaltensumme	93	133	226

In einer weiteren Kontingenztafel sind die homozygot mutanten (GG) Merkmalsträger mit Wildtyp-Trägern (CC) verglichen worden (Tabelle 18). In diesem Fall liefert der *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,34. Die Odds-

5. Ergebnisse

Ratio beträgt 1,6 (95%-KI von 0,62 bis 4,17). Auch hier zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 18. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (CC) mit den homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
GG	10	10	20
CC (wt)	43	69	112
Spaltensumme	53	79	132

Die Ergebnisse aller statistischen Berechnungen für die untersuchten Allele und die entsprechenden Genotypen in beiden Patientengruppen sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19. Ergebnisse der statistischen Berechnungen für die untersuchten Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen nach Fisher's Exact Test.

Position	Allele			wt vs. het+hom mut			wt vs. hom mut		
	p	OR	95% KI	p	OR	95% KI	p	OR	95% KI
145	0,38	1,3	0,75 - 2,34	0,33	1,4	0,76 - 2,69	1,0	1,0	0,17 - 6,4
1165	0,35	1,2	0,82 - 1,86	0,42	1,3	0,74 - 2,13	0,3	1,6	0,62 - 4,2

Zusammenfassend zeigte sich weder für den Ser⁴⁹Gly noch für den Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus ein signifikanter Unterschied in den Allelfrequenzen sowie in den Häufigkeiten für die jeweiligen Genotypen zwischen Patienten mit und ohne postoperativem AFib für alle Studienpatienten.

5.2.2 Ergebnisse der Subgruppenanalyse

5.2.2.1 ACB-Subgruppe

Die häufigsten Allele, die in dieser Subgruppe gefunden wurden, waren

- in der AFib-Gruppe A145 mit 79% und C1165 mit 69% und
- in der non-AFib-Gruppe A145 mit 90,5% und C1165 mit 70,5%.

Die Häufigkeiten der gefundenen Allele in beiden Patientengruppen für den Ser⁴⁹Gly Polymorphismus sind in Tabelle 20 und den Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 20. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Häufigkeit der gefundenen Allele A145G bei Patienten mit und ohne AFib und ACB-OP.

Position	Allel	AFib		non-AFib		Zeilensumme	
		n	%	n	%	N	%
145	A145 (wt)	74	79	172	90.5	246	88
	G145	20	21	18	9.5	38	12
	Spaltensumme	94	100	190	100	284	100

Tabelle 21. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Häufigkeit der gefundenen Allele C1165G bei Patienten mit und ohne AFib und ACB-OP.

Position	Allel	AFib		non-AFib		Zeilensumme	
		n	%	n	%	N	%
1165	C1165 (wt)	65	69	134	70.5	199	70
	G1165	29	31	56	29.5	85	30
	Spaltensumme	94	100	190	100	284	100

Die Kontingenztafel für die Allelfrequenzen des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus ergab mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,0089 mit einer Odds-Ratio von 2,6 (95%-KI von 1,29 bis 5,16). Dieser statistisch signifikante Unterschied

5. Ergebnisse

besagt, dass in der ACB-Subgruppe das wt-Allel A145 in der non-AFib-Gruppe häufiger als in der AFib-Gruppe vorliegt.

Der Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus ergab einen p-Wert von 0,89. Die Odds-Ratio beträgt 1,1 (95%KI von 0,62 bis 1,83). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Die ermittelten Genotypen in den beiden Patientengruppen (AFib- vs. non-AFib-Patienten) der ACB-Subgruppe sind in Tabelle 22 zusammengefasst.

Tabelle 22. Allel- und Genotypfrequenzen für die Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen bei Patienten mit AFib- bzw. non-AFib in der ACB-Subgruppe (AFib n=47, non-AFib n=95).

SNP Position	Patienten- gruppe	Allel		Genotyp	Häufigkeit		
		Häufigkeit			Beobachtet		Erwartet*
			%		%	95% CI	%
145	AFib	A	78,7	A/A	61,7	46,4 - 75,5	62,0
		G	21,3	A/G	34,0	20,9 - 49,3	33,5
				G/G	4,3	0,5 - 14,5	4,5
	non-AFib	A	90,5	A/A	83,2	74,1 - 90,1	82,0
		G	9,5	A/G	14,7	8,3 - 23,5	17,2
				G/G	2,1	0,3 - 7,4	0,9
1165	AFib	C	69,1	C/C	48,9	34,1 - 63,9	47,8
		G	30,9	C/G	40,4	26,4 - 55,7	42,7
				G/G	10,6	3,6 - 23,1	9,5
	non-AFib	C	70,5	C/C	47,4	37,0 - 57,9	49,7
		G	29,5	C/G	46,3	36,0 - 56,9	41,6
				G/G	6,3	2,4 - 13,2	8,7

* nach Hardy-Weinberg Gesetz

Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den erwarteten und tatsächlich beobachteten Ergebnissen der Genotypisierung für beide Polymorphismen, womit ein Hardy-Weinberg-Equilibrium vorausgesetzt werden kann.

5. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Genotypisierung in beiden Patientengruppen wurden statistisch verglichen. Auch hier wurden Kontingenztafeln erstellt und mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* ausgewertet. Es wurde die Summe von heterozygoten und homozygot mutanten Merkmalsträger mit Wildtyp-Trägern verglichen. Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse für den Ser⁴⁹Gly Polymorphismus. Der p-Wert ergab sich in diesem Fall zu 0,007. Die Odds-Ratio beträgt 3,1 (95%KI von 1,38 bis 6,8). Das Ergebnis ist signifikant.

Tabelle 23. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (AA) mit der Summe von heterozygoten (AG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
AG + GG	18	16	34
AA (wt)	29	79	108
Spaltensumme	47	95	142

In einer weiteren Kontingenztafel wurden die homozygot mutanten (GG) Merkmalsträger mit den Wildtyp-Trägern (AA) verglichen (Tabelle 24). In diesem Fall ergab der *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,31. Die Odds-Ratio beträgt 2,7 (95%KI von 0,37 bis 20,25). Hier zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 24. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (AA) mit den homozygot mutanten (GG) Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
GG	2	2	4
AA (wt)	29	79	108
Spaltensumme	31	81	112

5. Ergebnisse

Die statistische Auswertung der Genotypisierung bezüglich des Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus ergab einen p-Wert von 1,0. Die Odds-Ratio beträgt 0,9 (95%KI von 0,47 bis 1,89). Das Ergebnis ist nicht signifikant (Tabelle 25).

Tabelle 25. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (CC) mit der Summe von heterozygoten (CG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
CG + GG	24	50	74
CC (wt)	23	45	68
Spaltensumme	47	95	142

In einer weiteren Kontingenztafel sind die homozygot mutanten (GG) Merkmalsträger mit Wildtyp-Trägern (CC) verglichen worden (Tabelle 26). In diesem Fall liefert der *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,51. Die Odds-Ratio beträgt 1,6 (95%-KI von 0,45 bis 5,92). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 26. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus. Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (CC) mit den homozygot mutanten (GG) Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
GG	5	6	11
CC (wt)	23	45	68
Spaltensumme	28	51	79

Die zusammenfassenden Ergebnisse aller statistischen Berechnungen für die untersuchten Allele und die ermittelten Genotypen beider Polymorphismen in der ACB-Subgruppe sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27. Ergebnisse der statistischen Berechnungen für die untersuchten Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen in der ACB- Subgruppe

Position	Allele			wt vs. het+hom mut			wt vs. hom mut		
	P	OR	95% KI	p	OR	95% KI	p	OR	95% KI
145	0,009	2,6	1,29 - 5,16	0,007	3,1	1,38 - 6,8	0,31	2,7	0,37 - 20,3
1165	0,89	1,1	0,62 - 1,83	1,0	0,9	0,47 - 1,9	0,51	1,6	0,45 - 5,92

Wie oben beschrieben zeigte sich bei ACB-Patienten mit und ohne postoperativem AFib ein statistisch signifikanter Unterschied für die Allelfrequenzen sowie die jeweiligen Genotypen ausschließlich für den Ser⁴⁹Gly Polymorphismus und nicht für die Arg³⁸⁹Gly Variante.

5.2.2.2 AKE-Subgruppe

Die häufigsten Allele, die in dieser Subgruppe gefunden wurden, waren

- in der AFib-Gruppe A145 mit 92% und C1165 mit 70% und
- in der non-AFib-Gruppe A145 mit 88,5% und C1165 mit 79%.

Die Häufigkeiten der gefundenen Allele in beiden Patientengruppen für den Ser⁴⁹Gly Polymorphismus sind in Tabelle 28 und den Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus in Tabelle 29 zusammengefasst.

Tabelle 28. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Häufigkeit der gefundenen Allele A145G bei Patienten mit und ohne AFib und AKE-OP.

Position	Allel	AFib		non-AFib		Zeilensumme	
		n	%	n	%	n	%
145	A145 (wt)	46	92	46	88,5	92	90
	G145	4	8	6	11,5	10	10
	Spaltensumme	50	100	52	100	102	100

Tabelle 29. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Häufigkeit der gefundenen Allele C1165G bei Patienten mit und ohne AFib und AKE-OP.

Position	Allel	AFib		non-AFib		Zeilensumme	
		n	%	n	%	n	%
1165	C1165 (wt)	35	70	41	79	76	75
	G1165	15	30	11	21	26	25
	Spaltensumme	50	100	52	100	102	100

Die Kontingenztafel für die Allelfrequenzen des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus ergab mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,74 mit einer Odds-Ratio von 0,7 (95%-KI von 0,18 bis 2,52). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Der Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus ergab einen p-Wert von 0,37. Die Odds-Ratio beträgt 1,6 (95%KI von 0,65 bis 3,93). Das Ergebnis ist ebenfalls nicht signifikant.

Die Häufigkeiten der jeweiligen Genotypen für den Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus in der AKE-Subgruppe in beiden Patientengruppen (AFib- und non-AFib Patienten) sind in Tabelle 30 zusammengefasst. Homozygote Merkmalsträger für Gly⁴⁹ konnten in den beiden Patientengruppen nicht identifiziert werden.

Tabelle 30. Allel- und Genotypfrequenzen der Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen für Patienten der AKE-Subgruppe mit und ohne AFib (AFib n=25, non-AFib n=26).

SNP Position	Patienten- gruppe	Allel		Genotyp	Häufigkeit		
		Häufigkeit %			Beobachtet		Erwartet*
					%	95% CI	%
145	AFib	A	92,0	A/A	84,0	63,9 - 95,5	84,6
		G	8,0	A/G	16,0	4,5 - 36,1	14,7
				G/G	0	0 - 13,7	0,6
	non-AFib	A	88,5	A/A	76,9	56,4 - 91,0	78,3
		G	11,5	A/G	23,1	9,0 - 43,7	20,4
				G/G	0	0 - 13,2	1,3
1165	AFib	C	70,0	C/C	52,0	31,3 - 72,2	49,0
		G	30,0	C/G	36,0	18,0 - 57,5	42,0
				G/G	12,0	2,6 - 31,2	9,0
	non-AFib	C	78,8	C/C	65,4	44,3 - 82,8	62,2
		G	21,2	C/G	26,9	11,6 - 47,8	33,4
				G/G	7,7	1,0 - 25,1	4,5

* nach Hardy-Weinberg Gesetz

Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den erwarteten und tatsächlich beobachteten Ergebnissen der Genotypisierung für beide Polymorphismen, womit ein Hardy-Weinberg-Equilibrium vorausgesetzt werden kann.

Die Ergebnisse der Genotypisierung in beiden Patientengruppen (AFib- und non-AFib-Gruppen) wurden statistisch verglichen. Auch hier wurden Kontingenztafeln erstellt und mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* ausgewertet. Tabelle 30 zeigt die Kontingenztafel für den Ser⁴⁹Gly Polymorphismus. Der p-Wert ergab sich in diesem Fall zu 0,73. Die Odds-Ratio beträgt 0,6 (95%KI von 0,16 bis 2,59). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 31. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ in der AKE-Subgruppe. Vergleich von Wildtyp-Trägern (AA) mit der Summe von heterozygoten (AG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
AG + GG	4	6	10
AA (wt)	21	20	41
Spaltensumme	25	26	51

Die statistische Auswertung der Genotypisierung bezüglich des Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus (Tabelle 32) ergab einen p-Wert von 0,4. Die Odds-Ratio beträgt 1,7 (95%KI von 0,57 bis 5,38). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 32. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (CC) mit der Summe von heterozygoten (CG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
CG + GG	12	9	21
CC (wt)	13	17	30
Spaltensumme	25	26	51

In einer weiteren Kontingenztafel sind die homozygot mutanten (GG) Merkmalsträger mit Wildtyp-Trägern (CC) verglichen worden (Tabelle 33). In diesem Fall liefert der *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,64. Die Odds-Ratio beträgt 1,96 (95%-KI von 0,29 bis 13,5). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 33. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus. Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (CC) mit homozygot mutanten (GG) Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
GG	3	2	5
CC (wt)	13	17	30
Spaltensumme	16	19	35

Die Ergebnisse aller statistischen Berechnungen für Allele bzw. die ermittelten Genotypen beider Polymorphismen in der AKE-Subgruppe sind in der Tabelle 34 zusammengefasst.

Tabelle 34. Ergebnisse der statistischen Berechnungen für die untersuchten Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen nach Fisher's Exact Test.

Position	Allele			wt vs. het+hom mut			wt vs. hom mut		
	p	OR	95% KI	p	OR	95% KI	p	OR	95% KI
145	0,74	0,7	0,18 - 2,52	0,73	0,6	0,16 - 2,59			
1165	0,37	1,6	0,65 - 3,93	0,40	1,7	0,57 - 5,38	0,64	2,0	0,3 - 13,5

Es zeigte sich weder für den Ser⁴⁹Gly noch für den Arg³⁸⁹Gly-Polymorphismus ein signifikanter Unterschied für die Allelfrequenzen bzw. die ermittelten Genotypen bei Patienten mit und ohne postoperativem AFib.

5.2.2.3 Kombinations-Subgruppe

Als Kombinationssubgruppe wurden diejenigen Patienten definiert, die gleichzeitig eine ACB und AKE Operation erhielten.

Die häufigsten Allele, die in dieser Subgruppe gefunden wurden, waren

- in der AFib-Gruppe A145 mit 95% und C1165 mit 62% und
- in der non-AFib-Gruppe A145 mit 79% und C1165 mit 71%.

Die Häufigkeiten der Allele bzw. der ermittelten Genotypen der Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen bei Patienten mit kombinierter OP am offenen Herzen sind für Patienten mit und ohne AFib in Tabelle 35 zusammengefasst. Homozygote Merkmalsträger für Gly⁴⁹ konnten in der AFib-Patientengruppe nicht identifiziert werden.

Tabelle 35. Allel- und Genotypfrequenzen für die Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen bei Patienten mit und ohne postoperativem AFib in der Kombinations-Subgruppe.

Position	Genotyp, Allele	AFib		non-AFib	
		n = 21	%	n = 12	%
145	A	40	95	19	79
	G	2	5	5	21
	AA	19	90,5	8	67
	AG	2	9,5	3	25
	GG	0	0	1	8
1165	C	26	62	17	71
	G	16	38	7	29
	CC	7	33	7	58
	CG	12	57	3	25
	GG	2	10	2	17

Die Kontingenztafel für die Allele bezüglich des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus ergab mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,089 mit einer Odds-Ratio von 0,19 (95%KI von 0,03 bis 1,07). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Der Vergleich der Allelfrequenzen für den Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus ergab einen p-Wert von 0,59. Die Odds-Ratio beträgt 1,5 (95%KI von 0,51 bis 4,39). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Genotypisierung in beiden Patientengruppen wurden verglichen. Auch hier wurden wieder Kontingenztafeln erstellt und mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* ausgewertet. Es wurde die Summe von heterozygoten und homozygot mutanten Merkmalsträger mit Wildtyp-Trägern für die ermittelten Genotypen verglichen. Tabelle 36 zeigt die erste dieser Tafeln bezüglich des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus. Der p-Wert ergab sich in diesem Fall zu 0,16. Die Odds-Ratio beträgt 0,2 (95%KI von 0,03 bis 1,39). Das Ergebnis ist signifikant.

Tabelle 36. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (AA) mit der Summe von heterozygoten (AG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
AG + GG	2	4	6
AA (wt)	19	8	27
Spaltensumme	21	12	33

In der zweiten Kontingenztafel wurden die homozygot mutanten (GG) Merkmalsträger mit Wildtyp-Trägern (AA) verglichen (Tabelle 37). In diesem Fall liefert der *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,32. Die Odds-Ratio beträgt 0,2 (95%KI von 0,01 bis 3,94). Hier zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 37. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (AA) mit den homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
GG	0	1	1
AA (wt)	19	8	27
Spaltensumme	19	9	28

Die statistische Auswertung der Genotypisierung bezüglich des Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus ergab einen p-Wert von 0,27. Die Odds-Ratio beträgt 2,8 (95%KI von 0,65 bis 12,1). Das Ergebnis ist nicht signifikant (Tabelle 38).

Tabelle 38. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (CC) mit der Summe von heterozygoten (CG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
CG + GG	14	5	19
CC (wt)	7	7	14
Spaltensumme	21	12	33

In einer weiteren Kontingenztafel sind die homozygot mutanten (GG) Merkmalsträger mit Wildtyp-Trägern (CC) verglichen worden (Tabelle 39). In diesem Fall liefert der *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 1,4. Die Odds-Ratio beträgt 1,0 (95%-KI von 0,11 bis 9,23). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 39. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus. Kontingenztafel zum Vergleich der Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (CC) mit den homozygot mutanten (GG) Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
GG	2	2	4
CC (wt)	7	7	14
Spaltensumme	9	9	18

Die Ergebnisse aller statistischen Berechnungen für die untersuchten Allele und die entsprechenden Genotypen in beiden Patientengruppen sind in Tabelle 40 zusammengefasst.

Tabelle 40. Ergebnisse der statistischen Berechnungen für die untersuchten Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen nach Fisher's Exact Test.

Position	Allele			wt vs. het+hom mut			wt vs. hom mut		
	p	OR	95% KI	p	OR	95% KI	p	OR	95% KI
145	0,09	0,2	0,03 - 1,07	0,16	0,2	0,03 - 1,39	0,32	0,1	0,01 - 3,9
1165	0,59	1,5	0,51 - 4,39	0,27	2,8	0,65 - 12,1	1,42	1,0	0,11 - 9,2

Auch hier zeigte sich weder für den Ser⁴⁹Gly noch für den Arg³⁸⁹Gly-Polymorphismus ein signifikanter Unterschied für Allelfrequenzen sowie die jeweiligen Genotypen zwischen Patienten mit und ohne postoperativem AFib.

5.2.2.4 Einfluß einer β -Blocker-Therapie

Ergänzend zu der Subgruppenanalyse von Patienten mit unterschiedlichen Operationen am offenem Herzen (ACB, AKE, Kombination von beiden) wurde die Fragestellung untersucht, ob die Häufigkeit von β_1 -Polymorphismen in Abhängigkeit von einer bestehenden bzw. nicht durchgeführten β -Blocker-Therapie unabhängig vom operativen Eingriff das Auftreten von postoperativem AFib bzw. non-AFib beeinflusst.

5.2.2.4.1 Patienten mit kontinuierlicher β -Blocker-Therapie

Für diese Analyse wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die eine kontinuierliche β -Blocker-Therapie (prä- und postoperativ) erhielten. Eine Unterscheidung hinsichtlich der durchgeführten Operation am Herzen erfolgte zunächst nicht. Die eingeschlossenen Patienten entsprechen Gruppe 1 in Tabelle 5 (n = 111).

Die Häufigkeiten der Allele bzw. der ermittelten Genotypen für die Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen sind für Patienten dieser Subgruppe mit und ohne AFib in Tabelle 41 zusammengefasst.

Tabelle 41. Allel- und Genotypfrequenzen für die Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen in der AFib- und non-AFib-Gruppe bei Patienten mit kontinuierlicher (prä- sowie postoperativ) β -Blockertherapie (n=111).

Position	Genotyp, Allele	AFib		non-AFib	
		n = 33	%	n = 78	%
145	A	54	82	141	90
	G	12	18	15	10
	AA	23	70	64	82
	AG	8	24	13	17
	GG	2	6	1	1
1165	C	40	61	107	69
	G	26	39	49	31
	CC	12	36	34	44
	CG	16	49	39	50
	GG	5	15	5	6

Die Kontingenztafel für die untersuchten Allele (Tabelle 42) bezüglich des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus ergab mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,11 mit einer Odds-Ratio von 2,1 (95%KI von 0,92 bis 4,75). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 42. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel mit Gesamtzahl der Wildtyp Allele A145 und des mutierten Allels G145 in beiden Gruppen (AFib vs. non-AFib) für Patienten mit kontinuierlicher (prä- und postoperativ) β -Blockertherapie (n=111).

Allel	AFib	non-AFib	Zeilensumme
G145	12	15	27
A145 (wt)	54	141	195
Spaltensumme	66	156	222

Der Vergleich der Allelfrequenzen bei Patienten mit und ohne AFib bezüglich des Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus (siehe Tabelle 43) ergab einen p-Wert von 0,27. Die Odds-Ratio beträgt 1,4 (95%KI von 0,78 bis 2,58). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 43. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel mit Gesamtzahl der Wildtyp Allele C1165 und des mutierten Allels G1165 in beiden Gruppen (AFib vs. non-AFib) für Patienten mit kontinuierlicher (prä- und postoperativ) β -Blockertherapie (n=111).

Allel	AFib	non-AFib	Zeilensumme
G1165	26	49	75
C1165 (wt)	40	107	147
Spaltensumme	66	156	222

Die Ergebnisse der Genotypisierung in beiden Patientengruppen wurden ebenfalls verglichen und mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* ausgewertet. Es wurde die Summe von heterozygoten und homozygot mutanten Merkmalsträger mit Wildtyp-Trägern für die jeweiligen Genotypen verglichen. Tabelle 44 zeigt die erste dieser Tafeln bezüglich des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus. Der p-Wert ergab sich in diesem Fall zu 0,2. Die Odds-Ratio beträgt 2,0 (95%KI von 0,78 bis 5,1). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 44. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel für die Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (AA) mit der Summe von heterozygoten (AG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
AG + GG	10	14	24
AA (wt)	23	64	87
Spaltensumme	33	78	111

In der zweiten Kontingenztafel wurden die homozygot mutanten (GG) Merkmalsträger mit Wildtyp-Trägern (AA) verglichen (Tabelle 45). In diesem Fall liefert der *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,19. Die Odds-Ratio beträgt 5,6 (95%KI von 0,48 bis 64,36). Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 45. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel für die Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (AA) mit den homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-Afib	Summe
GG	2	1	3
AA (wt)	23	64	87
Spaltensumme	25	65	90

Die statistische Auswertung der Genotypisierung bezüglich des Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus ergab einen p-Wert von 0,5. Die Odds-Ratio beträgt 1,4 (95%KI von 0,59 bis 3,13). Das Ergebnis ist nicht signifikant (Tabelle 46).

Tabelle 46. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel für die Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (CC) mit der Summe von heterozygoten (CG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-Afib	Summe
CG + GG	21	44	65
CC (wt)	12	34	46
Spaltensumme	33	78	111

In einer weiteren Kontingenztafel sind die homozygot mutanten (GG) Merkmalsträger mit dem Wildtyp (CC) verglichen worden (Tabelle 47). In diesem Fall liefert der *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,15. Die Odds-Ratio beträgt 2,8 (95%KI von 0,70 bis 11,53). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 47. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus. Kontingenztafel für die Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (CC) mit den homozygot mutanten (GG) Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-Afib	Summe
GG	5	5	10
CC (wt)	12	34	46
Spaltensumme	17	39	56

Die Ergebnisse aller statistischen Berechnungen für Allele und die ermittelten Genotypen in beiden Gruppen (AFib- vs. non-AFib) für Patienten mit kontinuierlicher β -Blockertherapie sind in Tabelle 48 zusammengefasst.

Tabelle 48. Ergebnisse der statistischen Berechnungen für die untersuchten Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen nach Fisher's Exact Test.

Position	Allele			wt vs. het+hom mut			wt vs. hom mut		
	p	OR	95% KI	P	OR	95% KI	p	OR	95% KI
145	0,11	2,1	0,92 - 4,75	0,2	2,0	0,78 - 5,1	0,19	5,6	0,48 - 64,4
1165	0,28	1,4	0,78 - 2,58	0,53	1,4	0,58 - 3,13	0,15	2,8	0,7 - 11,5

5.2.2.4.2 Patienten ohne β -Blocker- Therapie

Für diese Analyse wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die keine β -Blocker-Therapie (prä- und postoperativ) erhielten. Dies entspricht Gruppe 3 in Tabelle 5 (n = 52).

Die Häufigkeiten der Allele bzw. der ermittelten Genotypen für die Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen sind für Patienten dieser Subgruppe mit und ohne AFib in Tabelle 49 zusammengefasst.

Tabelle 49. Allel- und Genotypfrequenzen für die Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen in der AFib- und non-AFib-Gruppe für Patienten ohne (prä- sowie postoperativ) β -Blockertherapie (n=52)

Position	Genotyp, Allele	AFib		non-AFib	
		n = 33	%	n = 19	%
145	A	60	91	30	79
	G	6	9	8	21
	AA	27	82	13	68
	AG	6	18	4	21
	GG	0		2	11
1165	C	48	73	27	71
	G	18	27	11	29
	CC	16	49	11	58
	CG	16	49	5	26
	GG	1	2	3	16

Die Kontingenztafel für die untersuchten Allele (Tabelle 50) bezüglich des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus ergab mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,13 mit einer Odds-Ratio von 0,4 (95%KI von 0,12 bis 1,18). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 50. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel mit Gesamtzahl der Wildtyp Allele A145 und des mutierten Allels G145 in beiden Gruppen (AFib vs. non-AFib) für Patienten ohne β -Blockertherapie.

Allel	AFib	non-AFib	Zeilensumme
G145	6	8	14
A145 (wt)	60	30	90
Spaltensumme	66	38	104

Der Vergleich der Allele in beiden Gruppen (AFib- vs. non-AFib) bezüglich des Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus (Tabelle 51) ergab einen p-Wert von 1,0. Die Odds-Ratio beträgt 0,9 (95%KI von 0,38 bis 2,23). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 51. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel mit Gesamtzahl der Wildtyp Allele C1165 und des mutierten Allels G1165 in beiden Gruppen (AFib vs. non-AFib) für Patienten ohne β -Blockertherapie.

Allel	AFib	non-AFib	Zeilensumme
G1165	18	11	29
C1165 (wt)	48	27	75
Spaltensumme	66	38	104

Die Ergebnisse der Genotypisierung für die beiden Patientengruppen wurden verglichen und mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* ausgewertet. Es wurde die Summe von heterozygoten und homozygot mutanten Merkmalsträger mit dem Wildtyp für die ermittelten Genotypen verglichen.

Tabelle 52 zeigt die erste dieser Tafeln bezüglich des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus. Der p-Wert ergab sich in diesem Fall zu 0,3. Die Odds-Ratio beträgt 0,5 (95%KI von 0,13 bis 1,79). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 52. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel für die Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (AA) mit der Summe von heterozygoten (AG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
AG + GG	6	6	12
AA (wt)	27	13	40
Spaltensumme	33	19	52

Die statistische Auswertung der Genotypisierung bezüglich des Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus ergab einen p-Wert von 0,6. Die Odds-Ratio beträgt 1,5 (95%KI von 0,47 bis 4,56). Das Ergebnis ist nicht signifikant (Tabelle 53).

Tabelle 53. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel für die Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (CC) mit der Summe von heterozygoten (CG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
CG + GG	17	8	25
CC (wt)	16	11	27
Spaltensumme	33	19	52

Agrund der kleinen Fallzahl von 52 Patienten in dieser Subgruppe von Patienten ohne β -Blockertherapie erfolgte keine weitere Stratifizierung zwischen Patienten mit Wildtyp und homozygot mutiertem Genotyp.

Die Ergebnisse aller statistischen Berechnungen für Allele und die ermittelten Genotypen in beiden Gruppen (AFib- vs. non-AFib) für Patienten ohne β -Blockertherapie sind in Tabelle 54 zusammengefasst.

Tabelle 54. Ergebnisse der statistischen Berechnungen für die untersuchten Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen nach Fisher's Exact Test.

Position	Allele			wt vs. het+hom mut		
	p	OR	95% KI	p	OR	95% KI
145	0,13	0,4	0,12 - 1,18	0,32	0,5	0,13 - 1,79
1165	1,0	0,9	0,38 - 2,23	0,57	1,5	0,47 - 4,56

Zusammenfassend fand sich in beiden Patientensubgruppen, die entweder kontinuierlich prä- bzw. postoperativ mit einem β -Blocker therapiert wurden oder keine β -Blocker Therapie prä- bzw. postoperativ erhielten, kein signifikanter Unterschied für die Allel- bzw. Genotyphäufigkeiten zwischen Patienten mit und ohne postoperativem Vorhofflimmern für die untersuchten (Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly) Polymorphismen des β_1 -Adrenozeptors.

5.2.2.4.3 Patienten mit ACB-Operation und kontinuierlicher β -Blocker-Therapie

In Tabelle 55 sind alle Patienten mit ACB-Operation zusammengefasst und die entsprechenden Angaben zu einer bestehenden oder nicht erfolgten β -Blockertherapie ergänzt.

Tabelle 55. β -Blocker-Therapie. Patienten der ACB-Subgruppe (n=142).

Gruppen	β -Blocker-Therapie	AFib n=47 (100%)	non-AFib n=95 (100%)
Gruppe 1	kontinuierlich durchgeführt (prä- und postop)	25 (53%)	65 (69%)
Gruppe 2	nur präop	17 (36%)	22 (23%)
Gruppe 3	kein β -Blocker prä- und postop	4 (9%)	5 (5%)
Gruppe 4	nur postop	1 (2%)	3 (3%)

Unter Gruppe 1 (n = 90) sind alle ACB-Patienten mit kontinuierlicher β -Blocker-Therapie (prä- und postoperativ) subsummiert.

Die Häufigkeiten der Allele bzw. der ermittelten Genotypen für die Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen sind für Patienten dieser Subgruppe mit und ohne AFib in Tabelle 56 zusammengefasst.

Tabelle 56. Allel- und Genotypfrequenzen für die Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen in der AFib- und non-AFib-Gruppe bei ACB-Patienten mit kontinuierlicher (prä- sowie postoperativ) β -Blockertherapie (n=90).

Position	Genotyp, Allele	AFib		non-AFib	
		n = 25	%	n = 65	%
145	A	38	76	119	91,5
	G	12	24	11	8,5
	AA	15	60	55	85
	AG	8	32	9	14
	GG	2	8	1	1
1165	C	31	62	86	66
	G	19	38	44	34
	CC	10	40	25	39
	CG	11	44	36	55
	GG	4	16	4	6

Die Kontingenztafel für die Allelfrequenzen der untersuchten Allele (Tabelle 56) bezüglich des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus ergab mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,01 mit einer Odds-Ratio von 3,4 (95%KI von 1,39 bis 8,37). Das Ergebnis ist signifikant.

Tabelle 57. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel mit Gesamtzahl der Wildtyp Allele A145 und des mutierten Allels G145 in beiden Gruppen (AFib vs. non-AFib) für ACB-Patienten mit kontinuierlicher (prä- und postoperativ) β -Blockertherapie (n=90).

Allel	AFib	non-AFib	Zeilensumme
G145	12	11	23
A145 (wt)	38	119	157
Spaltensumme	50	130	180

Der Vergleich der beiden Gruppen (AFib- vs. non-AFib) bezüglich des Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus ergab einen p-Wert von 0,6 (Tabelle 58). Die Odds-Ratio beträgt 1,2 (95%CI von 0,61 bis 2,36). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 58. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel mit Gesamtzahl der Wildtyp Allele C1165 und des mutierten Allels G1165 in beiden Gruppen (AFib vs. non-AFib) für ACB-Patienten mit kontinuierlicher (prä- und postoperativ) β -Blockertherapie (n=90).

Allel	AFib	non-AFib	Zeilensumme
G1165	19	44	63
C1165 (wt)	31	86	117
Spaltensumme	50	130	180

Die Ergebnisse der Genotypisierung in beiden Patientengruppen wurden verglichen. Auch hier wurden wieder Kontingenztafeln erstellt und mit Hilfe des *Fisher's Exact Test* ausgewertet. Es wurde die Summe von heterozygoten und homozygot mutanten Merkmalsträger mit dem Wildtyp für die ermittelten Genotypen verglichen. Tabelle 59 zeigt die erste dieser Tafeln bezüglich des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus. Der p-Wert ergab sich in diesem Fall zu 0,02. Die Odds-Ratio beträgt 3,7 (95%KI von 1,29 bis 10,44). Das Ergebnis ist signifikant.

Tabelle 59. Ser⁴⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel für die Ergebnisse der Genotypisierung von ACB-Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (AA) mit der Summe von heterozygoten (AG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
AG + GG	10	10	20
AA (wt)	15	55	70
Spaltensumme	25	65	90

Auch die homozygot mutante (GG) Merkmalsträger wurden mit dem Wildtyp (AA) verglichen. In diesem Fall liefert der *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,13. Die Odds-Ratio beträgt 7,3 (95%KI von 0,62 bis 86,53). Hier zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

5. Ergebnisse

Die statistische Auswertung der Genotypisierung bezüglich des Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus ergab einen p-Wert von 1,0. Die Odds-Ratio beträgt 0,9 (95%KI von 0,36 bis 2,41). Das Ergebnis ist nicht signifikant (Tabelle 60).

Tabelle 60. Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus: Kontingenztafel für die Ergebnisse der Genotypisierung von Patienten mit und ohne AFib postoperativ. Vergleich von Wildtyp-Trägern (CC) mit der Summe von heterozygoten (CG) und homozygot (GG) mutanten Merkmalsträgern.

Genotyp	AFib	non-AFib	Summe
CG + GG	15	40	55
CC (wt)	10	25	35
Spaltensumme	25	65	90

Auch die homozygot mutante (GG) Merkmalsträger wurden mit dem Wildtyp (CC) verglichen. In diesem Fall liefert der *Fisher's Exact Test* einen p-Wert von 0,4. Die Odds-Ratio beträgt 2,5 (95%KI von 0,52 bis 12,0). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Die Ergebnisse der statistischen Berechnungen für die untersuchten Allele und die ermittelten Genotypen in beiden Patientengruppen (AFib- vs. non-AFib) für diejenigen Patienten der ACB-Subgruppe, die kontinuierlich eine β -Blockertherapie erhalten haben sind, in Tabelle 61 zusammengefasst.

Tabelle 61. Ergebnisse der statistischen Berechnungen für die untersuchten Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly Polymorphismen nach Fisher's Exact Test für ACB-Patienten mit kontinuierlicher β -Blockertherapie.

Position	Allele			wt vs. het+hom mut			wt vs. hom mut		
	p	OR	95% KI	p	OR	95% KI	p	OR	95% KI
145	0,01	3,4	1,39 - 8,37	0,02	3,7	1,29 - 10,4	0,13	7,3	0,62 - 86,5
1165	0,60	1,2	0,61 - 2,36	1,0	0,94	0,36 - 2,41	0,40	2,5	0,52 - 12,0

Eine Detailanalyse für diejenigen ACB-Patienten (n=52) mit einer ausschließlich präoperativen (Gruppe 2, Tabelle 55), nur postoperativen (Gruppe 3, Tabelle 55) oder überhaupt keiner β -Blockertherapie (Gruppe 4, Tabelle 55) war wegen zu geringer Fallzahlen nicht möglich.

Darüber hinaus wurde auch auf eine weitere Substratifizierung der Patienten ohne β -Blockertherapie (n = 52, siehe Tabelle 5) nach erfolgter Operationsart (ACB bzw. AKE) verzichtet, da die Patientengruppe zu klein war.

6. Diskussion und Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie sollte klären, inwieweit eine statistisch signifikante Assoziation zwischen den häufigsten Genvarianten des β_1 -Adrenozeptors, Arg³⁸⁹Gly und Ser⁴⁹Gly, und dem Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern bei Patienten mit einer Operation am offenen Herzen besteht.

Supraventrikuläre Tachyarrhythmien (SVT), insbesondere Vorhofflimmern (AFib), gehören zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen im postoperativen Verlauf nach einer aortokoronaren Bypass-Operation bzw. Herzklappenersatz mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine. Postoperatives Vorhofflimmern ist mit erheblichen Folgekomplikationen, wie zum Beispiel Thrombembolien und Schlaganfällen, verbunden [Creswell et al., 1993]. Außerdem können Rhythmusstörungen zu einer Verlängerung des postoperativ notwendigen Krankenhausaufenthaltes und somit zur Erhöhung der Behandlungskosten führen [Boeken et al., 1999].

Die Inzidenz von klinisch relevanten Tachyarrhythmien nach aortokoronarer Bypass-Operation (ACB) liegt in der Literatur zwischen 5 und 50% [Lauer et al., 1989] und ist noch höher nach Klappenersatz [Creswell et al., 1993]. In der vorliegenden prospektiven Studie fanden wir eine Inzidenz von Vorhofflimmern mit 41% nach Operationen am offenen Herzen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, was mit den Angaben aus der Literatur übereinstimmt. In 33 % der Fälle trat AFib nach aortokoronarer Bypass-Operation auf und in 49 % nach Klappeneingriffen.

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass fortgeschrittenes Patientenalter ein wichtiger Risikofaktor für AFib ist [Fuller et al., 1989; Creswell et al., 1993; Underwood et al., 1994]. Der Grund für das zunehmende Auftreten von AFib bei älteren Patienten ist nicht bekannt. Fortgeschrittenes Alter führt zu einem Verlust von Knotenfasern, zum Wachstum von fibrösem und adipösem Gewebe im sinusatrialen Knoten und zu atrialer Dilatation. Bei strukturell verändertem

Leitungsgewebe des Myokardes mit abgebrochener und verzweigter Struktur [Kucera et al., 1998] können die Reentry-Kreise nur wenige Millimeter Durchmesser haben [Spach & Josephson, 1994]. Diese Faktoren begünstigen das Auftreten von postoperativem AFib. Auch in unserer Studie konnten wir diesen Alterseffekt nachweisen, da das mittlere Alter in der AFib-Gruppe im Vergleich zur non AFib-Gruppe signifikant höher war ($p < 0,001$). Das mittlere Alter in der AFib-Gruppe war 67 Jahre und in der non AFib-Gruppe 62 Jahre.

Nebenbefundlich konnten wir bestätigen, dass anamnestisch bestehendes intermittierendes Vorhofflimmern präoperativ auch ein Risikofaktor für das postoperative Auftreten von AFib ist [Willems et al., 1998]. Von den 31 Patienten mit präoperativem intermittierendem AFib haben 21 (68%) eine SVT postoperativ bekommen. Diese Daten standen uns zur Verfügung, allerdings konnten diese Patienten entsprechend dem Studienprotokoll und den definierten Ausschlusskriterien nicht in unsere Studie eingeschlossen werden.

Die meisten klinischen Studien haben einen gewissen Nutzen von β -Adrenozeptor-Antagonisten bei der Prävention von postoperativem AFib gezeigt [Martinussen et al., 1988; Kaumann & Sanders, 1993]. Das Absetzen einer Behandlung mit β -Rezeptorenblockern führt zu einer bis zu fünffach erhöhten Inzidenz von AFib im Vergleich zu Patienten, bei denen perioperativ diese Behandlung kontinuierlich fortgeführt wurde [Salazar et al., 1979].

In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass die *American Heart Association* in den aktuellen ACB-Leitlinien ausdrücklich eine Betablocker-Therapie in der Prävention postoperativer Arrhythmien empfiehlt [Eagle et al., 2004].

Dieser Aspekt konnte in unserer Studie ebenfalls überprüft werden, da alle Informationen zur Medikation der Patienten prä-, peri- und postoperativ detailliert erhoben wurden. So fand sich in der Tat auch in unserem Studienkollektiv, dass mit β -Blocker behandelte Patienten eine Inzidenz von postoperativem AFib mit 30% aufwiesen, während AFib in der Kontrollgruppe

bei 64% vorkam, was einer Abnahme der Inzidenz durch die β -Blocker Therapie um 53% entsprach (OR 4,1; 95% KI 2,05 bis 8,23; $p < 0,0001$).

Darüber hinaus war das präoperative Absetzen einer Behandlung mit β -Rezeptorenblockern mit einer Zunahme der Inzidenz von postoperativem AFib um 36% im Vergleich zu Patienten, bei denen prä- und postoperativ diese Behandlung kontinuierlich fortgeführt wurde, assoziiert. Allerdings ergab die statistische Analyse dieser Daten einen Unterschied, der das Signifikanzniveau von 5% knapp verfehlte ($p = 0,06$) mit einer OR von 1,9 (95% KI von 0,98 bis 3,71) (Tab.5).

Zusammenfassend deuten unsere Studienergebnisse aber daraufhin, dass Patienten mit β -Blocker-Behandlung während der perioperativen Phase ein geringeres Risiko haben, postoperatives AFib zu entwickeln.

Aktuell gibt es keine spezifische pathomechanistische Erklärung dafür, warum manche Patienten postoperativ vermehrt AFib entwickeln. Es ist aber durchaus denkbar, dass ein bestimmter, bisher nicht identifizierter Suszeptibilitätsfaktor Patienten bereits vor Operation empfindlicher dafür macht, postoperativ AFib zu entwickeln und die chirurgische Manipulation per se diese bereits bestehende „Empfindlichkeit“ möglicherweise nur verstärkt.

Dabei hat der Aktivitätsgrad des sympathischen Nervensystems sicher eine nicht unwesentliche Bedeutung [Hogue et al., 2000]. Der β_1 -Adrenozeptor spielt dabei eine wichtige Rolle, da er am Herzen besonders exprimiert ist. Unter der Kenntnis, dass genetische Varianten des menschlichen β_1 -Adrenozeptors vorkommen, die mit funktionellen Konsequenzen einhergehen, liegt es nahe, einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen zu postulieren.

Bisher wurden einige Studien publiziert, die klären sollten, ob β_1 -Adrenozeptorpolymorphismen bei der Entstehung von verschiedenen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems einen Risikofaktor oder besonderen Einflussfaktor darstellen und/oder ob das Ansprechen einer Therapie mit β_1 -AR-Agonisten

bzw. –antagonisten dadurch beeinflusst wird. Entweder erfolgte in diesen Studien eine Genotypisierung für beide wichtige Polymorphismen Ser⁴⁹Gly bzw. Arg³⁸⁹Gly des β_1 -Adrenozeptors oder es wurde nur auf einen dieser Polymorphismen getestet.

Die meisten Daten liegen bisher für den Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus vor, da für diese Variante bereits frühzeitig auch in-vitro Ergebnisse eine funktionelle Konsequenz als wahrscheinlich erscheinen ließen (siehe Tabelle 2). Im Falle des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus liegen nur vereinzelt Untersuchungen vor. In einer klinischen Studie von Podlowski et al. (2000) wurde eine erhöhte Frequenz des Gly⁴⁹-Allel bei Patienten mit einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie gefunden. Ergebnisse weiterer Studien mit vergleichbaren Patientenkollektiven und Berücksichtigung beider β_1 -Adrenzeptorvarianten fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Ser⁴⁹Gly Variante bzw. den Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus [Börjesson et al., 2000; Tesson et al., 1999; Iwai et al., 2002; Wagoner et al., 2002; Small et al., 2002].

Darüber hinaus ist im Falle des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus eine Studie hervorzuheben, die bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die homozygot für die Gly49 Variante waren, ein reduziertes Risiko in Hinblick auf die 5-Jahres Mortalität im Vergleich zu Wildtypträgern (Ser49) zeigen konnten [Börjesson et al., 2000]. In einer umfangreichen weiteren Arbeit zur Bedeutung des Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus im transgenen Tiermodell wurde ergänzend auch bei 224 Patienten mit Herzinsuffizienz die Wirkung des β -Blockers Carvedilol in Abhängigkeit dieses Polymorphismus untersucht [Mialet Perez et al., 2003]. Interessanterweise fand sich eine Verbesserung der linksventrikulären Herzfunktion statistisch signifikant häufiger bei den homozygoten Trägern für die Arg389 Variante im Vergleich zu den Gly389 Patienten ($p < 0,02$).

Im Falle der koronaren Herzkrankheit (KHK) wurde bei mehr als 1500 Patienten aus der *West of Scotland Coronary Prevention Study* eine Genotypisierung für die beiden Polymorphismen Ser⁴⁹Gly bzw. Arg³⁸⁹Gly durchgeführt und keine Assoziation mit KHK-Inzidenz gefunden [White et al., 2002].

Auch für die Fragestellung Hypertonie und eine mögliche Assoziation mit β_1 -Adrenozeptor Polymorphismen liegen verschiedene Studien vor, wieder mit z.T. gegensätzlichen Befunden. In einer Fall-Kontroll Studie aus Schweden wurde eine Assoziation zwischen dem homozygoten Genotyp für die Arg³⁸⁹ Variante und höherem Blutdruck sowie höherer Ruheherzfrequenz bei Hypertonikern festgestellt. Ein Zusammenhang zwischen dem Codon 49 Genotyp und Hämodynamik und/oder Hypertonie wurde nicht gefunden [Bengtsson et al., 2001]. In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass die Patienten mit dem homozygoten Arg³⁸⁹ Genotyp eine signifikant höhere Ruheherzfrequenz und diastolische Blutdruckwerte hatten verglichen mit homozygoten Trägern des Gly³⁸⁹ Allels [Humma et al., 2001]. In Gegensatz zu den Ergebnissen dieser beiden Studien wurde in einer Untersuchung an chinesischen und japanischen Familien eine Assoziation zwischen dem Ser⁴⁹ homozygoten Genotyp und der Ruheherzfrequenz gezeigt [Ranade et al., 2002].

Systematische Untersuchungen zu einer möglichen Assoziation zwischen postoperativem AFib und β_1 -Adrenozeptor-Varianten an den Positionen 49 und 389 liegen bisher nicht vor. Daher war es Ziel der vorliegenden Arbeit, dieser Fragestellung mit klinisch einwandfrei charakterisierten Patientenkollektiven nachzugehen. Im Vordergrund der Untersuchungen stand die Frage, inwieweit ein Unterschied in der Häufigkeitsverteilung für die β_1 -Adrenozeptor-Varianten Ser⁴⁹Gly bzw. Arg³⁸⁹Gly bei Patienten mit und ohne postoperativem Vorhofflimmern besteht. Dabei sollte in einer Detailanalyse geklärt werden, ob sich Patienten mit ACB-Operation von AKE Patienten hinsichtlich dieser Polymorphismen in der Häufigkeitsverteilung unterscheiden und ob möglicherweise damit Polymorphismen des β_1 -Adrenozeptors mit der zugrundeliegenden kardialen Grunderkrankung (z.B. KHK) assoziiert sind.

Für das Gesamtpatientenkollektiv der Studie (n=226) war für die beiden β_1 -Adrenozeptor-Varianten Ser⁴⁹Gly bzw. Arg³⁸⁹Gly sowohl die Allelverteilung als auch die Genotypverteilung bei Patienten mit und ohne postoperativem AFib

statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Eine weitere Substratifizierung nach der erfolgten Operationsart (ACB, AKE bzw. Kombination von beiden) zeigte einen unerwarteten statistisch signifikanten Unterschied ausschließlich für den Ser⁴⁹Gly Polymorphismus in der Patientengruppe mit ACB-Operation. Träger mit dem G145-Allel hatten ein 2,6-fach höheres Risiko postoperatives AFib zu entwickeln verglichen mit Wildtyp (A145) Allelträgern (OR 2,6; p=0,009, Tabelle 20). Dementsprechend fanden sich in der Non-AFib Gruppe mehr Träger mit dem Wildtyp-Allel A145.

Auch hinsichtlich der Genotypverteilung fanden sich mehr heterozygote bzw. homozygot mutante Merkmalsträger für den Ser⁴⁹Gly Polymorphismus in der Patientengruppe mit postoperativem AFib, was einem 3-fach erhöhtem Risiko im Vergleich zu Patienten mit Wildtyp entspricht (OR=3,1; P=0,007, 95% KI 1,38 - 6,8, Tabelle 23).

Weder für die AKE-Subgruppe noch für die Kombinationsgruppe konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für den Ser⁴⁹Gly Polymorphismus detektiert werden. Für den Arg³⁸⁹Gly Polymorphismus zeigten sich auch nach Stratifizierung in die Patientenuntergruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Das vorliegende Ergebnis ist bemerkenswert, da bisher der Ser⁴⁹Gly Polymorphismus im Vergleich zur Arg³⁸⁹Gly Variante in seiner möglichen klinischen Bedeutung wenig Beachtung fand.

Die Mutation Ser⁴⁹Gly ist in einem Bereich des β_1 -Rezeptors lokalisiert, der für die Kopplung zwischen Rezeptor und G-Protein und damit für die Signaltransduktion von entscheidender Bedeutung ist. Eine hieraus resultierende Beeinträchtigung der Rezeptor-G-Protein-Kopplung könnte somit das Ansprechen der β_1 -Adrenozeptoren auf Katecholamine reduzieren und somit die Inzidenz bzw. Prävalenz von Vorhofflimmern bei diesem Patientenkollektiv senken.

Legt man die in-vitro Befunde für den Ser⁴⁹Gly Polymorphismus zugrunde, so zeigte sich in verschiedenen Zellsystemen (CWS und HEK Zellen) ausschließlich für die Gly⁴⁹ Variante im Vergleich zur Ser⁴⁹ Mutation eine

Reduktion der Rezeptorexpression (Dichte), wenn die untersuchten Zellen längerfristig mit β -Agonisten behandelt wurden (über 18 bzw. 20 Stunden). Unterschiede hinsichtlich der Bindungsaffinität von β -Agonisten bzw. β -Antagonisten bzw. hinsichtlich einer basalen wie stimulierten Adenylatzyklase-Aktivität waren für die beiden Zellsysteme nicht konsistent [Levin et al., 2002; Rathz et al., 2002].

Der in-vitro Befund einer Down-Regulation der Rezeptorexpression nach längerer Exposition mit β -Agonisten steht nicht im Einklang mit den in-vivo Ergebnissen der vorliegenden Studie, da hier gerade Patienten mit der Gly⁴⁹ Variante im Vergleich zum Wildtyp ein erhöhtes Risiko für postoperatives AFib hatten. Eine plausible Erklärung für diesen gegensätzlichen Befund lässt sich gegenwärtig nicht angeben, wohl ist aber aus zahlreichen Untersuchungen von anderen Targetproteinen bestens bekannt, dass in-vitro und in-vivo Ergebnisse nicht immer übereinstimmen. Da bei in-vitro Untersuchungen immer auf Zellsysteme zurückgegriffen wird, die nur bedingt die in-vivo Situation beim Menschen widerspiegeln, überrascht eine Diskrepanz der Ergebnisse nicht. Es bleibt deswegen zu fordern, dass z.T. vielversprechende zellbiologische Unterschiede bei genetischen Varianten für sog. Targetproteine immer an phänotypisch eindeutig charakterisierten Patientenkohorten überprüft werden müssen, bevor Schlüsse mit einer möglicherweise klinischen Relevanz daraus abgeleitet werden können.

Als eine Ursache für die bestehende Diskrepanz könnte aber auch der Einfluss einer zusätzlich bestehenden β -Blockertherapie von Bedeutung sein. Eine mögliche Polymorphismus-bedingte Beeinträchtigung der β_1 -Adrenozeptoren-Funktionalität könnte das Ansprechen einer Therapie mit β -Adrenozeptor-Blockern reduzieren. Das Auftreten von Vorhofflimmern trotz einer entsprechenden β -Blockertherapie könnte dadurch erklärt werden. Aus diesem Grund erfolgte eine Detailanalyse der Ergebnisse der vorliegenden Studie unter zusätzlicher Berücksichtigung einer bestehenden kontinuierlichen β -Blockertherapie (prä- und postoperativ) im Vergleich zu keiner β -Blockergabe.

Wenn man auch hier alle Patienten unabhängig vom operativem Eingriff hinsichtlich der Allel- und Genotypverteilung auswertet, fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied mehr bei Patienten mit und ohne AFib hinsichtlich einer kontinuierlichen bzw. einer nicht bestehenden β -Blocker-Therapie. Allerdings war bei einer erneuten Stratifizierung nach erfolgter Operationsart wieder bei Patienten mit ACB-Operation und kontinuierlicher β -Blockertherapie eine statistische Signifikanz für den Ser⁴⁹Gly Polymorphismus zu finden. Auch hier hatten Patienten mit der Gly⁴⁹ Variante sowohl für die Allelhäufigkeit als auch die Summe von heterozygoten und homozygot mutanten Merkmalsträgern ein signifikant erhöhtes Risiko (Allele: OR 3,4; p=0,01, Tabelle 57; Genotypen: OR 3,7; p=0,02; Tabelle 58) postoperativ AFib zu entwickeln. Ein direkter Vergleich mit Patienten ohne bestehende β -Blockertherapie war nicht möglich, da die Fallzahlen zu klein waren (siehe Tabelle 55).

Zusammenfassend kann also davon ausgegangen werden, dass bei Patienten mit ACB-Operation der Ser⁴⁹Gly Polymorphismus zu einem erhöhten Risiko für postoperatives AFib führt und diese Beobachtung auch erhoben wird, wenn eine kontinuierliche Blockertherapie besteht. Da die Fallzahlen in den einzelnen Patientengruppen mit ausschließlich präoperativer bzw. postoperativer β -Blockergabe und keiner bestehenden β -Blockertherapie zu klein waren, lässt sich die Frage einer Assoziation des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus für diese Patienten nicht beantworten.

Dass eine Assoziation bei ACB-Patienten gefunden wurde, legt die Vermutung nahe, dass die eigentliche Risikopopulation Patienten mit einer KHK als bestehende Grunderkrankung sind. Das Fehlen einer Assoziation bei AKE Patienten mit dem Ser⁴⁹Gly Polymorphismus könnte aber möglicherweise auch darin begründet liegen, dass diese Patientengruppe im Vergleich zu ACB-Patienten deutlich weniger häufig eine kontinuierliche β -Blockertherapie erhielt.

Eine rein zufällige Assoziation zwischen dem Ser⁴⁹Gly Polymorphismus und einem erhöhtem Risiko für postoperatives AFib kann aus folgenden Gründen mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Erstens war die Allelverteilung für beide Polymorphismen in der Gesamtpopulation aller untersuchten Patienten (Patienten mit und ohne AFib) im Vergleich zu bereits publizierten Daten bei gesunden Kaukasiern statistisch nicht signifikant unterschiedlich. In Tabelle 62 sind diese Daten mit der Literaturkontrolle von Johnson und Terra (2002) exemplarisch dargestellt.

Tabelle 62. Gesamtpatientenkollektiv. Vergleich der Allelhäufigkeiten für beide Polymorphismen im Vergleich zu Literatur (gesunde Kaukasier).

Polymorphismus	Allele	AFib	non-AFib	Literaturkontrolle*
	Position	%	%	%
Ser ⁴⁹ Gly	A145	86	89	85
	G145	14	11	15
Arg ³⁸⁹ Gly	C1165	68	72	73
	G1165	32	28	27

*Johnson & Terra, 2002

Zweitens wurden nur Patienten mit kaukasischer Herkunft in die Studie eingeschlossen, da aus der Literatur bekannt ist, dass die Allele- bzw. Genotypverteilung für arzneimittelmetabolisierende Enzyme, Transporter wie auch Rezeptoren zwischen verschiedenen ethnischen Bevölkerungen erheblich variieren kann [Xie et al., 2001]. Damit kann ein ethnischer Faktor als Einflussvariable ausgeschlossen werden. Schließlich war durch die konsequente Eingruppierung der Patienten nach erfolgter Operation am offenen Herzen in die 3 Subgruppen ACB, AKE und Kombination von beiden ein Bias der Genotypisierungsergebnisse durch unterschiedliche Krankheits-Phänotypen ausgeschlossen.

Schlussfolgerungen

In unserer Studie wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern und der Allel- sowie Genotyphäufigkeit für den Ser⁴⁹Gly Polymorphismus des β_1 -Adrenozeptors bei Patienten nach ACB-Operation aufgezeigt. Damit ist das Vorliegen der Gly⁴⁹ Variante ein Risikofaktor, ggf. auch trotz bestehender β -Blockertherapie, postoperatives AFib zu entwickeln.

Dieser Befund muss in unabhängigen Studien mit größeren Fallzahlen und der zusätzlichen Variablen einer gleichzeitig bestehenden β -Blockertherapie überprüft werden, um klinische Konsequenzen aus diesen Ergebnissen ableiten zu können. Möglicherweise könnte durch ein präoperatives Screening auf diesen Ser⁴⁹Gly Polymorphismus des β_1 -Adrenozeptors frühzeitig eine Gruppe von Patienten identifiziert werden, die trotz bestehender β -Blockertherapie ein erhöhtes Risiko für postoperatives AFib hat. In solchen Fällen wären Alternativen zur β -Blockertherapie als Prophylaxe für postoperatives AFib möglicherweise sinnvoll. Beispiele von Medikamenten, die dafür in Frage kommen, sind u.a. Amiodaron bzw. Propafenon, für die in klinischen kontrollierten Studien bereits eine Wirksamkeit in der Prophylaxe von postoperativem AFib gezeigt werden konnte [Ommen et al., 1997; Daoud et al., 1997; Suttorp et al., 1990].

7. Zusammenfassung

Die häufigste Komplikation nach Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM) ist eine supraventrikuläre Tachykardie (SVT), hier vor allem das Vorhofflimmern (AFib). In der Literatur liegt die Inzidenz von klinisch relevanten Tachyarrhythmien nach aortokoronarer Bypass-Operation (ACB) zwischen 5 und 40%.

Die Ätiologie von AFib nach Operationen mit der HLM ist bis heute nicht gänzlich geklärt.

Die bisherigen Untersuchungen zu Adrenozeptoren weisen darauf hin, dass Polymorphismen des β_1 -Adrenozeptors bei Herz-Kreislaufkrankungen möglicherweise für die Entstehung (Suszeptibilität), die Progression und die medikamentöse Therapie einen Einfluss haben können. Die Mutationen (Substitution von Glycin durch Serin in Position 49 bzw. Substitution von Arginin durch Glycin in Position 389) sind dabei in einem Bereich des β_1 -Rezeptors lokalisiert, der für die Kopplung zwischen Rezeptor und G-Protein und damit für die Signaltransduktion von entscheidender Bedeutung ist. Eine hieraus resultierende Beeinträchtigung der Rezeptor-G-Protein-Kopplung könnte einerseits das Ansprechen der β_1 -Adrenozeptoren auf Katecholamine reduzieren und somit die Inzidenz von Vorhofflimmern bei diesem Patientenkollektiv senken. Eine mögliche Polymorphismus-bedingte Beeinträchtigung der β_1 -Adrenozeptoren-Funktionalität könnte andererseits das Ansprechen einer Therapie mit β -Adrenozeptor-Blockern reduzieren. Das Auftreten von Vorhofflimmern trotz einer entsprechenden β -Blockertherapie könnte dadurch erklärt werden.

Mit Hilfe der vorliegenden Untersuchung sollte die Allel- und Genotypverteilung der in der kaukasischen Bevölkerung am häufigsten vorkommenden β_1 -Adrenozeptor-Polymorphismen Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly bei Patienten mit und ohne postoperativem Vorhofflimmern bestimmt werden. Dabei sollte geklärt werden,

ob eine dieser Varianten häufiger bei Patienten mit AFib vorliegt und möglicherweise als Suszeptibilitätsfaktor identifiziert werden kann.

Das Kollektiv der Studienteilnehmer umfasste 226 kaukasische Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation bzw. einem Herzklappeneingriff mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation unterzogen hatten, die präoperativ einen Sinusrhythmus aufwiesen und anamnestisch keine Herzrhythmusstörungen hatten.

Bei den Studienteilnehmern wurde einmalig präoperativ eine Blutprobe für eine Genotypisierung auf β_1 -Adrenozeptor-Polymorphismen abgenommen. Genomische DNA wurde aus peripheren Leukozyten isoliert und die Genotypisierung erfolgte für die Polymorphismen Ser⁴⁹Gly und Arg³⁸⁹Gly mittels PCR-RFLP.

Während einer Beobachtungszeit von 6 Tagen nach der Operation wurde bei allen Patienten täglich der Herzrhythmus mittels Monitor-EKG-Aufzeichnung bzw. regelmäßiger EKG-Kontrolle dokumentiert. Das Gesamtpatientenkollektiv wurde in 2 Gruppen unterteilt: Patienten mit und ohne postoperativem Vorhofflimmern (AFib- vs. non-AFib-Gruppe). Da das Gesamtstudienkollektiv aus Patienten bestand, die wegen verschiedener kardialer Ursachen eine Operation am offenen Herzen erhielten, erfolgte eine weitere Stratifizierung entsprechend der Art des durchgeführten operativen Eingriffes: ACB, AKE bzw. Kombination beider Operationen.

Postoperatives Vorhofflimmern trat bei 41 % aller Patienten (AFib-Gruppe) auf. In 33 % der Fälle fand sich AFib nach aortokoronarer Bypass-Operation und in 49 % nach Klappeneingriff.

Die Allel-Frequenzen und die ermittelten Genotypen in den AFib- und non-AFib-Gruppen wurden miteinander verglichen. In der Gesamtpatientenpopulation zeigte sich weder für den Ser⁴⁹Gly - noch für den Arg³⁸⁹Gly-Polymorphismus ein signifikanter Unterschied bei den Allelfrequenzen sowie den Genotypen zwischen den Patientengruppen mit und ohne postoperativem AFib.

Ein signifikanter Unterschied wurde ausschließlich in der **ACB-Patientensubgruppe** im Falle des Ser⁴⁹Gly Polymorphismus für die Allelfrequenzen ($p=0,0089$, OR von 2,6, 95%KI von 1,29 bis 5,16) sowie für die ermittelten Genotypen ($p=0,007$, OR von 3,1, 95%KI von 1,38 bis 6,80) zwischen der AFib- und non-AFib-Gruppe festgestellt.

Für den Arg³⁸⁹Gly-Polymorphismus konnte auch nach Substratifizierung in Patientengruppen mit ACB-Operation, AKE oder Kombination beider Operationstypen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Individuen mit postoperativem AFib vs. non-AFib gefunden werden.

Der Befund einer statistischen Signifikanz in der ACB-Patientengruppe blieb auch dann bestehen, wenn nur Patienten mit kontinuierlicher (prä- und postoperativer) β -Blockade betrachtet wurden (Allele: OR 3,4; $p=0,01$; Genotypen: OR 3,7; $p=0,02$).

Zusammenfassend haben Träger des Gly49 Allels des β_1 -Adrenozeptors ein statistisch signifikant höheres Risiko, nach einer ACB-Operation postoperatives AFib zu entwickeln.

Bei Bestätigung dieses Befundes in groß angelegten prospektiven klinischen Studien unter gleichzeitiger Berücksichtigung der β -Blockertherapie könnte sich ein präoperatives Screening auf diesen Ser⁴⁹Gly Polymorphismus des β_1 -Adrenozeptors zur Identifizierung einer AFib-Risikogruppe eignen. Als eine mögliche Konsequenz für diese Patientensubgruppe wäre ein alternatives Vorgehen in der medikamentösen Prophylaxe von postoperativem AFib unter Verwendung von Arzneistoffen mit nicht ausschließlich β -blockierender Wirkung (z.B. Propafenon oder Amiodaron) abzuleiten.

8. Literatur

Ahlquist RR. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol.* 1948;153:586-600.

Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ Jr, Cohn LH, Burstin HR. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation.* 1996;94:390-397.

Bengtsson K, Melander O, Orho-Melander M, Lindblad U, Ranstam J, Rastam L, Groop L. Polymorphism in the beta(1)-adrenergic receptor gene and hypertension. *Circulation.* 2001;104:187-190.

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271:840-844.

Benovic JL, Pike LJ, Cerione RA, Staniszewski C, Yoshimasa T, Codina J, Caron MG, Lefkowitz RJ. Phosphorylation of the mammalian beta-adrenergic receptor by cyclic AMP-dependent protein kinase. Regulation of the rate of receptor phosphorylation and dephosphorylation by agonist occupancy and effects on coupling of the receptor to the stimulatory guanine nucleotide regulatory protein. *J Biol Chem.* 1985;260:7094-7101.

Boeken U, Feindt P, Zimmermann N, Mohan E, Micek M, Gams E. Vorhofflimmern nach Operationen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ): Beeinflussende Faktoren und postoperative Konsequenzen. *Z. Herz-, Thorax-, Gefäßchir.* 1999;13:8-12.

Borjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, Andersson B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21:1853-1858.

Braunwald E, Grossman W. Clinical aspects of heart failure. In: E. Braunwald, ed.: Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 4th edition, W.B. Saunders company, Philadelphia, USA. 1992.

Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev.* 1999;51:651-690.

Brodde OE. Beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the human heart: properties, function, and alterations in chronic heart failure. *Pharmacol Rev.* 1991;43:203-242.

Burkkard-Meier C, Deutsch H.J, Erdmann E. Antikoagulation bei Vorhofflimmern. *DMW.* 2000;125:1267-1271.

Büscher R, Herrmann V, Insel PA. Human adrenoceptor polymorphisms: evolving recognition of clinical importance. *Trends Pharmacol Sci.* 1999;20:94-99.

Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Molinoff PB, Ruffolo RR Jr, Trendelenburg U. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev.* 1994;46:121-136.

Cabin HS, Clubb KS, Hall C, Perlmutter RA, Feinstein AR. Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 1990;65:1112-1116.

Corbalan R, Arriagada D, Braun S, Tapia J, Heute I, Kramer A, Chavez A. Risk factors for systemic embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1992;124:149-153.

Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:539-549.

Daniel WG, Durst UN. [Cardiological diagnosis in arterial embolism]. *Herz.* 1991;16:405-418.

Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, Goyal R, Deeb GM, Bolling SF, Pagani FD, Bitar C, Meissner MD, Morady F. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med.* 1997; 337:1785-91.

Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). American College of Cardiology Web Site. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/cabg/cabg.pdf>.

Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature.* 2004 ;429:464-468.

Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med.* 2003;348:538-549.

Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995;155:469-473.

Friddle CJ, Koga T, Rubin EM, Bristow J. Expression profiling reveals distinct sets of genes altered during induction and regression of cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:6745-6750.

Friedman NJ, Lefkowitz RJ. Anti- β 1-adrenergic receptor antibodies and heart failure: causation, not just correlation. *J Clin Invest.* 2004; 113: 1379-1382.

Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB. *J. Biol. Chem.* 1999;274: 12670-12674.

Frielle T, Collins S, Daniel KW, Caron MG, Lefkowitz RJ, Kobilka BK. Cloning of the cDNA for the human beta 1-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84:7920-7924.

Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:821-825.

Gallagher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:1603-1605.

Hein L. Physiological significance of beta-adrenergic receptor polymorphisms: in-vivo or in-vitro veritas? *Pharmacogenetics.* 2001;11:187-189.

Hoebeke J. Structural basis of autoimmunity against G protein coupled membrane receptors. *Int J Cardiol.* 1996;54:103-111.

Hogue CW, Hyder ML and Jr. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. *Ann. Thorac. Surg.* 2000;69(1):300-306.

Humma LM, Puckett BJ, Richardson HE, Terra SG, Andrisin TE, Lejeune BL, Wallace MR, Lewis JF, McNamara DM, Picoult-Newberg L, Pepine CJ, Johnson JA. Effects of beta1-adrenoceptor genetic polymorphisms on resting hemodynamics in patients undergoing diagnostic testing for ischemia. *Am J Cardiol.* 2001;88:1034-1037.

Insel PA. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Adrenergic receptors--evolving concepts and clinical implications. *N Engl J Med.* 1996;334:580-585.

Iwai C, Akita H, Shiga N, Takai E, Miyamoto Y, Shimizu M, Kawai H, Takarada A, Kajiya T, Yokoyama M. Suppressive effect of the Gly389 allele of the beta1-adrenergic receptor gene on the occurrence of ventricular tachycardia in dilated cardiomyopathy. *Circ J*. 2002;66:723-728.

Johnson JA, Lima JJ. Drug receptor/effector polymorphisms and pharmacogenetics: current status and challenges. *Pharmacogenetics*. 2003;13:525-534

Johnson JA, Terra SG. Beta-adrenergic receptor polymorphisms: cardiovascular disease associations and pharmacogenetics. *Pharm Res*. 2002;19:1779-1787.

Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1996;27:1765-1769.

Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306:1018-1022.

Kaumann AJ, Sanders L. Both beta 1- and beta 2-adrenoceptors mediate catecholamine-evoked arrhythmias in isolated human right atrium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1993;348:536-540.

Kucera JP, Kleber AG, Rohr S. Slow conduction in cardiac tissue, II: effects of branching tissue geometry. *Circ Res*. 1998;83:795-805.

Lauer MS, Eagle KA, Buckley MJ, DeSanctis RW. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989;31:367-378.

Leineweber K, Buscher R, Bruck H, Brodde OE. Beta-adrenoceptor polymorphisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004;369:1-22.

Levin MC, Marullo S, Muntaner O, Andersson B, Magnusson Y. The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta 1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down-regulation. *J Biol Chem*. 2002;277:30429-30435.

Maqbool A, Hall AS, Ball SG, Balmforth AJ. Common polymorphisms of beta1-adrenoceptor: identification and rapid screening assay. *Lancet*. 1999;353:897.

Martinussen HJ, Lolk A, Szczepanski C, Alstrup P. Supraventricular tachyarrhythmias after coronary bypass surgery--a double blind randomized trial

of prophylactic low dose propranolol. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;36:206-207.

Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. *J Biol Chem.* 1999 ;274:12670-12674.

Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, Browner WS. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA.* 1996;276:300-306.

McDevitt DG. In vivo studies on the function of cardiac beta-adrenoceptors in man. *Eur Heart J.* 1989;10 Suppl B:22-28.

Meirhaeghe A, Helbecque N, Cottel D, Amouyel P. Beta2-adrenoceptor gene polymorphism, body weight, and physical activity. *Lancet.* 1999;353:896.

Mialet Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, Hahn HS, Wagoner LE, Schwartz A, Dorn GW, Liggett SB. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med.* 2003; 9:1300-1305.

Mills SE. Implication of feedback regulation of beta-adrenergic signaling. *J Anim Sci.* 2002;80:E30-5.

Molenaar P, Rabnott G, Yang I, Fong KM, Savarimuthu SM, Li L, West MJ, Russell FD. Conservation of the cardiostimulant effects of (-)-norepinephrine across Ser49Gly and Gly389Arg beta(1)-adrenergic receptor polymorphisms in human right atrium in vitro. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1275-1282.

Moore JD, Mason DA, Green SA, Hsu J, Liggett SB. Racial differences in the frequencies of cardiac beta(1)-adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c145A>G and c1165G>C. *Hum Mutat.* 1999;14:271.

Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med.* 1997;336:1429–1434.

Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:66-72.

Perings C, Hennersdorf M, Vester EG, Weirich J, Strauer BE. [Pathophysiology, epidemiology and complications of atrial fibrillation]. *Internist (Berl)*. 1998;39:2-11.

Pires LA, Wagshal AB, Lancey R, Huang SK. Arrhythmias and conduction disturbances after coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, management, and prognosis. *Am Heart J*. 1995;129:799-808.

Podlowski S, Wenzel K, Luther HP, Muller J, Bramlage P, Baumann G, Felix SB, Speer A, Hetzer R, Kopke K, Hoehe MR, Wallukat G. Beta1-adrenoceptor gene variations: a role in idiopathic dilated cardiomyopathy? *J Mol Med*. 2000;78:87-93.

Ranade K, Jorgenson E, Sheu WH, Pei D, Hsiung CA, Chiang FT, Chen YD, Pratt R, Olshen RA, Curb D, Cox DR, Botstein D, Risch N. A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet*. 2002;70:935-942.

Rapacciuolo A, Rockmann HA. Role of β -adrenoceptor desensitisation in heart failure. *Cardiovasc Drug Rev*. 2000;17:384-94. (32)

Rathz DA, Brown KM, Kramer LA, Liggett SB. Amino acid 49 polymorphisms of the human beta1-adrenergic receptor affect agonist-promoted trafficking. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39:155-160.

Reihsaus E, Innis M, MacIntyre N, Liggett SB. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1993;8:334-339.

Ryden M, Hoffstedt J, Eriksson P, Bringman S, Arner P. The Arg 389 Gly beta1-adrenergic receptor gene polymorphism and human fat cell lipolysis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1599-1603.

Salazar C, Frishman W, Friedman S, Patel J, Lin YT, Oka Y, Frater RW, Becker RM. beta-Blockade therapy for supraventricular tachyarrhythmias after coronary surgery: a propranolol withdrawal syndrome? *Angiology*. 1979;30:816-819.

Sandilands AJ, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. 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*. 2003;138:386-392.

Sarsero D, Russell FD, Lynham JA, Rabnott G, Yang I, Fong KM, Li L, Kaumann AJ, Molenaar P. (-)-CGP 12177 increases contractile force and hastens relaxation of human myocardial preparations through a propranolol-

resistant state of the beta 1-adrenoceptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2003;367:10-21.

Sauer G. [Beta-blocker in secondary prevention of cardiovascular disease]. *Z Kardiol.* 2003;92:24-30.

Sgarbieri RN, de Freitas JN, Evora PR, Brasil JC, Ribeiro PJ, Otaviano AG, Bongiovanni HL, Menardi AC, Ferez MA. [Postoperative atrial fibrillation in myocardial revascularization]. *Arq Bras Cardiol.* 1989;52:19-22.

Shimomura K, Ohe T, Uehara S, Matsuhisa M, Kamakura S, Sato I. Significance of atrial fibrillation as a precursor of embolism. *Am J Cardiol.* 1989;63:1405-1407.

Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia SL, Liggett SB. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1135-1142.

Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5:182-209.

Suttorp MJ, Kingma JH, Gin MTJ, Hemel NM van, Koomen EM, Defauw JAM, Adan AJM, Ernst SMPG. Efficacy and safety of low- and high-dose sotalol versus propranolol in the prevention of supraventricular tachyarrhythmias early after coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 100:921-926

Suttorp MJ, Kingma JH, Peels HO, Koomen EM, Tijssen JG, van Hemel NM, Defauw JA, Ernst SM. Effectiveness of sotalol in preventing supraventricular tachyarrhythmias shortly after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1991;68:1163-1169.

Tesson F, Charron P, Peuchmaurd M, Nicaud V, Cambien F, Tiret L, Poirier O, Desnos M, Jullieres Y, Amouyel P, Roizes G, Dorent R, Schwartz K, Komajda M. Characterization of a unique genetic variant in the beta1-adrenoceptor gene and evaluation of its role in idiopathic dilated cardiomyopathy. CARDIGENE Group. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31:1025-1032.

Turki J, Pak J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB. Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma. Evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest.* 1995;95:1635-1641.

Underwood MJ, Weeresena N, Arnold I, Graham TR. Atrial fibrillation following myocardial revascularization. *Cardiovasc Surg.* 1994;2:387-390.

Wagoner LE, Craft LL, Zengel P, McGuire N, Rathz DA, Dorn GW, Liggett SB. Polymorphisms of the beta1-adrenergic receptor predict exercise capacity in heart failure. *Am Heart J.* 2002;144:840-846.

Wallukat G. The beta-adrenergic receptors. *Herz.* 2002;27:683-690.

White HL, Maqbool A, McMahon AD, Yates L, Ball SG, Hall AS, Balmforth AJ. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals at risk of coronary events. A WOSCOPS substudy. *Eur Heart J.* 2002;23:1087-1092

Willems S, Hoffmann MW, Weiss C. [Tachycardia heart rhythm disorders after aortocoronary bypass surgery]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998;123:599-603.

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-988.

Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:815-50

9. Anhang

9.1 AFib-Gruppe

Tabellarische Übersicht der ermittelten Genotypen für jeden einzelnen Patient der AFib-Gruppe (n=93).

Patienten Daten		Ser ⁴⁹ Gly (A145G)		Arg ³⁸⁹ Gly (C1165G)	
Initialen	Nr.	Verdau mit Eco 0109 I		Verdau mit Bcg I	
HG	101	wt	AA	homozygot	GG
LS	103	heterozygot	AG	wt	CC
WT	108	wt	AA	wt	CC
HR	109	wt	AA	heterozygot	CG
HB	111	wt	AA	homozygot	GG
AO	117	heterozygot	AG	wt	CC
WG	117	wt	AA	wt	CC
AK	122	wt	AA	heterozygot	CG
RD	128	wt	AA	heterozygot	CG
GH	129	heterozygot	AG	wt	CC
JS	131	wt	AA	homozygot	GG
GT	153	wt	AA	wt	CC
KHB	154	heterozygot	AG	homozygot	GG
RV	155	wt	AA	heterozygot	CG
MR	159	wt	AA	heterozygot	CG
WD	200	heterozygot	AG	wt	CC
GH-D	202	wt	AA	wt	CC
ZK	207	wt	AA	heterozygot	CG
SK	209	wt	AA	wt	CC
GK	211	heterozygot	AG	heterozygot	CG
PH	213	wt	AA	heterozygot	CG
TV	215	wt	AA	wt	CC
RH	216	heterozygot	AG	heterozygot	CG
FR	218	wt	AA	heterozygot	CG
PG	218	wt	AA	wt	CC

Patienten Daten		Ser ⁴⁹ Gly (A145G)		Arg ³⁸⁹ Gly (C1165G)	
Initialen	Nr.	Verdau mit Eco 0109 I		Verdau mit Bcg I	
HH	221	wt	AA	homozygot	GG
PK	223	heterozygot	AG	heterozygot	CG
KE	225	heterozygot	AG	wt	CC
LE	226	heterozygot	AG	wt	CC
LH	228	heterozygot	AG	wt	CC
FH	239	wt	AA	heterozygot	CG
KI	240	heterozygot	AG	heterozygot	CG
AR	241	wt	AA	wt	CC
FW	242	wt	AA	homozygot	GG
BA	242	wt	AA	heterozygot	CG
SR	244	wt	AA	heterozygot	CG
LR	247	heterozygot	AG	heterozygot	CG
JE	249	wt	AA	wt	CC
HZ	249	wt	AA	heterozygot	CG
WK	250	wt	AA	homozygot	GG
SH	251	wt	AA	wt	CC
HH	254	wt	AA	heterozygot	CG
RH	257	wt	AA	heterozygot	CG
BA	258	wt	AA	homozygot	GG
FH	259	wt	AA	homozygot	GG
FJ	261	wt	AA	wt	CC
MH	265	wt	AA	heterozygot	CG
DJ	271	wt	AA	heterozygot	CG
KR	275	wt	AA	wt	CC
LI	295	wt	AA	heterozygot	CG
DW	300	wt	AA	wt	CC
HS	304	wt	AA	wt	CC
HJ	306	wt	AA	heterozygot	CG
RE	308	wt	AA	heterozygot	CG
HK	315	wt	AA	heterozygot	CG
LG	316	heterozygot	AG	heterozygot	CG
PW	319	wt	AA	homozygot	GG

Patienten Daten		Ser ⁴⁹ Gly (A145G)		Arg ³⁸⁹ Gly (C1165G)	
Initialen	Nr.	Verdau mit Eco 0109 I		Verdau mit Bcg I	
HS	321	heterozygot	AG	wt	CC
DL	324	wt	AA	heterozygot	CG
MK	326	wt	AA	wt	CC
RW	329	wt	AA	wt	CC
ES	334	wt	AA	wt	CC
AW	340	wt	AA	wt	CC
GB	348	wt	AA	heterozygot	CG
HH	511	wt	AA	heterozygot	CG
DS	513	wt	AA	wt	CC
KB	515	heterozygot	AG	heterozygot	CG
AS	517	wt	AA	heterozygot	CG
WHK	518	wt	AA	wt	CC
EB	519	wt	AA	heterozygot	CG
FK	523	heterozygot	AG	heterozygot	CG
AS	524	wt	AA	wt	CC
GD	525	heterozygot	AG	wt	CC
ES	531	wt	AA	heterozygot	CG
GN	538	homozygot	GG	wt	CC
PF	540	wt	AA	wt	CC
EH	547	wt	AA	heterozygot	CG
JL	553	wt	AA	wt	CC
EK	560	heterozygot	AG	wt	CC
FN	566	heterozygot	AG	wt	CC
MS	569	homozygot	GG	wt	CC
LP	576	wt	AA	wt	CC
WB	577	wt	AA	heterozygot	CG
KHK	586	wt	AA	wt	CC
BA	591	wt	AA	wt	CC
AVM	593	wt	AA	wt	CC
AM	594	heterozygot	AG	wt	CC
EW	597	wt	AA	heterozygot	CG
WZ	598	wt	AA	heterozygot	CG

Patienten Daten		Ser ⁴⁹ Gly (A145G)		Arg ³⁸⁹ Gly (C1165G)	
Initialen	Nr.	Verdau mit Eco 0109 I		Verdau mit Bcg I	
WZ	600	wt	AA	wt	CC
KS	602	wt	AA	heterozygot	CG
FJ	610	wt	AA	heterozygot	CG
EB	611	heterozygot	AG	wt	CC

9.2 Non-AFib-Gruppe

Tabellarische Übersicht der ermittelten Genotypen für jeden einzelnen Patient der non-AFib-Gruppe (n=133).

Patienten Daten		Ser ⁴⁹ Gly (A145G)		Arg ³⁸⁹ Gly (C1165G)	
Initialen	Nr.	Verdau mit Eco 0109 I		Verdau mit Bcg I	
GS	100	wt	AA	wt	CC
DG	101	heterozygot	AG	wt	CC
HK	102	homozygot	GG	wt	CC
PK	105	wt	AA	wt	CC
HK	106	wt	AA	heterozygot	CG
DW	107	wt	AA	wt	CC
EV	107	wt	AA	wt	CC
HS	110	heterozygot	AG	heterozygot	CG
OW	111	wt	AA	wt	CC
RB	114	wt	AA	homozygot	GG
HÖ	115	wt	AA	heterozygot	CG
HJP	115	wt	AA	wt	CC
MA	116	wt	AA	heterozygot	CG
HÖ	120	wt	AA	wt	CC
RDD	120	wt	AA	heterozygot	CG
EG	121	wt	AA	heterozygot	CG
ES	123	wt	AA	heterozygot	CG
DS	124	wt	AA	wt	CC
HS	126	wt	AA	heterozygot	CG
KS	134	wt	AA	wt	CC

Patienten Daten		Ser ⁴⁹ Gly (A145G)		Arg ³⁸⁹ Gly (C1165G)	
Initialen	Nr.	Verdau mit Eco 0109 I		Verdau mit Bcg I	
FI	145	wt	AA	heterozygot	CG
KW	146	wt	AA	wt	CC
NK	149	wt	AA	heterozygot	CG
HUB	157	wt	AA	wt	CC
KJ	200	wt	AA	wt	CC
WH	201	wt	AA	wt	CC
BU	206	wt	AA	wt	CC
KH	210	wt	AA	heterozygot	CG
VP	213	heterozygot	AG	heterozygot	CG
SJ	215	wt	AA	wt	CC
KE	217	wt	AA	wt	CC
KA	222	wt	AA	heterozygot	CG
HR	224	wt	AA	wt	CC
FE	228	wt	AA	wt	CC
SM	231	wt	AA	homozygot	GG
CP	231	wt	AA	wt	CC
KG	232	wt	AA	heterozygot	CG
SH	233	wt	AA	wt	CC
ME	233	wt	AA	wt	CC
GB	236	wt	AA	heterozygot	CG
KG	240	wt	AA	heterozygot	CG
PF	243	wt	AA	homozygot	GG
PH	244	heterozygot	AG	wt	CC
HW	246	wt	AA	heterozygot	CG
FP	246	wt	AA	homozygot	GG
SP	247	heterozygot	AG	wt	CC
SH	252	wt	AA	wt	CC
SH	255	wt	AA	wt	CC
BM	264	heterozygot	AG	wt	CC
VM	267	wt	AA	wt	CC
TE	270	wt	AA	heterozygot	CG
FG	273	heterozygot	AG	heterozygot	CG

Patienten Daten		Ser ⁴⁹ Gly (A145G)		Arg ³⁸⁹ Gly (C1165G)	
Initialen	Nr.	Verdau mit Eco 0109 I		Verdau mit Bcg I	
KE	274	wt	AA	wt	CC
ME	281	wt	AA	wt	CC
WJ	291	heterozygot	AG	heterozygot	CG
WG	296	wt	AA	wt	CC
AH	303	wt	AA	heterozygot	CG
GS	305	wt	AA	heterozygot	CG
HW	309	wt	AA	heterozygot	CG
TS	312	wt	AA	wt	CC
WW	313	wt	AA	wt	CC
AM	313	wt	AA	heterozygot	CG
KS	314	wt	AA	wt	CC
AK	316	wt	AA	homozygot	GG
MK	327	wt	AA	heterozygot	CG
KL	335	wt	AA	homozygot	GG
WH	346	wt	AA	heterozygot	CG
BB	347	heterozygot	AG	wt	CC
RN	501	heterozygot	AG	wt	CC
SB	502	wt	AA	wt	CC
GR	503	wt	AA	heterozygot	CG
HM	504	heterozygot	AG	heterozygot	CG
WS	505	wt	AA	heterozygot	CG
GB	506	wt	AA	homozygot	GG
KL	507	wt	AA	heterozygot	CG
HGT	508	wt	AA	heterozygot	CG
GM	509	heterozygot	AG	wt	CC
HB	514	wt	AA	heterozygot	CG
WE	516	wt	AA	wt	CC
EW	520	wt	AA	heterozygot	CG
GS	521	wt	AA	heterozygot	CG
LK	522	wt	AA	heterozygot	CG
KM	526	wt	AA	wt	CC
WK	527	homozygot	GG	wt	CC

Patienten Daten		Ser ⁴⁹ Gly (A145G)		Arg ³⁸⁹ Gly (C1165G)	
Initialen	Nr.	Verdau mit Eco 0109 I		Verdau mit Bcg I	
AS	528	wt	AA	heterozygot	CG
MS	529	heterozygot	AG	heterozygot	CG
ES	533	wt	AA	homozygot	GG
HM	535	heterozygot	AG	wt	CC
GS	537	heterozygot	AG	wt	CC
GS	539	wt	AA	homozygot	GG
GD	541	wt	AA	wt	CC
MO	542	heterozygot	AG	wt	CC
MR	543	wt	AA	wt	CC
MS	545	wt	AA	heterozygot	CG
PG	546	wt	AA	wt	CC
ME	548	heterozygot	AG	wt	CC
DH	550	wt	AA	wt	CC
HS	552	wt	AA	homozygot	GG
WS	554	heterozygot	AG	wt	CC
BM	557	wt	AA	wt	CC
HV	558	wt	AA	heterozygot	CG
GZ	559	wt	AA	wt	CC
ES	561	heterozygot	AG	wt	CC
SF	562	wt	AA	heterozygot	CG
FK	563	wt	AA	wt	CC
TK	564	wt	AA	heterozygot	CG
JI	565	wt	AA	heterozygot	CG
DG	567	homozygot	GG	wt	CC
EE	568	wt	AA	wt	CC
AC	570	wt	AA	heterozygot	CG
MD	573	heterozygot	AG	heterozygot	CG
BH	574	wt	AA	wt	CC
HF	575	wt	AA	wt	CC
OS	579	heterozygot	AG	heterozygot	CG
JV	580	wt	AA	wt	CC
PH	581	wt	AA	heterozygot	CG

Patienten Daten		Ser ⁴⁹ Gly (A145G)		Arg ³⁸⁹ Gly (C1165G)	
Initialen	Nr.	Verdau mit Eco 0109 I		Verdau mit Bcg I	
FH	583	wt	AA	wt	CC
HJ	584	heterozygot	AG	wt	CC
EH	585	wt	AA	heterozygot	CG
JK	587	wt	AA	wt	CC
RH	588	wt	AA	wt	CC
JGS	590	wt	AA	heterozygot	CG
SK	592	wt	AA	wt	CC
GB	595	wt	AA	heterozygot	CG
AW	596	wt	AA	wt	CC
BM	599	wt	AA	heterozygot	CG
IM	601	wt	AA	heterozygot	CG
TG	604	wt	AA	heterozygot	CG
PS	605	wt	AA	heterozygot	CG
WV	606	wt	AA	heterozygot	CG
WN	608	wt	AA	wt	CC
MC	609	heterozygot	AG	wt	CC
KES	612	wt	AA	wt	CC

10. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich während meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Bei Herrn Prof. Dr. Christoph H. Gleiter von der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikum Tübingen bedanke ich mich herzlich für die Möglichkeit, in seiner Abteilung zu promovieren und seine Bereitschaft diese Arbeit zu betreuen.

Herrn Prof. Dr. Michel Eichelbaum danke ich für die Bereitstellung des interessanten Themas und die Möglichkeit, die Genotypisierungen im Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Matthias Schwab, von dem ich während der Durchführung dieser Arbeit sehr viel lernen konnte und der durch seine Diskussionsfreude, Hilfsbereitschaft, Begeisterungsfähigkeit und sein außerordentliches Engagement maßgeblich zur Entstehung der Arbeit beitrug.

Ebenso danke ich Herrn PD Dr. Klaus Mörike für die kritische und sorgfältige Durchsicht des Manuskriptes und seine beständige Hilfsbereitschaft.

Frau Dr. Elke Schäffeler danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Genotypisierungen.

Besonders herzlich möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen am IKP und AKP UKT für die Hilfsbereitschaft und freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken. Mein besonderer Dank gilt hier vor allem Frau Dr. Heike Tegude und Kamilla Piotrowska für die ausgedehnte Hilfe bei der Formatierung der Arbeit und Bewältigung sprachlicher Schwierigkeiten sowie Frau Dr. Ursula Delabar und Igor Liebermann für die Unterstützung im Labor.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Schwiegereltern, danken, die mir die Durchführung meiner Arbeit ermöglicht haben.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Svitlana Igel
Geburtsdatum: 16.01.1965
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung

1972-1982 Allgemeinbildende Schule in Dashava, Ukraine
1982 Abschluß: Hochschulreife

Studium

1982-1988 Studium an der Staatlichen Hochschule für Medizin in Lwow, Ukraine
29.06.1988 ärztliche Prüfung (Diplom)

Berufstätigkeit

1988-1989 Internatur (entspricht AiP) im Gebietskinderkrankenhaus in Luzk, Ukraine
16.06.1989 ärztliche Prüfung (Kinderärztin)
1989-1993 Kinderärztin im Städtischen Kinderkrankenhaus in Stryj, Ukraine
1993-1994 Weiterbildungsassistentin im Fachgebiet Pädiatrie, Schwerpunkt Neonatologie in der Kinderklinik für Früh- und Neugeborene in Lwow, Ukraine
1994 Einreise in die BRD
1994-1997 Mutterschaftsurlaub
01.09.97-27.02.98 medizinische Fortbildung „Qualifizierung für Klinik und Praxis“ am mibeg-Institut Köln in Kooperation mit der Ärztekammer Nordrhein
01.03.98-31.08.98 Assistenzärztin für Innere Medizin im St.-Hildegardis-Krankenhaus, Köln
01.10.98–31.03.99 Gastärztin für Chirurgie im Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart
01.04.99-30.09.99 Gastärztin für Gynäkologie im Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart
01.04.00–31.10.03 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in Teilzeit in der Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen sowie

11. Lebenslauf

01.01.01–31.03.02 Assistenzärztin in Teilzeit (50 %) in der Sana
Herzchirurgischen Klinik, Stuttgart

05.04.2001 Approbation

seit 01.11.2003 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Dr. Margarete
Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie,
Stuttgart