

Aus dem Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. R. E. Scharf

**Die Bedeutung des C825T Polymorphismus
der β_3 Untereinheit des inhibitorischen G-Proteins (GNB3)
bei Hyperlipoproteinämie, Adipositas, Hypertonie,
koronarer Herzerkrankung und Myokardinfarkt**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Wolfgang Nitz

2003

Als Inauguraldissertation
gedruckt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Scharf
Koreferent: Prof. Dr. Hohlfeld

meinen Eltern gewidmet
für die Unterstützung während des Studiums

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	G-Proteine	3
1.1.1	Einteilung, Funktion und Vorkommen von G-Proteinen	3
1.1.2	Funktionsmechanismus von G-Proteinen	3
1.1.3	Rezeptoren und Effektoren heterotrimerer G-Proteine	4
1.1.4	Aktivierungs- / Inaktivierungszyklus heterotrimerer G-Proteine	5
1.2	Essentielle Hypertonie und ihre Risikofaktoren	6
1.3	Myokardinfarkt und seine Risikofaktoren	6
1.4	Der GNB3 C825T-Polymorphismus der β_3 Untereinheit des inhibitorischen G-Proteins	7
1.4.1	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie	8
1.4.2	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Myokardinfarkt	9
1.4.3	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Body-Mass-Index	9
1.5	Ziele der Untersuchung	9
2	Material und Methoden	11
2.1	Ein- und Ausschlußkriterien	11
2.2	Die Studienpopulation	11
2.3	Definitionen	12
2.3.1	Hypertonie	12
2.3.2	koronare Herzerkrankung.....	12
2.3.3	Myokardinfarkt	12
2.3.4	Hyperlipoproteinämie.....	13
2.3.5	Adipositas.....	13
2.3.6	Diabetes mellitus	13
2.4	Genotypisierung	13
2.5	statistische Auswertung.....	16
3	Ergebnisse	17
3.1	Genotypverteilung bei Kontrollpersonen	17
3.2	Der C825T-Polymorphismus und Risikofaktoren der Hypertonie	18
3.3	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie	21
3.4	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie bei Nichtrauchern	25

3.5	Multivariate Analyse der Risikofaktoren für das vorzeitige Auftreten von Hypertonie.....	30
3.6	Berechnung der Vorzeitigkeit der Diagnose der Hypertonie bei verschiedenen Risikokonstellationen.....	32
3.7	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung.....	35
3.8	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und koronare Herzerkrankung	36
3.9	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Risikofaktoren des Myokardinfarkts ..	40
3.10	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Myokardinfarkt	41
3.11	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Myokardinfarkt bei Normotonikern....	45
3.12	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Myokardinfarkt bei Hypertonikern	49
3.13	Prüfung auf Interaktion von Hypertonie und TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus als Risikofaktoren für das vorzeitige Auftreten eines Myokardinfarkts.....	55
3.14	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Cholesterol	56
3.15	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Body-Mass-Index	57
4	Diskussion	59
4.1	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie	59
4.2	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und koronare Herzerkrankung	60
4.3	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Myokardinfarkt	61
4.4	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Hyperlipoproteinämie	62
4.5	Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Body-Mass-Index	63
4.6	Schlußfolgerung	64
5	Zusammenfassung.....	66
6	Literaturverzeichnis.....	67
7	Lebenslauf.....	72
8	Danksagung.....	73
Anhang 1	(Programm für die PCR).....	74
Anhang 2	(Liste der verwendeten Chemikalien und Geräte)	75

1. Einleitung

1.1 G-Proteine

1.1.1 Einteilung, Funktion und Vorkommen von G-Proteinen

G-Proteine spielen eine wichtige Rolle bei einer großen Zahl hormoneller und nicht hormoneller Signaltransduktions-Mechanismen. Sie dienen als Schalter, die in der Lage sind, eine Reihe unterschiedlicher Proteine zu aktivieren oder zu inaktivieren. G-Proteine lassen sich in die drei Untergruppen, heterotrimere große G-Proteine, kleine G-Proteine und Translationsfaktoren, einteilen (Tabelle 1.1.1.1).¹

<i>Familie</i>	<i>Bezeichnung</i>	<i>Funktion</i>	<i>Vorkommen</i>
Translationsfaktoren	If-2	Initiation	ubiquitär
	Ef-Tu; Ef-1; Ef-2	Elongation	
Heterotrimere G-Proteine	G _s	Aktivierung der Adenylatcyclase	Säuger
	G _{olf}		olfaktorisches Epithel
	G _i	Inhibierung der Adenylatcyclase	Säuger
	G ₀	Aktivierung der PLC	Säuger, ZNS
	G _t	Aktivierung der cGMP-Phosphodiesterase	Retina
	G _g	unbekannt	Geschmacksknospen
	G _q	Aktivierung der PLC-β	Säuger
kleine G-Proteine	Ras	Regulation von Wachstum und Differenzierung, Vesikeltransport, u.a.	Eukaryote
	Rab		
	Rho		
	ARF		
	ARA		
	SAS		
	u.a.		

Tab. 1.1.1.1: Die Großfamilie der G-Proteine (aus: Löffler G., Petrides P. E., Biochemie und Pathobiochemie, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1997, Tabelle 27.4, S. 773)

1.1.2 Funktionsmechanismus von G-Proteinen

G-Proteine kommen in zwei unterschiedlichen Zuständen vor, die sich durch das jeweils gebundene Guaninnucleotid unterscheiden. Die aktive Form ist mit Guanosinriphosphat (GTP) beladen und somit in der Lage, unterschiedliche Proteine zu aktivieren bzw. zu inhibieren. Hierbei wird das G-Protein von seiner aktiven in die inaktive Form überführt, d.h. GTP wird durch die GTPase-Aktivität des G-Proteins, häufig mit Hilfe eines GTPase-aktivierenden Proteins (GAP), in Guanosindiphosphat (GDP) und Phosphat (P_i) gespalten. Zur Überführung des inaktiven, mit GDP beladenen G-Proteins zurück in die aktive Form werden zunächst Guaninnucleotid-releasing-Proteine (GNRP) benötigt, die für die

Abdissoziation von GDP sorgen. Wegen seiner hohen Affinität zu GTP, nimmt das Guaninnucleotid-freie G-Protein rasch freies GTP auf und wird somit wieder in seine aktive Form überführt (Abbildung 1.1.2.1).¹

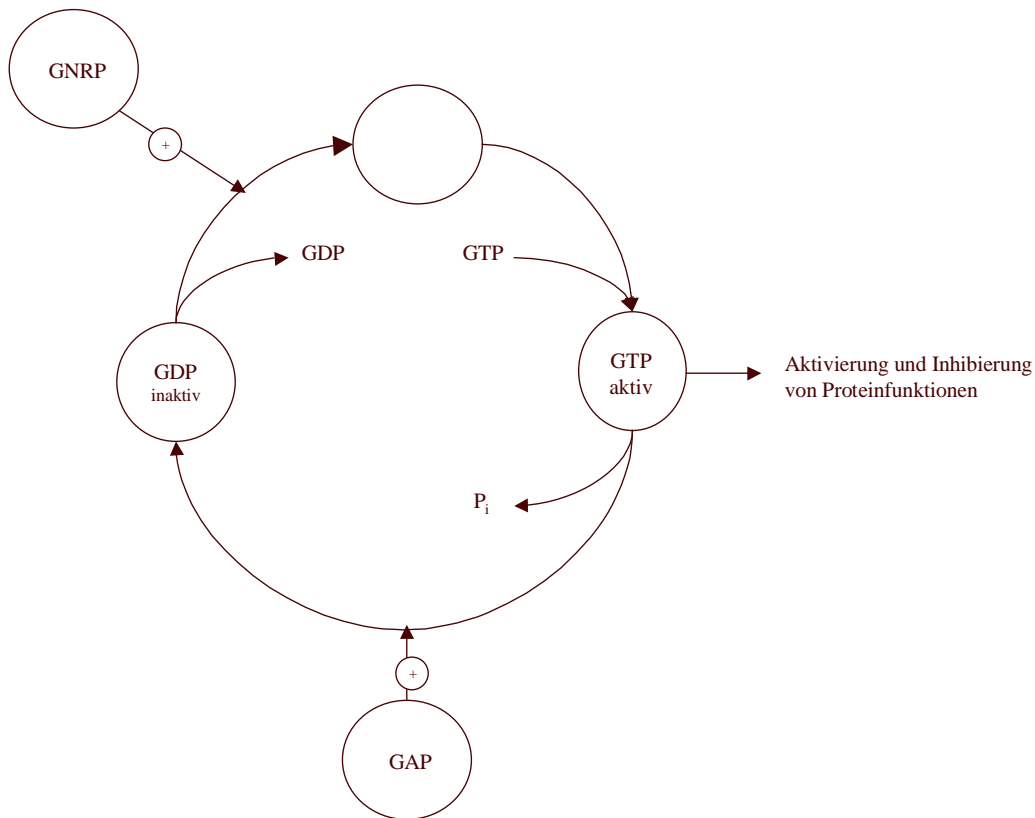


Abbildung 1.1.2.1: G-Proteine als molekulare Schalter (nach: Löffler G., Petrides P. E., Biochemie und Pathobiochemie, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1997, Abb. 27.9, S. 772)
Abkürzungen: GNRP: Guaninnucleotid-releasendes Protein, GAP: GTPase-aktivierendes Protein

1.1.3 Rezeptoren und Effektoren heterotrimerer G-Proteine

Heterotrimere G-Proteine werden von Hormonrezeptoren benutzt, die alle einen ähnlichen Aufbau zeigen. Diese Hormonrezeptoren sind Proteine, bestehend aus 400 bis 500 Aminosäuren und einem Molekulargewicht zwischen 60 und 80 kD. Sie bestehen aus sieben Transmembrandomänen, wobei der N-Terminus extrazellulär und der C-Terminus intrazellulär liegen. Zwischen der fünften und sechsten Transmembrandomäne liegt eine intrazelluläre Schleife, die mit dem G-Protein interagiert. Tabelle 1.1.3.1 zeigt Rezeptoren und Effektoren für heterotrimere G-Proteine.¹

<i>G-Proteine</i>	<i>Rezeptoren für</i>	<i>gekoppelt an</i>	<i>intrazellulärer Effekt</i>
G _s	Adrenalin, Noradrenalin, Histamin, Glucagon, ACTH,LH, FSH, TSH, u.a.	Adenylatcyclase Ca ²⁺ -Kanäle	cAMP ↑ Ca ²⁺ -Influx
G _i 1-3	Noradrenalin, Prostaglandine, Opiate, Angiotensin	Adenylatcyclase Phospholipase C Phospholipase A ₂	cAMP ↓ Inositoltrisphosphat Diacylglycerin Arachidonsäure
G _{olf}	Geruchsstoffe	Adenylatcyclase	cAMP ↑
G _t , G ₁₃	Photonen	cGMP-Phosphodiesterase	cGMP ↓
G _q	?	Phospholipase C Ca ²⁺ -Kanäle	Inositoltrisphosphat ↑ Diacylglycerin ↑ Ca ²⁺ -Influx

Tab. 1.1.3.1: Rezeptoren und Effektoren für heterotrimerer G-Proteine (aus: Löffler G., Petrides P. E., Biochemie und Pathobiochemie, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1997, Tabelle 27.5, S. 773)

1.1.4 Aktivierungs- / Inaktivierungszyklus heterotrimerer G-Proteine

Durch Einwirkung eines Transmembranrezeptors als GNRP wird zunächst GDP abdissoziiert. Gleichzeitig lagert sich die $\beta\gamma$ -Untereinheit an die α -Untereinheit an. Während der Bindung

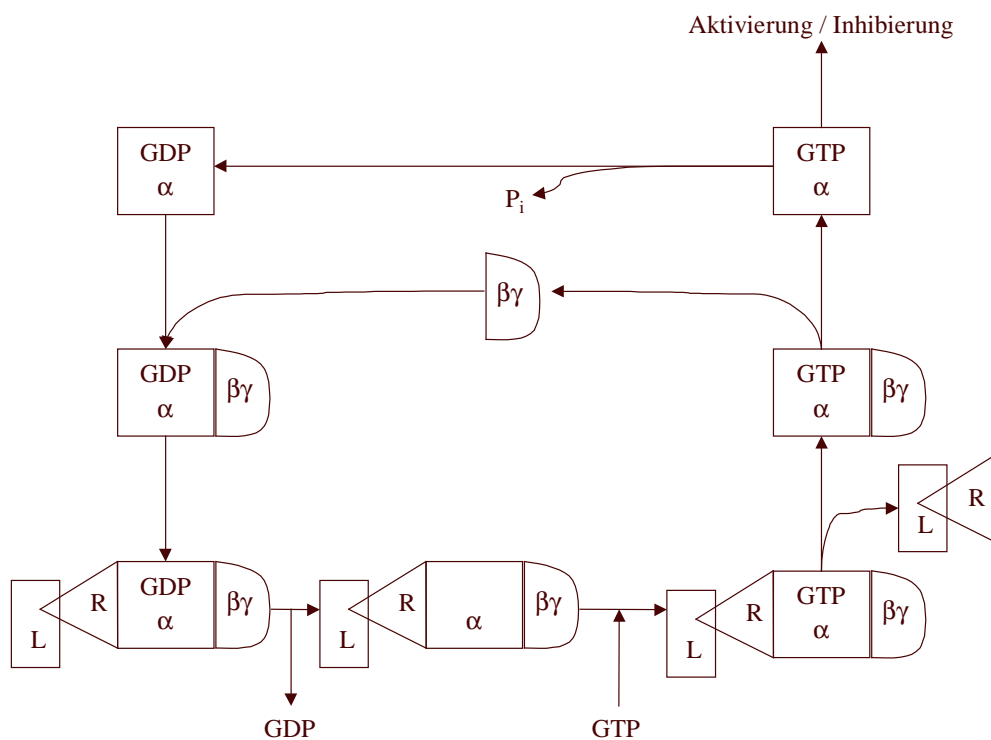


Abbildung 1.1.4.1: Die Funktion von heterotrimeren G-Proteinen bei der hormonellen Signaltransduktion. α , $\beta\gamma$: Untereinheiten der G-Proteine; R: Rezeptor; L: Ligand (Hormon) (nach: Löffler G., Petrides P. E., Biochemie und Pathobiochemie, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1997, Abb. 27.10, S. 773)

von GTP an das leere, heterotrimere G-Protein dissoziiert der aktivierte Rezeptor vom G-Protein ab und die $\beta\gamma$ -Untereinheit wird freigesetzt. Sowohl die nun aktive α -Untereinheit, als auch die aktive $\beta\gamma$ -Untereinheit assoziieren mit den für die weitere Signaltransduktion zuständigen Proteinen, die dadurch aktiviert bzw. inhibiert werden. Die α -Untereinheit heterotrimerer G-Proteine besitzt eine intrinsische GTPase-Aktivität und inaktiviert sich somit selbst (Abbildung 1.1.4.1).¹

1.2 Essentielle Hypertonie und ihre Risikofaktoren

Essentielle Hypertonie ist eine multifaktorielle, polygene Erkrankung. Etwa 90 % aller Hypertoniker leiden unter einer essentiellen Hypertonie. Die essentielle Hypertonie ist abzugrenzen von sekundären Hypertonieformen (z.B. renale Hypertonie, endokrine Hypertonie, Hypertonie bei Aortenisthmusstenose), die ca. 10 % aller Hypertonien ausmachen. Von zentraler Bedeutung für die Entstehung einer essentiellen Hypertonie sind hereditäre Faktoren, die etwa 60 % der Varianz von Blutdruckwerten Erwachsener erklären. Des Weiteren werden Kochsalzzufuhr mit der Ernährung, Übergewicht, Alkoholkonsum, Koffein und Rauchen als Risikofaktoren angesehen, die die Entwicklung einer essentiellen Hypertonie begünstigen.² Die Prävalenz von Hypertonie in der Bevölkerung der ehemaligen Bundesrepublik Deutschland betrug 1991 bei Männern 18,4 % und bei Frauen 15,4 %. 39,6 % aller Männer und 28,5 % aller Frauen gaben an, zu rauchen. Ein Body-Mass-Index ab 25 kg/m² fand sich bei 66,0 % aller Männer und 51,6 % aller Frauen.³

1.3 Myokardinfarkt und seine Risikofaktoren

Ein Myokardinfarkt ist eine ischämisch bedingte Myokardnekrose meist auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung.⁴ 1995 wurden 133.311 Patienten in der Bundesrepublik Deutschland wegen eines akuten Myokardinfarkts in Krankenhäusern behandelt. Risikofaktoren für einen akuten Myokardinfarkt sind Rauchen, erhöhtes Cholesterin, Hypertonie, Diabetes mellitus und Übergewicht. Die Prävalenzen einiger dieser Risikofaktoren in der Bevölkerung der ehemaligen Bundesrepublik Deutschland für 1991 zeigt Tabelle 1.3.1. In Deutschland wurde bei etwa 4,6% aller Menschen Diabetes mellitus diagnostiziert. Ca. 5-7% der Diabetiker leiden an einem Diabetes mellitus Typ 1 und ca. 93-95% leiden an einem Diabetes Typ 2. Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 nimmt mit zunehmenden Lebensalter zu.⁵

Risikofaktor	Männer	Frauen
Rauchen	39,6	28,5
erhöhtes Cholesterin	35,5	35,6
Hypertonie	18,4	15,4
Übergewicht	66,0	51,6

Tabelle 1.3.1: Prävalenzen (%) der Risikofaktoren für einen Myokardinfarkt in der ehemaligen BRD für 1991. Erhöhtes Cholesterin: ≥ 250 mg/dl; Hypertonie: systolischer Blutdruck über 160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck über 90 mmHg; Übergewicht: > 25 kg/m²

1.4 Der C825T-Polymorphismus der β_3 Untereinheit des inhibitorischen G-Proteins (GNB3)

Etwa 30-50% aller Patienten mit essentieller Hypertonie zeigen eine gesteigerte Aktivität des Na⁺/H⁺-Transporters in Blutzellen.^{6, 7} An immortalisierten Lymphoblasten konnte in vitro gezeigt werden, daß die gesteigerte Aktivität des Na⁺/H⁺-Transporters unter einem genetischen Einfluß stand. Eine Überexpression von mRNA des Na⁺/H⁺-Transporters 1 sowie eine Mutation des entsprechenden Gens wurde ausgeschlossen. Des weiteren konnte gezeigt werden, daß Lymphoblasten von essentiellen Hypertonikern mit gesteigerter Aktivität des Na⁺/H⁺-Transporters schneller proliferierten, als Lymphoblasten von Normotonikern mit niedriger Aktivität des Na⁺/H⁺-Transporters, wenn sie Serum ausgesetzt wurden.⁸ Die gesteigerte Aktivität des Na⁺/H⁺-Transporters in Zellen von Hypertonikern war jedoch nicht für die erhöhte Proliferationsrate verantwortlich. Es bestand ein Zusammenhang zwischen der durch Serum stimulierten Proliferation von Lymphoblasten mit gesteigerter Aktivität des Na⁺/H⁺-Transporters und Pertussistoxin-sensitiven G-Proteinen.⁹ Platelet activating factor ist ein Agonist eines Rezeptors, der an Pertussistoxin-sensitive G-Proteine gekoppelt ist. Immortalisierte Lymphoblasten von Hypertonikern zeigten im Gegensatz zu Lymphoblasten von Normotonikern nach Stimulation mit platelet activating factor eine erhöhte Proliferationsrate, eine erhöhte Ca²⁺-Mobilisierung und eine erhöhte Bildung des second messengers Inositol-1,4,5-triphosphat. Dies wies auf eine gesteigerte Aktivität von Pertussistoxin-sensitiven G-Proteinen hin.¹⁰ Eine Mutation der G α_{i2} -, G α_{i3} -, G β_1 - und G β_2 -Untereinheit von Pertussistoxin-sensitiven G-Proteinen wurde ausgeschlossen.¹¹ In Zellkulturen von hypertensiven Patienten wurde ein neuer Polymorphismus (C825T) der G β_3 -Untereinheit (GNB3) gefunden. Dieser Polymorphismus lag in Exon 10 des Gens, das die G β_3 -Untereinheit von heterotrimeren G-Proteinen codiert. Das T-Allel ist für ein alternatives Splicen verantwortlich, durch das die Nukleotide 498-620 von Exon 9 deletiert werden. Diese Deletion verursacht den Verlust von 41 Aminosäuren der G β_3 -Untereinheit. Zellen mit TC-

und TT-Genotyp zeigten im Vergleich zu Zellen mit CC-Genotyp eine signifikant höhere Aktivität der Pertussistoxin-sensitiven G-Proteine.¹²

1.4.1 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie

In kürzlich publizierten Studien wurde gezeigt, daß ein Zusammenhang zwischen der Prävalenz des T-Allels und essentieller Hypertonie besteht.^{12, 13, 14} Essentielle Hypertonie trat signifikant häufiger bei Trägern des TT-Genotyps auf als bei Trägern des CC-Genotyps. Das Risiko für das Auftreten einer essentiellen Hypertonie war bei Trägern des TT-Genotyps im Vergleich zu Trägern des CC-Genotyps 1,8fach erhöht. Das T-Allel war mit erhöhtem diastolischen Blutdruck, niedrigeren Reninspiegeln und einem erhöhten Aldosteron-Renin-Quotienten assoziiert.¹⁵ Linksventrikuläre Hypertrophie ist eine Komplikation der essentiellen Hypertonie. Hypertone Träger des T-Allels hatten ein 3,03fach erhöhtes Risiko, eine linksventrikuläre Hypertrophie zu entwickeln.¹⁶ Ein frühes Zeichen einer Herzschädigung durch Hypertonie ist eine beeinträchtigte diastolische Füllung des linken Ventrikels. Es bestand eine Assoziation zwischen dem T-Allel und einer beeinträchtigten diastolischen Füllung des linken Ventrikels.¹⁷ Ein 3fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hypertonie fand sich bei farbigen Hypertonikern, wenn sie Träger des T-Allels waren.¹⁸ Die französische PEGASE-Studie (Projet D'Etude des Gènes de l'hypertension Artérielle Sévère à modérée Essentielle) und die ECTIM-Studie (Etude Cas-Témoins de Infarctus Myocarde) zeigten keine unterschiedliche Verteilung der Genotypen zwischen Hypertonikern und Normotonikern. Der GNB3 C825T-Polymorphismus war bei Hypertonikern weder mit einem Unterschied des systolischen oder diastolischen Blutdrucks, einem früheren Auftreten der Hypertonie, einer positiven Familienanamnese noch mit einem unterschiedlichen Body-Mass-Index assoziiert.¹⁹ Bei kanadischen Oji-Cree fand man einen Zusammenhang zwischen dem TT-Genotyp und niedrigerem systolischen Blutdruck. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypen hinsichtlich des diastolischen Blutdrucks. Die Prävalenz des T-Allels war bei Hypertonikern mit antihypertensiver Medikation tendenziell erhöht.²⁰ In der japanischen Bevölkerung gab es keine Unterschiede zwischen Hypertonikern und Normotonikern hinsichtlich der Prävalenzen der einzelnen Genotypen, als auch hinsichtlich des systolischen und diastolischen Blutdrucks, sowie hinsichtlich der linksventrikulären Hypertrophie.^{21, 22}

1.4.2 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Myokardinfarkt

In der ECTIM-Studie (Etude Cas-Témoins de Infarctus Myocardie) zeigten die Prävalenzen der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Myokardinfarkt und Kontrollpersonen aus Belfast und Frankreich. Des Weiteren fand sich keine Assoziation des GNB3 C825T-Polymorphismus zum Stenosegrad bei Patienten mit Myokardinfarkt.¹⁹

1.4.3 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Body-Mass-Index

Bei Betrachtung des Body-Mass-Index bei Hypertonikern aufgeteilt nach Genotyp fiel auf, daß Träger des TT-Genotyps einen signifikant höheren Body-Mass-Index hatten als Träger des TC-Genotyps. Diese hatten wiederum einen signifikant höheren Body-Mass-Index als hypertone Träger des CC-Genotyps.²³ Es bestand eine Assoziation zwischen Adipositas (BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$) und dem T-Allel bei jungen männlichen Deutschen, Chinesen und Farbigen aus Südafrika.²⁴ Erstgebärende Trägerinnen des TT-Genotyps hatten ein 6,6fach erhöhtes Risiko, ohne regelmäßige körperliche Betätigung übergewichtig (BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) zu werden.²⁵ Neugeborene einer Mutter mit T-Allel hatten ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht als Neugeborene einer Mutter, die nicht Trägerin des T-Allels war.²⁶

1.5 Ziele der Untersuchung

G-Proteine spielen eine wichtige Rolle bei einer großen Zahl hormoneller und nicht hormoneller Signaltransduktions-Mechanismen. Genetische Variationen von G-Proteinen könnten damit von funktioneller Bedeutung für die Entwicklung von Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen sein. Für den GNB3 C825T-Polymorphismus der β_3 Untereinheit des inhibitorischen G-Proteins liegen widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf eine Assoziation mit Hyperlipoproteinämie, Adipositas, Hypertonie, koronarer Herzerkrankung und Myokardinfarkt vor. Eine mögliche Erklärung für die bisherigen diskrepanten Ergebnisse könnte sein, daß der GNB3 C825T-Polymorphismus der β_3 Untereinheit des inhibitorischen G-Proteins die Erkrankung nicht kausal im Sinne eines erhöhten Erkrankungsrisikos, sondern modulierend im Sinne eines Einflusses auf den Zeitpunkt des Auftretens einer Erkrankung beeinflusst.

Das Ziel dieser Untersuchung war, einen möglichen Einfluß des GNB3 C825T-Polymorphismus auf das *Erkrankungsrisiko* für eine Hypertonie, eine koronare

Herzerkrankung und einen Myokardinfarkt zu untersuchen. Außerdem sollte geprüft werden, ob sich einer der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus auf den *Zeitpunkt des Auftretens* einer Hypertonie und eines Myokardinfarkts auswirkt. Des weiteren sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem GNB3 C825T-Polymorphismus und dem *Erkrankungsrisiko* für eine Hyperlipoproteinämie und eine Adipositas untersucht werden.

2. Material und Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Kontrollpersonen wurden in die Studie aufgenommen, wenn durch klinische Untersuchung und Anamnese eine Blutspendetauglichkeit festgestellt wurde. Eine Blutspendetauglichkeit bestand, wenn keine Medikamente eingenommen wurden und keine Erkrankungen, insbesondere keine Hypertonie, kein Myokardinfarkt, keine Angina pectoris, kein Schlaganfall, kein Diabetes mellitus und kein Tumorleiden, vorlagen. Einschlusskriterien für Patienten waren (1) deutsche Abstammung zur Limitierung der genetischen Heterogenität, (2) klinisch stabiler Zustand (mit Ausnahme akuter koronarer Syndrome) sowie (3) kürzlich durchgeführte oder in Planung befindliche Koronarangiographie. Personen wurden aus der Studie ausgeschlossen (1) bei akuten Erkrankungen außer akuter koronarer Syndrome, (2) bei chronischen Erkrankungen, bei denen nicht-kardiale Erkrankungen in Vordergrund standen, sowie (3) bei bekannten malignen Tumorerkrankungen innerhalb der letzten fünf Jahre.

2.2 Die Studienpopulation (n=5441)

Die Studienpopulation setzt sich aus 4285 gesunden Kontrollpersonen (Blutspendezentrale Universität Düsseldorf) und 1156 Patienten zusammen. Die Patienten waren Teilnehmer der LURIC-Studie (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). Weitere Basischarakteristika können Tabelle 2.2.1 entnommen werden.

	Myokardinfarkt (n=699)	KHK (n=1143)	Hypertonie (n=998)	Kontrollen (n=4285)
Alter (Jahre)	63,1 ± 10,0	63,4 ± 9,9	63,5 ± 9,7	36,4 ± 11,8
Größe (cm)	170 ± 8	171 ± 8	170 ± 9	177 ± 9
Gewicht (kg)	79,7 ± 13,3	79,7 ± 13,5	80,6 ± 13,9	78,6 ± 14,1
BMI (kg/m²)	27,3 ± 3,9	27,3 ± 3,9	27,9 ± 4,0	24,9 ± 3,9
Männer/Frauen	3,6 : 1	2,9 : 1	2,1 : 1	3,0 : 1
Adipositas (%)	49	49	55	22
Raucher (%)	75	70	62	27
HLP (%)	67	60	55	18*
Hypertonie (%)	60	62	100	0

Tab. 2.2.1: Basischarakteristika der Studienpopulation; HLP: Hyperlipoproteinämie; BMI: Body-Mass-Index; * n=160/883

2.3 Definitionen

2.3.1 Hypertonie

Hypertonie (HT) wurde definiert als systolischer Blutdruck über 140 mm Hg und / oder diastolischer Blutdruck über 90 mm Hg bei Messung zu 3 unterschiedlichen Zeitpunkten unter gleichen Bedingungen oder antihypertensive Medikation.

2.3.2 koronare Herzerkrankung

Die Untersuchung von Patienten auf Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHK) erfolgte mittels Koronarangiographie. Eine koronare Herzerkrankung lag vor, wenn eine Stenose einer Koronararterie von 50% oder mehr nachgewiesen wurde.

2.3.3 Myokardinfarkt

Als Kriterien für einen Myokardinfarkt wurden typische Veränderungen im Elektrokardiogramm, prolongierte Brustschmerzen über mehr als 20 Minuten, die sich nicht durch sublingual verabreichte Nitrate therapieren ließen, sowie ein Anstieg der Herzenzyme gewählt. Wenn zwei der drei Kriterien erfüllt waren, so lag ein Myokardinfarkt vor. Ebenfalls galt ein Patient als Infarktpatient, wenn ein Myokardinfarkt in einem ärztlichen Bericht dokumentiert war.

Typische Veränderungen im Elektrokardiogramm bei einem transmuralen Myokardinfarkt waren ST-Streckenerhöhungen in wenigstens zwei nebeneinander liegenden Brustwandableitungen ≥ 2 mm, ST-Streckenerhöhungen in zwei nebeneinander liegenden Extremitätenableitungen ≥ 1 mm oder neu aufgetretene pathologische Q-Zacken in wenigstens zwei nebeneinander liegenden Ableitungen. Pathologische Q-Zacken wurden als neu angesehen, wenn auf einem zu einem früheren Zeitpunkt geschriebenen Elektrokardiogramm keine pathologischen Q-Zacken sichtbar waren. Q-Zacken wurden als pathologisch angesehen bei einer Größe ≥ 1 mm und einer Dauer $\geq 0,03$ Sekunden in Ableitung I, II, III, aVL, aVF, V₅, V₆, bei einer Größe ≥ 1 mm und einer Dauer $\geq 0,02$ Sekunden in V₄, in mindestens zwei benachbarten Ableitungen oder bei einer QR-Strecke $\geq 0,03$ Sekunden in den Ableitungen V₁ – V₃.^{27, 28} Als typische Veränderungen für einen nicht transmuralen Myokardinfarkt galten neu aufgetretene ST-Streckensenkungen > 1 mm in zwei

benachbarten Ableitungen, eine negative T-Welle > 1 mm in wenigstens drei benachbarten Ableitungen außer in V_1 und aVR, oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock.

Als symptomatisch für einen Myokardinfarkt wurden ein Anstieg der Creatinkinase (CK) wenigstens auf das doppelte des in dem untersuchenden Labor oberen Grenzwertes, ein Anstieg des relativen CK-MB Anteils auf das doppelte des oberen Grenzwertes innerhalb 36 Stunden nach Auftreten der akuten Symptome eines Myokardinfarkts, ein Anstieg der absoluten CK-MB auf das doppelte des oberen Grenzwertes oder ein Überschreiten des Grenzwertes für Troponin T oder I angesehen.

2.3.4 Hyperlipoproteinämie

Hyperlipoproteinämie (HLP) wurde definiert als Gesamtcholesterol über 250 mg/dl oder LDL-Cholesterol über 150 mg/dl oder medikamentöse Therapie mit Lipidsenkern.

2.3.5 Adipositas

Als Adipositas wurde ein Body-Mass-Index ≥ 27 kg/m² definiert.

2.3.6 Diabetes mellitus

Als Diabetes mellitus wurde ein Nüchternblutzucker über 126 mg/dl und / oder ein Blutzucker von über 200 mg/dl zwei Stunden nach Glukosebelastung definiert. Weitere Kriterien waren gelegentliche Blutzuckerwerte über 200 mg/dl kombiniert mit typischen Symptomen bei Diabetes mellitus, wie Polyurie, Polydipsie, etc. Des weiteren wurde die Diagnose Diabetes mellitus bei Patienten gestellt, die eine medikamentöse Diabetestherapie erhielten.

2.4 Genotypisierung

Die DNA-Isolation erfolgte aus EDTA-Vollblut. 150 μ l EDTA-Vollblut wurden in ein 1,5 ml Reaktionsgefäß (Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg, Deutschland) pipettiert. Zur Hämolyse der Erythrozyten wurde der Probe 1 ml destilliertes Wasser hinzugefügt. Die Probe wurde durch Zentrifugieren (3 Minuten bei 5.500 Umdrehungen pro Minute) in Hämolysat und die übrigen zellulären Bestandteile, die sich nun im Sediment befanden, aufgetrennt. Nach Abgießen des Überstandes wurde das Sediment mit 1 ml PBS-Puffer (Serag-Wiessner, Naila/Bayern, Deutschland) resuspendiert und wiederum 3 Minuten bei 5.500 Umdrehungen

pro Minute zentrifugiert. Der letzte Schritt wurde so oft wiederholt, bis die Probe nach Resuspendierung klar war. Nun erfolgte eine letzte Zentrifugation von 3 Minuten bei 5.500 Umdrehungen pro Minute. Der Überstand wurde abgegossen und 300 µl 5% Chelex[®] 100 (Bio-Rad, Richmond, CA, USA) wurden dem Sediment zugefügt. Chelex[®] 100 schützt die DNA vor Zerstörung bei hohen Temperaturen durch Bildung von Chelatkomplexen mit Metallionen, die eine Zerstörung der DNA bei hohen Temperaturen katalysieren würden. Zur Freisetzung der DNA aus den in der Probe befindlichen Leukozyten erfolgte eine Inkubation in einem Wasserbad für 30 Minuten bei 56°C. Nach der Inkubation wurde die Probe einige Sekunden gevortext und 8 Minuten in einem Wasserbad bei 100°C inkubiert. Abschließend wurde die Probe 3 Minuten bei 12.500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, um die Probe von Zelltrümmern zu befreien. Der DNA-haltige Überstand wurde abpipettiert und in einem 1,5 ml Eppendorf-Gefäß bei -30°C eingefroren.²⁹

Zur Amplifikation wurde eine PCR-Standardlösung hergestellt. Diese PCR-Standardlösung bestand für eine Probe aus 17,5 µl nukleasefreiem destilliertem Wasser (Promega, Deutschland), 2,5 µl Puffer (Perkin-Elmer, USA), je 0,5 µl dNTP (Perkin-Elmer, USA), 0,25 µl Primer 1 (MWG Biotech, Ebersberg, Deutschland), 0,25 µl Primer 2 (MWG Biotech, Ebersberg, Deutschland), 1 µl MgCl-Lösung (Perkin-Elmer, USA) und 0,5 µl Polymerase (Ampli-Taq-Gold[®], Perkin-Elmer, USA). Die Basensequenz von Primer 1 lautete 5'-TGA CCC ACT TGC CAC CCG TGC-3', die Basensequenz von Primer 2 lautete 5'-GCA GCA GCC AGG GCT GGC-3'. Die PCR-Standardlösung wurde jeweils für 96 Proben hergestellt und auf eine Platte für 96 Proben (PCR Plate 96, low volume, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg, Deutschland) aufgetragen. Nach Hinzufügen von 0,5 µl der DNA-Lösung wurden die Proben mit Mineralöl (SIGMA, (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufstein, Deutschland) bedeckt. Für die Polymerasekettenreaktion (PCR) wurde ein Thermocycler (GeneAmp PCR System 9700, Perkin-Elmer, USA) verwendet. Das Programm für die PCR ist Anhang 1 zu entnehmen. Das Amplifikat hatte eine Länge von 268 Basenpaaren.

Zur Bestimmung des Genotypes erfolgte im Anschluß an die PCR eine allelspezifische Restriktionsenzymanalyse (ASRA). Die ASRA-Standardlösung für eine Probe bestand aus 17,4 µl destilliertem Wasser, 2,75 µl Puffer (10x Y+/Tango, MBI Fermentas, Deutschland) und 1,0



Abb. 2.4.1:
Gelelektrophorese,
GNB3 C825T-
Polymorphismus

μl des Enzyms BseDI (MBI Fermentas, Deutschland). Die ASRA-Standardlösung wurde jeweils für 96 Proben hergestellt und auf eine Platte für 96 Proben (PCR Plate 96, low volume, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg, Deutschland) aufgetragen. Nach Hinzufügen von 0,5 μl des Amplifikates wurden die Proben mit Mineralöl (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufstein, Deutschland) bedeckt. Für die ASRA wurde ein Thermoblock (OmniGene Bioproducts Inc., USA) verwendet. Die Proben wurden 60 Minuten auf 60°C und 10 Minuten auf 90°C erhitzt. Das unverdaute Produkt bestand aus 268 Basenpaaren und entsprach dem TT-Genotyp. Der CC-Genotyp entsprach DNA-Fragmenten der Länge 116 Basenpaare und 152 Basenpaare. Bei Vorliegen eines TC-Genotyps erhielt man DNA-Fragmente der Länge 116 Basenpaare, 152 Basenpaare und 268 Basenpaare (Abb. 2.4.1).¹² Das verdaute Amplifikat wurde in einer Multiphor II-Elektrophoresekammer (Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden) bei einer Stromstärke von 15 mA auf einem 12 % Polyacrylamidgel aufgetrennt. Zur Herstellung eines Polyacrylamidgels benötigte man 7,5 ml destilliertes Wasser, 4,5 ml 40 % PAG (AccuGel[®] 29:1 Acrylamid-Bisacrylamid Lösung, Biozym, Oldendorf, Deutschland), 3 ml 35 mM Tris-Sulfatpuffer (2,15 ml Schwefelsäure (Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden), 45,38 g Tris (Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden) ad 1.000 ml Wasser), 105 μl 10 % Ammoniumperoxodisulfat (Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden) und 5,3 μl TEMED[®] (Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden). Eigens angefertigte Glasplatten sowie Folien (GelBond[®] PAG film, FMC BioProducts, Rockland, Maine, USA) dienten zum Gießen des Polyacrylamidgels. Des weiteren wurden für die Elektrophorese Pufferstreifen aus 5 g Agarose (Serva, Heidelberg, Deutschland), 250 ml Tris-Boratpuffer pH 9,0 (62,85 g Tris (Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden), 8,76 g Borsäure (Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden) ad 1.000 ml Wasser) hergestellt. Diese wurden mit Bromphenolblau (Merck, Heidelberg, Deutschland) gefärbt und in Tris-Boratpuffer bis zur Verwendung bei 5°C gelagert.

Zur Fällung der DNA wurde das Gel 3 Minuten in 1 % Salpetersäure (Merck, Heidelberg, Deutschland) gelegt und anschließend kurz mit destilliertem Wasser gespült. Die Färbung erfolgte 20 Minuten mit 0,4 % Silbernitratlösung (Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden). Nun wurden 200 ml des Entwicklers (57,36 g wasserfreiem Natriumcarbonat (Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden) ad 2.000 ml Wasser) mit 150 μl 37 % Formalin (Roth, Deutschland) versetzt. In dieser Lösung wurde das Gel entwickelt, bis die Banden sichtbar waren. Dann wurde die Entwicklung 3 Minuten mit 10 % Essigsäure (Merck, Heidelberg, Deutschland) gestoppt. Zur Konservierung wurde das Gel nochmals kurz mit destilliertem Wasser, anschließend 10 Minuten mit 10 % Glycerol (Pharmacia Biotech, Uppsala,

Schweden) gespült und abgetrocknet. Zur Archivierung wurde das Gel in Folie eingeschweißt. Abbildung 2.4.1 zeigt ein Gel, auf dem alle drei Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus aufgetragen wurden.

2.5 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten der Kontrollpersonen und Patienten wurden mit Microsoft® ACCESS 97 erfaßt und verwaltet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SAS® System 6.12, Statistical Analysis System Deutschland GmbH, Heidelberg, Deutschland. Unterschiedliche Patientengruppen untereinander bzw. Patientengruppen und Kontrollgruppen wurden bezüglich der Prävalenzen von Risikofaktoren verschiedener Erkrankungen mit Hilfe von χ^2 -Tests verglichen. Als Schätzwert für das relative Risiko wurden die Odds-Ratios (OR) mit 95 % Konfidenzintervallen (95 % CI) verwendet. Eine Analyse zwischen unterschiedlichen Gruppen bezüglich kontinuierlicher Variablen wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt. Zeitliche Unterschiede im Auftreten von Krankheiten zwischen Trägern der unterschiedlichen Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus wurden mit Hilfe der Life-Table-Analyse nach Kaplan-Meier untersucht. Hierbei wurden der Log-Rank und der Wilcoxon-Test verwendet. Bei zeitlichen Unterschieden im Auftreten eines bestimmten Ereignisses wurden das Relative Risiko (RR) und das zugehörige 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) mittels Cox Proportional Hazards Modell univariat sowie multivariat bestimmt. Darüber hinaus erfolgte mit diesem Modell eine Prüfung auf Interaktionen zwischen einzelnen Parametern. Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden als signifikant, Ergebnisse mit $0,05 < p < 0,10$ als Trend bezeichnet. Zusätzlich wurden einfache deskriptive Statistikmethoden (Mittelwert, Standardabweichung) zur vergleichenden Darstellung der Daten verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Genotypverteilung bei Kontrollpersonen

Tabelle 3.1.1 und Abbildung 3.1.1 zeigen die Genotypverteilung des GNB3 C825T-Polymorphismus in den verschiedenen Altersgruppen bei 4285 Kontrollpersonen. Die verschiedenen Altersgruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Prävalenzen der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus.

Alter	bis 20 Jahre (n=191)	20-30 Jahre (n=1421)	30-40 Jahre (n=1276)	40-50 Jahre (n=608)	50-60 Jahre (n=477)	> 60 Jahre (n=312)
TT	8,90	8,80	8,93	9,05	9,43	8,97
TC+CC	91,10	91,20	91,07	90,95	90,57	91,03

Tab. 3.1.1: Prävalenzen (%) der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus bei Kontrollpersonen (n=4285)

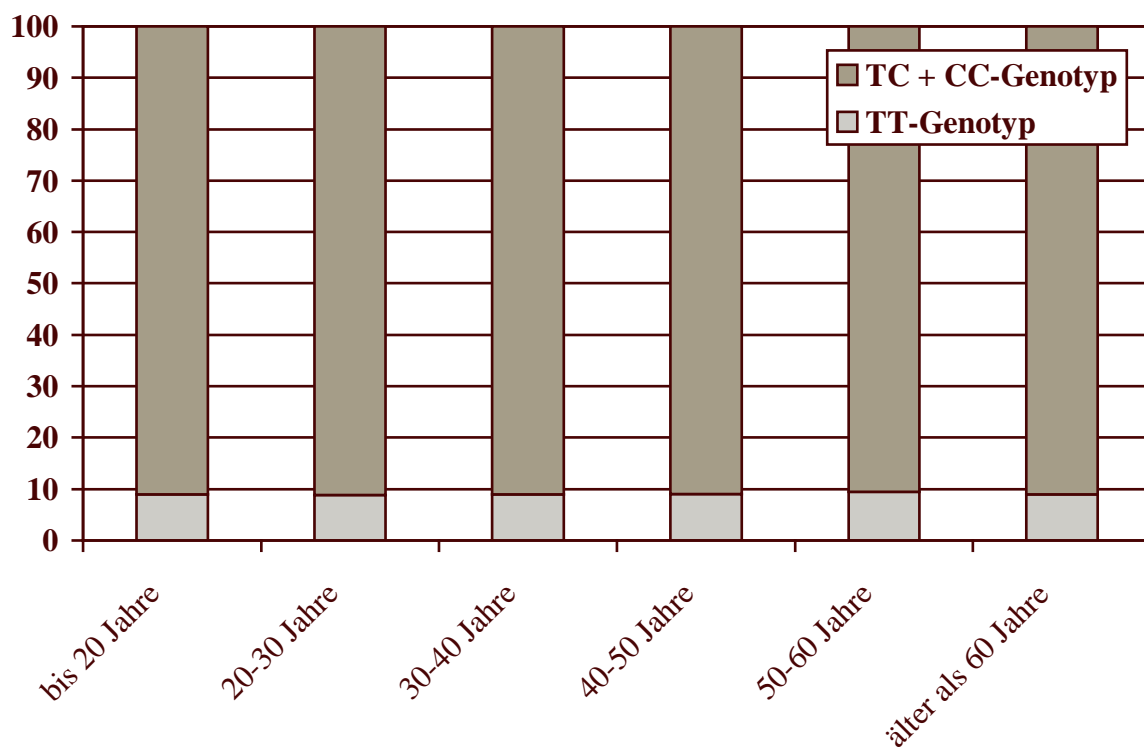


Abb. 3.1.1: Prävalenzen (%) der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus bei Kontrollpersonen (n=4285)

3.2 Der *GNB3 C825T*-Polymorphismus und Risikofaktoren der Hypertonie

Unter 998 Hypertonikern fanden sich 96 (9,6 %) Träger des TT-Genotyps und 902 (90,4 %) Träger des TC-Genotyps bzw. des CC-Genotyps. 673 (67,4 %) Hypertoniker waren männlichen Geschlechts, 325 (32,6 %) Hypertoniker waren weiblichen Geschlechts. Hypertone Träger des TT-Genotyps hatten einen signifikant höheren Body-Mass-Index (BMI) als hypertone Träger des TC- bzw. CC-Genotyps. Männliche Hypertoniker hatten einen signifikant höheren BMI, weibliche Hypertoniker hatten tendenziell einen höheren BMI, wenn sie Träger des TT-Genotyps waren. Es zeigten sich, auch bei Trennung nach Geschlecht, keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypen bei Betrachtung des Alters, der Cholesterol-, LDL- und HDL-Spiegel, des systolischen und diastolischen Blutdruck sowie der Prävalenz von Rauchern und der Prävalenz von Patienten mit Adipositas. (Tabelle 3.2.1).

Genotyp	alle			Männer			Frauen		
	TT (n=96)	TC+CC (n=902)	P	TT (n=63)	TC+CC (n=610)	P	TT (n=33)	TC+CC (n=292)	P
Alter (Jahre)	62,5 ± 12,5	63,7 ± 9,7	n. s.	62,2 ± 9,7	62,7 ± 9,8	n. s.	63,1 ± 8,4	65,7 ± 9,1	n. s.
Größe (cm)	170 ± 9,9	170 ± 8,7	n. s.	175 ± 7,3	174 ± 6,7	n. s.	161 ± 7,6	161 ± 6,0	n. s.
Gewicht (kg)	85 ± 15,6	80 ± 13,7	0,007	89 ± 15,5	84 ± 12,4	0,01	78 ± 12,9	72 ± 12,7	0,06
BMI (kg/m ²)	29,3 ± 4,5	27,7 ± 3,9	0,009	29,0 ± 4,2	27,8 ± 3,6	0,05	29,8 ± 5,1	27,7 ± 4,5	0,06
Adipositas (%)	61	54	n. s.	59	54	n. s.	57	53	n. s.
Cholesterol (mg/dl)	215 ± 45	209 ± 43	n. s.	213 ± 47	204 ± 42	n. s.	218 ± 42	219 ± 41	n. s.
LDL (mg/dl)	117 ± 37	119 ± 33	n. s.	112 ± 36	116 ± 31	n. s.	125 ± 37	127 ± 35	n. s.
HDL (mg/dl)	35 ± 9	37 ± 11	n. s.	33 ± 9	35 ± 9	n. s.	38 ± 7	42 ± 13	n. s.
HLP (%)	60	56	n. s.	62	56	n. s.	55	57	n. s.
Raucher (%)	60,0	64,4	n. s.	71,4	75,1	n. s.	30,4	38,8	n. s.
SBP (mmHg)	150 ± 22,1	149 ± 22,6	n. s.	149 ± 20,2	149 ± 22,6	n. s.	150 ± 25,7	149 ± 22,7	n. s.
DBP (mmHg)	83 ± 9,4	84 ± 11,2	n. s.	83 ± 8,7	84 ± 11,4	n. s.	83 ± 10,9	82 ± 10,8	n. s.

Tab. 3.2.1: Risikofaktoren der Hypertonie bei Hypertonikern in Abhängigkeit vom *GNB3 C825T*-Polymorphismus; BMI: Body-Mass-Index; HLP: Hyperlipoproteinämie; n. s.: $p > 0,05$; SBP systolischer Blutdruck; DBP diastolischer Blutdruck

In der Gruppe der Hypertoniker trat die Hypertonie bei Individuen mit einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ signifikant früher auf als bei Individuen mit einem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$. Der Abstand im Alter bei Diagnose der Hypertonie betrug zwischen Hypertonikern mit einem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ und Hypertonikern mit einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 1,3 Jahre. Das relative Risiko, früher eine Hypertonie zu entwickeln, betrug bei Individuen mit einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 1,23. (Tabelle 3.2.2, Abbildung 3.2.1)

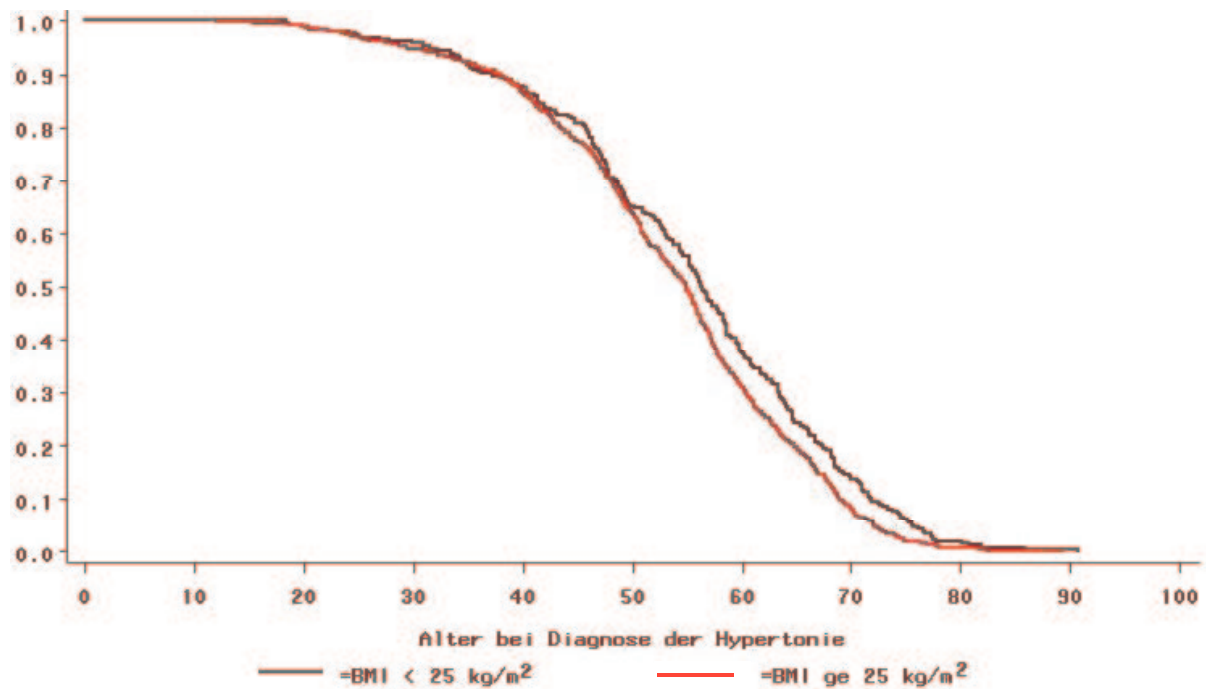


Abb. 3.2.1: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie (HT) in Abhängigkeit vom BMI

BMI	Mittleres Alter bei HT		Lifetable-Analyse		
	BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$	p (Log-Rank)	p (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
	60,7 \pm 9,9	62,0 \pm 10,8	0,047	0,004	1,23 (1,07 - 1,42)

Tab. 3.2.2: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie (HT) in Abhängigkeit vom BMI

In der Gruppe der Hypertoniker trat die Hypertonie bei rauchenden Individuen signifikant früher auf als bei nicht rauchenden Individuen. Der Abstand im Alter bei Diagnose der Hypertonie betrug zwischen rauchenden Hypertonikern und nicht rauchenden Hypertonikern 4,6 Jahre. Das relative Risiko, früher eine Hypertonie zu entwickeln, betrug bei Rauchern 1,29. (Tabelle 3.2.3, Abbildung 3.2.2)

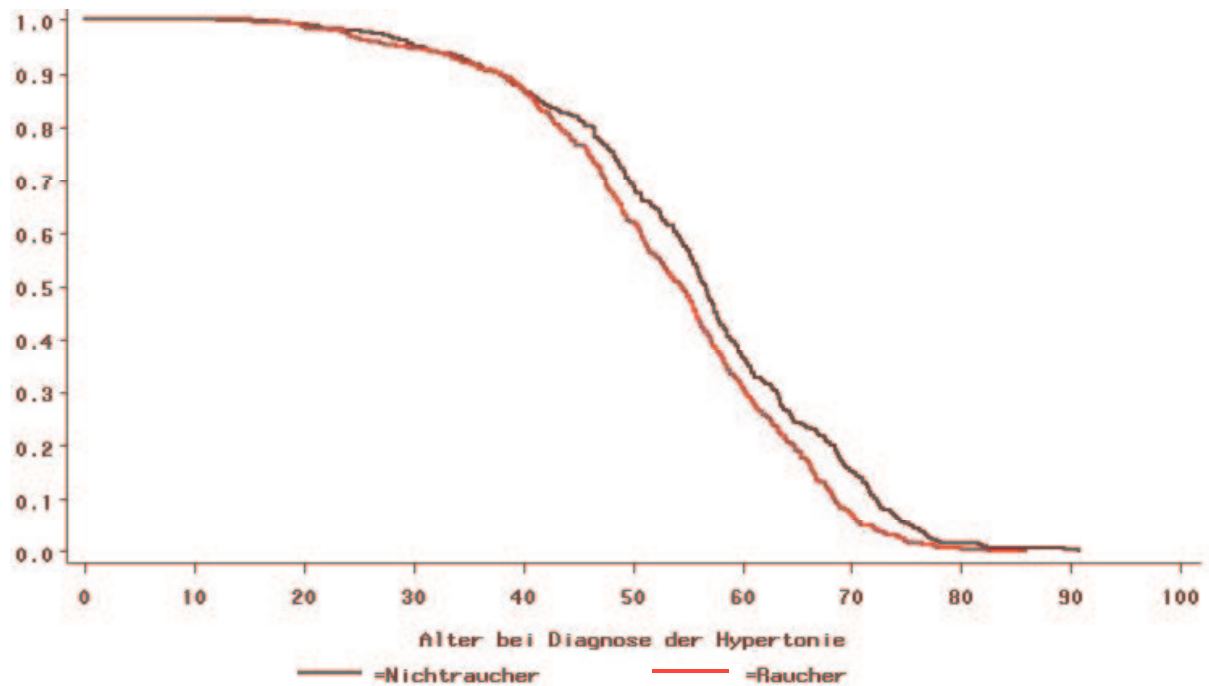


Abb. 3.2.2: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie (HT) in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum

Nikotinkonsum	Mittleres Alter bei HT		Lifetable-Analyse		
	Raucher	Nichtraucher	p (Log-Rank)	p (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
	59,4 ± 10,0	64,0 ± 9,6	0,004	0,0002	1,29 (1,13 - 1,47)

Tab. 3.2.3: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie (HT) in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum

3.3 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie

Bei Trägern des TT-Genotyps wurde die Hypertonie signifikant früher diagnostiziert als bei Trägern der anderen Genotypen (TC und CC). Träger des TT-Genotyps hatten ein erhöhtes Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, als Träger der anderen Genotypen. Sowohl bei ausschließlicher Betrachtung der männlichen Hypertoniker als auch bei ausschließlicher Betrachtung der weiblichen Hypertoniker wurde die Hypertonie bei Trägern des TT-Genotyps früher diagnostiziert als bei männlichen bzw. weiblichen Trägern der anderen Genotypen. Das Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, war sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Trägern des TT-Genotyps erhöht. Das Signifikanzniveau wurde bei ähnlichen relativen Risiken nur bei männlichen Hypertonikern, nicht aber bei weiblichen Hypertonikern erreicht (Tabelle 3.3.1; Abbildung 3.3.1).

Genotyp	Mittleres Alter bei HT		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle (n=998)	51,6 ± 12,5	54,3 ± 12,9	0,024	0,037	1,28 (1,03-1,58)
Männer (n=673)	50,6 ± 11,9	53,4 ± 12,6	0,044	0,043	1,31 (1,07-1,70)
Frauen (n=325)	53,4 ± 13,6	56,0 ± 13,3	0,218	0,354	1,26 (0,87-1,80)

Tab. 3.3.1: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie (HT) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

Bei Betrachtung aller Hypertoniker mit einem Body-Mass-Index $< 27 \text{ kg/m}^2$ vergrößerte sich der signifikante Unterschied im Alter bei Diagnose der Hypertonie zwischen Trägern des TT-Genotyp und Trägern der beiden anderen Genotypen (TC und CC) von 2,7 Jahre auf 5,2 Jahre. Das Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, stieg für Träger des TT-Genotyps von 1,28 auf 1,51. Der Unterschied im Alter bei Diagnose der Hypertonie zwischen männlichen Trägern des TT-Genotyp und männlichen Trägern der beiden anderen Genotypen vergrößerte sich von 2,8 Jahren auf 4,3 Jahre bei Ausschluß aller Hypertoniker mit einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$. Das Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, stieg für männliche Träger des TT-Genotyps von 1,31 auf 1,42. Der Unterschied im Alter bei Diagnose der Hypertonie zwischen weiblichen Trägern des TT-Genotyp und weiblichen Trägern der beiden anderen Genotypen vergrößerte sich von 2,6 Jahren auf 7,2 Jahre bei Ausschluß aller Hypertoniker mit einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$. Das Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, stieg für weibliche Träger des TT-Genotyps von 1,26 auf 1,59. (Tabelle 3.3.2; Abbildung 3.3.2)

BMI < 27 kg/m ²					
Genotyp	Mittleres Alter bei HT		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle (n=453)	50,6 ± 13,0	55,8 ± 12,8	0,016	0,012	1,51 (1,08-2,11)
Männer (n=306)	50,7 ± 12,6	55,0 ± 12,4	0,087	0,098	1,42 (0,95-2,13)
Frauen (n=147)	50,2 ± 14,6	57,4 ± 13,6	0,138	0,066	1,59 (0,86-2,95)

Tab. 3.3.2: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie (HT) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

Bei Hypertonikern mit einem BMI < 25 kg/m² vergrößerte sich der Unterschied im Alter bei Diagnose der Hypertonie auf 8,5 Jahre zwischen Trägern des TT-Genotyp und Trägern der beiden anderen Genotypen (TC und CC). Das Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, für Träger des TT-Genotyps mit einem BMI < 25 kg/m² stieg auf 1,98. Der Unterschied im Alter bei Diagnose der Hypertonie stieg bei männlichen Trägern des TT-Genotyps mit einem BMI < 25 kg/m² auf 9,1 Jahre und bei weiblichen Trägern des TT-Genotyps mit einem BMI < 25 kg/m² auf 7,7 Jahre. Das Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, war für männliche Träger des TT-Genotyps mit einem BMI < 25 kg/m² signifikant und für weibliche Träger des TT-Genotyps mit einem BMI < 25 kg/m² tendenziell erhöht (Tabelle 3.3.3; Abbildung 3.3.3).

BMI < 25 kg/m ²					
Genotyp	Mittleres Alter bei HT		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle (n=261)	47,6 ± 13,1	56,1 ± 13,3	0,002	0,001	1,97 (1,28-3,04)
Männer (n=170)	46,8 ± 13,5	55,9 ± 13,0	0,011	0,009	2,05 (1,18-3,56)
Frauen (n=91)	40,0 ± 13,1	56,7 ± 13,9	0,076	0,084	1,86 (0,93-3,75)

Tab. 3.3.3: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie (HT) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Prävalenzen der Genotypen im Vergleich zwischen Normotonikern und Hypertonikern. Gleiches galt sowohl bei Ausschluß aller Individuen mit einem BMI ≥ 27 kg/m², als auch bei Ausschluß aller Individuen mit einem BMI ≥ 25 kg/m² (Tabelle 3.3.4). Diese Ergebnisse konnten auch bei einer Subgruppenanalyse bei Trennung nach Geschlecht gezeigt werden (Tabelle 3.3.5 und 3.3.6).

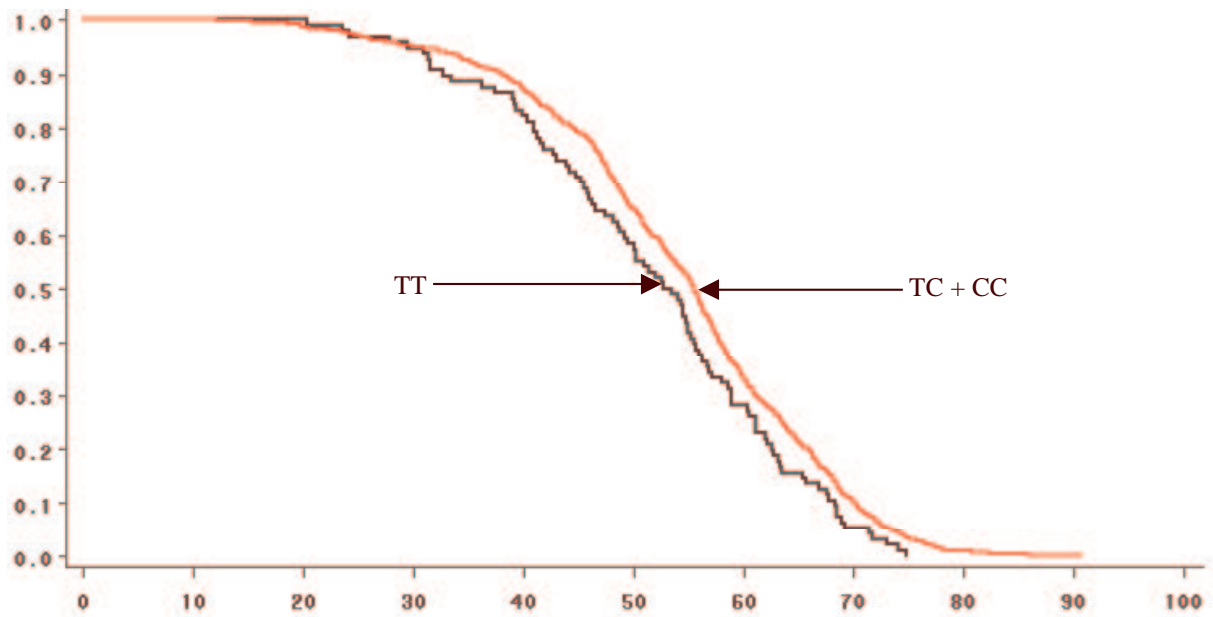


Abbildung 3.3.1: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

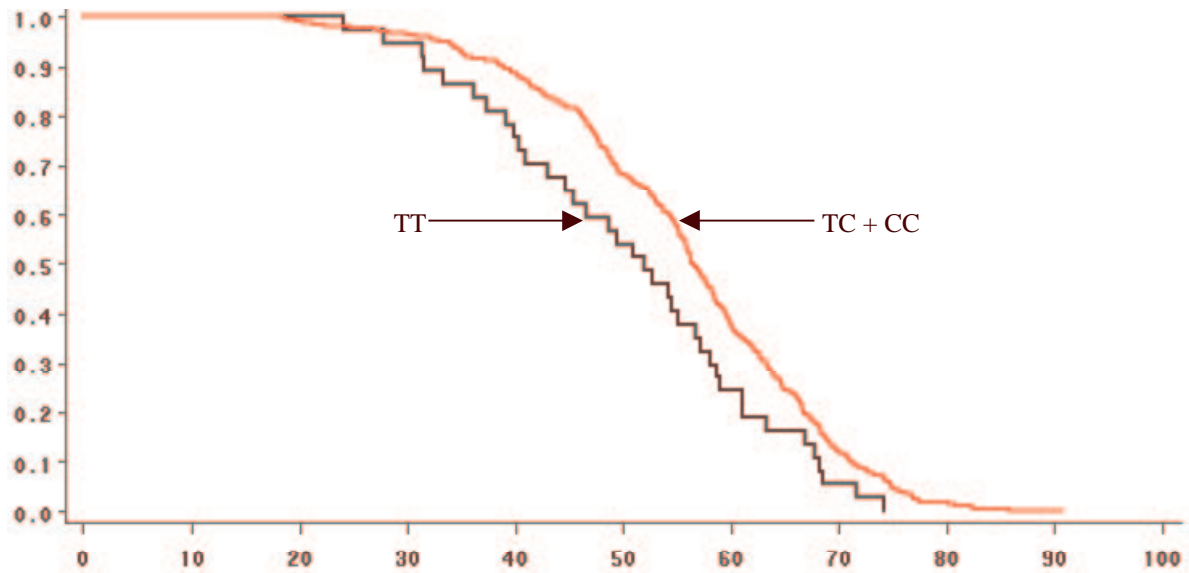


Abbildung 3.3.2: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus; BMI < 27 kg/m²

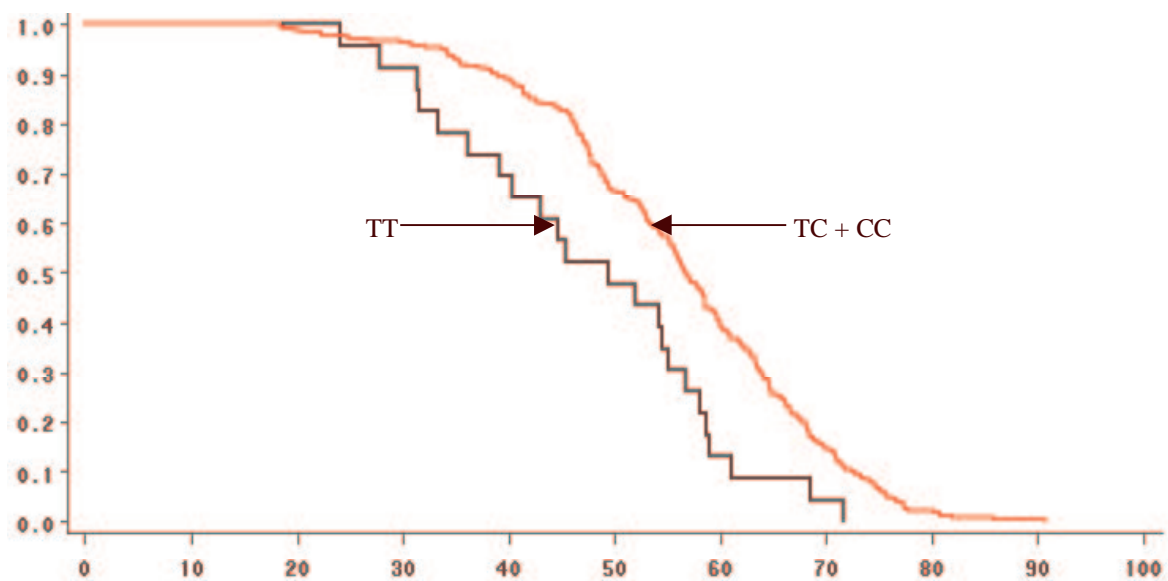


Abbildung 3.3.3: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus; BMI < 25 kg/m²

TT-Prävalenzen					BMI < 27 kg/m ²				BMI < 25 kg/m ²			
	NT	HT	p	OR	NT	HT	p	OR	NT	HT	p	OR
alle	9,30 (440/4731)	9,62 (96/998)	0,753	1,04 (0,82-1,31)	9,13 (326/3569)	8,17 (37/453)	0,499	0,89 (0,62-1,26)	8,91 (236/2649)	8,81 (23/261)	0,958	0,99 (0,63-1,55)
≤ 60 Jahre	9,21 (404/4388)	10,27 (69/672)	0,379	1,13 (0,86-1,48)	9,08 (304/3349)	9,76 (28/278)	0,702	1,08 (0,72-1,63)	8,91 (224/2513)	12,27 (20/163)	0,149	1,43 (0,88-2,33)
≤ 55 Jahre	9,30 (396/4260)	11,45 (56/489)	0,124	1,26 (0,94-1,70)	9,13 (299/3274)	11,17 (22/175)	0,338	1,25 (0,79-1,98)	8,97 (221/2463)	12,93 (15/116)	0,148	1,51 (0,86-2,64)
≤ 50 Jahre	9,16 (385/4201)	11,20 (40/357)	0,203	1,25 (0,89-1,77)	9,01 (292/3241)	11,41 (17/149)	0,320	1,30 (0,77-2,19)	8,85 (216/2442)	13,19 (12/91)	0,155	1,57 (0,84-2,92)

Tab. 3.3.4: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei Hypertonikern; NT: Normotoniker; HT: Hypertoniker

TT-Prävalenzen					BMI < 27 kg/m ²				BMI < 25 kg/m ²			
	NT	HT	p	OR	NT	HT	p	OR	NT	HT	p	OR
alle	9,78 (347/3549)	9,36 (63/673)	0,738	0,95 (0,72-1,26)	9,44 (251/2659)	8,50 (26/306)	0,591	0,89 (0,58-1,36)	8,98 (171/1905)	8,24 (14/170)	0,745	0,91 (0,52-1,61)
≤ 60 Jahre	9,67 (319/3299)	9,85 (47/477)	0,899	1,02 (0,74-1,14)	9,35 (234/2502)	9,80 (20/204)	0,832	1,05 (0,65-1,70)	8,99 (163/1814)	11,82 (13/110)	0,317	1,36 (0,74-2,48)
≤ 55 Jahre	9,78 (313/3200)	11,47 (39/340)	0,322	1,20 (0,84-1,70)	9,44 (231/2446)	11,11 (15/135)	0,521	1,20 (0,69-2,09)	9,11 (162/1778)	12,50 (9/72)	0,330	1,43 (0,70-2,92)
≤ 50 Jahre	9,60 (303/3155)	11,86 (30/253)	0,245	1,27 (0,85-1,89)	9,24 (224/2423)	10,58 (11/104)	0,647	1,16 (0,61-2,20)	8,90 (157/1764)	11,86 (7/59)	0,434	1,38 (0,62-3,09)

Tab. 3.3.5: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei männlichen Hypertonikern; NT: Normotoniker; HT: Hypertoniker

TT-Prävalenzen					BMI < 27 kg/m ²				BMI < 25 kg/m ²			
	NT	HT	p	OR	NT	HT	p	OR	NT	HT	p	OR
alle	7,87 (93/1182)	10,15 (33/325)	0,187	1,32 (0,87-2,01)	8,24 (75/910)	7,48 (11/147)	0,755	0,90 (0,47-1,74)	8,74 (65/755)	9,89 (9/91)	0,715	1,15 (0,55-2,39)
≤ 60 Jahre	7,81 (85/1089)	11,28 (22/195)	0,106	1,50 (0,92-2,47)	8,26 (70/847)	9,64 (8/83)	0,666	1,18 (0,55-2,55)	8,73 (61/699)	13,21 (7/53)	0,315*	1,59 (0,69-3,68)
≤ 55 Jahre	7,83 (83/1060)	11,41 (17/149)	0,137	1,52 (0,87-2,63)	8,21 (68/828)	11,29 (7/62)	0,400	1,42 (0,62-3,25)	8,61 (59/685)	13,64 (6/44)	0,270*	1,68 (0,68-4,13)
≤ 50 Jahre	7,84 (82/1046)	9,62 (10/104)	0,524	1,25 (0,63-2,49)	8,31 (68/818)	13,33 (6/45)	0,247*	1,70 (0,69-4,15)	8,70 (59/678)	15,63 (5/32)	0,198*	1,94 (0,72-5,23)

Tab. 3.3.6: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei weiblichen Hypertonikern; NT: Normotoniker; HT: Hypertoniker

*Fisher's exact Test (2-Tailed)

3.4 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie bei Nichtrauchern

Nach Ausschluß aller Raucher zeigte sich ebenfalls, daß die Hypertonie bei Trägern des TT-Genotyps signifikant früher diagnostiziert wurde, als bei Trägern der anderen Genotypen. Träger des TT-Genotyps hatten ein erhöhtes Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, als Träger der anderen Genotypen. Die Diagnose Hypertonie wurde sowohl bei Männern als auch Frauen mit TT-Genotyp früher diagnostiziert als bei Männern bzw. Frauen mit einem TC- bzw. CC-Genotyp. Sowohl männliche als auch weibliche Träger des TT-Genotyps hatten ein erhöhtes Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, als männliche bzw. weibliche Träger der anderen Genotypen. Bei Männern, nicht aber bei Frauen, wurde das Signifikanzniveau erreicht (Tabelle 3.4.1; Abbildung 3.4.1).

Genotyp	Mittleres Alter bei HT		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle (n=399)	51,6 ± 12,5	54,2 ± 12,8	0,030	0,044	1,26 (1,02-1,56)
Männer (n=185)	50,6 ± 11,9	53,3 ± 12,5	0,061	0,054	1,28 (0,99-1,66)
Frauen (n=214)	53,4 ± 13,6	56,0 ± 13,3	0,218	0,354	1,26 (0,87-1,80)

Tab. 3.4.1: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie (HT) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

Bei Hypertonikern mit einem BMI < 27 kg/m² stieg des signifikante Unterschied im Alter bei Diagnose der Hypertonie zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen von 2,6 Jahre auf 5,0 Jahre. Das relative Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, stieg für Träger des TT-Genotyps mit einem BMI < 27 kg/m² auf 1,48. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit einem BMI < 27 kg/m² wurde die Hypertonie früher diagnostiziert, wenn sie Träger des TT-Genotyps waren. Das relative Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, war sowohl für männliche, als auch für weibliche Träger des TT-Genotyps erhöht. Bei Trennung nach Geschlecht wurde das Signifikanzniveau jedoch nicht erreicht (Tabelle 3.4.2; Abbildung 3.4.2).

BMI < 27 kg/m ²					
Genotyp	Mittleres Alter bei HT		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle (n=202)	50,6 ± 13,0	55,6 ± 12,8	0,022	0,015	1,48 (1,06-2,08)
Männer (n=105)	50,7 ± 12,6	54,7 ± 12,3	0,120	0,125	1,38 (0,92-2,07)
Frauen (n=97)	50,2 ± 14,6	57,4 ± 13,6	0,138	0,066	1,59 (0,86-2,95)

Tab. 3.4.2: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie (HT) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

Bei Betrachtung aller Hypertoniker mit einem BMI < 25 kg/m² stieg des signifikante Unterschied Genotypen im Alter bei Diagnose der Hypertonie zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen auf 9,0 Jahre. Das relative Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, für Träger des TT-Genotyps mit einem BMI < 25 kg/m² stieg auf 1,97. Bei Männern mit einem BMI < 25 kg/m² wurde die Hypertonie signifikant früher diagnostiziert, wenn sie Träger des TT-Genotyps waren. Das Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, für männliche Träger des TT-Genotyps mit einem BMI < 25 kg/m² stieg auf 2,05. Bei Frauen mit einem BMI < 25 kg/m² wurde die Hypertonie tendenziell früher diagnostiziert, wenn sie Träger des TT-Genotyps waren. Das Risiko, früher an Hypertonie zu erkranken, für weibliche Träger des TT-Genotyps mit einem BMI < 25 kg/m² stieg auf 1,86 (Tabelle 3.4.1; Abbildung 3.4.3).

BMI < 25 kg/m ²					
Genotyp	Mittleres Alter bei HT		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle (n=138)	47,6 ± 13,1	56,1 ± 13,4	0,002	0,001	1,97 (1,28-3,04)
Männer (n=76)	46,8 ± 13,5	55,8 ± 13,2	0,010	0,008	2,05 (1,17-3,56)
Frauen (n=62)	49,0 ± 13,1	56,7 ± 13,9	0,076	0,084	1,86 (0,93-3,75)

Tab. 3.4.3: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie (HT) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

Die Prävalenz des TT-Genotyps bei nicht rauchenden Hypertonikern ≤ 60 Jahre war signifikant erhöht. Das relative Risiko eine Hypertonie zu entwickeln war für Träger des TT-Genotyps bis 60 Jahre erhöht. Bei Patienten mit einem BMI < 27 kg/m² bis 60 Jahre war das relative Risiko, eine Hypertonie zu entwickeln, ebenfalls signifikant erhöht. Gleiches galt für nicht rauchende Patienten mit einem BMI < 25 kg/m² (Tabelle 3.4.4). Die Prävalenz des TT-Genotyps bei nicht rauchenden, männlichen Hypertonikern ≤ 55 Jahre war signifikant erhöht. Männliche, nicht rauchende Träger des TT-Genotyps ≤ 55 Jahre hatten ein signifikant

erhöhtes Risiko, eine Hypertonie zu entwickeln. Gleiches galt für männliche, nicht rauchende Träger des TT-Genotyps ≤ 55 Jahre mit einem BMI $< 27 \text{ kg/m}^2$ bzw. mit einem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ (Tabelle 3.4.5). Nicht rauchende Frauen zeigten keine Unterschiede in den Prävalenzen der Genotypen zwischen Normotonikern und Hypertonikern. Dies zeigte sich auch nach Ausschluß aller Frauen mit einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ bzw. mit einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (Tabelle 3.4.6).

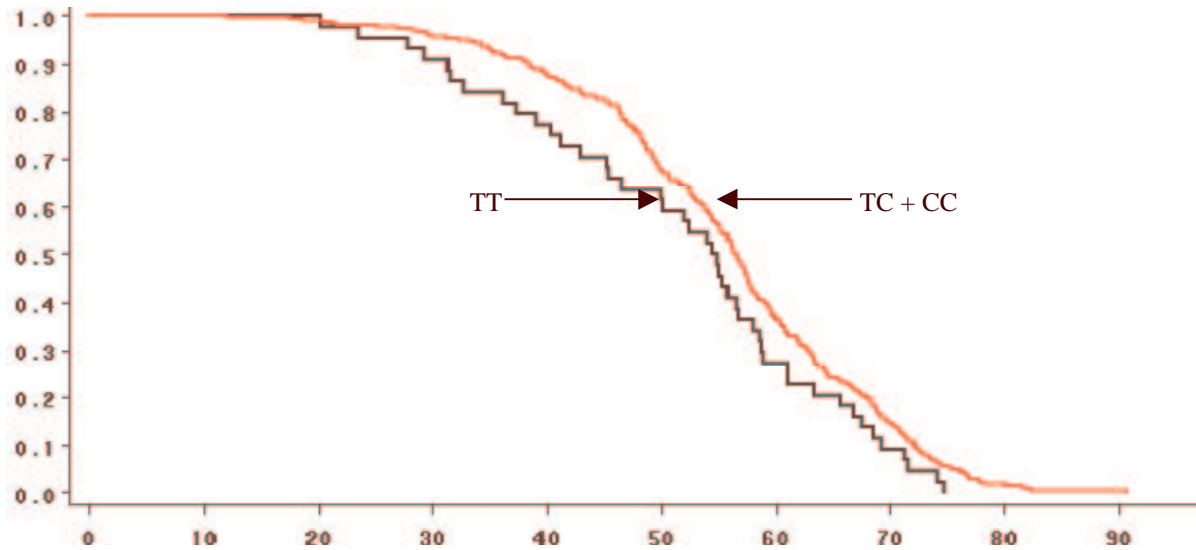
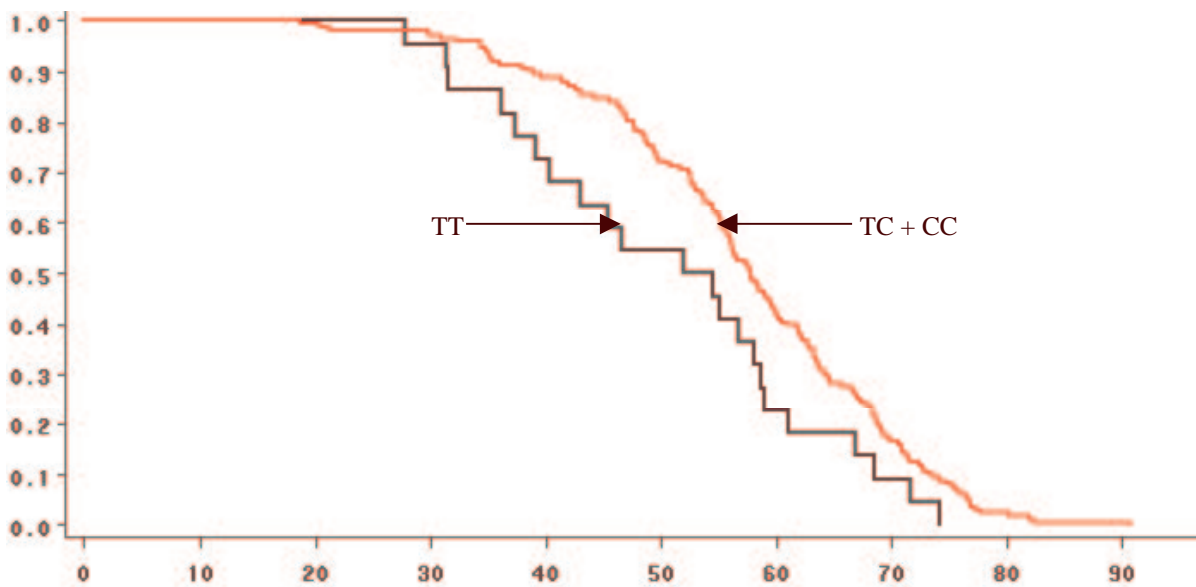
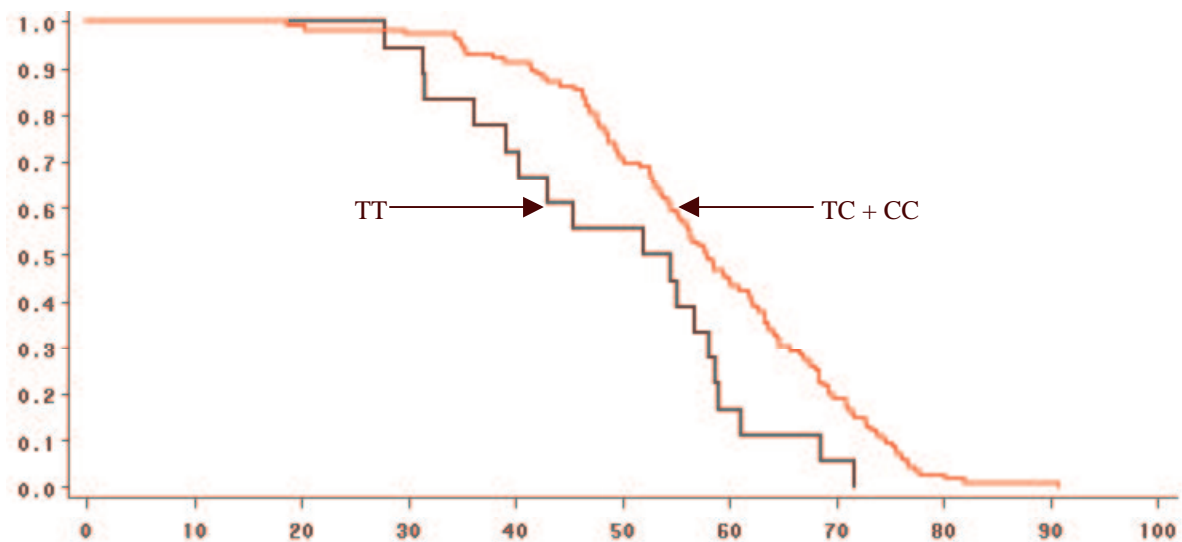


Abbildung 3.4.1: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

Abbildung 3.4.2: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus; BMI < 27 kg/m²Abbildung 3.4.3: Alter (Jahre) bei Diagnose der Hypertonie in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus; BMI < 25 kg/m²

TT-Prävalenzen					BMI < 27 kg/m ²				BMI < 25 kg/m ²			
	NT	HT	p	OR	NT	HT	p	OR	NT	HT	p	OR
alle	8,85 (281/3175)	11,04 (44/399)	0,154	1,28 (0,91-1,79)	8,94 (218/2439)	11,89 (22/202)	0,353	1,25 (0,78-1,98)	8,90 (162/1820)	13,03 (18/138)	0,104	1,54 (0,91-2,59)
≤ 60 Jahre	8,67 (263/3034)	12,50 (32/256)	0,039	1,50 (1,02-2,23)	8,85 (207/2338)	14,17 (17/120)	0,049	1,70 (1,00-2,89)	8,72 (153/1755)	18,29 (15/82)	0,003	2,34 (1,31-4,20)
≤ 55 Jahre	8,78 (263/2997)	13,14 (23/175)	0,050	1,57 (1,00-2,48)	8,95 (207/2314)	15,38 (12/78)	0,052	1,85 (0,98-3,48)	8,81 (153/1737)	17,54 (10/57)	0,024	2,03 (1,09-4,45)
≤ 50 Jahre	8,76 (261/2979)	12,60 (16/127)	0,137	1,50 (0,88-2,57)	8,98 (207/2306)	17,24 (10/58)	0,031	2,11 (1,05-4,24)	8,83 (153/1733)	19,05 (8/42)	0,023	2,43 (1,11-5,34)

Tab. 3.4.2: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei nicht rauchenden Hypertonikern; NT: Normotoniker; HT: Hypertoniker

TT-Prävalenzen					BMI < 27 kg/m ²				BMI < 25 kg/m ²			
	NT	HT	p	OR	NT	HT	p	OR	NT	HT	p	OR
alle	9,24 (215/2327)	11,35 (21/185)	0,343	1,26 (0,78-2,02)	9,13 (162/1774)	12,38 (13/105)	0,266	1,41 (0,77-2,57)	9,06 (115/1270)	14,47 (11/76)	0,115	1,70 (0,87-3,31)
≤ 60 Jahre	9,07 (204/2249)	13,74 (18/131)	0,074	1,60 (0,95-2,68)	9,06 (156/1721)	16,67 (11/66)	0,037	2,01 (1,03-3,91)	8,87 (110/1240)	20,41 (10/49)	0,016*	2,63 (1,28-5,42)
≤ 55 Jahre	9,17 (204/2224)	15,85 (13/82)	0,042	1,87 (1,01-3,43)	9,15 (156/1704)	18,42 (7/38)	0,081*	2,24 (0,97-5,17)	8,96 (110/1228)	20,69 (6/29)	0,044*	2,65 (1,06-6,65)
≤ 50 Jahre	9,18 (203/2212)	15,87 (10/63)	0,072	1,87 (0,94-3,73)	9,18 (156/1699)	19,35 (6/31)	0,063*	2,37 (0,96-5,87)	8,98 (110/1225)	20,83 (5/24)	0,062*	2,67 (0,98-7,28)

Tab. 3.4.3: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei männl., nicht rauchenden Hypertonikern; NT: Normotoniker; HT: Hypertoniker

TT-Prävalenzen					BMI < 27 kg/m ²				BMI < 25 kg/m ²			
	NT	HT	p	OR	NT	HT	p	OR	NT	HT	p	OR
alle	7,78 (66/848)	10,75 (23/214)	0,162	1,43 (0,87-2,35)	8,42 (56/665)	9,28 (9/97)	0,778	1,11 (0,53-2,33)	8,55 (47/550)	11,29 (7/62)	0,470	1,36 (0,59-3,16)
≤ 60 Jahre	7,52 (59/785)	11,20 (14/125)	0,159	1,55 (0,84-2,87)	8,27 (51/617)	11,11 (6/54)	0,446*	1,39 (0,57-3,40)	8,35 (43/515)	15,15 (5/33)	0,196*	1,96 (0,72-5,34)
≤ 55 Jahre	7,63 (59/773)	10,57 (10/93)	0,294	1,46 (0,72-2,96)	8,36 (51/610)	12,50 (5/40)	0,377*	1,57 (0,59-4,17)	8,45 (43/509)	14,29 (4/28)	0,294*	1,81 (0,60-5,54)
≤ 50 Jahre	7,56 (58/767)	9,38 (6/64)	0,623*	1,27 (0,52-3,06)	8,40 (51/610)	14,81 (4/27)	0,281*	1,90 (0,63-5,70)	8,46 (43/508)	16,67 (3/18)	0,202*	2,16 (0,60-7,77)

Tab. 3.4.4: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei weibl., nicht rauchenden Hypertonikern; NT: Normotoniker; HT: Hypertoniker

*Fisher's exact Test (2-Tailed)

3.5 Multivariate Analyse der Risikofaktoren für das vorzeitige Auftreten von Hypertonie

In den vorhergehenden Abschnitten konnte gezeigt werden, daß sowohl Nikotinkonsum, ein $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, als auch der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus Risikofaktoren für ein signifikant früheres Alter bei Diagnose der Hypertonie sind. (siehe Kapitel 3.1 bis 3.5)

Nun wurde im Rahmen einer multivariaten Analyse geprüft, ob Interaktionen zwischen den einzelnen Risikofaktoren bestanden. Es zeigte sich lediglich eine signifikante negative Interaktion zwischen dem TT-Genotyp GNB3 C825T-Polymorphismus und einem $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ für das vorzeitige Auftreten einer arteriellen Hypertonie. Es bestand weder eine Interaktion zwischen dem TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus und Rauchen noch zwischen $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ und Rauchen. (Tabelle 3.5.1)

Interaktion	p	RR (95% CI)
TT-Genotyp - $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$	0,018	0,55 (0,34 - 0,90)
TT-Genotyp - Rauchen	0,863	0,96 (0,62 - 1,50)
$\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ - Rauchen	0,329	0,86 (0,63 - 1,17)

Tab. 3.5.1: Interaktionen der Risikofaktoren für vorzeitiges Auftreten von Hypertonie

Schließlich wurde in einem multivariaten Modell unter Berücksichtigung der signifikanten Interaktion zwischen dem GNB3 C825T-Polymorphismus und BMI geprüft, ob ein unabhängiger Einfluß des GNB3 C825T-Polymorphismus, des BMI sowie des Nikotinkonsums auf das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose der Hypertonie bestand. Auch unter Berücksichtigung der signifikanten Interaktion zwischen dem GNB3 C825T-Polymorphismus und BMI zeigte sich weiterhin ein signifikanter Einfluß des GNB3 C825T-Polymorphismus, des BMI und des Nikotinkonsums auf den Zeitpunkt der Diagnose von Hypertonie. Das größte relative Risiko für das vorzeitige Auftreten von Hypertonie von 2,60 bestand für Träger des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus. Das relative Risiko für das vorzeitige Auftreten von Hypertonie lag für Hypertoniker mit einem $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ bei 1,29 und für Raucher bei 1,28. (Tabelle 3.5.2)

Risikofaktor	univariate Analyse			multivariate Analyse <i>ohne</i> Berücksichtigung der Interaktion TT-Genotyp - BMI \geq 25 kg/m ²		multivariate Analyse <i>mit</i> Berücksichtigung der Interaktion TT-Genotyp - BMI \geq 25 kg/m ²	
	p (Wilcoxon)	p (Log-Rank)	RR (95% CI)	p (χ^2 -Test)	RR (95% CI)	p (χ^2 -Test)	RR (95% CI)
TT-Genotyp	0,037	0,024	1,28 (1,03 - 1,58)	0,039	1,26 (1,01 - 1,57)	0,0003	2,60 (1,56 - 4,34)
BMI \geq 25 kg/m ²	0,047	0,004	1,23 (1,07 - 1,42)	0,008	1,23 (1,05 - 1,43)	0,002	1,23 (1,10 - 1,51)
Rauchen	0,004	0,0002	1,29 (1,13 - 1,47)	0,0005	1,27 (0,11 - 1,45)	0,0003	1,28 (1,12 - 1,47)
Interaktion TT-Genotyp - BMI \geq 25 kg/m ²						0,004	0,43 (0,25 - 0,76)

Tab. 3.5.2: Multivariate Analyse von Risikofaktoren für das vorzeitige Auftreten von Hypertonie

3.6 Berechnung der Vorzeitigkeit der Diagnose der Hypertonie bei verschiedenen Risikokonstellationen

In den vorhergehenden Abschnitten wurde gezeigt, daß der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus, ein BMI ≥ 25 kg/m² und Rauchen unabhängige Risikofaktoren für die vorzeitige Diagnosestellung einer Hypertonie sind. Dies galt auch unter Berücksichtigung der signifikanten Interaktion zwischen dem Einfluß des TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus und dem Einfluß eines BMI ≥ 25 kg/m² auf den Zeitpunkt des Auftretens einer Hypertonie.

In einem multivariaten Modell wurde nun der Grad der Vorzeitigkeit der Diagnose einer Hypertonie in verschiedenen Konstellationen der Risikofaktoren für eine vorzeitige Hypertonie unter Berücksichtigung der signifikanten Interaktion zwischen dem Einfluß des TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus und dem Einfluß eines BMI ≥ 25 kg/m² simuliert. Es wurden folgende Konstellationen gewählt: In der ersten Gruppe lagen keine Risikofaktoren vor. In der zweiten Gruppe lag lediglich ein BMI ≥ 25 kg/m² vor. In der dritten Gruppe lag lediglich der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus als Risikofaktor vor, in der vierten Gruppe lag lediglich Rauchen als Risikofaktor vor und in der fünften Gruppe lagen alle Risikofaktoren unter Berücksichtigung der signifikanten Interaktion zwischen dem Einfluß des TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus und dem Einfluß eines BMI ≥ 25 kg/m² zusammen vor. Der stärkste Effekt auf die Vorzeitigkeit der Diagnose der Hypertonie wurde mit 9,8 Jahren durch den TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus unter Ausschluß aller anderen Risikofaktoren ausgeübt. Mit 6,3 Jahren war der Effekt durch die Kombination aller Risikofaktoren unter Berücksichtigung der signifikanten Interaktion zwischen dem Einfluß des TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus und dem Einfluß eines BMI ≥ 25 kg/m² schwächer. Der schwächste Effekt wurde mit 2,5 Jahren durch Rauchen unter Ausschluß aller anderen Risikofaktoren bzw. einen BMI ≥ 25 kg/m² unter Ausschluß aller anderen Risikofaktoren ausgeübt. (Tabelle 6.3.1, Abbildung 6.3.1)

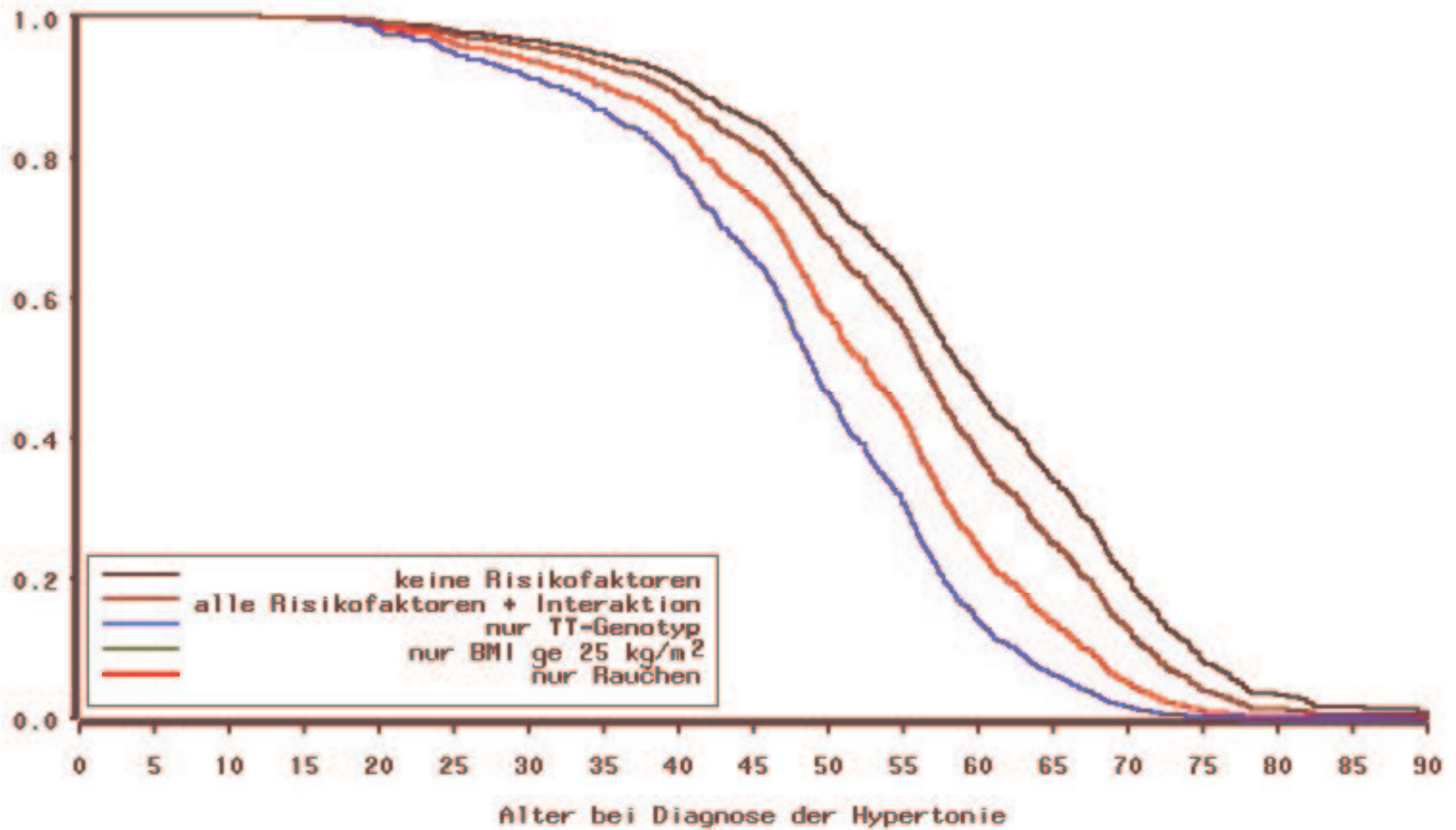


Abb. 3.6.1: Berechnung des Alters bei Diagnose der Hypertonie bei verschiedenen Risikokonstellationen. Die Kurven für BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ und Rauchen liegen übereinander.

TT-Genotyp	BMI \geq 25 kg/m²	Rauchen	Interaktion¹	mittleres Alter	95% CI
-	-	-	-	58,8	57,0 - 60,0
-	+	-	-	56,3	55,2 - 57,6
-	-	+	-	56,3	54,9 - 57,7
+	+	+	+	52,5	49,4 - 55,2
+	-	-	-	49,0	47,7 - 53,3

Tab. 3.6.1: Berechnung des Alters bei Diagnose der Hypertonie bei verschiedenen Risikokonstellationen.

¹Interaktion zwischen dem TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus und einem BMI $>$ 25 kg/m².

3.7 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung

Unter 1291 Patienten mit koronarer Herzerkrankung fanden sich 121 (9,4 %) Träger des TT-Genotyps und 1170 (90,6 %) Träger des TC-Genotyps bzw. des CC-Genotyps. 959 (74 %) Patienten mit koronarer Herzerkrankung waren männlichen Geschlechts, 332 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (26 %) waren weiblichen Geschlechts. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen hinsichtlich des Alters, der Größe, des Gewichts, des Body-Mass-Index (BMI), der Prävalenz von Patienten mit Adipositas, der Prävalenz von Rauchern, der Prävalenz von Hypertonikern und der Prävalenz von Diabetikern. Gleiches zeigte sich auch bei Trennung der Patienten mit koronarer Herzerkrankung nach Geschlecht. Bei Trägern des TT-Genotyps lag eine signifikant höhere Prävalenz von Patienten mit Hyperlipoproteinämie (HLP) vor als bei Trägern der anderen Genotypen. Dies bestätigte sich auch bei Trennung der Patienten mit koronarer Herzerkrankung nach Geschlecht (Tabelle 3.7.1).

Genotyp	alle			Männer			Frauen		
	TT (n=121)	TC+CC (n=1170)	p	TT (n=93)	TC+CC (n=866)	p	TT (n=28)	TC+CC (n=304)	p
Alter (Jahre)	62,7±9,4	63,5±9,9	n. s.	62,2±9,8	62,7±9,7	n. s.	64,3±8,2	65,6±10,3	n. s.
Größe (cm)	170 ± 8	171 ± 8	n. s.	173 ± 7	174 ± 7	n. s.	161 ± 6	162 ± 7	n. s.
Gewicht (kg)	82,0±15,1	79,5±13,3	n. s.	83,8± 15,2	82,4±12,2	n. s.	76,1±13,8	71,0±12,6	n. s.
BMI (kg/m ²)	28,2±4,6	27,2±3,8	n. s.	27,9±4,3	27,3±3,6	n. s.	29,4±5,4	27,0±4,4	n. s.
Adipositas (%)	52	48	n. s.	51	48	n. s.	53	48	n. s.
HLP (%)	69	59	0,024 ^a	69	57	0,026 ^b	71	65	0,036 ^c
Raucher (%)	70	70	n. s.	81	79	n. s.	36	44	n. s.
Hypertonie (%)	60	63	n. s.	53	60	n. s.	82	69	n. s.
Diab. mell. (%)	22	21	n. s.	21	19	n. s.	25	25	n. s.

Tab. 3.7.1: Risikofaktoren der KHK bei Patienten mit KHK in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus; BMI: Body-Mass-Index; HLP: Hyperlipoproteinämie; ^aOR=1,58 (95% CI 1,06-2,38); ^bOR=1,68 (95% CI 1,06-2,65); ^cOR=1,36 (95% CI 0,58-3,18); n. s.: p > 0,05

3.8 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und koronare Herzerkrankung

Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) unterschieden sich nicht signifikant von Kontrollpersonen hinsichtlich der Prävalenzen der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus. Auch in den Subgruppen der Individuen mit einem BMI $< 27 \text{ kg/m}^2$ und der Individuen mit einem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Prävalenzen der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus zwischen Patienten mit KHK und Kontrollpersonen gezeigt werden. Eine Trennung der Individuen nach Geschlecht zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der Prävalenzen der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus zwischen Patienten mit KHK und Kontrollpersonen. Gleiches galt sowohl für Individuen bis 60 Jahre, als auch für Individuen bis 55 Jahre, sowie für Individuen bis 50 Jahre (Tabelle 3.8.1 bis 3.8.3). Diese Ergebnisse bestätigten sich in Subgruppenanalysen bei Normotonikern (Tabelle 3.8.4 bis 3.8.6) und bei Hypertonikern (Tabelle 3.8.7 bis 3.8.9).

TT- Prävalenzen					BMI < 27				BMI < 25			
	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	keine KHK	p	OR
alle	9,37 (121/1291)	9,81 (31/316)	0,812	0,95 (0,63-1,44)	8,04 (52/647)	9,88 (17/172)	0,438	0,80 (0,45-1,42)	7,26 (27/372)	12,15 (13/107)	0,107	0,57 (0,28-1,14)
≤ 60 Jahre	9,71 (44/453)	9,52 (18/189)	0,941	1,02 (0,57-1,82)	9,39 (20/213)	10,10 (10/99)	0,843	0,92 (0,42-2,05)	9,38 (12/128)	12,70 (8/63)	0,481	0,71 (0,28-1,84)
≤ 55 Jahre	10,37 (25/233)	11,76 (16/136)	0,760	0,90 (0,46-1,76)	10,00 (1/1110)	12,50 (9/72)	0,598	0,78 (0,31-1,98)	9,09 (6/66)	17,78 (8/45)	0,176	0,46 (0,15-1,44)
≤ 50 Jahre	8,40 (11/131)	10,68 (11/103)	0,553	0,77 (0,32-1,85)	3,17 (2/63)	11,86 (7/59)	0,088*	0,24 (0,05-1,22)	4,76 (2/42)	17,14 (6/35)	0,131*	0,24 (0,05-1,28)

Tab. 3.8.1: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei Individuen mit / ohne koronare Herzerkrankung (KHK)

TT- Prävalenzen					BMI < 27				BMI < 25			
	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	keine KHK	p	OR
alle	9,70 (93/959)	9,71 (17/175)	0,995	1,00 (0,58-1,72)	9,07 (44/485)	7,78 (7/90)	0,692	1,18 (0,52-2,72)	7,41 (20/250)	9,80 (5/51)	0,569*	0,74 (0,26-2,06)
≤ 60 Jahre	9,34 (34/364)	9,45 (12/127)	0,971	0,99 (0,50-1,97)	8,98 (15/167)	7,58 (5/66)	0,730	1,20 (0,42-3,46)	8,16 (8/98)	8,11 (3/37)	1,000*	1,01 (0,25-4,02)
≤ 55 Jahre	11,70 (22/188)	10,10 (10/99)	0,682	1,18 (0,54-2,60)	11,63 (10/86)	7,69 (4/52)	0,458	1,58 (0,47-5,32)	12,24 (6/49)	10,34 (3/29)	1,000*	1,21 (0,28-5,25)
≤ 50 Jahre	9,52 (10/105)	8,75 (7/80)	0,857	1,10 (0,40-3,02)	4,00 (2/50)	6,67 (3/45)	0,665*	0,58 (0,09-3,66)	6,45 (2/31)	8,00 (2/25)	1,000*	0,79 (0,10-6,07)

Tab. 3.8.2: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei Männern mit / ohne koronare Herzerkrankung (KHK)

TT- Prävalenzen					BMI < 27				BMI < 25			
	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	keine KHK	p	OR
alle	8,43 (28/332)	9,93 (14/141)	0,601	0,84 (0,43-1,64)	4,94 (8/162)	12,20 (10/82)	0,041	0,37 (0,14-0,99)	6,86 (7/102)	14,29 (8/56)	0,128	0,44 (0,15-1,29)
≤ 60 Jahre	11,24 (10/89)	9,68 (6/62)	0,760	1,18 (0,41-3,44)	10,87 (5/46)	15,15 (5/33)	0,734*	0,68 (0,15-2,58)	13,33 (4/30)	19,23 (5/26)	0,719*	0,65 (0,15-2,71)
≤ 55 Jahre	6,67 (3/45)	16,22 (6/37)	0,287*	0,37 (0,09-1,59)	4,17 (1/24)	25,00 (5/25)	0,077*	0,13 (0,01-1,23)	0,00 (0/17)	31,25 (5/16)		
≤ 50 Jahre	3,85 (1/26)	17,39 (4/23)	0,173*	0,19 (0,02-1,84)	0,00 (0/13)	28,57 (4/14)			0,00 (0/11)	40,00 (4/10)		

Tab. 3.8.3: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei Frauen mit / ohne koronare Herzerkrankung (KHK)

*Fisher exact Test (2-Tailed)

TT-Prävalenzen	BMI < 27				BMI < 25							
	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	keine KHK	p	OR
alle	10,06 (49/487)	9,52 (16/168)	0,841	1,06 (0,59-1,92)	9,36 (28/299)	10,28 (11/107)	0,783	0,90 (0,43-1,88)	8,60 (16/186)	11,43 (8/70)	0,489	0,73 (0,30-1,79)
≤ 60 Jahre	9,86 (21/213)	9,09 (10/110)	0,824	1,09 (0,50-2,41)	9,68 (12/124)	8,70 (6/69)	0,822	1,13 (0,40-3,14)	11,25 (9/80)	8,51 (4/47)	0,766*	1,36 (0,40-4,70)
≤ 55 Jahre	12,93 (15/116)	9,52 (8/84)	0,456	1,41 (0,57-3,50)	11,59 (8/69)	9,43 (5/53)	0,701	1,26 (0,39-4,10)	13,04 (6/46)	11,76 (4/34)	1,000*	1,13 (0,30-4,34)
≤ 50 Jahre	8,33 (6/72)	8,57 (6/70)	0,959	0,97 (0,30-3,16)	4,55 (2/44)	8,89 (4/45)	0,667*	0,49 (0,09-2,81)	6,25 (2/32)	11,11 (3/27)	0,652*	0,53 (0,08-3,45)

Tab. 3.8.4: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei Normotonikern mit / ohne koronare Herzerkrankung (KHK)

TT-Prävalenzen	BMI < 27				BMI < 25							
	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	keine KHK	p	OR
alle	11,37 (44/387)	8,49 (9/106)	0,397	1,38 (0,65-2,93)	10,64 (25/235)	7,81 (5/64)	0,505	1,41 (0,52-3,83)	9,29 (13/140)	7,50 (3/40)	1,000*	1,26 (0,34-4,67)
≤ 60 Jahre	11,11 (19/171)	8,86 (7/79)	0,588	1,27 (0,52-3,20)	10,20 (10/98)	8,16 (4/49)	0,775*	1,28 (0,38-4,30)	1,11 (7/63)	6,45 (2/31)	0,713*	1,81 (0,35-9,29)
≤ 55 Jahre	16,13 (15/93)	8,06 (5/62)	0,142	2,19 (0,75-6,38)	14,81 (8/54)	7,50 (3/40)	0,344*	2,15 (0,53-8,66)	16,67 (6/30)	8,33 (2/24)	0,457*	2,20 (0,41-11,95)
≤ 50 Jahre	10,34 (6/58)	7,55 (4/53)	0,745*	1,41 (0,38-5,31)	5,56 (2/36)	5,71 (2/35)	1,000*	0,97 (0,13-7,30)	7,69 (2/26)	5,00 (1/20)	1,000*	1,58 (0,13-18,81)

Tab. 3.8.5: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei männlichen Normotonikern mit / ohne koronare Herzerkrankung (KHK)

TT-Prävalenzen	BMI < 27				BMI < 25							
	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	keine KHK	p	OR
alle	5,00 (5/100)	11,29 (7/62)	0,215*	0,41 (0,13-1,37)	4,69 (3/64)	13,95 (6/43)	0,152*	0,30 (0,07-1,29)	6,52 (3/46)	16,67 (5/30)	0,252*	0,35 (0,08-1,59)
≤ 60 Jahre	4,76 (2/42)	9,68 (3/31)	0,645*	0,47 (0,07-2,98)	7,69 (2/26)	10,00 (2/20)	1,000*	0,75 (0,10-5,84)	11,76 (2/17)	12,50 (2/16)	1,000*	0,93 (0,12-7,55)
≤ 55 Jahre	0,00 (0/23)	13,64 (3/22)			0,00 (0/15)	15,38 (3/13)			0,00 (0/10)	20,00 (2/8)		
≤ 50 Jahre	0,00 (0/14)	11,76 (2/17)			0,00 (0/8)	20,00 (2/8)			0,00 (0/6)			

Tab. 3.8.6: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei weiblichen Normotonikern mit / ohne koronare Herzerkrankung (KHK)

*Fisher exact Test (2-Tailed)

TT-Prävalenzen					BMI < 27				BMI < 25			
	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	Kontrollen	p	OR	KHK	Kontrollen	p	OR
alle	8,96 (72/804)	10,14 (15/148)	0,647	0,87 (0,49-1,57)	6,90 (24/348)	9,23 (6/65)	0,446*	0,73 (0,29-1,86)	5,91 (11/186)	13,51 (5/37)	0,153*	0,40 (0,13-1,24)
≤ 60 Jahre	9,58 (23/240)	10,13 (8/79)	0,888	0,94 (0,40-2,20)	8,99 (8/89)	13,33 (4/30)	0,495*	0,64 (0,18-2,31)	6,25 (3/48)	25,00 (4/16)	0,059*	0,20 (0,04-1,02)
≤ 55 Jahre	8,55 (10/117)	15,38 (8/52)	0,184	0,51 (0,19-1,39)	7,32 (3/41)	21,05 (4/19)	0,193*	0,30 (0,06-1,48)	0,00 (0/20)	36,36 (4/11)		
≤ 50 Jahre	8,47 (5/59)	15,15 (5/33)	0,486*	0,52 (0,14-1,94)	0,00 (0/19)	21,43 (3/14)			0,00 (0/10)	37,50 (3/8)		

Tab. 3.8.7: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei Hypertonikern mit / ohne koronare Herzerkrankung (KHK)

TT-Prävalenzen					BMI < 27				BMI < 25			
	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	Kontrollen	p	OR	KHK	Kontrollen	p	OR
alle	8,57 (49/523)	11,59 (8/69)	0,404	0,71 (0,32-1,58)	7,60 (19/250)	7,69 (2/26)	1,000*	0,99 (0,22-4,50)	5,38 (7/130)	18,18 (2/11)	0,147*	0,26 (0,04-1,42)
≤ 60 Jahre	7,77 (15/193)	10,42 (5/48)	0,561*	0,73 (0,25-2,10)	7,25 (5/69)	5,88 (1/17)	1,000*	1,25 (0,14-11,46)	2,86 (1/35)	16,67 (1/6)	0,274*	0,15 (0,01-2,74)
≤ 55 Jahre	7,37 (7/88)	13,51 (5/37)	0,316*	0,51 (0,15-1,72)	6,25 (2/32)	8,33 (1/12)	1,000*	0,73 (0,06-8,92)	0,00 (0/13)	20,00 (1/5)		
≤ 50 Jahre	8,51 (4/47)	11,11 (3/27)	0,701*	0,74 (0,15-3,06)	0,00 (0/14)	10,00 (1/10)			0,00 (0/5)	20,00 (1/5)		

Tab. 3.8.8: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei männlichen Hypertonikern mit / ohne koronare Herzerkrankung (KHK)

TT-Prävalenzen					BMI < 27				BMI < 25			
	KHK	keine KHK	p	OR	KHK	Kontrollen	p	OR	KHK	Kontrollen	p	OR
alle	9,91 (23/232)	8,86 (7/79)	0,784	1,13 (0,47-2,75)	5,10 (5/98)	10,26 (4/39)	0,274*	0,47 (0,12-1,85)	7,14 (4/56)	11,54 (3/26)	0,673*	0,59 (0,12-2,85)
≤ 60 Jahre	17,02 (8/47)	9,68 (3/31)	0,511*	1,92 (0,47-7,87)	15,00 (3/20)	23,08 (3/13)	0,659*	0,59 (0,10-3,49)	15,38 (2/11)	30,00 (3/10)	0,618*	0,42 (0,06-3,21)
≤ 55 Jahre	13,64 (3/22)	20,00 (3/15)	0,670*	0,63 (0,11-3,66)	11,11 (1/9)	42,86 (3/4)	0,262*	0,17 (0,01-2,16)	0,00 (0/7)	50,00 (3/6)		
≤ 50 Jahre	8,33 (1/12)	33,33 (2/6)	0,245*	0,18 (0,01-2,60)	0,00 (0/5)	50,00 (2/4)			0,00 (0/5)	66,67 (2/3)		

Tab. 3.8.9: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus bei weiblichen Hypertonikern mit / ohne koronare Herzerkrankung (KHK)

*Fisher exact Test (2-Tailed)

3.9 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Risikofaktoren des Myokardinfarkts

Unter 698 Patienten mit Myokardinfarkt fanden sich 67 (9,6 %) Träger des TT-Genotyps und 631 (90,4 %) Träger des TC-Genotyps bzw. des CC-Genotyps. 546 (78 %) Patienten mit Myokardinfarkt waren männlichen Geschlechts, 152 Patienten mit Myokardinfarkt (22 %) waren weiblichen Geschlechts. Bei Patienten mit Myokardinfarkt bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen hinsichtlich des Alters, der Größe, des Gewichts, des Body-Mass-Index (BMI), der Prävalenz von Patienten mit Hyperlipoproteinämie (HLP), der Prävalenz von Patienten mit Adipositas, der Prävalenz von Rauchern, der Prävalenz von Hypertonikern und der Prävalenz von Diabetikern. Gleiches zeigte sich auch bei Trennung der Patienten mit Myokardinfarkt nach Geschlecht (Tabelle 3.9.1).

Genotyp	alle			Männer			Frauen		
	TT (n=67)	TC+CC (n=631)	P	TT (n=54)	TC+CC (n=492)	P	TT (n=13)	TC+CC (n=139)	P
Alter (Jahre)	62,4±9,4	63,2±10,1	n. s.	62,1±9,5	62,7±9,7	n. s.	63,5±9,2	65,1±11,3	n. s.
Größe (cm)	171 ± 8	171 ± 8	n. s.	173 ± 7	173 ± 6	n. s.	162 ± 6	162 ± 7	n. s.
Gewicht (kg)	81,5±13,3	79,5±13,2	n. s.	82,5±13,1	82,0±12,3	n. s.	77,3±13,9	70,8±12,7	n. s.
BMI (kg/m ²)	27,8±3,9	27,2±3,9	n. s.	27,4±3,7	27,2±3,7	n. s.	29,3±4,5	27,0±4,6	n. s.
Adipositas (%)	55	49	n. s.	50	48	n. s.	77	51	n. s.
HLP (%)	75	66	n. s.	74	64	n. s.	77	71	n. s.
Raucher (%)	72	76	n. s.	80	82	n. s.	38	53	n. s.
Hypertonie (%)	55	61	n. s.	50	59	n. s.	77	67	n. s.
Diab. mell. (%)	25	22	n. s.	25	20	n. s.	23	29	n. s.

Tabelle 3.9.1: Risikofaktoren des Myokardinfarkts bei Patienten mit Myokardinfarkt in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus; BMI: Body-Mass-Index; HLP: Hyperlipoproteinämie; n. s.: p > 0,05

3.10 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Myokardinfarkt

Das Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts zeigte keine signifikante Differenz zwischen Trägern des TT-Genotyps im Vergleich zu Trägern der anderen Genotypen (TC + CC). Bei Trennung der Patienten nach Geschlecht fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen. Dies traf auch für die Subgruppenanalyse bei Patienten mit BMI < 27 kg/m² und BMI < 25 kg/m² zu (Tabelle 3.9.1a-c).

Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	57,1 ± 9,9 (n=71)	57,7 ± 10,5 (n=651)	0,549	0,631	0,93 (0,72-1,18)
Männer	56,6 ± 9,7 (n=56)	56,8 ± 9,8 (n=507)	0,859	0,966	0,98 (0,74-1,29)
Frauen	58,8 ± 10,9 (n=15)	60,7 ± 12,0 (n=144)	0,452	0,389	0,82 (0,75-1,39)

Tab. 3.10.1a: Alter (Jahre) bei Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

BMI < 27					
Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	58,8 ± 9,4 (n=33)	58,1 ± 10,7 (n=342)	0,998	0,823	1,00 (0,70-1,43)
Männer	59,0 ± 9,3 (n=28)	57,5 ± 10,0 (n=270)	0,504	0,482	1,14 (0,72-1,69)
Frauen	57,7 ± 11,5 (n=5)	60,6 ± 12,8 (n=72)	0,340	0,416	0,64 (0,26-1,61)

Tab. 3.10.1b: Alter (Jahre) bei Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

BMI < 25					
Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	58,6 ± 11,2 (n=18)	58,5 ± 11,2 (n=220)	0,850	0,940	1,05 (0,64-1,73)
Männer	58,4 ± 11,3 (n=14)	58,1 ± 10,4 (n=172)	0,580	0,934	1,18 (0,66-2,09)
Frauen	59,4 ± 12,5 (n=4)	59,9 ± 13,7 (n=48)	0,572	0,755	0,74 (0,27-2,09)

Tab. 3.10.1c: Alter (Jahre) bei Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

Auch bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt (< 1 Jahr) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen (TC + CC) hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts. Bei Trennung der Patienten nach Geschlecht fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Alter zum Zeitpunkt

des Myokardinfarkts zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen. Gleiches galt für die Subgruppenanalyse bei Patienten mit BMI < 27 kg/m² und BMI < 25 kg/m² (Tabelle 3.10.2a-c)

Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	p (Log-Rank)	p (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	62,4 ± 10,5 (n=25)	60,3 ± 11,0 (n=239)	0,484	0,282	1,16 (0,77-1,75)
Männer	61,5 ± 10,3 (n=23)	59,0 ± 10,4 (n=173)	0,372	0,255	1,22 (0,79-1,89)
Frauen	73,0 ± 7,1 (n=2)	63,6 ± 11,9 (n=66)	0,437	0,252	1,74 (0,42-7,15)

Tab. 3.10.2a: Alter (Jahre) bei frischem Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

BMI < 27					
Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	p (Log-Rank)	p (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	62,8 ± 10,8 (n=13)	60,7 ± 11,7 (n=142)	0,649	0,506	1,14 (0,65-2,02)
Männer	62,8 ± 10,8 (n=13)	59,9 ± 10,8 (n=102)	0,358	0,374	1,32 (0,73-2,36)
Frauen		62,7 ± 13,7 (n=40)			

Tab. 3.10.2b: Alter (Jahre) bei frischem Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

BMI < 25					
Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	p (Log-Rank)	p (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	61,5 ± 15,0 (n=6)	59,9 ± 12,7 (n=94)	0,429	0,720	1,45 (0,58-3,62)
Männer	61,5 ± 15,0 (n=6)	59,9 ± 11,8 (n=66)	0,342	0,715	1,57 (0,61-4,03)
Frauen		60,0 ± 14,7 (n=28)			

Tab. 3.10.2c: Alter (Jahre) bei frischem Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

Patienten mit Myokardinfarkt unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Prävalenzen der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus von Patienten mit koronarer Herzerkrankung und von Kontrollpersonen. Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigten keinen Unterschied hinsichtlich der Prävalenzen der einzelnen Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus im Vergleich zu Kontrollpersonen. Gleiches galt sowohl für Individuen bis 60 Jahre, als auch für Individuen bis 55 Jahre, sowie für Individuen bis 50 Jahre und bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt (< 1 Jahr) (Tabelle 3.10.3 bis 3.10.8).

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	9,73 (68/699)	8,95 (53/592)	8,40 (363/4323)	0,634	1,10 (0,75-1,60)	0,244	1,18 (0,90-1,54)	0,649	1,07 (0,79-1,45)
≤ 60 Jahre	9,90 (41/414)	9,74 (19/195)	8,23 (332/4036)	0,951	1,02 (0,57-1,81)	0,241	1,23 (0,87-1,73)	0,453	1,20 (0,74-1,96)
≤ 55 Jahre	10,47 (29/277)	11,70 (11/94)	8,28 (310/3744)	0,739	0,88 (0,42-1,84)	0,206	1,30 (0,87-1,94)	0,237	1,47 (0,77-2,78)
≤ 50 Jahre	8,98 (15/167)	7,17 (3/42)	8,14 (284/3491)	0,704	1,28 (0,35-4,65)	0,696	1,11 (0,65-1,92)	0,815	0,87 (0,27-2,83)

Tab. 3.10.3: Prävalenzen des TT-Genotyps bei Individuen mit Myokardinfarkt, koronarer Herzerkrankung (KHK) und bei Kontrollpersonen

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	10,09 (55/545)	9,18 (38/414)	8,71 (277/3180)	0,636	1,11 (0,72-1,72)	0,296	1,18 (0,87-1,60)	0,751	1,06 (0,74-1,51)
≤ 60 Jahre	9,74 (34/349)	9,21 (14/152)	8,61 (258/2998)	0,853	1,06 (0,55-2,05)	0,476	1,15 (0,79-1,67)	0,796	1,08 (0,61-1,89)
≤ 55 Jahre	10,68 (25/234)	12,99 (10/77)	8,57 (240/2801)	0,579	0,80 (0,37-1,75)	0,271	1,28 (0,83-1,97)	0,174	1,59 (0,81-3,14)
≤ 50 Jahre	9,15 (13/142)	8,82 (3/34)	8,49 (222/2615)	0,952	1,41 (0,28-3,88)	0,782	1,09 (0,604-1,95)	0,945	1,04 (0,32-3,44)

Tab. 3.10.4: Prävalenzen des TT-Genotyps bei Männern mit Myokardinfarkt, koronarer Herzerkrankung (KHK) und bei Kontrollpersonen

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	8,44 (13/154)	8,43 (15/178)	7,52 (86/1143)	0,996	1,00 (0,46-2,18)	0,687	1,13 (0,62-2,08)	0,673	1,13 (0,64-2,01)
≤ 60 Jahre	10,77 (7/65)	11,63 (5/43)	7,13 (74/1038)	0,889	0,92 (0,27-3,10)	0,275	1,57 (0,69-3,57)	0,267	1,71 (0,66-4,49)
≤ 55 Jahre	9,30 (4/43)	5,88 (1/17)	7,42 (70/943)	0,666	1,64 (0,17-15,84)	0,647	1,28 (0,44-3,68)	0,810	0,78 (0,10-5,96)
≤ 50 Jahre	8,00 (2/23)	0,00 (0/0)	7,08 (62/876)			0,859	1,14 (0,26-4,95)		

Tab. 3.10.5: Prävalenzen des TT-Genotyps bei Frauen mit Myokardinfarkt, koronarer Herzerkrankung (KHK) und bei Kontrollpersonen

*Fisher exact Test (2-Tailed)

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	9,86 (28/284)	8,95 (53/592)	8,40 (363/4323)	0,665	1,11 (0,69-1,80)	0,392	1,19 (0,80-1,79)	0,649	1,07 (0,79-1,45)
≤ 60 Jahre	7,97 (11/138)	9,74 (19/195)	8,23 (332/4036)	0,578	0,80 (0,37-1,75)	0,915	0,97 (0,52-1,81)	0,453	1,20 (0,74-1,96)
≤ 55 Jahre	8,33 (7/84)	11,70 (11/94)	8,28 (310/3744)	0,457	0,69 (0,25-1,86)	0,986	1,01 (0,46-2,20)	0,237	1,47 (0,77-2,78)
≤ 50 Jahre	7,84 (4/51)	7,17 (3/42)	8,14 (284/3491)	0,899	1,11 (0,23-5,24)	0,940	0,96 (0,34-2,69)	0,815	0,87 (0,27-2,83)

Tab. 3.10.6: Prävalenzen des TT-Genotyps bei Individuen mit frischem Myokardinfarkt, koronarer Herzerkrankung (KHK) und bei Kontrollpersonen

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	11,96 (25/209)	9,18 (38/414)	8,71 (277/3180)	0,277	1,34 (0,79-2,30)	0,110	1,42 (0,92-2,20)	0,751	1,06 (0,74-1,51)
≤ 60 Jahre	9,73 (11/113)	9,21 (14/152)	8,61 (258/2998)	0,885	1,06 (0,46-2,44)	0,675	1,15 (0,61-2,16)	0,796	1,08 (0,61-1,89)
≤ 55 Jahre	10,29 (7/68)	12,99 (10/77)	8,57 (240/2801)	0,615	0,77 (0,28-2,15)	0,616	1,23 (0,55-2,70)	0,174	1,59 (0,81-3,14)
≤ 50 Jahre	9,76 (4/41)	8,82 (3/34)	8,49 (222/2615)	0,890	1,12 (0,23-5,38)	0,773	1,17 (0,41-3,30)	0,945	1,04 (0,32-3,44)

Tab. 3.10.7: Prävalenzen des TT-Genotyps bei Männern mit frischem Myokardinfarkt, koronarer Herzerkrankung (KHK) und bei Kontrollpersonen

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	4,00 (3/75)	8,43 (15/178)	7,52 (86/1143)	0,211	0,45 (0,13-1,61)	0,256	0,51 (0,16-1,66)	0,673	1,13 (0,64-2,01)
≤ 60 Jahre	0,00 (0/25)	11,63 (5/43)	7,13 (74/1038)					0,267	1,71 (0,66-4,49)
≤ 55 Jahre	0,00 (0/16)	5,88 (1/17)	7,42 (70/943)					0,810	0,78 (0,10-5,96)
≤ 50 Jahre	0,00 (0/10)	0,00 (0/8)	7,08 (62/876)						

Tab. 3.10.8: Prävalenzen des TT-Genotyps bei Frauen mit frischem Myokardinfarkt, koronarer Herzerkrankung (KHK) und bei Kontrollpersonen

*Fisher exact Test (2-Tailed)

3.11 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Myokardinfarkt bei Normotonikern

Die folgende Betrachtung bezieht sich ausschließlich auf Normotoniker. Das Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts zeigte keine signifikante Differenz zwischen Trägern des TT-Genotyps im Vergleich zu Trägern der anderen Genotypen (TC + CC). Bei Trennung der Patienten nach Geschlecht fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen. Dies traf auch für die Subgruppenanalyse bei Patienten mit BMI < 27 kg/m² und BMI < 25 kg/m² zu (Tabelle 3.11.1a-c).

Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	p (Log-Rank)	p (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	58,1 ± 9,8 (n=32)	56,5 ± 11,1 (n=260)	0,707	0,365	1,07 (0,74-1,55)
Männer	56,9 ± 9,4 (n=28)	56,0 ± 10,1 (n=212)	0,950	0,579	1,01 (0,68-1,50)
Frauen	66,7 ± 9,7 (n=4)	58,3 ± 14,6 (n=48)	0,441	0,245	1,49 (0,54-4,17)

Tab. 3.11.1a: Alter (Jahre) bei Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

BMI < 27					
Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	p (Log-Rank)	p (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	59,1 ± 8,7 (n=17)	57,1 ± 11,5 (n=156)	0,834	0,389	1,06 (0,64-1,75)
Männer	59,1 ± 9,1 (n=15)	56,6 ± 10,6 (n=127)	0,584	0,331	1,16 (0,68-1,99)
Frauen	59,3 ± 5,8 (n=2)	59,2 ± 14,8 (n=29)	0,699	0,940	0,75 (0,17-3,24)

Tab. 3.11.1b: Alter (Jahre) bei Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

BMI < 25					
Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	p (Log-Rank)	p (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	58,3 ± 10,1 (n=10)	57,6 ± 12,2 (n=106)	0,951	0,841	0,98 (0,49-1,94)
Männer	58,0 ± 11,2 (n=8)	57,0 ± 11,4 (n=85)	0,830	0,769	1,09 (0,50-2,38)
Frauen	59,3 ± 5,8 (n=2)	59,8 ± 15,3 (n=21)	0,584	0,916	0,66 (0,15-2,96)

Tab. 3.11.1c: Alter (Jahre) bei Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

Auch bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt (< 1 Jahr) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen (TC + CC) hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts. Bei Trennung der Patienten nach Geschlecht fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Alter zum Zeitpunkt

des Myokardinfarkts zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen. Gleiches galt für die Subgruppenanalyse bei Patienten mit BMI < 27 kg/m² und BMI < 25 kg/m² (Tabelle 3.11.2a-c)

Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	p (Log-Rank)	p (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	61,3 ± 10,7 (n=16)	58,6 ± 11,7 (n=113)	0,557	0,267	1,17 (0,69-1,98)
Männer	60,2 ± 10,0 (n=15)	57,5 ± 10,7 (n=92)	0,570	0,273	1,17 (0,68-2,03)
Frauen	78,0 (n=1)	63,4 ± 14,9 (n=21)	0,500	0,321	1,99 (0,26-15,20)

Tab. 3.11.2a: Alter (Jahre) bei frischem Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

BMI < 27					
Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	p (Log-Rank)	p (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	60,7 ± 10,6 (n=10)	58,8 ± 12,6 (n=72)	0,853	0,523	1,07 (0,55-2,08)
Männer	60,7 ± 10,6 (n=10)	57,9 ± 11,3 (n=57)	0,621	0,399	1,19 (0,60-2,34)
Frauen		62,2 ± 16,5 (n=15)			

Tab. 3.11.2b: Alter (Jahre) bei frischem Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

BMI < 25					
Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	p (Log-Rank)	p (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	58,3 ± 14,3 (n=5)	58,2 ± 14,0 (n=50)	0,979	0,954	1,01 (0,36-2,84)
Männer	58,3 ± 14,3 (n=5)	57,8 ± 12,8 (n=39)	0,908	0,927	1,06 (0,37-3,03)
Frauen		59,9 ± 18,3 (n=11)			

Tab. 3.11.2c: Alter (Jahre) bei frischem Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus

Patienten mit Myokardinfarkt unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Prävalenzen der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus von Patienten mit koronarer Herzerkrankung und von Kontrollpersonen. Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigten keinen Unterschied hinsichtlich der Prävalenzen der einzelnen Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus im Vergleich zu Kontrollpersonen. Gleiches galt sowohl für Individuen bis 60 Jahre, als auch für Individuen bis 55 Jahre, sowie für Individuen bis 50 Jahre und bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt (< 1 Jahr) (Tabelle 3.11.3 bis 3.11.8).

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	10,92 (31/284)	8,87 (18/203)	8,34 (348/4175)	0,459	1,26 (0,68-2,32)	0,131	1,35 (0,91-1,99)	0,789	1,07 (0,65-1,76)
≤ 60 Jahre	10,06 (18/179)	10,71 (9/84)	8,19 (324/3956)	0,870	0,93 (0,40-2,17)	0,375	1,25 (0,76-2,07)	0,405	1,35 (0,67-2,71)
≤ 55 Jahre	8,94 (11/123)	18,60 (8/43)	8,18 (302/3692)	0,099*	0,43 (0,16-1,15)	0,762	1,10 (0,59-2,07)	0,023*	2,57 (1,18-5,58)
≤ 50 Jahre	8,11 (6/74)	11,54 (3/26)	8,07 (279/3458)	0,693*	0,68 (0,16-2,93)	0,990	1,00 (0,43-2,34)	0,463*	1,49 (0,44-4,98)

Tab. 3.11.3: Prävalenzen des TT-Genotyps bei Normotonikern mit Myokardinfarkt, KHK und bei Kontrollen

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	12,02 (28/233)	10,39 (16/154)	8,65 (269/3111)	0,622	1,18 (0,61-2,26)	0,081	1,44 (0,95-2,18)	0,454	1,23 (0,72-2,09)
≤ 60 Jahre	10,97 (17/155)	13,11 (8/53)	8,58 (253/2950)	0,657	0,82 (0,33-2,00)	0,303	1,31 (0,78-2,21)	0,212	1,61 (0,76-3,42)
≤ 55 Jahre	10,68 (11/103)	23,53 (8/26)	8,50 (235/2764)	0,084*	0,39 (0,14-1,07)	0,439	1,29 (0,68-2,44)	0,007*	3,31 (1,48-7,40)
≤ 50 Jahre	9,68 (6/62)	13,64 (3/22)	8,46 (219/2588)	0,691*	0,68 (0,15-2,98)	0,734	1,16 (0,49-2,72)	0,427*	1,71 (0,50-5,82)

Tab 3.11.4: Prävalenzen des TT-Genotyps bei männlichen Normotonikern mit Myokardinfarkt, KHK und bei Kontrollen

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	5,88 (3/51)	4,08 (2/49)	7,42 (79/985)	1,000*	1,47 (0,24-9,19)	1,000*	0,78 (0,24-2,56)	0,573*	0,53 (0,13-2,23)
≤ 60 Jahre	4,17 (1/24)	4,35 (1/23)	7,06 (71/1006)	1,000*	0,96 (0,06-16,25)	1,000*	0,57 (0,08-4,30)	1,000*	0,60 (0,08-4,51)
≤ 55 Jahre	0,00 (0/0)	0,00 (0/0)	7,22 (67/928)						
≤ 50 Jahre	0,00 (0/0)	0,00 (0/0)	6,90 (60/810)						

Tab. 3.11.5: Prävalenzen des TT-Genotyps bei weiblichen Normotonikern mit Myokardinfarkt, KHK und bei Kontrollen

*Fisher's exact Test (2-Tailed)

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	11,51 (16/139)	8,87 (18/203)	8,34 (348/4175)	0,422	1,34 (0,66-2,72)	0,185	1,43 (0,84-2,44)	0,789	1,07 (0,65-1,76)
≤ 60 Jahre	7,69 (6/72)	10,71 (9/84)	8,19 (324/3956)	0,507	0,69 (0,24-2,05)	0,874	0,93 (0,40-2,17)	0,405	1,35 (0,67-2,71)
≤ 55 Jahre	8,00 (4/50)	18,60 (8/43)	8,18 (302/3692)	0,128	0,38 (0,11-1,37)	1,000*	0,98 (0,35-2,73)	0,023*	2,57 (1,18-5,58)
≤ 50 Jahre	6,90 (2/29)	11,54 (3/26)	8,07 (279/3458)	0,659*	0,57 (0,09-3,70)	1,000*	0,84 (0,20-3,57)	0,463*	1,49 (0,44-4,98)

Tab. 3.11.6: Prävalenzen des TT-Genotyps bei Normotonikern mit frischem Myokardinfarkt, KHK und bei Kontrollen

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	13,16 (15/114)	10,39 (16/154)	8,65 (269/3111)	0,484	1,31 (0,62-2,77)	0,095	1,60 (0,92-2,80)	0,454	1,23 (0,72-2,09)
≤ 60 Jahre	8,70 (6/69)	13,11 (8/53)	8,58 (253/2950)	0,417	0,63 (0,21-1,93)	0,972	1,02 (0,44-2,37)	0,212	1,61 (0,76-3,42)
≤ 55 Jahre	9,30 (4/43)	23,53 (8/26)	8,50 (235/2764)	0,087	0,33 (0,09-1,22)	0,782*	1,10 (0,39-3,12)	0,007*	3,31 (1,48-7,40)
≤ 50 Jahre	8,00 (2/25)	13,64 (3/22)	8,46 (219/2588)	0,654*	0,55 (0,08-3,64)	1,000*	0,94 (0,22-4,02)	0,427*	1,71 (0,50-5,82)

Tab. 3.11.7: Prävalenzen des TT-Genotyps bei männlichen Normotonikern mit frischem Myokardinfarkt, KHK und bei Kontrollen

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	4,00 (1/25)	4,08 (2/49)	7,42 (79/985)	1,000*	0,98 (0,08-11,35)	1,000*	0,52 (0,07-3,89)	0,573*	0,53 (0,13-2,23)
≤ 60 Jahre	0,00 (0/9)	4,35 (1/23)	7,06 (71/1006)					1,000*	0,60 (0,08-4,51)
≤ 55 Jahre	0,00 (0/0)	0,00 (0/0)	7,22 (67/928)						
≤ 50 Jahre	0,00 (0/0)	0,00 (0/0)	6,90 (60/810)						

Tab. 3.11.8: Prävalenzen des TT-Genotyps bei weiblichen Normotonikern mit frischem Myokardinfarkt, KHK und bei Kontrollen

*Fisher's exact Test (2-Tailed)

3.12 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Myokardinfarkt bei Hypertonikern

Die folgende Betrachtung bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit Hypertonie. Der Myokardinfarkt trat bei Trägern des TT-Genotyps signifikant früher auf als bei Trägern der anderen Genotypen. Träger des TT-Genotyps mit einem BMI < 27 kg/m² erlitten den Myokardinfarkt signifikant früher als Träger der anderen Genotypen. Träger des TT-Genotyps mit einem BMI < 25 kg/m² erlitten den Myokardinfarkt tendenziell früher als Träger der anderen Genotypen. Das relative Risiko, einen Myokardinfarkt früher zu erleiden, war für hypertone Träger des TT-Genotyps im Vergleich zu Trägern der anderen Genotypen signifikant erhöht (Tabelle 3.12.1a-c; Abbildung 3.12.1).

Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	54,2 ± 8,1 (n=29)	57,2 ± 8,3 (n=272)	0,033	0,029	1,52 (1,03-2,23)
Männer	54,2 ± 8,1 (n=19)	56,7 ± 8,1 (n=206)	0,143	0,153	1,42 (0,89-2,28)
Frauen	54,0 ± 8,5 (n=10)	59,0 ± 8,6 (n=66)	0,067	0,043	1,87 (0,95-3,66)

Tab. 3.12.1a: Alter (Jahre) bei Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus bei Hypertonikern

BMI < 27					
Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	53,3 ± 7,1 (n=11)	57,7 ± 8,5 (n=129)	0,017	0,035	2,11 (1,12-3,94)
Männer	54,5 ± 7,2 (n=9)	57,8 ± 8,1 (n=98)	0,091	0,166	1,80 (0,90-3,61)
Frauen	47,9 ± 4,6 (n=2)	57,3 ± 9,7 (n=31)	0,014	0,027	5,88 (1,18-29,41)

Tab. 3.12.1b: Alter (Jahre) bei Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus bei Hypertonikern

BMI < 25					
Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	51,4 ± 9,1 (n=5)	57,7 ± 9,5 (n=79)	0,089	0,085	2,18 (0,87-5,46)
Männer	53,1 ± 9,5 (n=4)	58,2 ± 8,8 (n=55)	0,234	0,151	1,85 (0,66-5,16)
Frauen	59,5 ± 20,9 (n=2)	59,9 ± 12,6 (n=24)	0,142	0,206	4,48 (0,50-40,00)

Tab. 3.12.1c: Alter (Jahre) bei Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus bei Hypertonikern

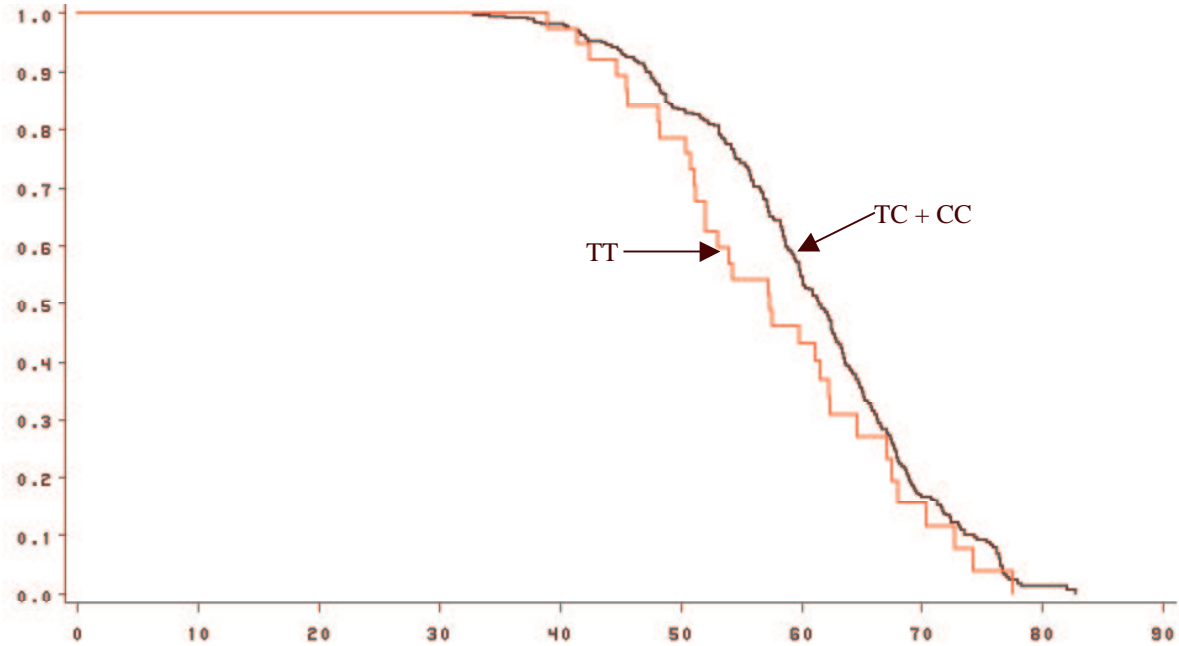


Abbildung 3.12.1: Alter (Jahre) bei Myokardinfarkt bei Hypertonikern (p < 0,04)

Bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt (< 1 Jahr) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen (TC + CC) hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts. Bei Trennung der Patienten nach Geschlecht fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen. Gleiches galt für die Subgruppenanalyse bei Patienten mit BMI < 27 kg/m² und BMI < 25 kg/m² zu (Tabelle 3.12.2a-c).

Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	64,4 ± 10,4 (n=9)	61,8 ± 10,1 (n=126)	0,452	0,378	1,30 (0,66-2,59)
Männer	63,9 ± 11,0 (n=8)	60,7 ± 9,8 (n=81)	0,182	0,367	1,69 (0,78-3,70)
Frauen	68,0 (n=1)	63,8 ± 10,4 (n=45)	0,924	0,623	1,10 (0,15-8,11)

Tab. 3.12.2a: Alter (Jahre) bei frischem Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus bei Hypertonikern

Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR (95 % CI)
alle	70,0 ± 9,2 (n=3)	62,6 ± 10,5 (n=70)	0,247	0,244	1,97 (0,61-6,35)
Männer	70,0 ± 9,2 (n=3)	62,4 ± 9,6 (n=45)	0,076	0,202	3,43 (0,81-14,48)
Frauen		62,9 ± 12,1 (n=25)			

Tabelle 3.12.2b: Alter (Jahre) bei frischem Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus bei Hypertonikern

Genotyp	Mittleres Alter bei MI		Lifetable-Analyse		
	TT	TC + CC	P (Log-Rank)	P (Wilcoxon)	RR
alle	77,5 (n=1)	61,9 ± 10,8 (n=44)	0,150	0,244	4,03 (0,53-30,85)
Männer	77,5 (n=1)	63,0 ± 9,9 (n=27)	0,055	0,202	
Frauen		60,1 ± 12,3 (n=17)			

Tabelle 3.12.1c: Alter (Jahre) bei frischem Myokardinfarkt (MI) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus bei Hypertonikern

Patienten mit Myokardinfarkt unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Prävalenzen der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus von Patienten mit koronarer Herzerkrankung und von Kontrollpersonen. Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigten keinen Unterschied hinsichtlich der Prävalenzen der einzelnen Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus im Vergleich zu Kontrollpersonen. Gleiches galt sowohl für Individuen bis 60 Jahre, als auch für Individuen bis 55 Jahre, sowie für Individuen bis 50 Jahre und bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt (< 1 Jahr) (Tabelle 3.12.3 bis 3.12.8).

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	8,92 (37/415)	9,00 (35/389)	8,40 (363/4323)	0,968	0,99 (0,61-1,61)	0,717	1,07 (0,75-1,52)	0,683	1,08 (0,75-1,55)
≤ 60 Jahre	9,79 (23/235)	9,01 (10/101)	8,23 (332/4036)	0,818	1,10 (0,50-2,39)	0,399	1,21 (0,78-1,89)	0,767	1,11 (0,57-2,14)
≤ 55 Jahre	11,69 (18/154)	5,88 (3/51)	8,28 (310/3744)	0,236	2,12 (0,60-7,51)	0,135	1,47 (0,89-2,43)	0,796*	0,69 (0,21-2,24)
≤ 50 Jahre	9,68 (9/93)	0,00 (0/16)	8,14 (284/3491)			0,592	1,21 (0,60-2,43)		

Tab. 3.12.3: Prävalenzen des TT-Genotyps bei Hypertonikern mit Myokardinfarkt, KHK und bei Kontrollen

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	8,65 (27/312)	8,46 (22/260)	8,71 (277/3180)	0,935	1,03 (0,57-1,85)	0,973	0,99 (0,66-1,50)	0,891	0,97 (0,62-1,53)
≤ 60 Jahre	8,76 (17/194)	6,56 (6/91)	8,61 (258/2998)	0,531	1,36 (0,52-3,58)	0,940	1,02 (0,61-1,71)	0,499	0,75 (0,32-1,73)
≤ 55 Jahre	10,69 (14/131)	4,65 (2/43)	8,57 (240/2801)	0,363*	2,45 (0,54-11,26)	0,399	1,28 (0,72-2,26)	0,579	0,52 (0,13-2,17)
≤ 50 Jahre	8,75 (7/80)	0,00 (0/12)	8,49 (222/2615)			0,934	1,03 (0,47-2,27)		

Tab. 3.12.4: Prävalenzen des TT-Genotyps bei männlichen Hypertonikern mit Myokardinfarkt, KHK und bei Kontrollen

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	9,71 (10/103)	10,08 (13/129)	7,52 (86/1143)	0,926	0,96 (0,40-2,29)	0,426	1,32 (0,66-2,63)	0,305	1,38 (0,75-2,55)
≤ 60 Jahre	14,63 (6/41)	20,00 (4/20)	7,13 (74/1038)	0,716*	0,69 (0,17-2,77)	0,116*	2,23 (0,91-5,48)	0,054*	3,26 (1,06-9,99)
≤ 55 Jahre	17,39 (4/23)	12,50 (1/8)	7,42 (70/943)	1,000*	1,47 (0,14-15,55)	0,092*	2,63 (0,87-7,93)	0,464*	1,78 (0,22-14,69)
≤ 50 Jahre	15,38 (2/13)	0,00 (0/4)	7,08 (62/876)			0,239*	2,39 (0,52-11,01)		

Tab. 3.12.5: Prävalenzen des TT-Genotyps bei weiblichen Hypertonikern mit Myokardinfarkt, KHK und bei Kontrollen

*Fisher's exact Test (2-Tailed)

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	8,28 (12/145)	9,00 (35/389)	8,40 (363/4323)	0,794	0,91 (0,46-1,81)	1,000*	0,98 (0,54-1,79)	0,683	1,08 (0,75-1,55)
≤ 60 Jahre	8,33 (5/60)	9,01 (10/101)	8,23 (332/4036)	0,882	0,92 (0,30-2,82)	1,000*	1,01 (0,40-2,55)	0,767	1,11 (0,57-2,14)
≤ 55 Jahre	8,82 (3/34)	5,88 (3/51)	8,28 (310/3744)	0,679*	1,55 (0,29-8,17)	0,758*	1,07 (0,33-3,53)	0,796*	0,69 (0,21-2,24)
≤ 50 Jahre	9,09 (2/22)	0,00 (0/16)	8,14 (284/3491)			0,699*	1,13 (0,26-4,86)		

Tab. 3.12.6: Prävalenzen des TT-Genotyps bei Hypertonikern mit frischem Myokardinfarkt, KHK und bei Kontrollen

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	10,53 (10/95)	8,46 (22/260)	8,71 (277/3180)	0,548	1,27 (0,58-2,80)	0,537	1,23 (0,63-2,40)	0,891	0,97 (0,62-1,53)
≤ 60 Jahre	11,36 (5/44)	6,56 (6/91)	8,61 (258/2998)	0,337*	1,82 (0,52-6,31)	0,426*	1,36 (0,53-3,49)	0,499	0,75 (0,32-1,73)
≤ 55 Jahre	12,00 (3/25)	4,65 (2/43)	8,57 (240/2801)	0,349*	2,80 (0,43-18,01)	0,470*	1,46 (0,43-4,90)	0,579	0,52 (0,13-2,17)
≤ 50 Jahre	12,50 (2/16)	0,00 (0/12)	8,49 (222/2615)			0,641*	1,54 (0,35-6,82)		

Tab. 3.12.7: Prävalenzen des TT-Genotyps bei männlichen Hypertonikern mit frischem Myokardinfarkt, KHK und bei Kontrollen

	Prävalenzen des TT-Genotyps (%)			Myokardinfarkt vs. KHK		Myokardinfarkt vs. Kontrollen		KHK vs. Kontrollen	
	Myokardinfarkt	KHK	Kontrollen	p	OR	p	OR	p	OR
	4,00 (2/50)	10,08 (13/129)	7,52 (86/1143)	0,240*	0,37 (0,08-1,71)	0,577*	0,51 (0,12-2,14)	0,305	1,38 (0,75-2,55)
≤ 60 Jahre	0,00 (0/16)	20,00 (4/20)	7,13 (74/1038)					0,054*	3,26 (1,06-9,99)
≤ 55 Jahre	0,00 (0/9)	12,50 (1/8)	7,42 (70/943)					0,464*	1,78 (0,22-14,69)
≤ 50 Jahre	0,00 (0/0)	0,00 (0/4)	7,08 (62/876)						

Tab. 3.12.8: Prävalenzen des TT-Genotyps bei weiblichen Hypertonikern mit frischem Myokardinfarkt, KHK und bei Kontrollen

*Fisher's exact Test (2-Tailed)

3.13 Prüfung auf Interaktion von Hypertonie und TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus als Risikofaktoren für das vorzeitige Auftreten eines Myokardinfarkts

In den vorhergehenden Kapiteln konnte gezeigt werden, daß der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus ausschließlich in der Gruppe der Hypertoniker mit einem vorzeitigen Auftreten eines Myokardinfarkts assoziiert ist.

Im folgenden wurde eine multivariate Analyse für das vorzeitige Auftreten eines Myokardinfarkts unter Berücksichtigung des TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie als Risikofaktoren durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, daß der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus keinen direkten Einfluß auf den Zeitpunkt des Myokardinfarkts hat und die Hypertonie alleine sogar zu einem späteren Auftreten des Myokardinfarkts führte. Es bestand jedoch eine signifikante Interaktion zwischen dem TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie, die bei Vorhandensein beider Risikofaktoren in Kombination durch die starke Interaktion zu einem signifikant vorzeitige Infarkt ereignis führten (Tabelle 3.3.1 und 3.13.1).

Risikofaktoren	p	RR (95% CI)
TT-Genotyp	0,386	0,82 (0,55 - 1,26)
Hypertonie	0,002	0,75 (0,62 - 0,90)
Interaktion TT-Genotyp und Hypertonie	0,042	1,79 (1,02 - 3,14)

Tab. 3.13.1: Multivariate Analyse von Risikofaktoren für das vorzeitige Auftreten eines Myokardinfarkts

3.14 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Hyperlipoproteinämie

Cholesterolverte wurden bei 2431 Individuen bestimmt, von denen 941 Individuen entweder einen Cholesterolverte über 250 mg/dl, einen LDL-Cholesterolverte über 150 mg/dl hatten oder Lipidsenker erhielten. Bei Individuen mit Hyperlipoproteinämie fiel auf, daß die Prävalenz des TT-Genotyps tendenziell höher war, als bei Individuen mit normalen Lipidparametern. Das relative Risiko, eine Hyperlipoproteinämie zu entwickeln, war für Träger des TT-Genotyps tendenziell erhöht (Tabelle 3.14.3).

Genotyp	TT	TC + CC	p	OR
HLP	10,52 (n=98)	89,48 (n=843)	0,060	1,30 (0,99-1,73)
Kontrollpersonen	8,26 (n=123)	91,74 (n=1367)		

Tab. 3.14.3: Prävalenzen (%) der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus bei Individuen mit Hyperlipoproteinämie (HLP) und Individuen mit normalen Lipidparametern

3.15 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Body-Mass-Index

Es war kein Unterschied zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen hinsichtlich des Body-Mass-Index (BMI) festzustellen. Jedoch hatten hypertone Träger des TT-Genotyps einen signifikant höheren BMI als hypertone Träger der anderen Genotypen. Normotone Träger des TT-Genotyps unterschieden sich nicht hinsichtlich des BMI von normotonen Trägern der anderen Genotypen. Es bestand kein Unterschied zwischen den Genotypen hinsichtlich des BMI bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) ohne Hypertonie (HT) Patienten mit Myokardinfarkt (MI) ohne Hypertonie (HT). (Tabelle 3.15.1; Abbildung 3.15.1)

	BMI (kg/m ²)		
	TT	TC + CC	p
alle	25,8 ± 4,2 (n=525)	25,6 ± 4,0 (n=5111)	0,287
Hypertoniker	29,3 ± 4,5 (n=89)	27,8 ± 3,9 (n=875)	0,009
Normotoniker	25,1 ± 3,7 (n=436)	25,1 ± 3,9 (n=4236)	0,839
Pat. mit KHK ohne HT	26,6 ± 4,3 (n=49)	26,3 ± 3,7 (n=438)	0,794
Pat mit MI ohne HT	26,2 ± 3,0 (n=32)	26,4 ± 3,9 (n=258)	0,755

Tab. 3.15.1: BMI (kg/m²) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus. KHK = koronare Herzerkrankung, MI = Myokardinfarkt, HT = Hypertonie

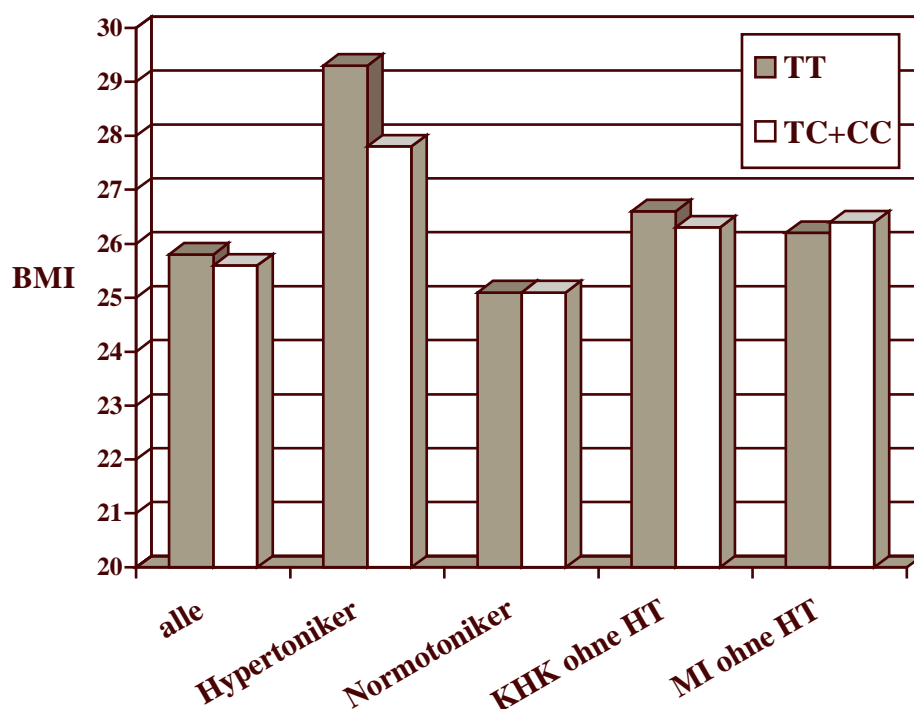


Abbildung 3.15.1: BMI (kg/m²) in Abhängigkeit vom GNB3 C825T-Polymorphismus. KHK = koronare Herzerkrankung, MI = Myokardinfarkt, HT = Hypertonie

Bei Hypertonikern fanden sich signifikant höhere Prävalenzen des TT-Genotyps in der Gruppe der Hypertoniker mit einem BMI ≥ 27 kg/m² als in der Gruppe der Hypertoniker mit einem BMI < 27 kg/m². Hypertoniker hatten ein 1,56fach erhöhtes Risiko, einen BMI ≥ 27 kg/m² zu entwickeln, wenn sie Träger des TT-Genotyps waren. Weder im Gesamtkollektiv, noch bei Normotonikern, noch bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Hypertonie, noch bei Patienten mit Myokardinfarkt ohne Hypertonie ließen sich Unterschiede in den Prävalenzen der Genotypen zwischen Individuen mit einem BMI < 27 kg/m² und einem BMI ≥ 27 kg/m² feststellen (Tabelle 3.15.2).

Body-Mass-Index	< 27 kg/m ²	≥ 27 kg/m ²	p	OR (95 % CI)
alle	9,08 (366/4032)	10,12 (173/1709)	0,214	1,13 (0,93-1,37)
Normotoniker	9,19 (329/3579)	9,79 (114/1164)	0,540	1,07 (0,86-1,34)
Hypertoniker	7,21 (30/416)	10,83 (59/545)	0,054	1,56 (0,99-2,47)
Pat. mit KHK ohne HT	9,48 (29/306)	11,17 (21/188)	0,545	1,20 (0,66-2,17)
Pat. mit MI ohne HT	9,83 (17/173)	12,61 (15/119)	0,455	1,32 (0,63-2,77)

Tab. 3.15.2: Prävalenzen (%) des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus. KHK = koronare Herzerkrankung, MI = Myokardinfarkt, HT = Hypertonie

4. Diskussion

4.1 Der *GNB3 C825T*-Polymorphismus und Hypertonie

In der Gruppe der Hypertoniker fand man einen signifikanten Einfluß des *GNB3 C825T*-Polymorphismus auf den Zeitpunkt des Auftretens einer Hypertonie. Der TT-Genotyp war im Vergleich zu den anderen Genotypen (TC + CC) mit einem signifikant höheren Risiko assoziiert, früher eine Hypertonie zu entwickeln (Kapitel 3.3).

Bei Hypertonikern war der TT-Genotyp des *GNB3 C825T*-Polymorphismus im Vergleich zu Trägern der anderen Genotypen (TC + CC) des weiteren mit einem signifikant höheren Risiko verbunden, eine Adipositas zu entwickeln (Kapitel 3.15). Das frühere Auftreten einer Hypertonie bei Trägern des TT-Genotyps des *GNB3 C825T*-Polymorphismus im Vergleich zu Trägern der anderen Genotypen (TC + CC) war jedoch nicht alleine auf das höhere Risiko für die Entwicklung einer Adipositas zurückzuführen, da gerade bei normgewichtigen Hypertonikern der Unterschied zwischen Trägern des TT-Genotyps und Trägern der anderen Genotypen (TC + CC) hinsichtlich des Alters bei Diagnose der Hypertonie am größten war (Kapitel 3.3).

In einem multivariaten Modell konnte unter Berücksichtigung der signifikanten Interaktion zwischen dem *GNB3 C825T*-Polymorphismus und BMI gezeigt werden, daß ein unabhängiger Einfluß des *GNB3 C825T*-Polymorphismus, des BMI sowie des Nikotinkonsums auf das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose der Hypertonie bestand. Das größte relative Risiko für das vorzeitige Auftreten von Hypertonie von 2,60 bestand für Träger des TT-Genotyps des *GNB3 C825T*-Polymorphismus. Das relative Risiko für das vorzeitige Auftreten von Hypertonie lag für Hypertoniker mit einem BMI ≥ 25 kg/m² bei 1,29 und für Raucher bei 1,28 (Kapitel 3.5).

Im Vergleich zwischen Hypertonikern und Normotonikern zeigte sich jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Prävalenzen der Genotypen des *GNB3 C825T*-Polymorphismus. Es bestand also kein Einfluß des *GNB3 C825T*-Polymorphismus auf das Erkrankungsrisiko für Hypertonie (Kapitel 3.3).

Im Tierexperiment wurde gezeigt, daß Signaltransduktionsmechanismen via inhibitorischer G-Proteine in der Entstehung der Hypertonie eine Rolle spielen.³⁰ Einige vasokonstriktotisch wirkende Mediatoren, wie Norepinephrin, Angiotensin II und Thrombin, vermitteln ihre Wirkung durch inhibitorische G-Proteine.^{31, 32, 33} Da der TT-Genotyp des *GNB3 C825T*-Polymorphismus mit einer gesteigerten Aktivität von inhibitorischen G-Proteinen assoziiert ist, ist dies ein möglicher Mechanismus, wie der TT-Genotyp des *GNB3 C825T*-Polymorphismus zu einer Hypertonie führen könnte. Des weiteren wirken Wachstumsfaktoren der glatten Gefäßmuskulatur, wie platelet derived growth factor, über

inhibitorische G-Proteine.¹¹ Eine gesteigerte Aktivität des inhibitorischen G-Proteins könnte zu einer Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur und somit zu einer Hypertonie führen.

4.2 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und koronare Herzerkrankung

Zwischen Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Individuen, bei denen eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen wurde, sah man keinen Unterschied hinsichtlich der Prävalenzen des GNB3 C825T-Polymorphismus. Es bestand also keine Assoziation zwischen einem der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus und dem Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung (Kapitel 3.8).

Der TT-Genotyp war zwar mit einem früheren Auftreten einer Hypertonie assoziiert, jedoch hatte dies keine Auswirkung auf das Erkrankungsrisiko für eine koronare Herzerkrankung, da es auch bei Hypertonikern keinen Einfluß des GNB3 C825T-Polymorphismus auf das Erkrankungsrisiko für eine koronare Herzerkrankung gab.

Da der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hyperlipoproteinämie assoziiert ist (Kapitel 3.14), könnte man einen sekundären Einfluß des GNB3 C825T-Polymorphismus auf das Erkrankungsrisiko für eine koronare Herzerkrankung erwarten. Wie oben gezeigt, war jedoch keine Assoziation zwischen einem der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus und dem Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung nachzuweisen.

Möglicherweise bedingt das frühere Auftreten einer Hypertonie und / oder das höhere Risiko für die Entwicklung einer Hyperlipoproteinämie bei Trägern des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus jedoch einen früheren Beginn der Entwicklung von Arteriosklerose. Den Erkrankungsbeginn der Arteriosklerose zu bestimmen, ist mit herkömmlichen Methoden allerdings nicht möglich. In dieser Studie war nur eine Untersuchung des Erkrankungsrisikos für eine koronare Herzerkrankung bezüglich des GNB3 C825T-Polymorphismus mittels Case-Control-Design durchzuführen. Es besteht also weder die Möglichkeit, eine Aussage über einen primären Einfluß, noch über einen sekundären Einfluß des GNB3 C825T-Polymorphismus auf den Zeitpunkt des Beginns einer Arteriosklerose zu machen.

4.3 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Myokardinfarkt

Im Vergleich zwischen Patienten mit Myokardinfarkt und Kontrollpersonen zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Prävalenzen der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus. Es bestand also keine Assoziation zwischen einem der Genotypen des GNB3 C825T-Polymorphismus und dem Erkrankungsrisiko für einen Myokardinfarkt. Des Weiteren bestand in der Gruppe der Patienten mit Myokardinfarkt kein Einfluß des GNB3 C825T-Polymorphismus auf das Alter bei Auftreten des Myokardinfarkts (Kapitel 3.10).

Bei hypertonen Patienten mit Myokardinfarkt jedoch war der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus im Vergleich zu Trägern der anderen Genotypen (TC + CC) mit einem signifikant höheren Risiko für das frühere Auftreten eines Myokardinfarkts assoziiert (Kapitel 3.12). Da sich dieser Effekt nur bei Hypertonikern mit Myokardinfarkt zeigte, ist das frühere Auftreten des Myokardinfarkts bei Trägern des TT-Genotyps als ein sekundärer Effekt auf Grund des früheren Auftretens der Hypertonie bei Trägern des TT-Genotyps und nicht als ein primärer Effekt des TT-Genotyps auf den Zeitpunkt der Entstehung eines Myokardinfarkts zu interpretieren.

Auch in einer multivariaten Analyse unter Einschluß des GNB3 C825T-Polymorphismus konnte gezeigt werden, daß der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus keinen direkten Einfluß auf den Zeitpunkt des Myokardinfarkts hat. Es bestand jedoch eine signifikante Interaktion zwischen dem TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie, die bei Vorhandensein beider Risikofaktoren in Kombination zu einem signifikant früheren Infarkt ereignis führte (Kapitel 3.13).

Hypertonie ist ein anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung einer Arteriosklerose. Möglicherweise wird der Beginn der arteriosklerotischen Veränderungen auf Grund der früher auftretenden Hypertonie bei Trägern des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus ebenfalls nach vorne verlagert. Dies wiederum könnte das frühere Auftreten eines Myokardinfarkts zu Folge haben.

Mediatoren, die an den α_2 -Adrenorezeptor binden, vermitteln ihre Wirkung über inhibitorische G-Proteine.³⁴ Thrombozyten werden bei Bindung eines Liganden an diesen Rezeptor aktiviert. Im Gegensatz zu anderen Zellen, spielt bei Thrombozyten die α -Untereinheit des inhibitorischen G-Proteins eine entscheidende Rolle bei der Signaltransduktion. In wie weit eine Beteiligung der $\beta\gamma$ -Untereinheit des inhibitorischen G-Proteins bei der Signaltransduktion eine Rolle spielt, konnte noch nicht geklärt werden. Ihr wird jedoch nur eine untergeordnete Bedeutung zugeschrieben.³⁵ Somit hat der GNB3 C825T-Polymorphismus der β -Untereinheit des inhibitorischen G-Proteins möglicherweise keinen oder nur einen geringen Einfluß auf die Signaltransduktion von Agonisten

des $\alpha 2$ -Adrenorezeptor. Hinzu kommt, daß Adrenalin nur einen sehr geringen Einfluß auf die Aktivierung von Thrombozyten hat.³⁶ Des weiteren wurde nachgewiesen, daß Thrombozyten durch Thrombin via inhibitorischer G-Proteine aktiviert werden.³⁷

Um zu differenzieren, ob ein Einfluß des GNB3 C825T-Polymorphismus auf die Entstehung eines Myokardinfarkts auf einer erhöhten Thrombozytenfunktion oder einer höhergradigen Ausprägung einer Arteriosklerose beruhen könnte, wurde ein Vergleich der Prävalenzen des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus zwischen Patienten mit koronarer Herzerkrankung mit und ohne Myokardinfarkt durchgeführt. Es konnte jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Prävalenzen des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus zwischen Patienten mit koronarer Herzerkrankung mit und ohne Myokardinfarkt festgestellt werden (Kapitel 3.10). Der GNB3 C825T-Polymorphismus kann also nicht für eine gesteigerte Thrombozytenfunktion im arteriellen System verantwortlich gemacht werden. Hierfür spricht auch, daß der GNB3 C825T-Polymorphismus nicht mit einem vorzeitigen Auftreten eines Myokardinfarkts assoziiert war.

4.4 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Hyperlipoproteinämie

Der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus war im Vergleich zu den anderen Genotypen (TC + CC) mit einem tendenziell erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hyperlipoproteinämie assoziiert (Kapitel 3.14).

Transforming growth factor β (TGF- β) ist ein Mediator, der eine gesteigerte Bindung, Aufnahme und Abbau von LDL in glatten Muskelzellen verursacht. In die Signaltransduktion sind inhibitorische G-Proteine involviert.³⁸ Eine gesteigerte Aktivität des inhibitorischen G-Proteins, wie beim GNB3 C825T-Polymorphismus, könnte somit für einen gesteigerten Lipidstoffwechsel verantwortlich sein. Ob durch einen gesteigerten Lipidstoffwechsel eine reaktive Hyperlipoproteinämie verursacht werden kann, muß in weiteren Studien überprüft werden.

Hyperlipoproteinämie ist sowohl ein Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung als auch für das Auftreten eines Myokardinfarkts. Der Effekt des GNB3 C825T-Polymorphismus auf die Entwicklung einer Hyperlipoproteinämie war jedoch nicht so stark, daß man einen sekundären Einfluß auf die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung oder das Auftreten eines Myokardinfarkts feststellen konnte (Kapitel 3.8 und 3.10).

4.5 Der GNB3 C825T-Polymorphismus und Adipositas

Es konnte kein genereller Einfluß des GNB3 C825T-Polymorphismus auf den Body-Mass-Index nachgewiesen werden. Ausschließlich bei Hypertonikern war der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus im Vergleich zu Trägern der anderen Genotypen (TC + CC) mit einem signifikant höheren Risiko verbunden, eine Adipositas zu entwickeln. Sowohl in der Gruppe der Patienten mit Myokardinfarkt, in der Gruppe der Patienten mit koronarer Herzerkrankung, als auch bei Kontrollpersonen bestand kein Zusammenhang des GNB3 C825T-Polymorphismus mit dem Body-Mass-Index sowie mit der Entwicklung einer Adipositas (Kapitel 3.15). Daraus kann geschlossen werden, daß der Effekt des GNB3 C825T-Polymorphismus auf die Entwicklung einer Adipositas immer nur dann vorhanden ist, wenn auch gleichzeitig eine Hypertonie vorliegt. Oben wurde jedoch schon gezeigt, daß der Effekt des GNB3 C825T-Polymorphismus auf das Alter bei Entwicklung einer Hypertonie nicht abhängig ist von der Entwicklung einer Adipositas (Kapitel 3.3 und 3.5). Der Effekt des GNB3 C825T-Polymorphismus auf die Entwicklung einer Hypertonie tritt also nur in Kombination mit der Entwicklung einer Hypertonie auf, ist aber nicht ursächlich für die Entwicklung der Hypertonie verantwortlich.

4.6 *Schlußfolgerung*

Genetische Polymorphismen können sowohl kausal, im Sinne eines erhöhten Erkrankungsrisiko für eine bestimmte Erkrankung, als auch modulierend, im Sinne eines Einflusses auf den Zeitpunkt des Auftretens einer Erkrankung, in Erscheinung treten.

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie fanden wir einen signifikanten Einfluß des GNB3 C825T-Polymorphismus auf den *Zeitpunkt* des Auftretens einer Hypertonie. Der TT-Genotyp war im Vergleich zu den anderen Genotypen (TC + CC) mit einem signifikant höheren Risiko assoziiert, früher eine Hypertonie zu entwickeln. Darüber hinaus war in der Gruppe der Hypertoniker der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus mit einem erhöhten Risiko für Adipositas assoziiert. Um eine möglicherweise vorhandene Interaktion der Risikofaktoren TT-Genotyp und Adipositas in Bezug auf ein vorzeitiges Auftreten einer Hypertonie zu prüfen, erfolgte eine multivariate Analyse. Durch diese multivariate Analyse unter Einschluß der Faktoren BMI und Nikotinkonsum konnte der unabhängige Einfluß des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus auf das vorzeitige Auftreten einer Hypertonie nachgewiesen werden. Im multivariaten Modell bestand bei Trägern des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus sogar ein deutlich höheres relatives Risiko (RR 2,60) für das vorzeitige Auftreten eine Hypertonie als bei Hypertonikern mit einem BMI ≥ 25 kg/m² (RR 1,29) oder bei Rauchern (RR 1,28).

Ausschließlich bei Hypertonikern war der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus mit einem signifikant früheren Auftreten eines Myokardinfarkts assoziiert. In einer multivariaten Analyse unter Einschluß des GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie konnte gezeigt werden, daß der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus keinen direkten Einfluß auf den Zeitpunkt des Myokardinfarkts hat. Es bestand allerdings eine signifikante Interaktion zwischen dem TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie. Das vorzeitige Auftreten des Myokardinfarkts bei hypertonen Trägern des TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus ist damit am ehesten auf ein vorzeitiges Auftreten der Hypertonie zurückzuführen.

In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein genereller Zusammenhang zwischen dem GNB3 C825T-Polymorphismus und dem *Erkrankungsrisiko* für Hypertonie, Adipositas, koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt nachgewiesen werden. Das Risiko für die Entwicklung einer Hyperlipoproteinämie war für Träger des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus tendenziell erhöht.

In weiteren Studien bleibt zu klären, ob und in welcher Weise der GNB3 C825T-Polymorphismus bei prädisponierten Individuen Hypertonie-auslösende Faktoren verstärkend moduliert oder

antihypertensive Faktoren abschwächend moduliert und in welcher Weise diese Faktoren gleichsam bei Hypertonikern in die Entstehung einer Adipositas eingreifen.

5. Zusammenfassung

G-Proteine sind ein wichtiger intrazellulärer Bestandteil von Signaltransduktionsmechanismen vieler Mediatoren. Ein kürzlich entdeckter Polymorphismus (C825T) des Gens der β_3 -Untereinheit (GNB3) des inhibitorischen G-Proteins wurde für eine gesteigerte Aktivität von inhibitorischen G-Proteinen verantwortlich gemacht. Das T-Allel ist mit einem alternativen Splicen verbunden, wodurch ein Verlust von 41 Aminosäuren der G β_3 -Untereinheit resultiert.

Für den GNB3 C825T-Polymorphismus lagen widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf eine Assoziation mit Hyperlipoproteinämie, Adipositas, Hypertonie, koronarer Herzerkrankung und Myokardinfarkt vor. Das Ziel dieser Untersuchung war, einen möglichen Einfluß des GNB3 C825T-Polymorphismus auf das *Erkrankungsrisiko* bzw. den *Zeitpunkt des Auftretens* einer Hypertonie, einer koronaren Herzerkrankung und eines Myokardinfarkts zu eruieren. Der weiteren sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem GNB3 C825T-Polymorphismus und Hyperlipoproteinämie sowie Adipositas untersucht werden.

Die Studienpopulation setzte sich aus 4285 gesunden Kontrollpersonen (Blutspendezentrale Universität Düsseldorf) und 1156 Patienten zusammen. Die Patienten waren Teilnehmer der LURIC-Studie (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). Unter den Patienten fanden sich 699 Patienten mit Myokardinfarkt, 1143 Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung und 998 Hypertoniker. Es erfolgte eine Anamneseerhebung, eine körperliche Untersuchung, eine Genotypisierung hinsichtlich des GNB3 C825T-Polymorphismus sowie die Bestimmung von Standardlaborwerten. Die statistische Auswertung wurde mit SAS[®] System 6.12, Statistical Analysis System Deutschland GmbH durchgeführt.

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie fanden wir einen signifikanten Einfluß des GNB3 C825T-Polymorphismus auf den *Zeitpunkt* des Auftretens einer Hypertonie. Der TT-Genotyp war im Vergleich zu den anderen Genotypen (TC + CC) mit einem signifikant höheren Risiko assoziiert, früher eine Hypertonie zu entwickeln. Darüber hinaus war in der Gruppe der Hypertoniker der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus mit einem erhöhten Risiko für Adipositas assoziiert. In einer multivariaten Analyse unter Einschluß der Faktoren BMI und Nikotinkonsum konnte der unabhängige Einfluß des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus auf das vorzeitige Auftreten einer Hypertonie nachgewiesen werden. Hier zeigte sich der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus sogar als stärkster Risikofaktor für das vorzeitige Auftreten einer Hypertonie.

Ausschließlich bei Hypertonikern war der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus mit einem signifikant früheren Auftreten eines Myokardinfarkts assoziiert. In einer multivariaten Analyse unter Einschluß des GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie konnte gezeigt werden, daß der TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus keinen direkten Einfluß auf den Zeitpunkt des Myokardinfarkts hat. Es bestand allerdings eine signifikante Interaktion zwischen dem TT-Genotyp des GNB3 C825T-Polymorphismus und Hypertonie. Das vorzeitige Auftreten des Myokardinfarkts bei hypertonen Trägern des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus ist damit am ehesten auf ein vorzeitiges Auftreten der Hypertonie zurückzuführen.

In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein genereller Zusammenhang zwischen dem GNB3 C825T-Polymorphismus und dem *Erkrankungsrisiko* für Hypertonie, Adipositas, koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt nachgewiesen werden. Das Risiko für die Entwicklung einer Hyperlipoproteinämie war für Träger des TT-Genotyps des GNB3 C825T-Polymorphismus tendenziell erhöht.

6. Literaturverzeichnis

1. Löffler G., Petrides P. E., Biochemie und Pathobiochemie, Thieme Verlag, Deutschland, 1997, Seite 771-776
2. Alexander K., Daniel W. G., Diener H.-C., Freund M., Köhler H., Matern S., Maurere H. H., Michel B. A., Nowak D., Risler T., Schaffner A., Scherbaum W. A., Sybrecht G. W., Wolfram G., Zeitz M. Thiemes Innere Medizin, Thieme Verlag, Deutschland, 1999, Seite 1447-1456
3. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland 1998, Tab. 5.5.1
4. Alexander K., Daniel W. G., Diener H.-C., Freund M., Köhler H., Matern S., Maurere H. H., Michel B. A., Nowak D., Risler T., Schaffner A., Scherbaum W. A., Sybrecht G. W., Wolfram G., Zeitz M. Thiemes Innere Medizin, Thieme Verlag, Deutschland, 1999, Seite 1108-1122
5. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland 1998, Seite 162
6. Roskopf D., Düsing R., Siffert W. Membrane sodium-proton exchange and primary hypertension. *Hypertension*. 1993; 21: 607-617
7. Canessa M., Morgan K., Goldszer R., Moore T.J., Spalvins A. Kinetic abnormalities of the red blood cell sodium-proton exchange in hypertensive patients. *Hypertension*. 1991; 17: 340-348
8. Roskopf D., Frömter E., Siffert W. Hypertensive sodium-proton exchanger phenotype persists in immortalized lymphoblasts from essential hypertensive patients. A cell culture model for essential hypertension. *Journal of Clinical Investigation*. 1993; 92: 2553-2559
9. Roskopf D., Schröder K.-J., Siffert W., 1995. Role of Na⁺/H⁺ exchanger in the proliferation of immortalized lymphoblasts from patients with essential hypertension and normotensive subjects. *Cardiovascular Research*, 29: 254-259

10. Siffert W., Roszkopf D., Moritz A., Wieland T., Kaldenberg-Stasch S., Kettler N., Hartung K., Beckman S., Jakobs K.-H. Enhanced G protein activation in immortalized lymphoblasts from patients with essential hypertension. *Journal of Clinical Investigation*. 1995; 96: 759-766
11. Pietruck F., Moritz A., Montemurro M., Sell A., Busch S., Roszkopf D., Virchow S., Esche H., Brockmeyer N., Jakobs K.-H., Siffert W. Selectively enhanced cellular signaling by G_i proteins in essential hypertension. G_{αi2}, G_{αi3}, G_{β1}, and G_{β2} are not mutated. *Circulation Research*. 1996; 79: 974-983
12. Siffert W., Roszkopf D., Siffert G., Busch S., Moritz A., Erbel R., Sharma a. M., Ritz E., Wichmann H.-E., Jakobs K.-H., Horthemke B. Association of a human G-protein β3 subunit variant with hypertension. *Nature genetics*. 1997; 18: 45-48
13. Benjafield A. V., Jeyasingam C. L., Nyholt D. R., Griffiths L. R., Morris B. J. G-protein β3 subunit gene (GNB3) variant in causation of essential hypertension. *Hypertension*. 1998; 32: 1094-1097
14. Beige J., Hohenbleicher H., Distler A., Sharma A. M. G-protein β3 subunit variant and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Hypertension*. 1999; 33: 1049-1051
15. Schunkert H., Hense H.-W., Döring A., Riegger G. A. J., Siffert W. Association between a polymorphism in the G protein β3 subunit gene and lower renin and elevated diastolic blood pressure levels. *Hypertension*. 1998; 32: 510-513
16. Poch E., González D., Gómez-Angelats E., Enjuto M., Paré J. C., Rivera F., del la Sierra A. G-protein β3 subunit gene variant and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension*. 2000; 35: 214-218
17. Jacobi J., Hilgers K. F., Schlaich M. P., Siffert W. 825T allele of the G-protein β3 subunit gene (GNB3) is associated with impaired diastolic filling in essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 1999; 17: 1457-1462

18. Dong Y., Zhu H., Sagnella G. A., Carter N. D., Cook D. G., Capuccio F. P. Association between the C825T polymorphism of the β 3-subunit gene and hypertension in Blacks. *Hypertension*. 1999; 34: 1193-1196
19. Brand E., Herrmann S.-M., Nicaud V., Ruidavets J.-B., Evans A., Arveiler D., Luc G., Plouin P.-F., Tiret L., Cambien F. The 825C/T polymorphism of the G-protein β 3 subunit is not related to hypertension. *Hypertension*. 1999; 33: 1175-1178
20. Hegele R. A., Harris S. B., Hanley J. G., Cao H., Zinman B. G-protein β 3 subunit gene variant and blood pressure variation in Canadian Oji-Cree. *Hypertension*. 1998; 32: 688-692
21. Kato N., Sugiyama T., Morita H., Kurihara H., Yamori Y., Yazaki Y. G protein β 3 subunit and essential hypertension in Japanese. *Hypertension*. 1998; 32: 935-938.
22. Kario K., Fujiwara M., Sone Y., Saiki K., Hoshide S., Shimada K., Schwartz J. E., Matsuo M. G protein β 3 subunit gene variant, twenty-four-hour blood pressure, and hypertensive cerebrovascular disease in a Japanese population. *American Journal of Hypertension*. 1999; 12: 1159-1160
23. Siffert W., Naber C., Walla M., Ritz E. G-protein β 3 subunit 825T and its potential association with obesity in hypertensive individuals. *Journal of Hypertension*. 1999; 17: 1095-1098
24. Siffert W., Forster P., Jöckel K.-H., Mvere D. A., Brinkmann B., Naber C., Croockes R., Heyns A., Epplen J., Fridey J., Freedman B. I., Müller N., Stolke D., Sharma A. m., Moutaery K., Grosse-Wilde H., Buerbaum B., Ehrlich T., Ahmad H. R., Horsthemke B., Du Toit E. D., Tilikainen A., Ge J., Wang Y., Yang D., Hüsing J., Roszkopf D. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999; 10: 1921-1930
25. Gutersohn A., Naber C., Müller N., Erbel R., Siffert W. G protein β 3 subunit 825 TT genotype and post-pregnancy weight retention. *Lancet*. 2000; 355:1240-1241

26. Hocher B., Slowinski T., Stolze T., Pleschka A., Neumayer H.-H., Halle H. Association of maternal G protein $\beta 3$ subunit 825T allele with low birthweight. *Lancet*. 2000; 355: 1241-1242
27. Selvester RH, Wagner GS, Hindman NB. The Selvester QRS scoring system for estimating infarct size: the development and application of the system. *Arch Intern Med*. 1985;145:1877-1881.
28. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-1513.
29. P. S. Walsh, D. A. Metzger, R. Higuchi. Chelex[®] 100 as Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material., *BioTechniques*, 1991, Vol. 10, No. 4: 506-513
30. Kost C. K., Herzer W. A., Li P. J., Jackson E. K. Pertussis toxin-sensitive G-proteins and regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1999; 26: 449-455
31. Insel P. A. Adrenergic receptors: evolving concepts and clinical implications. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334: 580-586.
32. Gaul G., Gierschik P., Marme D. Pertussis toxin inhibits angiotensin II-mediated phosphatidylinositol breakdown and ADP-ribosylates a 40 Kd protein in cultured smooth muscle cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 1988; 150: 841-847.
33. Lamorte V. J., Harootunian A. T., Spiegel A. M., Tsien R. Y., Firamisco J. R. Mediation of growth factor induced DNA synthesis and calcium mobilization by Gq and Gi2. *Journal of Cell Biology*. 1993; 121: 91-99

34. Dorn G. W., Oswald K. J., McClusky T. S., Kuhel D. G., Liggett S. B. α 2A-adrenergic receptor stimulated calcium release is transduced by Gi-associated G $\beta\gamma$ -mediated activation of phospholipase C. *Biochemistry*. 1997; 36: 6415-6423
35. Keularts I. M. L. W., Van Gorp R. M. A., Feijge M. A. H., Vuist W. M. J., Heemskerk J. W. M. α 2A-adrenergic receptor Stimulation potentiates calcium release in platelets by modulating cAMP levels. *The Journal of Biological Chemistry*. 2000; 3: 1763-1772
36. Steen V. M., Holmsen H., Aarbakke G. The platelet-stimulating effect of adrenaline through alpha 2-adrenergic receptors requires simultaneous activation by a true stimulatory platelet agonist. Evidence that adrenaline per se does not induce human platelet activation in vitro. *Thrombosis and Hemostasis*. 1993; 70(3): 506-513
37. Crouch M. F., Lapetina E.G. A role for Gi in control of thrombin receptor-phospholipase C coupling in human platelets. *Journal of Biological Chemistry*. 1988; 263(7): 3363-3371
38. Nicholson A.C., Hajjar D. P. Transforming growth factor-beta up-regulates low density lipoprotein receptor-mediated cholesterol metabolism in vascular smooth muscle cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1992; 267(36): 25982-25987

7. Lebenslauf

Name:	Wolfgang Nitz	
Geburtsdatum:	1. Oktober 1975	
Geburtsort:	Düsseldorf	
Eltern:	Otto Nitz, Drehermeister Barbara Nitz, Kinderpflegerin	
Staatsangehörigkeit:	deutsch	
Religionszugehörigkeit:	römisch-katholisch	
Familienstand:	ledig	
Schulbesuch:	1982 - 1986	Städt. Gemeinschaftsgrundschule Arnstadter Weg 6 - 16 Düsseldorf
	1986 - 1995	Städt. Marie-Curie-Gymnasium Gräulinger Str. 15 40625 Düsseldorf
Schulabschluß:	1995	Abitur
Zivildienst:	1995 - 1996	Kliniken der Landeshauptstadt Düsseldorf Gräulinger Str. 120 40625 Düsseldorf
Studium der Humanmedizin:	1996 - 2002	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Universitätsstr. 1 40225 Düsseldorf
	1998	Ärztliche Vorprüfung
	1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	2002	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. R. E. Scharf danke ich für die freundliche Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und die Möglichkeit, die Arbeit in seinem Institut durchführen zu dürfen.

Bei Herrn Dr. med. R. B. Zotz bedanke ich mich für die ausgezeichnete Betreuung und unermüdliche Geduld während der gesamten Doktorarbeit, insbesondere für Unterstützung bei der Durchführung der Laborarbeit und der statistischen Auswertung sowie für die Beratung bei der Interpretation und Präsentation der Ergebnisse.

Frau Dr. med. A. Gerhardt und Herrn Dr. rer. nat. E. Lehnert danke ich für die Hilfe bei der Erfassung der Daten der Kontrollpersonen.

Herrn Prof. Dr. med. Winkelmann, Herzzentrum Ludwigshafen, danke ich für die Bereitstellung der Patientenproben und der zugehörigen klinischen Daten.

Herrn Arndt Cüppers, Frau Gabriele Fieselmann und Herrn Markus Brinkmann gilt mein Dank für die Hilfe bei der Einarbeitung in die molekularbiologischen Arbeitstechniken.

Ganz besonders herzlich danke ich meinen Eltern, die mir durch ihre Unterstützung das Studium der Humanmedizin und die Durchführung der Doktorarbeit ermöglicht haben.

Anhang 1

Programm für die PCR:

Anzahl der Zyklen			
1	95 Grad Celsius 10 Minuten		
7	95 Grad Celsius 30 Sekunden	65 Grad Celsius* 30 Sekunden	72 Grad Celsius 60 Sekunden
35	95 Grad Celsius 30 Sekunden	62 Grad Celsius 30 Sekunden	72 Grad Celsius 60 Sekunden
1	4 Grad Celsius endlos		

* Temperatur wird pro Durchgang um 1 Grad Celsius gesenkt

Anhang 2

Liste der verwendeten Chemikalien

DNA-Isolation:

PBS-Puffer	Serag-Wiessner, Naila/Bayern, Deutschland
5% Chelex [®] 100	Bio-Rad, Richmond, CA, USA

Polymerasekettenreaktion (PCR):

nukleasefreies destilliertes Wasser	Promega, Deutschland
Puffer	Perkin-Elmer, USA
dNTP	Perkin-Elmer, USA
Primer 1	MWG Biotech, Ebersberg, Deutschland
Primer 2	MWG Biotech, Ebersberg, Deutschland
MgCl-Lösung	Perkin-Elmer, USA
Polymerase	Ampli-Taq-Gold [®] , Perkin-Elmer, USA
Mineralöl	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufstein, Deutschland

Allelspezifische Restriktionsenzymanalyse (ASRA):

destilliertes Wasser	
Puffer 10x Y+/Tango	MBI Fermentas, Deutschland
Enzym BseDI	MBI Fermentas, Deutschland

Gelelektrophorese:

12 % Polyacrylamidgel:

destilliertes Wasser

40 % PAG AccuGel[®] 29:1 Biozym, Oldendorf, Deutschland

35 mM Tris-Sulfatpuffer:

Schwefelsäure Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden

Tris Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden

Wasser

10 % Ammoniumperoxodisulfat Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden

TEMED[®] Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden

GelBond[®] PAG film FMC BioProducts, Rockland, Maine, USA

Pufferstreifen :

Agarose	Serva, Heidelberg, Deutschland
Tris-Boratpuffer pH 9,0:	
Tris	Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden
Borsäure	Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden
Wasser	
Bromphenolblau	Merck, Heidelberg, Deutschland

Tris-Boratpuffer:

Tris	Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden
Borsäure	Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden
Wasser	

Entwickler:

wasserfreies Natriumcarbonat	Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden
Wasser	
37 % Formalin	Roth, Deutschland
1 % Salpetersäure	Merck, Heidelberg, Deutschland
0,4 % Silbernitratlösung	Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden
10 % Essigsäure	Merck, Heidelberg, Deutschland
destilliertes Wasser	
10 % Glycerol	Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden

Liste der verwendeten Geräte

Thermocycler GeneAmp PCR System 9700	Perkin-Elmer, USA
Thermoblock	OmniGene Bioproducts Inc., USA
Multiphor II-Elektrophoresekammer	Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden