

III. Ergebnisse

1. CYP 2C9*2 und 2C9*3 Polymorphismen

1.1. CYP 2C9*2 und 2C9*3 Genotypverteilung

Die Häufigkeit des CYP 2C9 *1/*1 Genotyps (Wildtyp) liegt bei Kaukasiern bei ca. 65% (Lee et al., 2002; Kirchheiner und Brockmüller, 2005). Damit übereinstimmend kam der CYP 2C9-Wildtyp in der von mir untersuchten Population mit einer Häufigkeit von 64,3% vor. Es fanden sich 23,5% CYP 2C9*2 Heterozygote und 2,1 % Homozygote (2C9*2/*2). Für CYP 2C9*3 fanden sich 11,4 % Heterozygote und 0,3% Homozygote. Die Allelhäufigkeiten befinden sich im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (CYP 2C9*2: $p=0,597$; CYP 2C9*3: $p=0,681$). In der Tabelle 3.1.1 sind die Häufigkeiten der analysierten Genotypen dargestellt. In einer Metaanalyse aus dem Jahre 2002 aus fünf verschiedenen Populationsstudien ($n=1383$) zeigt sich eine ähnliche Genotypverteilung bei Kaukasiern (Lee et al., 2002; Kirchhainer und Brockmüller, 2005).

CYP 2C9 Genotypen	Beobachtete Genotyphäufigkeiten (Deutsche) in % (n=691)	Metaanalyse von Genotyphäufigkeiten (Kaukasier) in % (n=1383)
CYP 2C9 *1/*1	64,3	65,3 (48,9 – 70,0)
CYP 2C9 *1/*2	21,9	20,4 (16,4 – 34,4)
CYP 2C9 *2/*2	2,1	0,9 (0 – 5,5)
CYP 2C9 *1/*3	9,8	11,6 (9,5 – 14,5)
CYP 2C9 *2/*3	1,6	1,4 (1,0 – 1,9)
CYP 2C9 *3/*3	0,3	0,4 (0 – 1,3)

Tabelle 3.1.1: Beobachtete Genotyphäufigkeiten im Vergleich zu einer Metaanalyse von CYP 2C9 Genotyphäufigkeiten nach Lee et al., 2002.

In den bisherigen Populationsanalysen konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Genotypverteilung von CYP 2C9*2 und 2C9*3 festgestellt werden (Lee et al., 2002; Tabrizi et al., 2002). Auch in unserem Kollektiv besteht bezüglich der Frequenz von CYP 2C9*2 und 2C9*3 Trägern kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied. Bemerkenswert ist jedoch, dass die

Homozygoten sowohl der CYP 2C9*2- als auch der 2C9*3-Variante ausschließlich männlich sind. Für Homozygote des CYP 2C9*2 Polymorphismus ist der geschlechtsspezifische Unterschied signifikant ($p=0,017$).

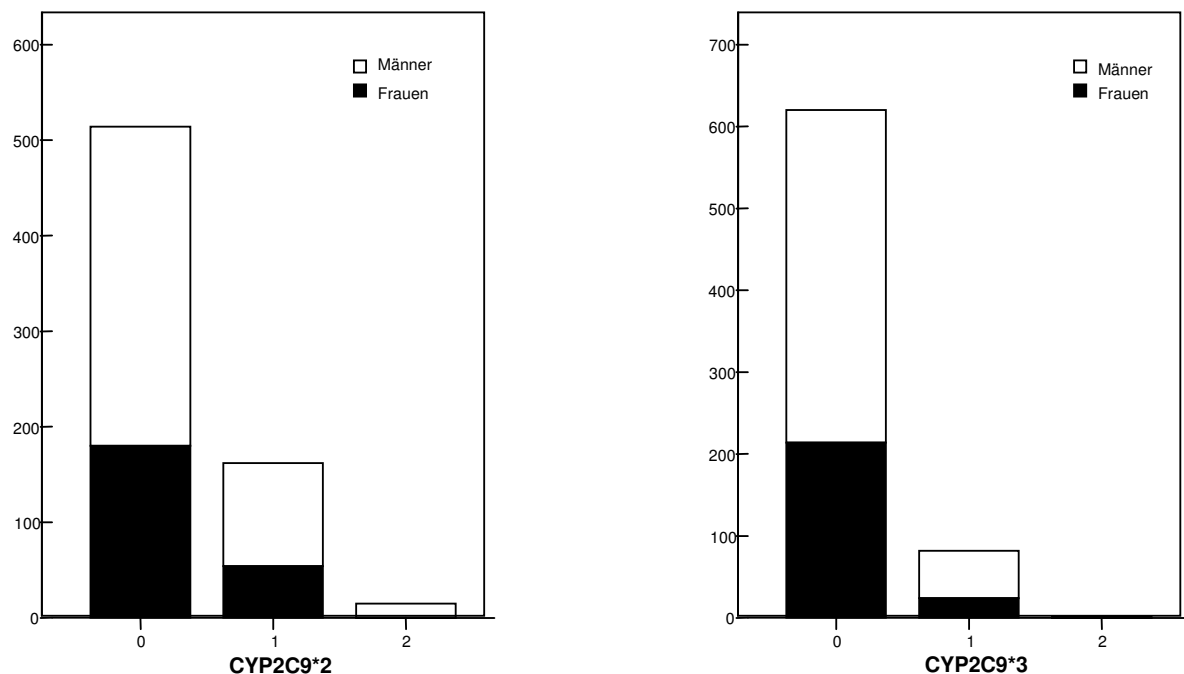


Abbildung 3.1.1: Übersicht der geschlechtsspezifischen CYP 2C9*2 und 2C9*3 Genotypverteilung (0=weiblich; 1= männlich).

1.2. Verteilung wichtiger Einflussfaktoren in den Genotypgruppen

Die Verteilung wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktoren ist in den CYP 2C9-Genotypgruppen nicht unterschiedlich (siehe Tabelle 3.1.3). Bezüglich des Alters, Geschlechtes, des Body-Mass-Indexes (BMI), des Nikotinstatus, des Lipidstatus, des Blutdrucks und der Familienanamnese einer koronaren Herzerkrankung (KHK) bestehen keine signifikanten Unterschiede. Bei den Genotypen 2C9 *2/*3, *2/*2 und *3/*3 bestehen aufgrund der geringen Fallzahl z.T. deutliche Abweichungen, die jedoch statistisch nicht signifikant sind.

Im Mittel beträgt das Alter 26, 1 Jahre, der BMI 22,8 kg KG/cm² und der Blutdruck 112/76 mmHg. In der Gruppe der jungen, gesunden Männer bestehen diesbezüglich keine bedeutenden Unterschiede in den Genotypgruppen.

Genotyp 2C9	*1/*1 (n=444)	*1/*2 (n=151)	*1/*3 (n=68)	*2/*2 (n=15)	*2/*3 (n=11)	*3/*3 (n=2)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren						
Alter	61	61	60	62	61	53
Geschlecht (m/w %)	64/36	66/34	68/32	100/0	82/18	100/0
BMI (kg KG/cm ²)	27	28	27	28	29	25,2
Aktive Raucher (%)	16	16	12	13	27	0
RR syst. (mmHg)	131	127	130	137	135	120
RR diast. (mmHg)	78	76	78	82	79	60
Art. Hypertonus (%)	60	58	66	86	55	0
Cholesterin (mg/dl)	202	192	193	200	182	213
LDL (mg/dl)	117	119	111	100	113	124
Positive Familienanamnese einer KHK (%)	45	48	44	31	33	0
Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen						
KHK (%)	57	58	53	60	27	50
DCMP (%)	13	18	13	26	18	50
PAVK (%)	21	20	18	7,1	18	0
Diabetes Mellitus (%)	18	22	19	33	45	0
Kardiovaskuläre Medikation						
ACE /AT1-Hemmer (%)	59	62	59	66	72	50
Betablocker (%)	57	60	66	86	46	0
Kalziumantagonisten (%)	23	20	21	46	18	50
Diuretikum (%)	35	42	40	60	46	50
Nitrate (%)	33	33	29	33	18	0
ASS (%)	47	43	43	0	27	0
Lipidsenker (%)	41	42	35	53	55	0
CSE-Hemmer (%)	35	41	32	46	46	0

Tabelle 3.1.2: Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und Medikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit des CYP 2C9-Genotyps.

2. CYP 2C9*2 und 2C9*3 Polymorphismen und Endothelfunktion

Wie bereits beschrieben, besteht die Endothelfunktionsmessung aus drei Messphasen, nämlich der Bestimmung des Ruheblutflusses (RBF), des Blutflusses nach einer Nitroapplikation (endothelunabhängige Vasodilatation) und der reaktiven Hyperämie nach einer Ischämiezeit (endothelabhängige Vasodilatation).

Bei den jungen, gesunden Männern lag der Ruheblutfluss bei im Mittel 2,6 ml/min/100 ml Gewebe. Die reaktiven Hyperämie führte zu einem Flussanstieg auf im Mittel 25,6 ml/min/100 ml Gewebe, d.h. zu einer Flusszunahme um den Faktor 12,4. Der Blutfluss nahm nach einer Nitroglyceringabe um den Faktor 1,4 zu.

Bei den Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen lag der Ruheblutfluss im Mittel bei 2,5 ml/min/100ml Gewebe. Nach der Verabreichung von Nitroglycerin (GTN) stieg der Blutfluss im Mittel um den Faktor 1,3. Die reaktive Hyperämie führte zu einem Anstieg des Blutflusses auf im Mittel 12,3 ml/min/100 ml Gewebe (RH-Faktor 4,95).

Im Vergleich zu den Probanden mit kardiovaskulären Erkrankungen kam es bei den gesunden Probanden bei geringfügig höherem Ruheblutfluss zu einer deutlich stärkeren endothelabhängigen Vasodilatation. Die endothelunabhängige Vasodilatation war vergleichbar ausgeprägt.

2.1. Einfluss der CYP 2C9*2 und CYP 2C9*3 Polymorphismen auf die Endothelfunktion bei gesunden Probanden

2.1.1. Analyse nach Genotyp

In der Gruppe der jungen, gesunden Probanden findet sich für die CYP 2C9*2 und 2C9*3 Variante weder ein signifikanter Unterschied bezüglich des Ruheblutflusses noch bezüglich des maximalen RH-Flusses. Auch die endothelunabhängige Vasodilatation (GTN) zeigte keine signifikante Abhängigkeit zum 2C9 Genotyp. Der Ruheblutfluss scheint bei heterozygoten Trägern von 2C9*2 und *3 (Genotyp *1/*2, *1/*3 und *2/*3) geringfügig reduziert zu sein (siehe Tabelle 3.2.1).

Probanden (n=296)	2C9*1/*1 (n=207)	2C9*1/*2 (n=51)	2C9*1/*3 (n=30)	2C9*2/*2 (n=2)	2C*2/*3 (n=5)	2C9*3/*3 (n=1)
RBF	2,6 (2,3)	2,5 (2,2)	2,5 (2,3)	2,0 (2,0)	2,4 (2,5)	2,7 (2,7)
GTN	1,4 (1,3)	1,4 (1,3)	1,3 (1,2)	1,5 (1,5)	1,3 (1,2)	1,2 (1,2)
Max. RH	25,2 (25,0)	25,9 (24,0)	26,0 (26,0)	29,0 (29,0)	26,0 (26,0)	23,0 (23,0)

Tabelle 3.2.1: Ergebnisse der Endothelfunktionsmessung als Mittelwert (fett) und Median (in Klammern) in ml/min/100 ml in Abhängigkeit des CYP 2C9 Genotyps.

2.1.2 Analyse nach Phänotyp

Die Träger der CYP 2C9 Genotypen lassen sich aus funktionellen Gesichtspunkten (Enzymaktivität) unterschiedlichen Phänotypen zuordnen. Der CYP 2C9-Wildtyp sowie der CYP 2C9*1/*2-Genotyp wurden als *extensive metabolizer (EM)*, die CYP 2C9-Genotypen *1/*3, *2/*2 und *2/*3 als *intermediate metabolizer (IM)* und die CYP 2C9*3-Homozygoten als *poor metabolizer (PM)* eingestuft.

Es findet sich kein signifikanter Unterschied der Endothelfunktion in Abhängigkeit des CYP 2C9-Phänotyps. Der Ruheblutfluss, der GTN-Faktor sowie der maximale Blutfluss bei reaktiver Hyperämie sind in den Metabolisierungsgruppen vergleichbar.

Gesamtkollektiv (n= 296)	EM (*1/*1, *1/*2) (n=258)	IM (*1/*3, *2/*2, *2/*3) (n=37)	PM (*3/*3) (n=1)
RBF	2,5 (2,3)	2,5 (2,3)	2,3 (2,3)
GTN-Faktor	1,3 (1,2)	1,3 (1,2)	1,4 (1,4)
Max. RH	11,7 (11,0)	11,9 (11,4)	11,6 (11,6)

Tabelle 3.2.2: Ergebnisse der Endothelfunktionsmessung in ml/min/100 ml in Abhängigkeit des CYP 2C9-Phänotyps (extensive metabolizer (EM), intermediate metabolizer (IM), poor metabolizer (PM)).

2.2. Einfluss der CYP 2C9*2 und CYP 2C9*3 Polymorphismen auf die Endothelfunktion bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

2.2.1 Analyse nach Genotyp

In der Tabelle 3.2.1 sind die Ergebnisse der Endothelfunktionsmessung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit zum 2C9*2 Genotyp dargestellt. Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein signifikant höherer Ruheblutfluss (+ 8,6 %; p=0,013) bei Trägern des CYP 2C9*1/*1 (Wildtyp) Genotyps als bei heterozygoten Trägern der Variante CYP 2C9*2 (CYP 2C9*1/2, *2/*3).

Träger des CYP 2C9*2 Polymorphismus (Genotyp 2C9*1/*2 und *2/*3) haben eine im Trend stärkere endothelunabhängige Vasodilatation nach Applikation von Nitroglycerin (GTN) als Träger des CYP 2C9-Wildtyps. Dies zeigt sich in einem, im Vergleich zum Wildtyp, höheren GTN-Dilatationsfaktor (GTN Faktor).

Gesamtkollektiv (n=527)	2C9*1/*1 (n=333)	2C9*1/*2 (n=117)	2C9*1/*3 (n=52)	2C9*2/*2 (n=14)	2C*2/*3 (n=9)	2C9*3/*3 (n=2)
RBF	2,6 (2,4)	2,2 (2,1)	2,4 (2,2)	2,9 (2,9)	2,4 (2,6)	2,3 (2,3)
GTN	1,3 (1,2)	1,4 (1,3)	1,3 (1,2)	1,1 (1,2)	1,1 (1,2)	1,3 (1,3)
Max. RH	11,0 (11,9)	10,9 (10,1)	11,5 (11,2)	12,5 (11,2)	12,5 (11,2)	11,5 (11,5)

Tabelle 3.2.3: Ergebnisse der Endothelfunktionsmessung (Gesamtkollektiv) als Mittelwert (fett) und Median (in Klammern) in ml/min/100 ml in Abhängigkeit des CYP 2C9 Genotyps.

Auch fand sich bei den Patienten eine im Trend stärkere endothelabhängige Vasodilatation (höherer maximaler Fluß nach Ischämie) beim CYP 2C9*1/*1 Genotyp (Wildtyp) als bei CYP 2C9*1/*2 und *2/*3. Bei Frauen fand sich eine 15,6 %ige Flusszunahme durch reaktive Hyperämie (p=0,05). Diese ist besonders ausgeprägt in der Subgruppe der nichtrauchenden Frauen (+ 17,7 %; p=0,002).

Im Gegensatz zum CYP 2C9*2 Polymorphismus ließ sich für den 2C9*3 Polymorphismus weder bei der Messung des Ruheblutflusses noch bei der Messung der endothelabhängigen oder –unabhängigen Vasodilatation ein signifikanter Unterschied zum CYP 2C9*1/*1-Genotyp feststellen. Eine im Trend schlechtere Endothelfunktion im Sinne eines niedrigeren Ruheblutflusses und einer geringeren endothelabhängigen Vasodilatation scheint es für Frauen mit einem CYP 2C9*2/*3 Genotyp im Vergleich zum 2C9-Wildtyp zu geben.

Männer (n=370)	2C9*1/*1 (n=229)	2C9*1/*2 (n=79)	2C9*1/*3 (n=37)	2C9*2/*2 (n=14)	2C*2/*3 (n=7)	2C9*3/*3 (n=4)
RBF	2,7 (2,5)	2,3 (2,1)	2,6 (2,2)	2,9 (2,9)	2,4 (2,6)	2,3 (2,3)
GTN-Faktor	1,3 (1,2)	1,4 (1,3)	1,4 (1,3)	1,2 (1,1)	1,1 (1,2)	1,4 (1,4)
Max. RH	12,8 (12,0)	12,1 (11,0)	12,5 (12,1)	12,9 (13,4)	14,8 (14,1)	11,6 (11,6)

Tabelle 3.24: Ergebnisse der Endothelfunktionsmessung (Männer) als Mittelwert (fett) und Median (in Klammern) in ml/min/100 ml in Abhängigkeit des CYP 2C9 Genotyps.

Frauen (n=157)	2C9*1/*1 (n=102)	2C9*1/*2 (n=38)	2C9*1/*3 (n=15)	2C9*2/*2 (n=0)	2C*2/*3 (n=2)	2C9*3/*3 (n=0)
RBF	2,3 (2,2)	2,1 (2,0)	2,1 (2,1)	-	2,6 (2,6)	-
GTN	1,3 (1,2)	1,4 (1,3)	1,2 (1,2)	-	1,0 (1,0)	-
Max. RH	10,0 (9,1)	8,3 (8,0)	9,2 (9,1)	-	4,6 (4,6)	-

Tabelle 3.25: Ergebnisse der Endothelfunktionsmessung (Frauen) als Mittelwert (fett) und Median (in Klammern) in ml/min/100 ml in Abhängigkeit des CYP 2C9 Genotyps.

2.2.2 Analyse nach Phänotyp

In der Tabelle 3.2.4. finden sich die Ergebnisse der Endothelfunktionsmessung in Abhängigkeit des CYP 2C9-Phänotyps. Hinsichtlich des Ruheblutflusses, der endothelunabhängigen und –abhängigen Vasodilatation fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Phänotypgruppen.

Gesamtkollektiv (n= 525)	EM (*1/*1, *1/*2) (n=448)	IM (*1/*3, *2/*2, *2/*3) (n=75)	PM (*3/*3) (n=2)
RBF	2,5 (2,3)	2,5 (2,3)	2,3 (2,3)
GTN-Faktor	1,3 (1,2)	1,3 (1,2)	1,4 (1,4)
Max. RH	11,7 (11,0)	11,9 (11,4)	11,6 (11,6)

Tabelle 3.2.6: Ergebnisse der Endothelfunktionsmessung in ml/min/100 ml in Abhängigkeit des CYP 2C9-Phänotyps (extensive metabolizer (EM), intermediate metabolizer (IM), poor metabolizer (PM)).

In der Tabelle 3.2.5 findet sich ferner eine Gegenüberstellung der *extensive metabolizer (EM)* und der *poor metabolizer (PM)*. Auch bei dieser Betrachtungsweise lässt sich kein signifikanter Unterschied der CYP 2C9-Phänotypen feststellen.

Gesamtkollektiv (n=525)	EM (*1/*1, *1/*2) und IM (*1/*3, *2/*2, *2/*3) (n=523)	PM (*3/*3) (n=2)
RBF	2,5 (2,3)	2,3 (2,3)
GTN-Faktor	1,3 (1,2)	1,4 (1,4)
Max. RH	11,7 (11,0)	11,6 (11,6)

Tabelle 3.2.5: Ergebnisse der Endothelfunktionsmessung in ml/min/100 ml in Abhängigkeit des CYP 2C9-Phänotyps (extensive metabolizer (EM) und intermediate metabolizer (IM) vs. poor metabolizer (PM)).

2.3. Geschlechtsspezifische Analyse der Endothelfunktion

Bei Männern besteht ein im Vergleich zu Frauen hochsignifikant höherer Ruheblutfluss ($p < 0,0001$), höherer maximaler Fluss bei reaktiver Hyperämie ($p < 0,0001$). Der RH-Faktor bezeichnet die faktorielle Flussteigerung bei reaktiver Hyperämie zum Ruheblutfluss. Auch dieser ist bei Männern signifikant höher ($p = 0,01$).

Endothelfunktion	Anzahl (n)	RBF (ml/min/100ml)	GTN- Faktor	Max. RH (ml/min/100ml)	RH- Faktor
Alle	658	2,5	1,3	12,3	5,95
Männer	461	2,6	1,3	13,3	6,14
Frauen	197	2,3	1,3	10,0	5,5
prämenopausal	27	1,9	1,4	13,2	8,39
postmenopausal	135	2,2	1,3	9,6	5,24
postmenopausal ohne HT	67	2,4	1,2	8,9	4,5
postmenopausal mit HT	68	2,1	1,4	9,1	5,98

Tabelle 3.2.6: Endothelfunktion bei Frauen in Abhängigkeit der Menopause und einer Hormontherapie (HT).

Unter den Frauen (durchschnittliches Alter: 62 Jahre) waren 14% prämenopausal. Der Ruheblutfluss ist bei den postmenopausalen Frauen tendentiell höher als bei den prämenopausalen Frauen, erreicht aber keine Signifikanz. Der maximale Fluss bei reaktiver Hyperämie sowie der RH Faktor ist bei prämenopausalen Frauen signifikant höher ($p = 0,0001$).

Die Frauen mit einer postmenopausalen Hormontherapie scheinen, konkordant zu den prämenopausalen Frauen, einen geringeren Ruheblutfluss, einen höheren maximalen RH-Fluss sowie einen höheren RH-Faktor im Vergleich zu denen ohne Hormontherapie zu haben. Diese Flussunterschiede sind jedoch nicht signifikant.

Männer (n=368)	EM (*1/*1, *1/*2) (n=308)	IM (*1/*3, *2/*2, *2/*3) (n=58)	PM (*3/*3) (n=2)
RBF	2,6 (2,4)	2,6 (2,3)	2,3 (2,3)
GTN-Faktor	1,3 (1,2)	1,3 (1,2)	1,4 (1,4)
Max. RH	12,7 (12,0)	12,9 (12,9)	11,6 (11,6)
Männer mit KHK (n=231)	(n=200)	(n=30)	(n=1)
RBF	2,6 (2,5)	2,6 (2,4)	2,3 (2,3)
GTN-Faktor	1,3 (1,2)	1,4 (1,2)	1,4 (1,4)
Max. RH	12,5 (12,0)	13,1 (13,8)	12,9 (12,9)
Frauen (n=157)	(n=140)	(n=17)	(n=0)
RBF	2,3 (2,1)	2,1 (2,1)	-
GTN-Faktor	1,3 (1,2)	1,2 (1,2)	-
Max. RH	9,6 (9,1)	8,6 (8,2)	-
Nichtrauchende Frauen			
RBF	2,4 (2,2)	2,4 (2,2)	-
GTN-Faktor	1,3 (1,2)	1,1 (1,0)	-
Max. RH	9,9 (9,1)	8,9 (8,1)	-

Tabelle 3.2.7: Ergebnisse der Endothelfunktionsmessung in ml/min/100 ml in Abhängigkeit des CYP 2C9-Phänotyps (extensive metabolizer (EM), intermediate metabolizer (IM), poor metabolizer (PM)) bei Männern und Frauen.

3. CYP 2C9*2 und 2C9*3 Polymorphismen und Kardiovaskuläre Erkrankungen

3.1. CYP 2C9*2 und 2C9*3 Polymorphismen und koronare Herzerkrankung

Im Kollektiv der Probanden mit kardiovaskulären Erkrankungen finden sich 336, die an einer koronaren Herzerkrankung erkrankt sind. Der Anteil an Trägern des CYP 2C9*2 (*1/*2 und *2/*3) beträgt 21,4%, der Anteil der 2C9*3 (*1/*3 und *2/*3) 12,7%. Homozygote finden sich nur für die 2C9*2 Variante mit 2,3%.

Sowohl für das Erkranken an einer koronaren Herzerkrankung (KHK) bzw. dessen Schweregrad (koronare Ein-, Zwei-, oder Dreifäßerkrankung) als auch das Auftreten eines Herzinfarktes konnte kein statistischer Zusammenhang zum CYP 2C9-Genotyp oder -Phänotyp (EM, IM oder PM) gefunden werden. Auch unter Berücksichtigung des Geschlechtes, des Nikotinkonsumes oder der Familienanamnese einer KHK ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich einer KHK feststellen.

3.2. CYP 2C9*2 und 2C9*3 Polymorphismen und Herzinsuffizienz

Als Herzinsuffizienz wird ein Unvermögen des Herzens bezeichnet, den für den Stoffwechsel erforderlichen Blutausswurf aufzubringen. Als ein wichtiges, objektivierbares Maß der Herzinsuffizienz wurde die Ejektionsfraktion (EF) echokardiographisch oder laevokardiographisch bestimmt. Patienten mit einer Ejektionsfraktion < 40% wurden als herzinsuffizient klassifiziert.

Im Kollektiv befinden sich 195 Patienten (19,1%) mit einer Herzinsuffizienz (EF< 40%), davon 76 (50,3 %) mit einer schweren Herzinsuffizienz (EF< 30%). Eine Belastungsdyspnoe (> NYHA III) geben 42% der Patienten mit einer Herzinsuffizienz an.

CYP 2C9 Genotyp	*1/*1 (n=437)	*1/*2 (n=146)	*1/*2 (n=65)	*2/*2 (n=15)	*2/*3 (n=10)	*3/*3 (n=2)
Keine HI	80%	77%	79%	40%	80%	50%
HI (EF< 40%)	18%	20%	18%	53%	20%	50%
schwere HI (EF< 30%)	10%	12%	12%	33%	-	50%

Tabelle 3.3.1: Herzinsuffizienz in Abhängigkeit des CYP 2C9 Genotyps.

Gesamtkollektiv	EM (*1/*1, *1/*2) (n=583)	IM (*1/*3, *2/*2, *2/*3) (n=90)	PM (*3/*3) (n=2)
Keine HI	80%	72%	50%
HI (EF < 40%)	19%	24%	50%
schwere HI (EF < 30%)	11%	14%	50%

Tabelle 3.3.2: Herzinsuffizienz in Abhängigkeit des CYP 2C9 Phänotyps.

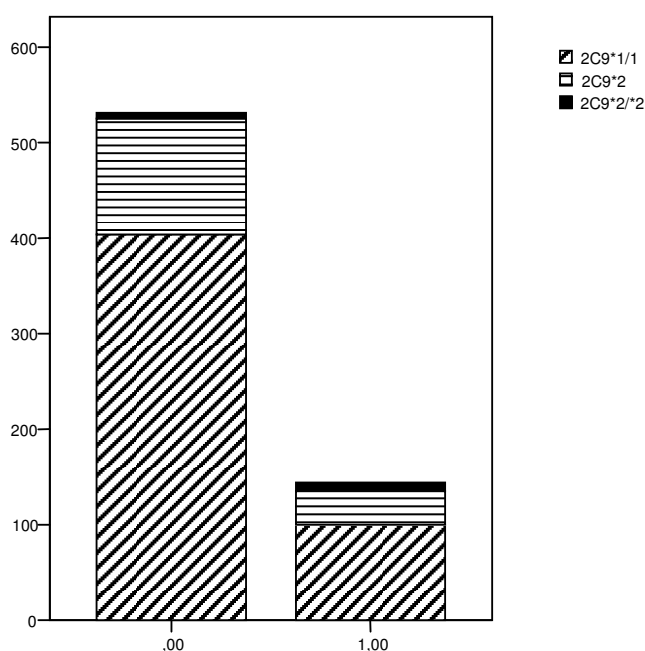


Abbildung 3.3.1: Herzinsuffizienz (0=nein;1=ja) in Abhängigkeit vom CYP 2C9*2 Genotyp (0=2C9*1/*1; 1=2C9*1/*2 oder *2/*3; 2=2C9*2/*2)

Beim CYP 2C9*2/*2 Genotyp besteht eine Herzinsuffizienz hochsignifikant häufiger ($p < 0,001$) als beim CYP 2C9-Wildtyp. In der Betrachtung nach Phänotyp findet sich eine Herzinsuffizienz häufiger bei den *intermediate metabolizer* als bei den *extensive metabolizer* und wiederum häufiger bei den *poor metabolizer* als bei den *intermediate metabolizer* (siehe Tabelle 3.3.2). Dieser Unterschied ist grenzwertig signifikant ($p=0,046$).

Die Ejektionsfraktion (EF) liegt beim CYP 2C9-Wildtyp im Mittel bei 56% (Median: 59%). Bei dem CYP 2C9-Genotyp *1/*2, *1/*3, *2/*2 und *3/*3 ist diese im Trend niedriger. Bei CYP 2C9*2 Homozygoten besteht eine signifikant ($p=0,047$) niedrigere EF von im Mittel 43% (Median 38%). Auch in der Betrachtung nach Phänotyp weisen die *poor metabolizer* und die *intermediate metabolizer* eine niedrigere EF auf als die *extensive metabolizer* ($p=0,56$).

Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) ist bei den Genotypen *1/*2, *1/*3 oder *2/*3 signifikant größer ($p=0,042$) als der des CYP 2C9-Wildtypes. Die *poor metabolizer* (Genotyp CYP 2C9*3/*3) weisen einen signifikant ($p=0,006$) höheren LVEDD als die *intermediate metabolizer* auf.

CYP 2C9	EF in %	LVEDD in mm
*1/*1 (n=297)	49	52
*1/*2 (n=102)	48	54
*1/*3 (n=36)	47	56
*2/*2 (n=11)	36	61
*2/*3 (n=9)	52	55
*3/*3 (n=2)	40	62
EM (n=399)	49	52
IM (n=56)	46	52
PM (n=2)	40	62

Tabelle 3.3.3: Ejektionsfraktion (EF) und linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) in Abhängigkeit des CYP 2C9 Genotyps und Phänotyps (*extensive metabolizer* (EM), *intermediate metabolizer* (IM), *poor metabolizer* (PM)).

Als mögliche Ätiologie der Herzinsuffizienz kommen eine ischämische Kardiomyopathie, eine Dilatative Kardiomyopathie (DCMP) sowie ein Hypertensives Herzleiden in Frage. Bezüglich einer Dilatativen Kardiomyopathie und den CYP 2C9-Polymorphismen lassen sich keine statistischen Zusammenhänge feststellen.

Das Erkrankungsrisiko einer Herzinsuffizienz, präzise der Logit für das Ereignis „Diagnose einer milden oder schweren Herzinsuffizienz“ wurde unter Einbeziehung

der genetischen Risikofaktoren sowie assoziierter Faktoren mit einer binären logistischen Regression multivariat betrachtet. Der CYP 2C9 Genotyp stellt hierbei keinen eigenständigen Risikofaktor für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz dar. Der Genotyp CYP 2C9*2/*2, der sich in unserem Kollektiv nur bei Männern fand, erhöht im Zusammenwirken mit einer KHK (interventionell gesicherte Diagnose) das Risiko einer Herzinsuffizienz ($p=0,01$; OR 7,33; 95% CI für OR 1.62 – 33,1).

3.3. CYP 2C9*2 und 2C9*3 Polymorphismen und arterielle Hypertonie

Homozygote der CYP 2C9*2 Variante (Genotyp *1/*2 oder *2/*3) haben in der univariaten Analyse grenzwertig signifikant häufiger ($p=0,038$) eine arterielle Hypertonie als Träger eines anderen CYP 2C9-Genotyps. Während Träger des 2C9-Wildtyps zu 61% an einer arteriellen Hypertonie erkrankt sind, sind dies bei 2C9*2-Homozygoten 87%. Wenn man ausschließlich die Männer betrachtet scheint dieser Unterschied noch stärker ausgeprägt zu sein.

Bei den CYP 2C9-Genotypen, die mit einer mäßig verminderten Enzymfunktion einhergehen und als *intermediate metabolizer* bezeichnet werden findet sich ein arterieller Hypertonus häufiger als bei den *extensive metabolizer* (68% vs. 60%). Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Bei den *poor metabolizer* (CYP 2C9 *3/*3) finden sich keine Hypertoniker ($n=2$).

Auch für das Auftreten einer linksventrikulären Hypertrophie und einer hypertensiven Nephropathie findet sich ein signifikanter Zusammenhang zum CYP 2C9-Genotyp. Träger des 2C9-Wildtyps haben im Vergleich zu Trägern der 2C9-Variante (Genotyp *1/*2 oder *2/*3) seltener ($p=0,015$) eine linksventrikuläre Hypertrophie und seltener ($p=0,001$) eine hypertensive Nephropathie.

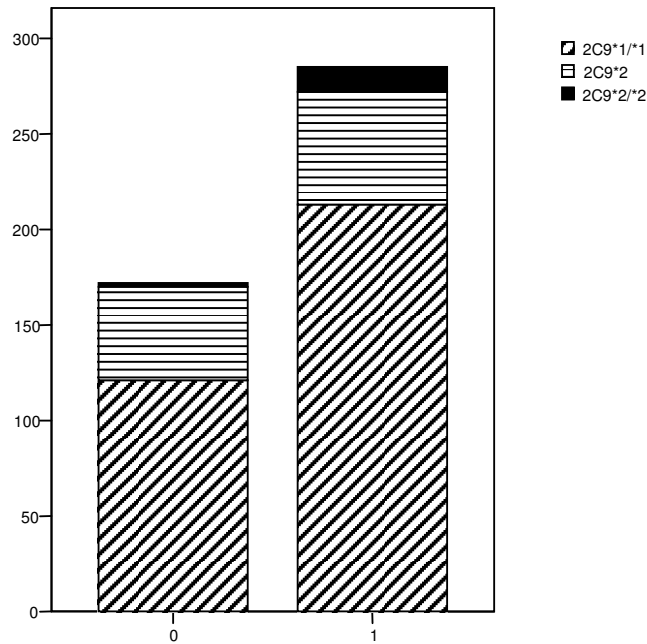


Abbildung 3.3.2: Arterielle Hypertonie (Absolute Werte) in Abhängigkeit des CYP 2C9-Genotyps bei Männern.

Der Zusammenhang zwischen einer arteriellen Hypertonie und dem CYP 2C9*2 Genotyp, der sich in der univariaten Analyse angedeutet, konnte sich jedoch in der multivariaten Analyse nicht bestätigen. Unter Berücksichtigung des Alters und des BMI zeigt sich, dass der CYP 2C9*2 Genotyp kein signifikanter Risikofaktor für einen arteriellen Hypertonus darstellt ($p=0,115$).

4. Subgruppenanalysen: Koronare Herzerkrankung

Im Kollektiv der KHK-Patienten ($n=336$) zeigt sich ein signifikant höherer Ruheblutfluss (+ 11,8 %; $p=0,029$) bei Trägern des 2C9-Wildtyps als bei Trägern der CYP 2C9*2 Variante (Genotyp *1/*2 oder *2/*3). Ferner findet sich beim CYP 2C9*1/*1 Genotyp eine im Trend bessere endothelabhängige Vasodilatation (+7,9 %; $p=0,1$) als beim CYP 2C9*1/*2- oder *2/*3-Genotyp.

Bei der Analyse des CYP 2C9-Phänotyps bezüglich der Endothelfunktion bei KHK-Patienten finden sich keine signifikanten Unterschiede. Der maximale Fluss bei reaktiver Hyperämie scheint sogar bei den *intermediate metabolizer* und *poor metabolizer* höher zu sein als bei den *extensive metabolizer*.

KHK-Patienten (n= 306)	EM (*1/*1, *1/*2) (n=266)	IM (*1/*3, *2/*2, *2/*3) (n=39)	PM (*3/*3) (n=1)
RBF	2,5 (2,4)	2,5 (2,2)	2,3 (2,3)
GTN-Faktor	1,3 (1,2)	1,3 (1,2)	1,4 (1,4)
Max. RH	11,7 (11,2)	12,5 (12,9)	12,9 (12,9)

Tabelle 3.4.1: Ergebnisse der Endothelfunktion in ml/min/100ml im Mittel (fett) und im Median (in Klammern) bei KHK-Patienten bezüglich des CYP 2C9-Phänotyps.

5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Genotypverteilung des untersuchten Kollektivs ist übereinstimmend mit größeren Populationsstudien und befindet sich im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Bemerkenswerterweise finden sich jedoch sowohl unter den CYP 2C9*2- als auch 2C9*3-Homozygoten ausschließlich Männer.

Bei den Genotypen CYP 2C9 *1/*2, *1/*3, *2/*2 und *2/*3) scheint eine schlechtere Endothelfunktion im Sinne eines geringeren Ruheblutflusses und einer geringeren vaskulären Reserve zu bestehen. Dies scheint bei Frauen stärker ausgeprägt zu sein. Es konnte weder ein signifikanter Einfluss des CYP 2C9- Genotyps nach des CYP 2C9-Phänotyps auf die Endothelfunktion gezeigt werden.

Für eine koronare Herzerkrankung, aber auch andere kardiovaskuläre Erkrankungen wie für Vitien, Vorhofflimmern oder eine peripher arterielle Verschlusskrankheit konnte kein Zusammenhang zu der CYP 2C9*2 oder 2C9*3 Variante hergestellt werden. CYP 2C9*2-Homozygote (Genotyp *1/*2 oder *2/*3) erkrankten jedoch grenzwertig signifikant häufiger als Träger des 2C9-Wildtyps an einer arteriellen Hypertonie, was sich jedoch in der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung des Alters und des BMI nicht bestätigen läßt.

Im Vergleich zum Wildtyp finden sich signifikant mehr an einer Herzinsuffizienz erkrankte mit einem CYP 2C9*2/*2 Genotyp. Der CYP 2C9*2/*2 Genotyp stellt sich in der multivariaten Betrachtungsweise nicht als eigenständiger, sondern nur im

Zusammenhang mit einer KHK als Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz heraus.
Bezüglich des CYP 2C9-Phänotyps findet sich ein grenzwertig signifikanter
Zusammenhang zum Auftreten einer Herzinsuffizienz.