

Katharina Elena Hoß
Dr. med.

Die Auswirkung des Glu298Asp Polymorphismus der endothelialen NO-Synthase auf die Pulmonale Hypertonie bei Kindern mit Vitium cordis und Links-Rechts-Shunt

Geboren am 21.01.1984 in Buchen
Staatsexamen am 01.12.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. M. Gorenflo

Die postoperative pulmonale Hypertonie stellt eine schwere und potenziell letale Komplikation nach kardiochirurgischer Operation zur Korrektur angeborener Herzfehler mit Links-Rechts-Shunt dar. Die Pathogenese dieses Krankheitsbildes ist komplex und die genaue Ursache konnte bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt werden.

Ein wichtiger Pathomechanismus ist die Dysbalance zwischen vasodilatatorischen und vasokonstriktiven Mediatoren, die zu einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes und Perfusionswiderstand führt. Unter anderem ist der L-Arginin-NO-Stoffwechselweg hierbei gestört. Für die adäquate NO Synthese in der pulmonalen Strombahn ist die endotheliale NO Synthase (eNOS) verantwortlich. Durch Untersuchungen des eNOS Gens wurde neben anderen Polymorphismen der Glu298Asp Polymorphismus gefunden, welcher für die Störung der NO-Synthese mitverantwortlich sein könnte.

Ziel der vorliegenden Studie war, festzustellen, ob der Glu298Asp Polymorphismus des Gens der eNOS mit der Entstehung der Pulmonalen Hypertonie bzw. speziell der postoperativen Pulmonalen Hypertonie assoziiert ist.

Dazu wurden 80 Patienten mit Links-Rechts-Shuntvitien untersucht, die im Zeitraum von 05/1997 bis 03/2004 in der Abteilung Pädiatrische Kardiologie der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg behandelt wurden. 31 dieser Patienten wurden auf eine postoperative PH nach intrakardialer Korrekturoperation hin untersucht.

Zur Auswertung des Genpolymorphismus kamen die Polymerasekettenreaktion, die Untersuchung des Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus mittels zweier Restriktionsenzyme (Eco24 I und Mbo I) und abschließend die Elektrophorese zum Einsatz. Dadurch ließ sich eine Aussage darüber machen, welche Allele jeweils vorlagen. Es ergaben sich bezüglich des Genotyps drei Gruppen: homozygot GluGlu, homozygot AspAsp und heterozygot GluAsp.

In der statistischen Auswertung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Studienkollektiv gefunden werden, weder in der Genotypverteilung noch in der Allelfrequenz. Um der Frage nachzugehen, ob der Glu298Asp Polymorphismus prädisponierend für die Entstehung der PH ist, wurde die Patientengruppe mit PH derjenigen Patientengruppe ohne PH gegenübergestellt. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied in der Genotypverteilung und Allelfrequenz gefunden werden.

Dagegen konnte bezüglich der postoperativen PH beobachtet werden, dass die Aspartat Allelfrequenz in der Gruppe mit postoperativer PH signifikant höher war als in der Gruppe ohne postoperative PH. Auch die Genotypverteilung des PM unterschied sich signifikant.

Dies führte zu der Annahme, dass der Glu298Asp Polymorphismus des eNOS Gens mit der postoperativen PH korreliert und prädisponierend für die Entstehung dieses Krankheitsbildes ist.

Durch die Studie konnte folglich gezeigt werden, dass die Pathophysiologie der postoperativen PH nach Korrekturoperation bei Links-Rechts-Shuntvitien eine genetische

Komponente besitzt. Um die Bedeutung des Glu298Asp PM als genetischer Marker für die persistierende PH einzuschätzen, sind weitere größere Studien von Nöten. Außerdem ist die Untersuchung von Haplotypen, bei denen die Kombination mehrerer eNOS Polymorphismen berücksichtigt wird, zur weiteren Aufklärung sicherlich sinnvoll.

Inwiefern der Glu298Asp PM sich auf die Therapie der PH mit PDE-5 Hemmern auswirkt, steht zur Diskussion und sollte in weiteren Studien untersucht werden.