

Jörn Weymann

Dr. med.

Assoziation von Akuter Bergkrankheit mit dem Insertions – Deletions – Polymorphismus im Angiotensin – Converting – Enzym Gen.

Geboren am 28.05.1969 in Erbach

Reifeprüfung am 21.06.1988 in Bad Dürkheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 / 91 bis WS 2002 / 03

Physikum am 21.09.1994 an der Johann – Wolfgang – Goethe Universität Frankfurt

Klinisches Studium in Frankfurt, Homburg / Saar, Heidelberg – Mannheim und Mainz

Praktisches Jahr in Mannheim und Mainz

Staatsexamen am 07.11.2002 an der Johannes – Gutenberg Universität Mainz

Promotionsfach: Sport- und Leistungsmedizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Bärtch

Ein Insertions / Deletions (I/D) - Polymorphismus im Angiotensin – Converting – Enzym (ACE) – Gen führt zu Veränderungen der Enzymaktivität im Plasma. Dabei führt das Insertions (I) – Allel zu einer Abnahme und das Deletions (D) – Allel zu einer Zunahme der Plasma - Aktivität. Unter erfolgreichen Höhenbergsteigern wurde für das I – Allel ein häufigeres Auftreten und eine Assoziation mit Gipfelerfolgen an den höchsten Bergen der Welt beschrieben. Dies könnte auf eine bessere Höhentauglichkeit mit geringerer Anfälligkeit für Akute Bergkrankheit (ABK) zurückzuführen sein.

Die ABK ist eine Erkrankung, die in den ersten Tagen einer Höhenexposition auftritt und mit der Höhe zunimmt. Sie äussert sich in unspezifischen Symptomen mit Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz und peripheren Ödemen. Ein starkes Krankheitsgefühl zwingt die Erkrankten häufig zur Aktivitätsreduktion oder zum Abstieg. Die Erkrankung wird von der Akklimatisation und Aufstiegsgeschwindigkeit beeinflusst und zeigt eine ausgeprägte individuelle Anfälligkeit im Sinne einer Prädisposition. Bei ABK wurden erhöhte plasmatische Aldosteron - und ADH – Konzentrationen und eine Flüssigkeitsretention und Gewichtszunahme gefunden. Eine durch das I – Allel reduzierte ACE – Aktivität könnte in einer Abnahme der AT II -, Aldosteron - und ADH – Plasmakonzentrationen resultieren, was

eine verminderte Flüssigkeitsretention und Gewichtsabnahme bewirken würde. Deshalb könnte man vermuten, dass Träger des I – Allels weniger stark und häufig an ABK erkranken. Eine dadurch verbesserte Höhentoleranz könnte einen Einfluss auf das Erreichen der höchsten Gipfel haben und die oben beschriebene Assoziation erklären.

Um die mögliche Assoziation des I – Allels mit einer verminderten Schwere und Inzidenz der ABK zu untersuchen, haben wir eine Feldstudie auf 4559m Höhe durchgeführt. An 83 eintreffenden Bergsteigern wurde neben dem ACE – Genotyp (I/I; I/D; D/D) die Schwere und Häufigkeit der ABK, sowie deren Einflussgrößen bestimmt. Die ABK wurde nach Ankunft und am ersten Morgen mit zwei etablierten Methoden, dem Lake – Louise – Score (LLS) und dem Acute Mountain Sickness Cerebral Score (AMS – C) erfasst. Alle untersuchten Probanden waren Kaukasier und die Häufigkeiten der Allele folgte dem Hardy – Weinberg - Gesetz. Hinsichtlich der Aufstiegs geschwindigkeit, Akklimatisation und Prädisposition gab es keine Unterschiede zwischen den Genotypen. Das Risiko, an ABK zu erkranken, war gleich verteilt. Ein Einfluss des I/D – Polymorphismus auf die Prävalenz der ABK liess sich zu keiner Zeit zeigen. Auch hinsichtlich der Scores konnte keine Abnahme in der Schwere der Symptomatik bei Trägern des I – Allels beobachtet werden. Die Hypothese einer Assoziation des I – Allels mit verminderter ABK konnte nicht bestätigt werden. Überraschend fand sich eine signifikante gegenteilige Assoziation eines reduzierten LLS nach Ankunft auf der Hütte bei Trägern des D – Allels ($p = 0,018$). Beim Vergleich der Homozygoten (D/D vs. I/I) war dieser Unterschied mit $p = 0,010$ hochsignifikant. Die Erklärung könnte in neueren Befunden zu suchen sein, die zeigen, dass sich ABK auch ohne Flüssigkeitsretention und Reduktion des Urinvolumens entwickeln kann. Veränderungen in der Aldosteron - und ADH – Plasmakonzentration mit Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt scheinen daher nicht primäre Ursache, sondern vielmehr Folge anderer Einflüsse wie gesteigerten Wasserverlusten oder körperlicher Belastung zu sein. Damit verliert auch eine genetisch determinierte ACE - Aktivität und die dadurch veränderte AT II – Konzentration ihre primäre Bedeutung. Da eine gute aerobe Leistungsfähigkeit die Voraussetzung zum Erreichen der höchsten Gipfel darstellt und eine Assoziation des I – Allels mit einer besseren Sauerstoffsättigung bei schnellem Aufstieg und erfolgreichem Ausdauersport gezeigt wurde, könnte dies eine Häufung des I – Allels unter Spitzenbergsteigern und die Assoziation mit erfolgreichem Höhenbergsteigen erklären. Eine geringe und negative Korrelation (Spearman $\rho = -0,303$, $p = 0,005$) des D – Allels mit der Symptomatik im LLS fand sich überraschend und könnte auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein. Zum einen könnte eine höhere Aktivität des ACE einen beschleunigten Abbau von Bradykinin bewirken und dadurch zu einer Abnahme der Kopfschmerzen und

gastrointestinalen Beschwerden führen und den LLS reduzieren. Zum anderen könnte eine erhöhte ACE – Aktivität in eine höhere AT II – Konzentration bewirken, die via Glomus caroticum eine Steigerung des Atemzeitvolumens bewirkt und so einer Hypoxämie entgegenwirkt. Da jedoch keine Atemantwort, keine arterielle Sauerstoffsättigung und keine Hormon – Konzentrationen gemessen wurden, bleiben diese Interpretationen spekulativ. Eine wesentliche Limitierung der vorliegenden Arbeit ist ausserdem die Tatsache, dass kleine Differenzen der Scores durch die niedrige Teststärke in einem kleinen Kollektiv nicht erfasst werden können. Unter diesen Einschränkungen muss die ursprüngliche Hypothese einer Assoziation des I – Allels mit einer verminderten Schwere und Prävalenz der ABK aufgegeben und ein gegenteiliger Trend zugunsten des D – Allels festgestellt werden.