

Martina Gabriele Wurster
Dr. med.

Klinische Identifikation von Genträgern der familiären primären pulmonalen Hypertonie

Geboren am 16.06.1970 in Reutlingen
Reifeprüfung am 26.04.1989 in Pfullingen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis WS 1998/99
Physikum am 30.03.1994 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Ludwigsburg/ Paris
Staatsexamen am 15.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. H. Kücherer

Die primäre pulmonale Hypertonie (PPH) ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1-2/Mio. Einwohnern in Westeuropa. Die pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung der primären pulmonalen Hypertonie führen, sind noch nicht vollständig geklärt. Durch Vasokonstriktion und strukturellen Umbau der pulmonalen Strombahn (Remodeling) kommt es zum pulmonalarteriellen Druckanstieg und schließlich zum progredienten Rechtsherzversagen. Pathogenetisch ist eine Endotheldysfunktion und die Imbalanz vasokonstriktorischer und vasodilatatorischer Faktoren von Bedeutung. Diese Endotheldysfunktion wird bei genetisch prädisponierten Personen durch Risikofaktoren ausgelöst.

Bei 6% der Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie wurde eine familiäre Häufung der Erkrankung nachgewiesen. In jüngster Zeit konnte bei sieben Familien eine Kopplung der primären pulmonalen Hypertonie mit Markern von Chromosom 2q31-32 dokumentiert werden. Der Vererbungsmodus der familiären primären pulmonalen Hypertonie ist am ehesten autosomal-dominant. Dies bedeutet, daß im Mittel die Hälfte der Nachkommen von Betroffenen Genträger sind. Tatsächlich ist durch eine variable, altersabhängige Penetranz der Erkrankung die Anzahl der erkrankten Nachkommen aber wesentlich niedriger. Daher besteht bei betroffenen Familien am ehesten die Möglichkeit, asymptotische Genträger frühzeitig, d.h. vor Entwicklung einer manifesten pulmonalen Hypertonie, zu identifizieren. Diese Frühdiagnose ist von großer klinischer Bedeutung, da mehr als 90% der Patienten sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits in einem weitgehend irreversiblen Erkrankungsstadium befinden, mit massiv erhöhten pulmonalarteriellen Drucken in Ruhe entsprechend schlechter Prognose.

Daher wurden in der vorliegenden Arbeit 46 Mitglieder einer großen Familie mit primärer pulmonaler Hypertonie klinisch untersucht. Die klinische Evaluierung umfaßte Anamnese, körperliche Untersuchung, Ruhe- und Belastungs-EKG. Der systolische pulmonalarterielle Druck (PASP) wurde mittels Streß-Dopplerechokardiographie in Ruhe und unter Belastung im Liegendergometer und bei 11 Familienmitgliedern simultan mittels Rechtsherzkatheter bestimmt. Außerdem wurden bei den Familienmitgliedern und Ehepartnern DNA-Analysen durchgeführt

Eine manifeste primäre pulmonale Hypertonie wurde bei zwei Familienmitgliedern diagnostiziert. Sechs weitere Familienmitglieder wurden wegen sekundärer pulmonaler Hypertonie aufgrund einer exzessiven arteriellen Hypertonie (n=2) oder wegen inadäquater Schallbedingungen (n=4) von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

Bei 12 Familienmitgliedern, die normale pulmonalarterielle Druckwerte in Ruhe aufwiesen (23 ± 4 mmHg), bestand ein pathologischer Druckanstieg unter Belastung (56 ± 11 mmHg). Sie wurden als P-Mitglieder klassifiziert. Im Gegensatz dazu wiesen 26 Familienmitglieder ein normales Verhalten des pulmonalarteriellen Drucks in Ruhe (24 ± 4 mmHg) und unter Belastung (37 ± 3 mmHg) auf und wurden daher als N-Mitglieder bezeichnet. Die dopplersonographisch bestimmten Druckwerte wiesen eine hohe Korrelation mit den invasiv erhaltenen Werten auf. Die molekulargenetische Analyse ergab bei den beiden Patienten mit manifester primärer pulmonaler Hypertonie Hinweise auf eine Kopplung mit Chromosom 2q31-32. Alle 12 P-Mitglieder, sowie zwei N-Mitglieder hatten den Risikohaplotyp der beiden Patienten.

Die vorliegende Arbeit ist der erste Bericht über eine systematische klinische Untersuchung der Mitglieder einer großen Familie mit primärer pulmonaler Hypertonie. Die in dieser Studie erhaltenen Befunde lassen vermuten, daß in betroffenen Familien asymptotische Genträger mittels Streß-Dopplerechokardiographie identifiziert werden können. Die systematische Untersuchung mittels Streß-Dopplerechokardiographie könnte bei diesen Familien eine frühzeitige Identifizierung und somit eine effiziente Therapie ermöglichen. Daher sollten zumindest die erstgradig verwandten Familienmitglieder von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie mittels Streß-Dopplerechokardiographie untersucht werden. In weiteren Follow-up Untersuchungen soll analysiert werden, ob der überschießende Anstieg des systolischen pulmonalarteriellen Drucks unter Belastung einer latenten primären pulmonalen Hypertonie entspricht oder Ausdruck der genetischen Prädisposition für diese Erkrankung ist.