

1 Einleitung

Kardiomyopathien, insbesondere die Dilatative Kardiomyopathie (DCM), sind Erkrankungen des Herzmuskels, die aufgrund des Erkrankungsalters, des natürlichen Verlaufs, der limitierten therapeutischen Möglichkeiten und der daraus resultierenden hohen Mortalität eine der schwersten Herzerkrankungen darstellt. In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit einer DCM auf Veränderungen in Genen, die für die Sarkomerproteine kodieren, hin untersucht. Zur Identifikation dieser Veränderungen (Mutationen) wurde die Methode der Kandidatengenanalyse verwendet. Die Auswahl entsprechender Gene erfolgte anhand von Hypothesen der Krankheitsentstehung und bereits bekannten Mutationen.

Die DCM ist die häufigste Form der Kardiomyopathie. Pathophysiologisches Korrelat dieser Form ist die fortschreitende Abnahme der Fähigkeit der Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten) sich während des Herzschlages zusammenzuziehen. Es resultiert eine Pumpschwäche der Herzkammern (Ventrikel); um diese Schwäche zu kompensieren, vergrößern (dilatieren) sich die Ventrikel. Diese Dilatation ist jedoch nicht unbegrenzt möglich, da es zu einer Gefügedilatation kommt. Das resultierende Krankheitsbild wird als DCM bezeichnet.

1.1 Der Herzmuskel

Der Herzmuskel setzt sich aus Kardiomyozyten zusammen, die untereinander in Verbindung stehen und durch Verkürzung die Kontraktion bedingen. Die Kardiomyozyten bestehen im Wesentlichen aus zwei Komponenten, dem Zytoskelett und den Sarkomeren.

Das Sarkomer ist aus verschiedenen Proteinen aufgebaut, durch deren Zusammenspiel eine Kraftgeneration entsteht, die über das Zytoskelett an benachbarte Myozyten übertragen wird und letztendlich zur Kontraktionen des Muskels führt (Abb. 1.1). Man geht davon aus, dass diese Kraft durch eine Verschiebung der Aktinfilamente gegen die Myosinfilamente entsteht, diese Theorie wird auch als Gleitfilamenttherorie bezeichnet (Huxley (1957)). Der Kontraktionsvorgang beginnt mit der Anlagerung von

sogenannten Querbrücken, die aus der schweren Kette des Myosins bestehen, an das Aktinfilament. Die nun folgende Konformationsänderung der Querbrücken hat die Verschiebung des Aktins

gegen das Myosin zur Folge. Den Abschluss bildet das ATP abhängige Lösen der Querbrücken vom Aktinfilament. Die zyklische Wiederholung dieser Vorgänge bewirkt die Verkürzung bzw. die Kraftentwicklung des jeweiligen Muskels. Der Kontraktionsvorgang wird durch verschiedene Proteine, die als Regulatorproteine bezeichnet werden, gesteuert.

Zu diesen wird sowohl das α -Tropomyosin als auch das Myosin-Bindungsprotein C3 gezählt, die als Kandidatengene für diese Arbeit ausgewählt wurden.

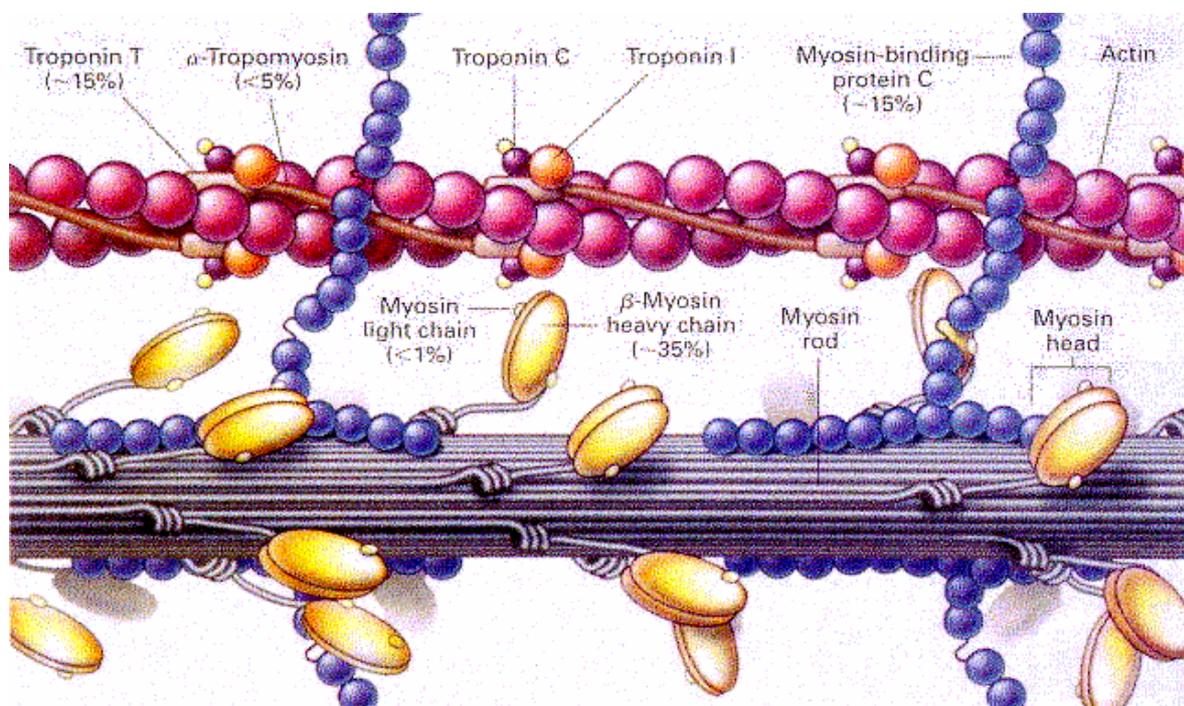


Abb. 1. 1: Schematische Darstellung der Sarkomerproteine. Die in Klammern eingefügten Prozentsätze geben die Häufigkeit der Mutationen bei HCM wieder (von Spirito, P.; Seidman, C.E.; McKenna, W.J.; Maron, B.J.: The management of hypertrophic cardiomyopathy N Engl J Med 1997; 336: 775-785).

1.2 Klassifikation der Kardiomyopathien

Als Kardiomyopathien (CM) werden alle Erkrankungen bezeichnet, die mit einer objektivierbaren kardialen Funktionsstörung einhergehen (WHO/ISFC-Klassifikation (1996)).

Man unterscheidet die folgenden fünf Formen:

1. Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
2. Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)
3. Restriktive Kardiomyopathie (RCM)
4. Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVCM)
5. Nichtklassifizierbare Kardiomyopathie (NKCM)

Die Unterscheidung der einzelnen Kardiomyopathien erfolgt nach pathophysiologisch-anatomischem Bild, wobei als Diagnosekriterien die Hämodynamik und die makroskopische Anatomie dienen. Desweiteren wird die Einteilung mit Hilfe der ätiopathogenetischen Ursachen der Erkrankung ergänzt; jede Unterform wird in eine idiopathische und spezifische CM weiter unterteilt. Als spezifische Kardiomyopathie bezeichnet man solche mit bekannten Ursachen, beispielsweise ischämisch, valvulär oder hypertensiv bedingte Formen. Zu den idiopathischen CM werden familiäre, genetisch determinierte und sporadische Formen gezählt (Maisch et al. (2002)).

In den meisten Fällen sind Ätiologie und Pathogenese unbekannt. Die Prävalenz der CM liegt bei etwa 50 pro 100 000 Einwohner und die Mortalität beträgt 5-15 % pro Jahr. Damit gehören die Kardiomyopathien zu den prognostisch ungünstigen Herzerkrankungen. Die Haupttodesursachen sind die schwere Herzinsuffizienz und der plötzliche Herztod. Die symptomatische Therapie, die meist aus der Behandlung der Herzinsuffizienz und der Herzrhythmusstörungen besteht, ist in den meisten Fällen die einzige Therapiemöglichkeit. Eine kausale Therapie ist nur in wenigen Fällen möglich. Als Ultima ratio bleibt oftmals nur die Herztransplantation. Die häufigste Indikation für eine Herztransplantation ist die Dilatative Kardiomyopathie (Olsen et al. (1996)).

1.3 Dilatative Kardiomyopathie

Die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Herzmuskelerkrankung definiert, die zu einer Erweiterung (Dilatation) und Einschränkung der Kontraktilität des linken oder beider Ventrikel führt (WHO/ISFC-Klassifikation (1996)). Die DCM ist mit einer Prävalenz von 36,5 pro 100 000 Einwohner die am häufigsten vorkommende Form der Kardiomyopathie (Cohn et al. (1997)). In den meisten Fällen sind Männer betroffen (m:w = 3:1), wobei eine Häufung in der schwarzen Bevölkerung beobachtet wird (Coughlin et al. (1993); Coughlin et al. (1994); Adams et al. (1998)). Auch die Mortalität scheint von der Hautfarbe und dem

Geschlecht beeinflusst zu werden (Dries et al. (1999)). In mehr als 70% der Fälle manifestiert sich die DCM durch

Symptome und Zeichen einer progressiven Linksherzinsuffizienz, die später in eine Globalinsuffizienz mündet (Codd et al. (1989); Sugrue et al. (1992)).

Mit einem Anteil von 18 bis 28% ist die DCM eine der Hauptursachen der Herzinsuffizienz (Andersson et al. (1995); Cowie et al. (1997); Taubert et al. (1999)). Der Verlauf der DCM ist variabel und scheint unter anderem von der Ätiologie der Erkrankung abhängig zu sein (Felker et al. (2000)). Die mittlere Lebenserwartung bei symptomatischen Patienten liegt bei etwa fünf Jahren (Dec et al. (1994)).

Die idiopathische und spezifische DCM treten etwa mit gleicher Häufigkeit auf (Olbrich, H.-G. (2001)).

Die Ätiologie der spezifischen DCM umfasst neben den bereits oben erwähnten auch entzündliche Faktoren. Zu diesen werden sowohl die mikrobiellen Ursachen, wobei hier besonders Infektionen durch das Coxsackie Virus B zu nennen ist, als auch die autoreaktiven Formen gezählt. Eine DCM kann auch als Folge von medikamentös-toxischen Schäden entstehen. Die überwiegende zur sekundären DCM führende, toxische Schädigung wird jedoch durch übermäßigen Alkoholgenuss verursacht (Davies (2000)). Weitere seltenere Ursachen sind Formen, die infolge von neuromuskulären, endokrinen und metabolischen Erkrankungen auftreten (Kasper et al. (1994); Felker et al. (2000)).

Die idiopathische DCM (IDC) ist die primäre Form, die dadurch charakterisiert ist, dass sich keine der oben genannten Faktoren als Ursache der Erkrankung identifizieren lässt. Sie wird daher auch als primäre dilatative Kardiomyopathie bezeichnet und stellt in der Regel eine Ausschlussdiagnose dar. Die Inzidenz der idiopathischen DCM beträgt zwischen 5 bis 8 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Gillum (1986); Bagger et al. (1984); Williams et al. (1985); Codd et al. (1989); Dec et al. (1995)).

1961 wurde erstmalig eine familiäre Häufung der DCM beschrieben (Battersby et al. (1961); Schrader et al. (1961); Whitfield (1961)). Die 1992 durchgeführte Analyse von Familienangehörigen von Patienten mit DCM konnte zeigen, dass 20% eine familiäre DCM aufwiesen (Michels et al. (1992)). Weitere Studien ergaben, in Abhängigkeit von den verwendeten Diagnosekriterien und der Anzahl der verwendeten Untersuchungsmethoden, sehr variable Angaben bezüglich der familiären Häufung der

DCM. Studien, die lediglich eine positive Familienanamnese in Betracht zogen, zeigten¹ eine Prävalenz von <10%. In Gegensatz dazu wurde bei Studien, welche die klinische Untersuchung, die Echokardiographie und die Elektrokardiographie der Verwandten ersten Grades miteinbezogen, eine Prävalenz von bis zu 35% angegeben (Keeling et al. (1995); Grünig et al. (1998)).

1.3.1 Genetik der Dilatativen Kardiomyopathie¹

Die genetisch determinierte Form der Dilatativen Kardiomyopathie zeichnet sich durch einen heterogenen Vererbungsmodus aus. In den meisten Familien (56%) wird ein autosomal dominanter Erbgang mit inkompletter und altersabhängiger Penetranz beobachtet (Keeling et al. (1995); Mestroni et al. (1999)). Seltener wird die IDC X-chromosomal (10%) oder autosomal rezessiv (16%) vererbt (Mestroni (1999)). Sehr selten sind maternal vererbte Mutationen der mitochondrialen DNA krankheitsverursachend (Suomalainen et al. (1992)).

Mutationen in Proteinen des Zytoskelettes

Die autosomal-dominante vererbte DCM zeigt eine hohe phänotypische Varianz, die sowohl die kardiale als auch die extrakardiale Manifestation der Nebenbefunde betrifft. Man unterscheidet bei dem autosomal dominanten Vererbungsmodus zwischen der sogenannten „reinen“ DCM und der DCM, die mit einem Mitralprolaps, einer Skelettmypathie und/oder mit Störungen der Erregungsbildung und -leitung assoziiert ist. Des weiteren ist eine seltene Form mit sensorineuraler Taubheit in der Literatur beschrieben (Schonberger et al. (2000)).

¹ Genetik im Überblick (S.: 61)

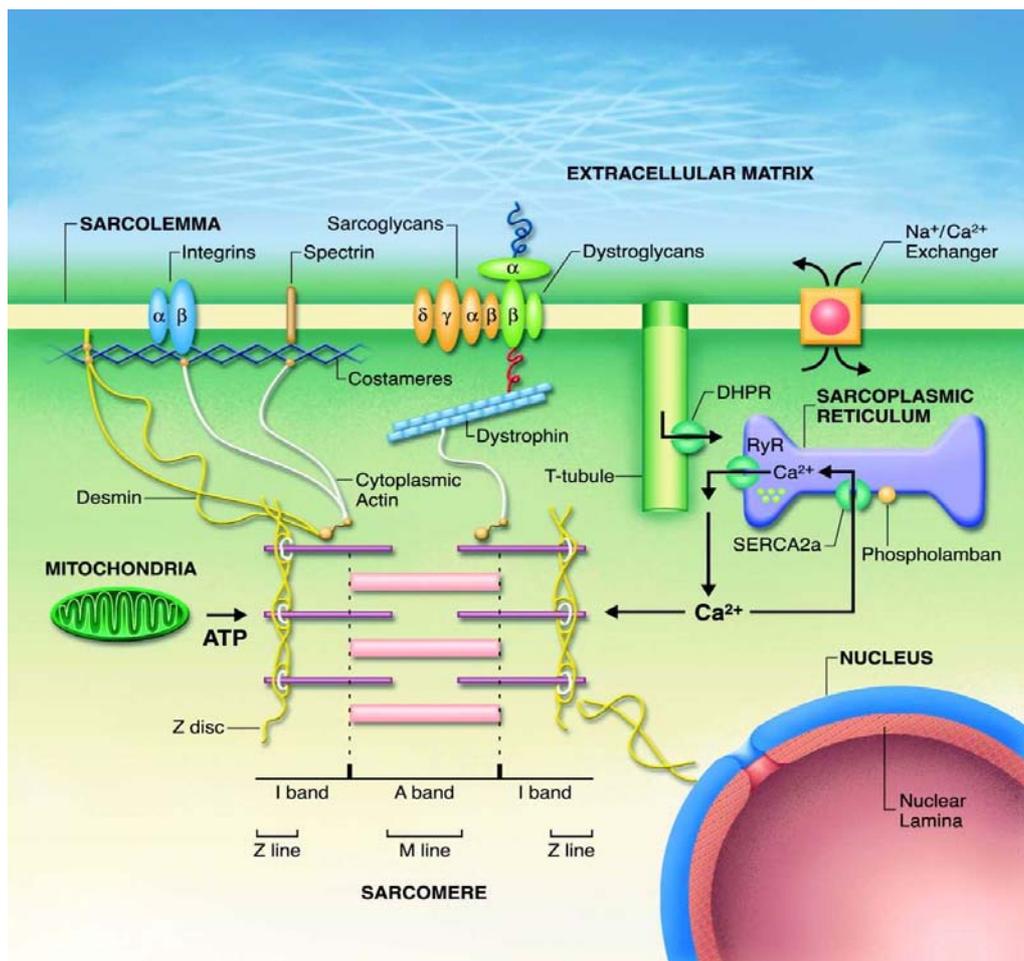


Abb. 1.1: Schematische Darstellung der Komponenten des Kardiomyozyten. Der Sarkomer stellt die funktionelle Einheit der Zelle dar, er ist durch das Zytoskelett mit dem Sarkolemm, der extrazellulären Matrix und dem Nucleus verbunden (von Fatkin, D.; Graham, R.M.: Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev* 2002; 82(4): 945-980).

Mutationen im δ -Sarcoglycan-Gen sind bekanntermaßen für Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp verantwortlich, in einigen Fällen tritt diese mit einer DCM kombiniert auf (Moreira et al. (1998)). Es wurden jedoch auch Mutationen in Familien mit DCM identifiziert, die keine Skelettmuskelbeteiligung zeigten (Tsubata et al. (2000)). Das δ -Sarcoglycan ist mit Dystrophin assoziiert und stellt die Verbindung zwischen Dystrophin und der Zellmembran her. (Towbin et al. (1999)).

Mutationen im VCL-Gen, das das Vincullin und die Splicevariante Metavincullin kodiert führen zur isolierten DCM. Das Metavincullin ist Bestandteil des Zytoskeletts und interagiert mit verschiedenen Aktinformen und Talin, zusammen

bilden sie ein Netzwerk aus Mikrofilamenten, welches das Zytoskelett mit dem Sarkolemm verbindet. Mutationen im VCL-Gen führen zu einer verminderten Interaktion zwischen den Aktinfilamenten, die zu einer Reduktion der Kraftübertragung zwischen den Kardiomyozyten führt (Olsen et al. (2002)).

Durch Mutationen im Lamin A/C-Gen kann die seltene Muskeldystrophie Emery-Dreifuss bedingt sein, die in seltenen Fällen mit einer dilatativen Kardiomyopathie assoziiert ist (Bonne et al. (1999); Raffaele et al. (2000)). Mutationen in diesem Gen führen jedoch auch zu einer mit Erregungsleitungsstörungen kombiniert auftretenden DCM ohne Dystrophie (Fatkin et al. (1999)). Lamin A/C ist ein wichtiger Bestandteil der Struktur der inneren Membran des Zellkerns. Zu den Aufgaben des Proteins gehören neben der Aufrechterhaltung der Struktur und Integrität des Zellkerns auch die DNA-Replikation (Clements et al. (2000)). Es wird angenommen, dass Mutationen im Lamin A/C-Gen zu einer Abnahme der Kardiomyozytenzahl führen, die durch eine Schädigung der Struktur der Zellkernmembran und daraus resultierenden Zerstörung des Zellkerns zustande kommt. Die Reduktion der Kardiomyozyten führt zu einer Abnahme der systolischen Leistungsfähigkeit, die eine Dilatation der Ventrikel zur Folge hat (Hutchison et al. (2000)).

Die Genloci, die zu den jeweiligen autosomal dominant vererbten Formen führen, sind zusammen mit den ihnen entsprechenden Genen soweit bekannt in der Tabelle 1.1 dargestellt.

Chromosomale Lokalisation	Gen	Protein
„Isolierte“ DCM		
1q32	TNNT2	Kardiales Troponin T
2q31	TTN	Titin
2q35	DES	Desmin
5q33	SGCD	δ -Sarcoglycan
6q12-q16	?	?
9q13-q22	?	?
9q22-q31	?	?
10q22-q23	VCL	Metavinculin
14q12	MYH7	β -Myosin heavy chain
15q14	ACTC	Kardiales Aktin
15q22	TPM1	α -Tropomyosin
DCM + Störungen Erregungsbildung und -leitung		
1p1-q21	LMNA	Lamin A und C
2q14-q22	?	?
3p22-p25	?	?
DCM + Skelettmypopathie mit und ohne Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen		
1p1-q21	LMNA	Lamin A und C
6q23	?	?
DCM + Sensorineuralem Hörverlust		
6q23-q24	?	?

Tab. 1.1: Genloci der autosomal dominanten Form der DCM mit den dazugehörigen Genen und den entsprechenden Proteinen.

Die mittels x-chromosomaler Vererbung hervorgerufene DCM wird durch Mutationen in zwei verschiedenen Genen verursacht und gehört zu den selteneren Formen. Eines der krankheitsverursachenden Gene (Xp21) kodiert das Protein Dystrophin, dieses ist Bestandteil des Zytoskeletts. Deletionen im Dystrophin-Gen sind in etwa 65% der Fälle für die Muskeldystrophien von Typ Duchenne und Becker verantwortlich (Hu et al. (1992); Passos-Bueno et al. (1992)). Die meisten Patienten mit einer dieser Muskeldystrophien zeigen auch eine DCM (Nigro et al. (1983)). Mutationen in Dytrophin-Gen wurden erstmalig 1993 als Ursache einer DCM ohne Skelettmuskelbeteiligung nachgewiesen (Muntoni et al. (1993)). Weitere Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass Mutationen im Dystrophin-Gen über eine Abnahme oder über eine veränderte Funktion des Proteins zur DCM führen (Franz et al. (2000); Milasin et al. (1996); Muntoni et al. (1993); Towbin et al. (1993)). Bei dem zweiten Gen handelt es sich um G4.5

(Xp28), welches das Protein Tafazzin kodiert. Mutationen können sowohl zum Barth-Syndrom (Neutropenie, Skelettmuskelmyopathie, Wachstumsstörungen und abnorme Mitochondrien), als auch zur isolierten DCM führen (D'Adamo et al. (1997)). Mutationen in beiden x-chromosomal vererbten Proteinen führen zu einer Form von DCM, die bereits im Kindesalter auftritt und durch eine rasche Progression mit fatalem Verlauf gekennzeichnet ist.

Chromosomale Lokalisation	Gen	Protein
DCM mit subklinischer Skelettmuskelbeteiligung		
Xp21	DMD	Dystrophin
Xq28	TAZ	Tafazzin

Tab. 1.2: Genloci der x-chromosomal rezessiven Form der DCM mit den dazugehörigen Genen und den entsprechenden Proteinen.

Die durch eine autosomal rezessive Vererbung bedingte DCM betrifft vorwiegend Enzyme, welche die Fettsäureoxidation katalysieren und für den Carnitintransport eine entscheidende Rolle spielen (Kelly et al. (1994)). Durch eine Mutation resultiert entweder eine unzulängliche Energieversorgung der Myozyten oder eine Myopathie die vor allem das Herz betrifft. Diese Form der DCM zeigt ein frühes Erkrankungsalter, der Verlauf und Schweregrad ist sehr variabel.

Eine weitere Form der DCM, wird durch Mutationen in der zirkulären DNA (mtDNA) der Mitochondrien verursacht. Diese veränderte DNA wird über die Mitochondrien der Eizelle an die Kinder weitergegeben. Es handelt sich somit um einen maternalen Erbgang (Suomalainen et al. (1992); Taniike et al. (1992)). Auch diese Form der Kardiomyopathie manifestiert sich bevorzugt im Kindesalter.

Mutationen in Proteinen des Sarkomers

Die bisher in Sarkomer-Genen identifizierten Mutationen werden alle autosomal dominant vererbt und führen zu dem Bild einer „reinen“ DCM (Kamisago et al. (2000)). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind Mutationen im β -Myosin, im kardialen Troponin T (Kamisago et al. (2000)), im Titin (Gerull et al. (2002)), im

α -Tropomyosin (Olson et al. (2001)) und im kardialen Aktin (Olson et al. (1998)) bekannt.

Mutationen in Sarkomerproteinen wurden initial ausschließlich bei Patienten mit Hypertropher Kardiomyopathie (HCM) gefunden. Im Gegensatz dazu fand man bei Patienten mit idiopathischer DCM Mutationen in zytoskelettalen Proteinen. Daraus entwickelte sich die Hypothese, dass durch Mutationen veränderte Proteine des Zytoskeletts immer zu einer DCM führen, wohingegen veränderte Sarkomerproteine eine HCM zu Folge haben. Pathogenetisch bedeutet diese Annahme, dass eine HCM durch eine verminderte Produktion an Kontraktionskraft zustande kommt und die DCM aus einer Abnahme der Kontraktionsweiterleitung resultiert. In den letzten Jahren wurden jedoch sowohl klinische als auch experimentelle Daten veröffentlicht, die gegen diese Hypothese sprechen. So wurden Mutationen in verschiedenen Sarkomerproteinen (β -MHC, Troponin T) bei Patienten mit einer DCM gefunden (Kamisago et al. (2000)). Diese Arbeitsgruppe geht davon aus, dass etwa 10% aller familiären DCM-Formen auf Mutationen in Proteinen des Sarkomers zurückzuführen sind.

1.4 Bedeutung der Kandidatengene

1.4.1 Funktion des α -Tropomyosins

Der Troponin-Tropomyosin Komplex reguliert Calcium abhängig die Aktin-Myosin Interaktion. Etwa 400 Aktinmoleküle liegen entlang dem fadenförmig angeordneten Tropomyosinmolekül und bilden eine Struktur aus, die einer Doppelhelix gleicht. Jedes Aktinmolekül weist vier verschiedene Bindungsstellen auf: für die benachbarten Aktinmoleküle, für den Myosinkopf, für Tropomyosin und für Troponin, welches aus drei Untereinheiten besteht. Mittels Troponin T ist der Troponinkomplex mit dem Tropomyosin verbunden, Troponin C dient der Calciumanlagerung und Troponin I hat eine inhibitorische Funktion, die im weiteren erläutert wird. Während der Diastole ist die Aktin-Myosin Interaktion durch die Bindung von Troponin I an den Aktin-Tropomyosin-Komplex inhibiert. Die Bindung von Calcium an das Troponin C bewirkt eine Konformationsänderung, die das Lösen des Troponin I vom Aktin-Tropomyosin-

Komplex zur Folge hat. Durch diesen Vorgang wird das Tropomyosin mehr zur Mittelachse des Aktinfilaments verlagert, wodurch am Aktinmolekül die Bindungsstellen für den Myosinkopf freigegeben werden (Solaro et al. (1996)).

1.4.2 Funktion des Myosin-Bindungsprotein C 3

Das Myosin-Bindungsprotein C3 (MYBPC3) ist ein wichtiger Bestandteil des Sarkomers, es wird angenommen, dass es sowohl an Bindungen innerhalb des Sarkomers, als auch an der adrenergen Regulation der Kontraktion des Herzmuskels beteiligt ist (Gautel et al. (1995)). Es befindet sich in der C-Region des Sarkomers, in dieser ist die Interaktion zwischen Aktin und Myosin lokalisiert. Das MYBPC3 bindet mit seiner NH₂-terminalen Region an das S2-Segment des Myosinkopfes im Bereich des dicken Filaments des Sarkomers (Gruen et al. (1999)). Außerdem besteht eine Bindung zum Titin, ein Protein des Sarkomers, welches für dessen Organisation und für die myofibrilläre Elastizität verantwortlich ist. Zusätzlich scheint es an der Signaltransduktion zwischen den Myofibrillen beteiligt zu sein (Satoh et al. (1999)). Die Funktion des MYBPC3 ist nicht restlos geklärt. Ultrastrukturelle Studien haben gezeigt, dass die Phosphorylierung des Proteins durch cAMP-abhängige Proteinkinasen die Anzahl der Querbrücken zum Aktinfilament erhöhen und deren Orientierung ändern (Weisberg et al. (1998)). Funktionelle Studien suggerieren, dass das Myosin-Bindungsprotein C3 im phosphoryliertem Zustand maßgeblich an der Stärke und Anzahl der Bindungen der Querbrücken des Myosinfilaments zu dem Aktinfilament beteiligt ist. Des weiteren wird durch den Status der Phosphorylierung des Proteins die Calciumsensitivität der Kraftentwicklung bzw. Kontraktion des Muskels beeinflusst (Kunst et al. (2000); Weisberg et al. (1998)).

Sowohl für das MyBPC3 und das auch für das α -Tropomyosin sind Mutationen bei der HCM beschrieben. Aufgrund ihrer zentralen Funktionen im Ablauf der Kontraktion ist anzunehmen, dass sowohl Mutationen im MYBPC3 als auch im α -Tropomyosin, wie bereits für andere Sarkomerproteine beschrieben, als Ursache einer DCM in Frage kommen. Für das α -Tropomyosin sind bereits Mutationen beschrieben, die zu einer

DCM führen (Olson et al. (2001)), die zu Beginn der Untersuchung jedoch noch nicht bekannt waren.

1.5 Zielstellung der Arbeit

Das Ziel dieser Dissertation ist die Untersuchung der Rolle des Myosin-Bindungsproteins C3 und α -Tropomyosins in der Pathogenese der dilatativen Kardiomyopathie. Zu diesem Zweck soll in einer Kohorte von 46 DCM-Patienten mittels SSCP-Analyse und anschließender Sequenzierung die Identifikation und Charakterisierung von genetischen Varianten in den betreffenden Genen durchgeführt werden. Anschließend wird die Korrelation der genetischen Befunde mit den klinischen Daten der entsprechenden Patienten angestrebt, um festzustellen, ob bestimmte Mutationen für einen bestimmten Phänotyp prädisponieren.

Weiterhin ist die Untersuchung der Familienangehörigen der Patienten mit Mutationen geplant, um den Vererbungsmodus, die Penetranz und die eventuelle klinische Varianz der Erkrankung genauer charakterisieren zu können.

Die Auswertung der im Myosin-Bindungsprotein C3 und im α -Tropomyosin befindlichen Polymorphismen soll klären, ob diese Sequenzvarianten Modifizierfunktionen haben. Daher sollen zunächst die Allelfrequenzen der DCM-Patienten bestimmt werden. Im Anschluss soll ein Vergleich mit den Frequenzen einer gesunden Kontrollpopulation durchgeführt werden, um zu klären, ob signifikante Unterschiede bestehen, die eventuell Hinweise auf die Beteiligung dieser Varianten an der Pathogenese der DCM geben.