

4 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurde bei 46 Patienten mit idiopathischer DCM 3 Mutationen im *MYBPC3* identifiziert. Es konnten keine Mutation im *α -Tropomyosin* gefunden werden.

Diese Arbeit zeigt erstmalig Mutationen im *MYBPC3* bei Patienten mit DCM. Eine Mutationen wurde bereits veröffentlicht, die Publikation der übrigen steht noch aus (Daehmlow et al. (2002)). Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Untersuchungen geben starke Hinweise auf die Krankheitsrelevanz der gefundenen Mutationen. Um die Krankheitsrelevanz zu belegen sind jedoch funktionelle Untersuchungen notwendig.

Im TPM1 sind bereits Mutationen bei Patienten mit DCM beschrieben (Olsen et al. (2001)).

4.1 *MYBPC3* als Kandidatengen

Die im *MYBPC3* gefundenen Mutationen scheinen für die Entstehung der DCM eine entscheidende Bedeutung zu haben. Bei allen Mutationen handelt es sich um Basenaustausche, die ein Allel betreffen, also in heterozygoter Form vorliegen.

In allen Fällen führt dieser Basenaustausch zu einer Aminosäuresubstitution, diese Form der Mutation bezeichnet man als Missense-Mutation.

Die von uns identifizierten Missense-Mutationen befinden sich in der Nähe bzw. in dem Bereich des Proteins, der essentiell für die Interaktion mit dem A-Band des Sarkomers ist.

4.1.1 Aufbau des Myosin-Bindungsprotein C3

Es existieren drei Isoformen des Myosin-Bindungsprotein C, die langsame skelettale, die schnelle skelettale und die kardiale Form. Die Expression der kardialen Isoform (*MYBPC3*) findet sich ausschließlich im Herzmuskel. Hier ist das *MYBPC3* in der Myosin-Actin-Interaktionszone (C-Region) im A-Band des Sarkomers lokalisiert.

Das *MYBPC3*-Gen ist auf Chromosom 11 (11p11.2) lokalisiert und besteht aus 24 kb genomischer DNA mit 37 Exonen, die ein Protein (ca. 137 kDa) mit 1274 Aminosäuren kodieren. Es ist in einer Serie angeordnet, die aus sieben bis neun transversalen Molekülen besteht, die untereinander einen Abstand von 43 nm aufweisen.

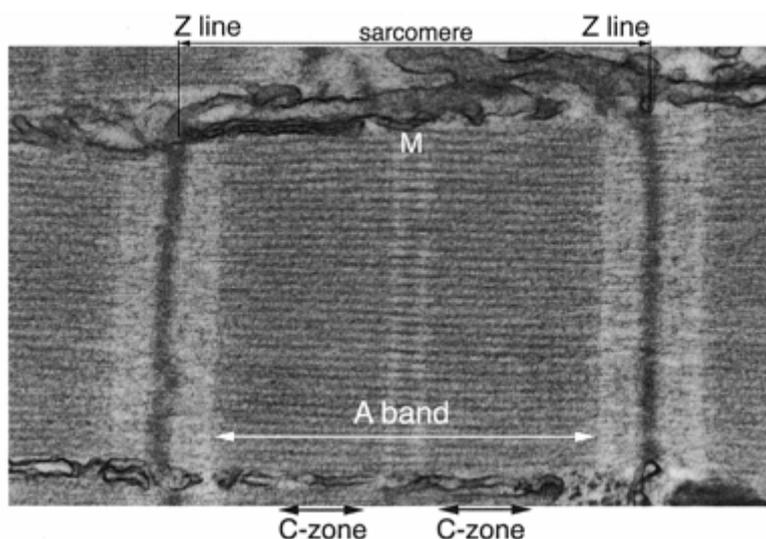


Abb. 4. 1: Struktur des Sarkomers. Das MYBPC3 befindet sich in der C-Zone des A-Bandes. (von Robbins, J.; Woodrow Benson, D.: Structure-Function Relationships in Myosin Binding Protein-C Taking off the Blinders and Collaring Hypertrophic Cardiomyopathie. *Circ Res* 2002; 91: 656-658.)

MYBPC3 gehört wie andere Myosin-Bindungsproteine und Titin zur intrazellulären Immunglobulin-Superfamilie und besteht aus multiplen Immunglobulin C2- und Fibronectin Type III-ähnlichen Domänen. Des weiteren enthält es eine kardiospezifische Region und eine Phosphorylierungsregion.

Es bindet mit seinem C-Terminus an die C-terminale Region der schweren Ketten des Myosins im Bereich der dicken Filamente und an Titin. Die Bindungsstellen für Titin und Myosin überlappen sich (Abb. 4.1).

Über die Phosphorylierung des Proteins wird die Kontraktilität des Herzmuskels moduliert (Kunst et al. (2000)). Die Phosphorylierungsdomäne besitzt drei mögliche Phosphorylierungsstellen, die Anlagerung der Phosphatgruppe bewirkt eine Erhöhung der Anzahl der Querbrücken zum Aktinfilament (Weisberg et al. (1998)). Es wird vermutet, dass das MYBPC3 einen entscheidenden Einfluss auf die Anzahl und Stärke der Bindungen zwischen dem Aktin- und Myosinfilament

hat. Des weiteren bewirkt die Phosphorylierung des Proteins eine Erhöhung der Ca^{2+} -Sensitivität des Muskels (Kunst et al. (2000); Weisberg et al. (1998)).

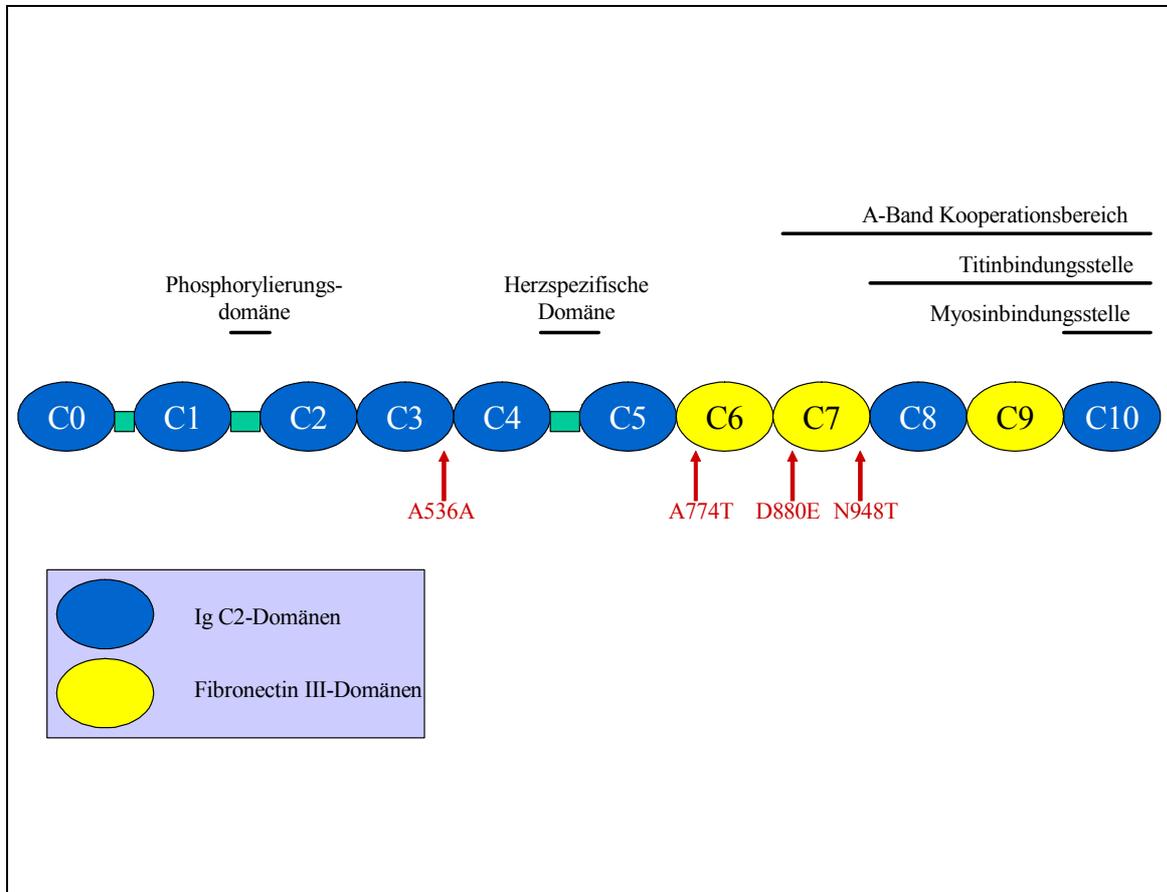


Abb. 4. 2: Schematische Darstellung des MyBPC3 mit seinen Bindungsstellen. Die roten Pfeile repräsentieren die in dieser Arbeit identifizierten Mutationen.

4.1.2 Mutationen im Myosin-Bindungsprotein C3 sind verantwortlich für die HCM

Das MYBPC3 ist eines der Sarkomerproteine, die für die familiäre hypertrophe Kardiomyopathie verantwortlich sind. Bisher wurden genetische Analysen dieses Proteins nur für dieses Krankheitsbild durchgeführt.

Insgesamt wurden bisher 53 verschiedene Mutationen bei Patienten mit HCM identifiziert. Die Häufigkeit der HCM verursachenden Mutationen im MYBPC3 wird mit etwa 15-20% angegeben (Bonne et al. (1995); Familial Hypertrophic Cardiomyopathy Mutation Database; Watkins et al. (1995)). Hauptsächlich handelt es sich bei den HCM verursachenden Mutationen um Insertionen, Deletionen oder Splice-Site-Mutationen. Diese führen in der Mehrzahl der Fälle

zu der Synthese von verkürzten Proteinen, die einen Verlust der Myosin- und Titin-Bindungsstellen aufweisen. Es werden jedoch auch Missense-Mutationen beschrieben, die keine Veränderungen der Myosin- und Titin-Bindungsstelle zeigen. Keine der bisher bekannten Mutationen wurden in der kardiospezifischen Region gefunden. HCM-assoziierte Mutationen im *MYBPC3* scheinen im Gegensatz zu HCM-verursachenden Mutationen im Troponin T oder β -MHC mit einem eher benignem Verlauf verbunden zu sein (Carrier et al. (1997)).

Es ist ebenfalls eine Mutation bei einem Patienten mit HCM beschrieben, die im weiteren Verlauf in eine DCM überging (Nanni et al. (2003)). Bei dieser Mutation handelte es sich um eine Nonsense-Mutation, die im Bereich der Titin-Bindungsstelle zu einem Abbruch des Proteins führt.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten erstmals Mutationen im *MYBPC3* bei Patienten mit einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie gezeigt werden.

Die Veränderungen, die aus den unten dargestellten Mutationen resultieren, bedürfen einer funktionellen Analyse, um den genauen Mechanismus der Krankheitsentstehung zu klären. Ein möglicher Ansatz wäre die Entwicklung einer sogenannten „knock in“ Maus, bei der die betreffende Mutation in die Maus transferiert wird. Dieses Modell kann dann der Untersuchung des Herzmuskels dienen und auch Informationen über die Pathogenese der DCM liefern, die das Verständnis der Erkrankung erweitern würde, und zu neuen therapeutischen Ansätzen führen könnte.

4.1.3 Bedeutung der Mutation A774T im Exon 24

Bei dieser Missense-Mutation wird die Aminosäure Alanin durch Threonin ausgetauscht. Alanin ist die zweitkleinste Aminosäure mit einer aliphatischen, nichtreaktiven Seitenkette. Sie ist an den hydrophoben Bindungen im Protein beteiligt, die bevorzugt im Inneren des Proteins lokalisiert sind. Threonin hat, abgesehen davon, dass es um ein C-Atom größer ist, eine Hydroxygruppe in der Seitenkette, die an Wasserstoffbrückenbindungen im Protein teilnimmt. Desweiteren kann diese Aminosäure durch Phosphorylierung der OH-Gruppe modifiziert werden. Threonin gehört zu der Gruppe der polaren Aminosäuren, diese sind in wässriger Lösung neutral. In polaren Aminosäuren existieren jedoch Abschnitte, in denen positive oder negative Ladungen aufgrund der höheren oder

niedrigeren Elektronendichte überwiegen. Zusammenfassend lässt sich anhand dieser Veränderungen sagen, dass durch den Austausch der Aminosäure eine Ladungsänderung, eine Ausbildung neuer Bindungen und eine Phosphorylierung, die eventuell das Protein modifiziert, resultieren können. Die Folge könnte eine neue Konformation des Proteins im betreffenden Abschnitt sein. Aufgrund der räumlichen Nähe zu dem Bereich im MYBPC3, der mit dem A-Band, in dem die Interaktion zwischen Aktin und Myosin stattfindet, in Verbindung steht, könnte sich das Bindungsverhalten verändern.

Die Mutation befindet sich im C-terminalen Bereich, in der C6-Domäne des Proteins.

Die Bedeutung dieser Region lässt sich durch die Konservierung der Aminosäure zwischen Maus und Mensch verdeutlichen (siehe 3.1.2).

Die Untersuchung der Familie ergab, dass sowohl der Vater als auch die Schwester des Patienten die gleiche Mutation aufweisen. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt ergab die Echokardiographie der betroffenen Familienmitglieder, abgesehen von den hypertoniebedingten Veränderungen des Herzens beim Vater, keine Anhaltspunkte für eine bestehende DCM.

Dies lässt vermuten, dass es sich bei der Mutation um einen autosomal dominanten Vererbungstyp mit inkompletter Penetranz handeln könnte.

4.1.4 Bedeutung der Mutation D880E im Exon 26

Im Falle dieser Aminosäuresubstitution wird die Asparaginsäure durch Glutaminsäure ersetzt. Bei Beiden handelt es sich um saure Aminosäuren mit einer endständigen Carboxylgruppe, die bei neutralem pH-Wert ionisiert, also negativ geladen vorliegt. Die Seitenkette der Glutaminsäure besteht aus 3 C-Atomen, wohingegen die der Asparaginsäure nur 2 C-Atome aufweist. Der Austausch beider bedingt somit einen größeren Platzbedarf an der entsprechenden Stelle im Protein. Da sich diese Mutation im Bereich der A-Band-Kooperation befindet ist vorstellbar, dass sich Größenveränderungen auf die Bindungen zwischen dem MYBPC3 und dem A-Band auswirken könnten.

Die Relevanz dieser Position lässt sich durch den hohen Konservierungsgrad belegen (siehe 3.1.3).

Die Untersuchung der Familie des an DCM erkrankten Patienten ergab, dass der 3-jährige Sohn des Patienten ebenfalls die Mutation aufweist. Die aufgrund des genetischen Befundes durchgeführte Kontrollechographie ergab einen altersentsprechenden Befund. Die genetische Untersuchung der anderen Familienangehörigen legt die Vermutung nah, dass die Mutation von dem verstorbenen Vater übertragen wurde. Diese Befunde führen zu dem Schluss, dass es sich bei der vorliegenden Mutation um eine autosomal dominante Vererbung handeln könnte. Über die Penetranz lässt sich bei dieser Familie keine klare Aussage treffen, da der Sohn des Patienten zu jung ist und der Vater jung durch einen Unfalltod verstarb.

4.1.5 Bedeutung der Mutation N948T im Exon 27

Bei diesem Aminosäureaustausch wird Asparagin durch Threonin ersetzt. Beide Aminosäuren sind polar und daher in wässriger Lösung neutral. Die Seitenkette des Asparagins enthält eine Amidgruppe, die sich an den Wasserstoffbrückenbindungen im Protein beteiligt. Auch Threonin geht Wasserstoffbrückenbindungen im Protein ein, die jedoch durch die Hydroxygruppe entstehen. Threonin kann im Gegensatz zu Asparagin phosphoryliert werden. Die Phosphorylierung findet an der OH-Gruppe der Seitenkette statt. Diese Modifizierung kann Veränderungen der Proteinfunktion bedingen, zum Beispiel im Sinne eines Regulationsmechanismus.

Auch das Asparagin an Position 948 weist einen hohen Konservierungsgrad zwischen verschiedener Spezies auf.

Da keinerlei Familieninformationen vorliegen, können keine Angaben über die Häufigkeit der Mutation innerhalb der Familie und die Penetranz der DCM gemacht werden. Da die Mutation, ebenso wie die bereits oben beschriebenen, in heterozygoter Form vorliegt kann man auf einen vermutlich autosomal dominanten Erbgang schließen.

Diese drei Aminosäuresubstitutionen im MYBPC3 fanden sich weder in hundert Kontrollchromosomen, noch wurden sie bisher bei Patienten mit HCM beschrieben. Zwei der oben beschriebenen Mutationen befinden sich in der Domäne C7, die dritte Mutation liegt in der benachbarten Domäne C6. Dieser Bereich im MYBPC3 ist

essentiell für die Interaktion mit dem A-Band des Sarkomers. Es wird angenommen, dass diese Interaktion eine wichtige Position in der Regulation der Kontraktion und deren Weiterleitung an das Zytoskelett einnimmt.

Auffällig ist, dass es sich bei den Mutationen ausschließlich um Aminosäuresubstitutionen handelt, die alle im selben Bereich des Proteins lokalisiert sind. Diesem Ort im Protein scheint eine wichtige Rolle in der Pathogenese der DCM zuzukommen.

Die Lokalisation in derselben Region, der Konservierungsgrad der Region und die Abwesenheit dieser Varianten in 100 gesunden Kontrollchromosomen geben starke Hinweise auf die Krankheitsrelevanz dieser Mutationen.

Tierexperimentelle Studien bestätigen einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Mutationen im *MYBPC3*-Gen und der DCM Entstehung (McConnell et al. (1999)).

4.1.6 Die Bedeutung von stummen Mutationen in der Krankheitsentwicklung

Im Exon 17 des *MYBPC3* wird an Position 9229 die Base Thymidin durch Adenin ersetzt. Dieser Austausch bewirkt, dass das Codon GCT durch GCA ausgetauscht wird. Hieraus resultiert jedoch keine Aminosäuresubstitution, da beide Triplets für Alanin kodieren, es handelt sich somit um synonyme Codons.

Als Degeneration des genetischen Codes bezeichnet man die Tatsache, dass verschiedene Basentriplets, die sich lediglich in ihrer letzten Position unterscheiden, für dieselbe Aminosäure kodieren. Eine stumme Mutation liegt vor, wenn sich durch einen Basenaustausch die Aminosäure nicht verändert.

Lange Zeit wurden stumme Mutationen als bedeutungslos eingestuft und auch heute ist die Bedeutung dieser Mutationen nicht sicher zu beurteilen. Studien zeigen, dass stumme Mutationen durch die Veränderung der Basenabfolge die RNA-Struktur variieren können. Diese Abweichung der RNA-Struktur kann die Transkription (Xia (1996)), das Processing der mRNA (Philips et al. (2000)) und die Translation (Sorensen et al. (1989); Xia (1995)) beeinflussen. Über diese Veränderungen können auch stumme Mutationen an der Pathogenese einer Erkrankung beteiligt sein.

Die Verwendung von synonymen Codons ist nicht zufällig (Grantham et al. (1980); Grantham et al. (1981)). Unterschiede in der Verwendung zeigen sich

sowohl bei unterschiedlichen Spezies (Grantham et al. (1981)), als auch zwischen Genen desselben Genoms (Gouy et al. (1982); Ikemura (1985); Sharp et al. (1986)). Es wird angenommen, dass die Verwendung synonymmer Codons einen Selektionsvorteil darstellt, der durch eine erhöhte Translationseffizienz erklärt wird (Robinson et al. (1984); Bulmer (1988)).

Stellt eines der verwendeten Codons einen Selektionsvorteil dar, so ist davon auszugehen, dass dieses beim Menschen häufiger zur Kodierung der entsprechenden Aminosäure verwendet wird.

Das beim Wildtyp vorhandene Codon GCT wird mit einer Häufigkeit von 28% verwendet, um Alanin zu kodieren. Im Gegensatz dazu wird das Codon GCA nur mit einer Häufigkeit von 22% beim Menschen zur Kodierung von Alanin eingesetzt. Diese Abweichung stellt jedoch keinen signifikanten Unterschied dar und ist daher vermutlich zu vernachlässigen. Anhand dieser Daten ist davon auszugehen, dass diese Variante mit großer Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf die Entstehung der DCM hat.

4.2 Rolle der Polymorphismen im *MYBPC3* bei der DCM

Im Rahmen dieser Dissertation wurden 8 Polymorphismen identifiziert und ausgewertet. Bei allen Polymorphismen handelt es sich um bereits bekannte Varianten des *MYBPC3*. Die Genotypenverteilung beider Kollektive wurde mit der Mendelschen Normalverteilung verglichen, um zu klären ob die Varianten gehäuft in dem Patienten- oder Kontrollkollektiv vorkommen. Dieser Vergleich zeigte, dass der Wahrscheinlichkeitswert p , der angibt, in wie weit ein Genotyp von der Normalverteilung abweicht, bei beiden Kollektiven größer 0,05 war (Tab. 3.2.2-3.2.7). Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die Genotypenverteilung einer Mendelschen Normalverteilung entspricht.

Aufgrund der nicht signifikant abweichenden Allelfrequenzen der Polymorphismen ist davon auszugehen, dass diese keine krankheitsverursachende Rolle haben.

Die Korrelation der Varianten mit dem Phänotyp der Patienten ergab keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit des vorliegenden Genotyps.

4.3 *Alpha-Tropomyosin* als Kandidatengen

In der vorliegenden Arbeit konnten bei den 46 untersuchten Patienten mit DCM keine Mutationen im *TPMI* identifiziert werden.

In der Literatur sind *TPMI*-Mutationen bei Patienten mit HCM, die im weiteren Verlauf in eine DCM übergang beschrieben (Regitz-Zagrosek et al. (2000)). Außerdem wurden *TPMI*-Mutationen bei Patienten mit isolierter DCM gefunden (Olsen et al. (2001)). Diese Studie untersuchte 350 Patienten mit idiopathischer DCM auf das Vorhandensein von Mutationen im TPM1. Es konnten zwei heterozygote Missense-Mutationen identifiziert werden, die sich beide in der selben Region des Proteins befinden und einen Ladungsaustausch bedingen.

Strukturelle Studien unterstützen die These, dass die Aktin-Tropomyosin Interaktion auf einer elektrostatischen Basis abläuft. Aufgrund der durch die Mutationen veränderten Ladung könnte die Interaktion der beiden Proteine verändert sein, auch eine strukturelle Veränderung im Sinne einer Konformationsänderung des Tropomyosins scheint möglich zu sein.

Olsen et al. stellten die Hypothese auf, dass die Veränderung der strukturellen Integrität der Kraftübertragenden Proteine zu einer unkoordinierten Kontraktion führt und mit einem erhöhten Risiko für Verletzungen und Tod der Myozyten unter physiologischer Belastung einhergeht. Es wird angenommen, dass diese Veränderungen zu einer limitierten Hypertrophie der Myozyten führen, die in einer Dilatation mit Pumpversagen des Herzens resultiert.

Die Häufigkeit der HCM-verursachenden Mutationen im α -Tropomyosin wird mit unter 5 % angegeben. Die Mutationen die zur Entstehung einer HCM führen finden sich in der Region, die für die Bindungsstelle des Troponin T kodiert und für die Calciumsensitivität relevant ist. Funktionelle Studien der identifizierten Mutationen zeigten, dass das mutierte TPM1 den Kontraktionsablauf, insbesondere die Kraftentwicklung im Sarkomer negativ beeinflusst. Man geht davon aus, dass diese Veränderung einen pathogenetischen Mechanismus aktiviert, der zu einer Hypertrophie der Myozyten führt (Bing et al. (1997); Michele et al. (1999)).

Diese Arbeit konnte keine Mutation im α -Tropomyosin-Gen identifizieren, eine mögliche Erklärung bietet die geringe Größe der untersuchten Kohorte. Die oben dargestellte Studie von Olsen et al. untersuchte 350 Patienten und fand zwei Mutationen. Diese Untersuchung zeigte eine relativ niedrige Häufigkeit der DCM-verursachenden Mutationen im *TPMI*, so dass davon auszugehen ist, dass die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten 46 Patienten eine zu geringe Fallzahl darstellen.

4.4 Mutationen in Sarkomerproteinen als Krankheitsursache der DCM

Initial wurden bei Patienten mit einer DCM Mutationen in Genen, die für zytoskelettale Proteine kodieren gefunden, daraus entwickelte sich die Hypothese, dass es sich bei der DCM um eine Zytoskelettopathie handelt. Man ging davon aus, dass Mutationen in Proteinen des Zytoskelettes immer zu einer DCM führen, wohingegen Mutationen in Sarkomerproteinen immer zu einer HCM führen. Daraus entwickelte sich die pathogenetische Theorie, dass die DCM als Folge von Membranschäden oder einer fehlerhaften Kraftübertragung entsteht.

Neue Studien zeigen jedoch, dass Mutationen in Sarkomerproteinen die an der Kraftentstehung beteiligt sind, ebenfalls zu einer autosomal dominant vererbten DCM führen können (Kamisago et al. (2000); Olsen et al. (2001)).

Im kardialen Aktin wurden die ersten Mutationen identifiziert. Aktin interagiert als Bestandteil des Sarkomers direkt mit dem Myosin, was zu einer Kraftentwicklung führt, die letztendlich in eine Kontraktion des Herzens mündet. Damit eine Kontraktion entsteht, ist es notwendig, dass die Kraft auf weitere Myozyten übertragen wird, dieses wird durch zytoskelettale Proteine ermöglicht. Aktin nimmt eine zentrale Rolle in der Kraftübertragung ein.

Bisher sind lediglich zwei Punktmutationen gefunden worden (Olsen et al. (1998)). Eine weitere Studie, die 185 Patienten untersuchte, konnte keine Mutationen im Aktin nachweisen (Tesson et al.(2000)). Dieses legt die Vermutung nahe, dass Mutationen im kardialen Aktin eine seltene Ursache für die familiäre DCM darstellt. Aufgrund der Lokalisation im Bereich der Bindung des Aktins an die Z-Bande des Sarkomers ist es

wahrscheinlicher, dass die Mutationen über eine fehlerhafte Kraftübertragung zu einer DCM führen.

Im Gegensatz dazu konnten Kamisago et al. zeigen, dass auch eine verminderte Kraftentwicklung eine DCM verursachen kann. Zu diesem Zweck wurde zunächst in 21 Familien eine Linkageanalyse durchgeführt. Diese wies auf Gene hin, die das β -MHC, Troponin T, Troponin I und das α -Tropomyosin kodieren. Im Anschluss wurde eine Sequenzierung durchgeführt, mittels dieser konnten im β -MHC und im Troponin T Mutationen gefunden werden, die zu einer familiären DCM mit frühem Erkrankungsbeginn führen.

Im β -MHC wurden zwei Aminosäureaustausche in zwei verschiedenen Familien mit familiärer DCM identifiziert. Beide Missense-Mutationen befinden sich in einem für die Kraftgeneration wichtigen Bereich und scheinen eine Abnahme der Kraftentwicklung innerhalb des Sarkomers zu bedingen (Seidman et al. (2001)).

Im Troponin T wurde eine Deletion von drei Nukleotiden in zwei unverwandten Familien gefunden. Diese Deletion führt höchst wahrscheinlich zu einer Abschwächung der Ioneninteraktion an der Oberfläche des Troponin C, dem Bindungspartner des Troponin T der über eine Calciumbindung die Interaktion von Aktin und Myosin steuert (Filatov et al. (1999)). Die Mutation führt somit mit hoher Wahrscheinlichkeit über eine verminderte Aktin-Myosin Interaktion zu einer reduzierten Kraftentwicklung.

In keinem der Patienten oder Familienangehörigen mit einer dieser Mutationen ergaben sich Hinweise auf eine Hypertrophie. Diese Tatsache lässt den Schluss zu, dass diese Mutationen primär über noch ungeklärte Mechanismen zur DCM führen.

Aufgrund der von den Autoren in 21 Familien identifizierten Mutationen gehen diese davon aus, dass mindestens 10% aller familiären DCM Fälle auf Mutationen in Genen, die für Sarkomerproteine kodieren, zurückzuführen sind.

Durch Olsen et al. wurde 2001 mit Hilfe einer Kandidatengenanalyse das α -*Tropomyosin* als weiteres DCM- verursachendes Gen identifiziert.

Die Relevanz dieser Gene für die Entstehung einer DCM wurde durch Tierexperimentelle Studien belegt (Fatkin et al. (1999); McConnell et al. (1999)).

Die Identifikation der verschiedenen genetischen Ursachen der DCM unterstützt die These, dass unterschiedliche Mechanismen existieren, die letztendlich zum Herzversagen führen. Um eine effektive Muskelkontraktion durchführen zu können,

wird das Sarkomer zur Kraftentwicklung und das Zytoskelett zur Kraftübertragung an die extrazelluläre Matrix benötigt.

Wie bereits oben erläutert, kann sowohl eine Veränderung der Kraftübertragung als auch eine Veränderung der Kraftentwicklung eine DCM verursachen.

Somit können sowohl die HCM als auch die DCM durch Mutationen im selben Gen verursacht werden. Diese Tatsache zeigt, dass vermutlich verschiedene Mechanismen existieren, die das Remodeling des Herzens entweder in Richtung Hypertrophie oder in die Richtung der Dilatation lenken.

4.5 Hypothesen der Entstehung der Idiopathischen DCM

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt besteht eine überwiegende Unkenntnis der Pathogenese der DCM.

Die Beobachtung, dass Mutationen im selben Gen sowohl eine HCM als auch eine DCM verursachen können, könnte zu dem Schluss führen, dass andere Faktoren an der Krankheitsentstehung beteiligt sind.

Beim Vorliegen der gleichen Mutation zeigte sich jedoch bisher stets derselbe Typ der Kardiomyopathie. Dies führt zu der These, dass durch die Mutation festgelegt wird, welche der beiden Kardiomyopathieformen entsteht.

Die Frage, die sich nun stellt, ist, ob die Entstehung der jeweiligen Kardiomyopathie Folge eines gemeinsamen pathophysiologischen Weges ist oder ob zwei verschiedene Mechanismen zur jeweiligen Form führen. Für ersteres sprechen tierexperimentelle Studien; diese zeigten bei heterozygot vorliegenden Mutationen in Sarkomerproteinen eine HCM (Geisterfer-Lowrance et al. (1996)), wohingegen homozygote Mutationen zur DCM führten (Fatkin et al. (1999); McConnell et al. (1999)). Bisher existieren keine eindeutigen Studien, welche die Kardiomyopathie bei Menschen untersuchte, die eine der beiden Hypothesen untermauert.

Es ist unklar welche Faktoren letztendlich zur Manifestation der DCM führen und oder beitragen. Laut WHO liegt eine DCM dann vor, wenn sowohl eine Dilatation des linken oder beider Ventrikel und eine Verminderung der Auswurfraction, demnach also eine systolische Funktionsstörung vorliegt. Es zeigt sich in der Realität jedoch häufig nur eines der beiden Diagnosekriterien. Die Feststellung, ob ein Angehöriger eines an DCM

erkrankten Patienten betroffen ist oder nicht, ist daher schwierig. Ebenfalls besteht die Möglichkeit, dass sich bei dem Angehörigen das Vollbild der Erkrankung im Verlauf entwickelt. Weiterhin ist es möglich, dass die klinische Ausprägung unvollständig ist. In diesem Fall spricht man von einer abgeschwächten oder inkompletten Penetranz.

Die inkomplette Penetranz ist ein häufiges Phänomen bei DCM. Sie gibt Hinweise auf eventuelle Einflüsse, die Modifier und die Umwelt auf die Entstehung der Erkrankung haben (Schönberger et al. (2001)). Das Vorhandensein einer abweichenden Expression der DCM in genetisch identischen Mäusen spricht dafür, dass Modifier und Umwelteinflüsse für die Entstehung der DCM relevant sind (Morgan et al. (1999)).

Insbesondere für das *MYBPC3*-Gen sind Verläufe bekannt, bei denen Mutationen zu einer HCM mit inkompletter Penetranz führen (Moolman et al. (2000); Niimura et al. (1998); Charron et al. (1998)). Betroffene Angehörige können das Vollbild der HCM zeigen oder nur einen Teil der Symptome aufweisen. Auch werden Fälle beschrieben, in denen Angehörige mit derselben Mutation vollständig gesund ist.

Im Rahmen dieser Arbeit zeigt sich bei mindestens einer der Familien mit einer Mutation im *MYBPC3* das Phänomen der inkompletten Penetranz.

Diese Faktoren führen zu der Vermutung, dass die familiär bedingte Form der IDC mit großer Wahrscheinlichkeit viel häufiger auftritt, als bisher angenommen wurde.

Frühd Diagnosen in den Anfangsstadien der DCM sind aufgrund der schlechten Kenntnisse über die Pathogenese der Erkrankung in den meisten Fällen unmöglich. Die Schwierigkeiten werden durch die weitgehende Beschwerdefreiheit im Frühstadium der Erkrankung, durch die inkomplette Penetranz der Erkrankung und das späte Manifestationsalter verstärkt.

Eine genaue genetische und klinische Untersuchung der Patienten und Angehörigen könnte eventuell vorhandene Frühformen der Erkrankung erkennen lassen, so dass Risikopatienten frühzeitig einer Therapie zugeführt werden können mit dem Ziel, die Progression der Erkrankung zu verlangsamen.

Weiterhin werden Erkenntnisse über den genauen Pathomechanismus Informationen liefern, die für neue therapeutische Maßnahmen richtungsweisend sein könnten.