

1. Einleitung

Die hypertrophe Kardiomyopathie stellt die häufigste Ursache eines plötzlichen Herztodes bei Sportlern zwischen dem 14.- 40. Lebensjahr dar und ist die zweithäufigste Ursache (nach der KHK) in dieser Altersgruppe unabhängig von sportlichen Aktivitäten. Somit nimmt sie in unserer Gesellschaft eine wichtige Rolle bei den Kardiomyopathien ein. Sie hat eine geschätzte Prävalenz von 1:500 in der Allgemeinbevölkerung [1].

1.1 Definition der hypertrophen Kardiomyopathie

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) wurde erstmals 1958 von Donald Teare als eine asymmetrische Hypertrophie des Herzens bei jungen Erwachsenen beschrieben [2]. Die HCM ist eine primäre myokardiale Erkrankung, die sich durch einen deutlich hypertrophierten linken Ventrikel auszeichnet. Eine begleitende kardiale oder systemische Erkrankung, die diese Hypertrophie erklären könnte, wie beispielsweise eine Aortenklappenstenose oder ein systemischer Hypertonus, liegt definitionsgemäß nicht vor [3].

Man teilt die HCM in eine hypertrophe obstruktive (HOCM) und in eine hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie ein. Bei der obstruktiven Form der HCM findet sich ein dynamischer Gradient überwiegend des linksventrikulären Ausflustraktes (LVOTG), dessen typische Charakteristika die Beeinflussbarkeit durch Veränderungen der Vor- und Nachlast und der Kontraktilität sind. Die nicht-obstruktive Form ist durch eine asymmetrische Septumhypertrophie oder apikal betonter Hypertrophie gekennzeichnet [4, 10].

1.2 Epidemiologie und Ätiologie der HCM

In mehr als 50 % der Fälle handelt sich um eine erbliche Erkrankung, die als „familiäre hypertrophe Kardiomyopathie“ (FHC) bezeichnet wird und typischerweise autosomal-dominant vererbt wird [5, 6].

Die Penetranz ist in der Kindheit inkomplett, steigt aber danach an und erreicht mit zunehmenden Alter über 95%. Die Expressivität der Gendefekte kann stark variieren.

Über 250 verschiedene Mutationen in insgesamt dreizehn Gene, die für myokardiale Proteine kodieren, wurden bisher identifiziert: β -MHC (beta-myosin heavy chain), kardiales Myosinbindungsprotein-C, kardiales Troponin-T, α -Tropomyosin, Troponin-I, die Myosinleichtketten 2 und 3, Titin, kardiales α -Aktin sowie Troponin-C [7].

Diese bisher identifizierten Gene kodieren die kontraktilen Proteine der Herzmuskulatur. Man geht nach heutigem Stand der Wissenschaft davon aus, dass die Ursache der familiären hypertrophen Kardiomyopathie in der Fehlfunktion des kontraktilen Apparates der Kardiomyozyten zu suchen ist.

Bei dem anderen Teil der Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie handelt es sich um sog. „sporadische“ Fälle. Dabei spielen wahrscheinlich spontane Neumutationen, ein rezessiver Erbgang und nicht genetische Ursachen eine Rolle [5, 6, 8].

1.3 Klinik

Viele Patienten mit HCM haben einen asymptomatischen Verlauf. An Symptomen treten häufig Belastungsdyspnoe, Angina pectoris, Synkopen oder Rhythmusstörungen auf. Bei Synkopen in jungen Jahren, ist mit einer gesteigerten Inzidenz des plötzlichen Herztodes zu rechnen [9].

Weitere Symptome sind Schwindel, Ermüdungserscheinungen und Flimmern vor den Augen. Der Schweregrad der Symptomatik scheint mit dem Hypertrophiegrad zu korrelieren, wobei es auch Fälle gibt, die bei nur gering gradiger Hypertrophie eine schwere Symptomatik zeigen [4, 10].

1.4 Pathophysiologie und Pathologie der HCM

Makroskopisch besteht häufig eine asymmetrische Hypertrophie des Kammerseptums [45,46], sowie eine Ventrikelwandhypertrophie.



Abbildung 1: makroskopische Darstellung des Herzens mit HCM [95]

Mikroskopisch erkennt man den Verlust der parallelen Anordnung der Kardiomyozyten im Myokardgewebe mit daraus resultierender Texturstörung. Des weiteren findet man eine Hypertrophie der Myozyten und Myofibrillen sowie eine interstitielle Fibrose [47].

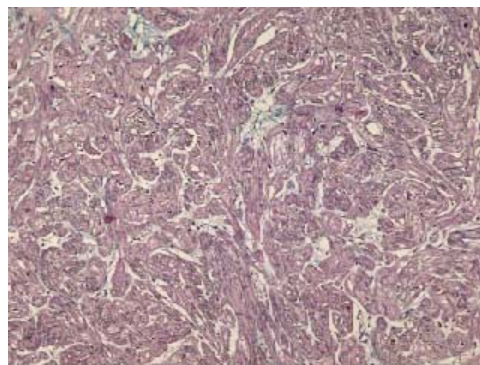


Abbildung 2: histologisches Bild des Herzen mit HCM typischem Befund: "fiber disarray" [96]

Eine weitere charakteristische Abnormität ist der Verlust der Zytoplasmabrücken, so dass es pathophysiologisch zu Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen kommen kann [46].

1.5 Diagnostik

Der **Auskultationsbefund** ist gekennzeichnet durch einen normalen ersten Herzton und häufig gespaltenen 2. Herzton. Im Bereich der Herzspitze und am linken Sternalrand ist in der Regel ein spindelförmiges systolisches Intervallgeräusch zu auskultieren. Dieses systolische Geräusch nimmt bei Durchführung eines Valsalva -Versuchs an Lautstärke zu [4, 98].

Elektrokardiographisch zeigen sich meistens Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie.

Im **Belastungs-EKG** werden häufig tendentiell terminale versus präterminale ST- Streckensenkungen wie bei der KHK registriert. Abnorm tiefe und breite Q-Zacken können einen abgelaufenen Myokardinfarkt vortäuschen und treten gelegentlich auf.

Das **Langzeit-EKG** zeigt häufig ventrikuläre Extrasystolen und Vorhofflimmern. Supraventrikuläre Extrasystolen werden bei mehr als der Hälfte der Patienten gefunden [48].

In der **Echokardiographie** findet man eine ausgeprägte asymmetrische Verdickung des linksventrikulären Myokards und des interventrikulären Septums. Der Quotient der Septumdicke zur Hinterwanddicke beträgt über 1,3. Die Kontraktilität ist reduziert, so dass es zu geringeren oder fehlenden Septumbewegungen mit reduzierter systolischer Dickenzunahme des Septums kommt. Die meisten Patienten weisen in Ruhe einen Druckgradienten im Ausflusstrakt auf. Nicht selten tritt das sogenannte SAM-Phänomen (systolic anterior movement) auf. Darunter versteht man eine anteriore Bewegung der Mitralklappe während der Systole, die eine Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes zur Folge hat.

Für die Diagnose einer HOCM wird diagnostisch mindestens ein Druckgradient im Ausflusstrakt von 30mmHg in Ruhe zur Abgrenzung einer nicht obstruktiven HCM gefordert. Die Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstraktes zeigt oft ein spätes Maximum [99, 100, 101].

Um den Druck im Ausflusstrakt des linken Ventrikels bestimmen zu können und eine koronare Herzerkrankung auszuschließen, wird eine **Herzkatheteruntersuchung** durchgeführt. Bei dieser invasiven Diagnostik findet man

einen Druckgradienten zwischen dem prä- und poststenotischen Abschnitt sowie einen intraventrikulären Druckgradienten bei der obstruktiven HCM. Man findet weiterhin eine erhöhte linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Die endsystolischen und die enddiastolischen Volumina sind reduziert und der Ventrikel ist hypertrophiert [49].

1.6 Therapie

1.6.1 Allgemeine Richtlinien

Asymptomatische Patienten, die meist zufällig entdeckt werden, sind in der Regel nicht medikamentös behandelungs- sondern nur beobachtungsbedürftig.

Patienten mit einem relativ hohen Risiko für plötzlichen Herztod, müssen konsequent behandelt werden. Folgende Patienten zählen zu dieser Risikogruppe: Zustand nach Herzstillstand mit Kammerflimmern, Episoden anhaltender Kammertachykardie, positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod (mindestens zwei Familienmitglieder sind daran verstorben) oder Vorhandensein einer hochrisikobehaftete Genmutation [50].

Ein weiteres Ziel ist es, myokardiale Ischämien und Ihre Folgen zu verzögern. Leistungssport und plötzliche starke körperliche Anstrengung (Risikofaktor für plötzlichen Herztod) sollten vermieden werden. Bei einer Hypovolämie ist Vorsicht geboten. Alkohol führt wegen seiner vasodilatierenden Eigenschaften zu einer Erhöhung des intraventrikulären Druckgradienten [51]. Somit sollten Patienten mit obstruktiver Kardiomyopathie den Genuss von Alkohol einschränken.

1.6.2 Medikamentöse Therapie

Symptomatische Patienten mit obstruktiver als auch mit nicht obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie werden mit Beta-Blocker oder Calciumantagonisten vom Verapamiltyp behandelt. Diese Medikamente verbessern die kardiale Symptomik. Sie haben eine positive Auswirkung auf die linksventrikuläre Relaxation und Füllung und führen zur Verminderung des myokardialen Sauerstoffsverbrauches [10, 52, 78, 79].

1.6.3 Herzschrittmachertherapie

Wenn es durch adäquate medikamentöse Therapie nicht zur Reduzierung des Druckgradienten in der Ausstrombahn gekommen ist, so kann bei HOCM ein Doppelkammerschrittmacher mit einem kurzen AV-Intervall implantiert werden.

Zweikammerschrittmacher können die ventrikuläre Kontraktilität und damit die Symptome mildern und bei schwer symptomatischen Patienten den Ausstromgradienten vermindern [80, 81].

Zur Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes stellt der ICD (implantable cardioverter defibrillator) die effektivste Form der Therapie dar. Die Rate von adäquaten ICD Schocks bei HOCM beträgt pro Jahr 11 %. Die Implantation eines ICD zur Primärprävention ist bei einer pathologischen Familienanamnese (plötzlicher, unerwarteter Herztod) und mindestens einem weiteren Risikofaktor zu empfehlen. Die Rate adäquater ICD Schocks lag in dieser Patientengruppe bei 4% [82].

1.6.4 Katheterinterventionelle Behandlung

PTSMA/ TASH

Diese perkutane transluminale septale Myokardablation, auch als transkoronare Ablation der Septumhypertrophie bezeichnet, hat sich als interventionelle Kathethertherapie zur Behandlung symptomatischer HOCM-Patienten etabliert, wenn es durch eine adäquate medikamentöse Therapie nicht zur Symptomenreduktion kam.

Bei dieser Septumembolisation wird hochprozentiger Alkohol (> 95%) in einem Septalast des Ramus descendens anterior appliziert. Die dadurch verursachte Mikroinfarzierung des subvalvulären Septums führt über eine sich anschließende Narbenbildung zur signifikanten Abnahme des linksventrikulären Ausflussbahngradienten (LVOTG). Damit wird die Symptomatik der Patienten verbessert [53].

1.6.5 Operative Behandlung

Myektomie/Myotomie

Die chirurgische Behandlung ist dann indiziert, wenn bei HOCM ein hoher Ausflussgradient besteht (intraventrikulärer Druckgradient $>50\text{mmHg}$) und die Patienten hochsymptomatisch sind.

Operativ wird ein Teil des hypertrophierten linksventrikulären Septums entfernt und der Ausflusstrakt vergrößert.

Durch die Myektomie/Myotomie kann in der Regel eine deutliche Reduktion des ventrikulären Ausflussbahngradienten erreicht werden, was zur Verbesserung der ventrikulären Funktion und der Lebensqualität führt [4, 10, 54, 55].

Herztransplantation

Im Endstadium mit Zeichen der Stauungsherzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV kann bei entsprechender Indikation eine Herztransplantation vorgenommen werden.

1.7 Verlauf und Prognose

Die Krankheit kann über Jahre völlig symptomlos und komplikationsfrei verlaufen. Bei einem Teil der Patienten kommt es allmählich zu einer Zunahme der oben beschriebenen Symptomatik. Die jährliche Mortalität liegt bei etwa 1% [50]. Bei Kindern kann die Sterblichkeit 4-6% erreichen [56, 57, 58].

1.8 Genetische Grundlagen der HCM

Die FHC zählt heute zu den molekulargenetisch am besten untersuchten kardiologischen Erkrankungen. Schon in den 60-iger Jahren zeigten Pare et al. erstmals anhand einer großen kanadischen Familie den autosomal-dominanten Vererbungsmodus [12]. Tatsächlich haben DNA-Analysen der Mitglieder dieser Familie 30 Jahre später zur Identifikation des ersten Gendefektes bei der HCM geführt [13,14]. Später wurde nachgewiesen, dass nur bei etwa 50% dieser Familien Mutationen im β -MHC Gen verantwortlich für das Auftreten von HCM sind. Bei den restlichen Familien sind andere Genorte für die Entstehung der hypertrophen Kardiomyopathie verantwortlich, wie beispielsweise die Gene für das kardiale Troponin und α -Tropomyosin. Die Mutationen im α -Tropomyosin machen nur etwa 3% der Ursachen der FHC aus. Sie sind durch eine leichte Hypertrophie des Herzens aber durch eine hohe Inzidenz an plötzlichem Herztod gekennzeichnet [15]. Niimura et al. [16] beschrieben 1998 zwölf neue Genmutationen des kardialen Myosinbindungsprotein C (MYBPC), die eine HCM verursachen. Durch Kopplungs- und Kandidatengenanalysen konnten bis heute über 250 verschiedene Mutationen in 13 Genen, die für Sarkomerproteine kodieren, und 2 Mutationen in nicht sarkomerprotein-kodierenden Genen identifiziert werden [7]. Dazu zählen das Aktin [17], das Titin [18] und die Proteine mit myokardialer Motorfunktion oder Proteine, die diese Funktionen kontrollieren (β -MHC, Troponin T, MYBP-C, α -Tropomyosin, Troponin I, ELC, RLC). Somit kann die HCM als eine „Krankheit des Sarkomers“ definiert werden [22, 32].

1.8.1 Das Sarkomer und der Querbrückenzyklus

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

Das Sarkomer ist die kleinste strukturelle und funktionelle Einheit des kontraktile Apparates der Herzmuskulatur (1,5-2,2 μ m lang). Es ist aus verschiedenen Proteinen aufgebaut, durch deren Zusammenspiel eine

Einleitung

Kraftgeneration entsteht, die über das Zytoskelett an benachbarte Myozyten übertragen wird und letztendlich zur Kontraktion des Muskels führt. Das Sarkomer besteht aus einer genau geordneten Ansammlung dicker (Myosinfilamente) und dünner Filamente (aus Aktin bestehend), die teilweise ineinander greifen.

Die dicken Filamente bestehen aus 2 identischen schweren und 4 paarweise identischen leichten Ketten (LC). Jede schwere Myosinkette besteht aus einem N-terminalen Kopfteil, der die dicken und dünnen Filamente als Querbrücke verbindet und einem C-terminalen filamentösen Schwanzteil. Die schweren Ketten des Myosins sind neben LC auch mit dem Myosinbindungsprotein C (MYBPC) assoziiert.

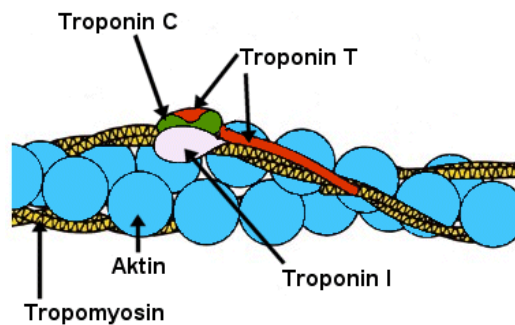


Abbildung 3: Myofilament [89]

Die Aktinfilamente bestehen aus 2 Strängen, die nach Art einer Doppelhelix verdrillt sind, wobei jede Windung 14 Aktinmonomere umfaßt.

Jedes Aktinmonomer besitzt eine Bindungsstelle für Myosin und α -Tropomyosin (TM).

Aktinmoleküle sind an Troponin I, Troponin C und Troponin T gekoppelt. Dieser Troponinkomplex ist zusammen mit Tropomyosin an der kalziumabhängigen Regulation des Querbrückenzyklus zwischen den dicken und dünnen Filamenten beteiligt.

Man geht davon aus, dass die Kraft durch die Verschiebung der Aktinfilamente gegen die Myosinfilamente entsteht. Diese Theorie wird auch als Gleitfilamenttheorie bezeichnet [19]. Der Kontraktionsvorgang des Herzmuskels beginnt mit der Anlagerung von den 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.

Der Querbrückenzyklus kommt durch die Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration zustande. Bei jedem Zyklus haftet sich ein Myosinköpfchen an das Aktinfilament und durch Abknicken des Köpfcens gleitet das Aktinfilament an den Myosinfilamenten vorbei. So kommt es zur Sarkomerverkürzung. Den Abschluss bildet das ATP abhängige Lösen der Querbrücken vom Aktinfilament. Dies geschieht durch ATP-abhängiger Wiederaufnahme des Calciums in das sarkoplasmatische Retikulum. Somit lösen sich die Myosinköpfe vollständig von den Aktinfilamenten und der Muskel relaxiert. 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.

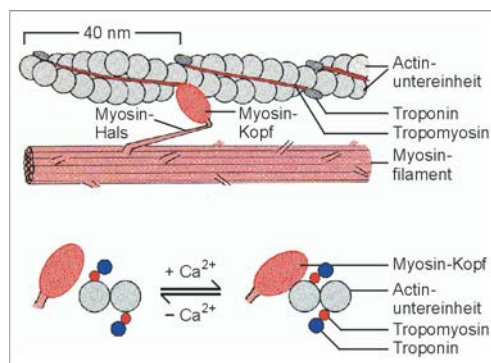


Abbildung 4: Der Querbrückenzyklus

1.8.2 Das α -Tropomyosin

Mit Hilfe von Mikrosatelliten wurden auf dem Chromosomen 15 in der Region 15q22.1 von der Arbeitsgruppe Thierfelder et al. bei zwei Familien mit HCM 1993 die ersten beiden Mutationen im α -Tropomyosin-Gen (TPM1) entdeckt [21, 22].

Das α -Tropomyosin ist ein ungefähr 40nm langes, seilartiges, polares Molekül, dessen Untereinheiten sich Kopf an Schwanz zusammenlagern und

damit kontinuierliche Ketten entlang der Aktinfilamente ausbilden. Das α -Tropomyosinmolekül besteht aus 2 Polypeptidketten, die in Form einer α -Helix umeinander gewunden sind. Es erstreckt sich über 7 Aktinmonomere und hat ebenso viele Aktinbindungsstellen, mit denen es sich an 7 Aktinuntereinheiten auf dem dünnen Filament bindet. Am Tropomyosin ist der Troponinkomplex, der aus 3 Proteinen besteht (dem Troponin T (MG 37000), dem Troponin I (MG 22000) und dem Troponin C (MG 18000), gebunden. Das Troponin T bindet sich an das C-terminale Drittel von Tropomyosin und vermittelt die Bindung von Troponin I und Troponin C. Das Troponin C stellt die Calciumbindungsstelle von Troponin dar und kontrolliert die Lage des α -Tropomyosins.

Das α -Tropomyosin unterliegt demzufolge sowohl der Kontrolle durch Calcium als auch durch Troponin. Man nimmt an, dass das α -Tropomyosin im kontraktilem Apparat der Herzmuskulatur eine zentrale Rolle einnimmt. Es kann auf einem Aktinfilament wie ein Schalter in einer „an“-Position (in Anwesenheit von Calcium) oder in einem „aus“-Zustand (Abwesenheit von Calcium) vorliegen [23,24]

Durch systematische Untersuchung von 14 Exons des kardialen α -Tropomyosin-Gens wurden bis zum heutigen Zeitpunkt 10 Missense-Mutationen identifiziert [25]. Bei 6 Mutationen wurde eine Änderung der Ladung beobachtet. Bei den anderen 4 Mutationen handelt es sich um einen neutralen Aminosäureaustausch. Zu Beginn der Dissertationsarbeit wurden zwei Punktmutationen von Thierfelder et al. im Bereich des Exon 5 (c.595A>G, E180G; c.579G>A, D175N) beschrieben. Exon 5 kodiert den Bereich des Proteins der mit Troponin T interagiert. Bei beiden Substitutionen ist eine neg. Ladung verloren gegangen [22]. Die anderen beiden Mutationen wurden im Exon 2 entdeckt (c.244C>T, A63V bzw. c.265A>C, K70T), einen Bereich des Gens, das einen Teil des Moleküls kodiert, der mit Aktinfilamenten interagiert [27, 28].

Mutationen im α -Tropomyosin-Gen sind seltene Ursachen der familiären hypertrophen Kardiomyopathie und für höchstens 5% der Fälle verantwortlich [26, 27, 28, 29].

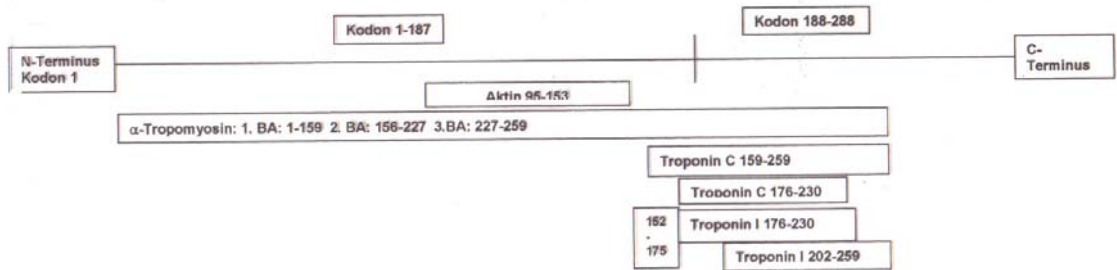


Abbildung 5: α - Tropomyosin [93]

1.8.3 Myosinbindungsprotein C

Das Gen für das kardiale Myosinbindungsprotein C (MYBPC3) befindet sich auf dem Chromosom 11 am Locus 11p11.2 [30]. Es besteht aus 35 Exons, von den 34 Exons ein Polypeptid aus 1173 Aminosäuren kodieren [31].

Das Myosinbindungsprotein C steht mit Myosin und Titin am c-terminalen Ende in Verbindung. Dadurch kann die Querbrückenbindung und somit die kardiale Kontraktionskraft moduliert werden [31, 32]. Es bindet an jedem achten Myosinkopf. Im MYBPC-Gen wurden bis heute mehr als 70 verschiedene Mutationen nachgewiesen. Davon führen viele zu Veränderungen von Spleißsignalsequenzen, Insertionen, Deletionen und zum Aminosäureaustausch [25, 33].

Mutationen des MYBPC-Gens gehören zu den häufigeren Ursachen einer HCM (ca. 15% aller FHC-Fälle) und haben meist einen milderen klinischen Verlauf [34].

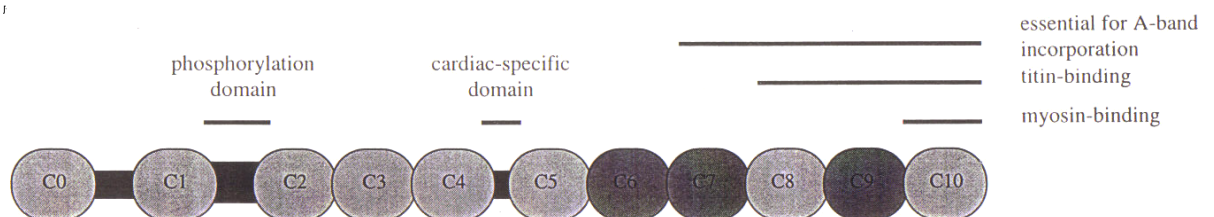


Abbildung 6: Das Myosinbindungsprotein C [31, 93]

1.8.4 Troponin T

Das Troponin T Gen (TNNT2), aus dem mehrere kardiale Isoformen hervorgehen, ist auf Chromosom 1q32 lokalisiert [36]. Seine Struktur und die komplette Nukleotidsequenz bei der Ratte wurden bereits 1992 von Jin et al. bestimmt [38]. Das Troponin T ist die Tropomyosin-bindende Untereinheit des Troponinkomplexes. Das exprimierte Protein variiert im adulten und kranken Herzen [35, 36]. Die hauptsächliche Form in einem gesunden adulten Herzen setzt sich aus 288 Aminosäuren zusammen.

Es besitzt 17 Exons, wobei das Startkodon im Bereich des 2. Exons zu finden ist. Das Troponin T ist ein asymmetrisches Molekül von ca. 37kDa und verläuft in einer Rinne zwischen den Aktin- Molekülen. Es besteht aus einem ausgedehnten N-terminalen Teil (T1: Kodon 1-187), der entlang des Tropomyosins auf dem dünnen Filament liegt, und einem C-terminalen Teil (T2: Kodon 188-288), der die calciumabhängigen Bindungsstellen an α -Tropomyosin, Troponin C und I beinhaltet [37]

Bis heute wurden über 20 Mutationen identifiziert [25,33]. Es handelt sich überwiegend um Missense Mutationen. Desweiteren wurde von zwei Deletionen und einer Spleiß Mutation berichtet [15,22,39]

Mutationen im Troponin T Gen zählen zu den häufigeren Ursachen (ca. 15%) der HCM. Patienten haben in solchen Fällen häufig keine oder nur eine geringe Myokardhypertrophie, erleiden aber oft im frühen Lebensalter einen plötzlichen Herztod [40].

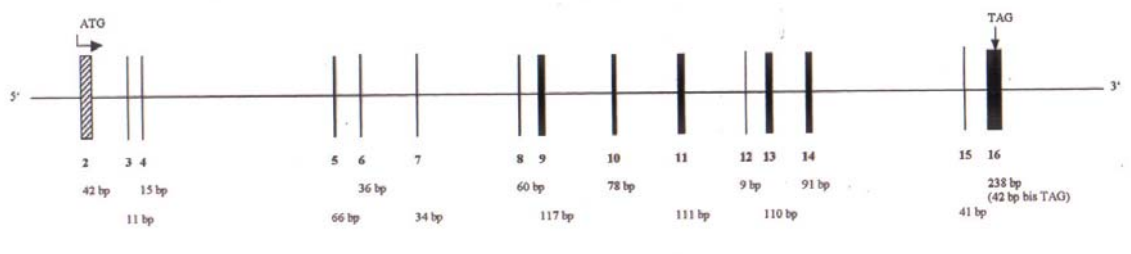


Abbildung 7: Das Troponin T [38,93]

1.8.5 Das β -Myosin

Jarcho et al. fanden 1989 die ersten HCM-verursachenden Gendefekte im Gen der schweren Kette des β -Myosins. Das β -Myosin Gen (MYH7) ist auf Chromosom 14 (14q12) lokalisiert [41, 42] und die Sequenz des Gens wurde erstmals von Jaenicke et al. 1990 publiziert [43]. Es besteht aus 40 Exonen, von denen 38 ein Polypeptid von 1935 Aminosäuren kodieren. Das Myosinmolekül besteht aus zwei schweren und je zwei leichten regulatorischen Ketten. Eine schwere Kette wird in den globulären Kopf, eine flexible Halsregion und den filamentösen Schwanz unterteilt. Zur Zeit sind über 120 verschiedene Mutationen im β -MHC beschrieben, die mit HCM assoziiert sind [25,33]. Bis auf wenige Ausnahmen handelt es sich dabei um Missense- Mutationen. Die überwiegende Anzahl der Mutationen ist im Kopfteil oder in der Halsregion des Proteins lokalisiert. [44].

Die folgende Abbildung zeigt noch mal das Zusammenspiel der einzelnen kontraktilen Proteine, sowie einige der Mutationen der hypertrophen Kardiomyopathie.

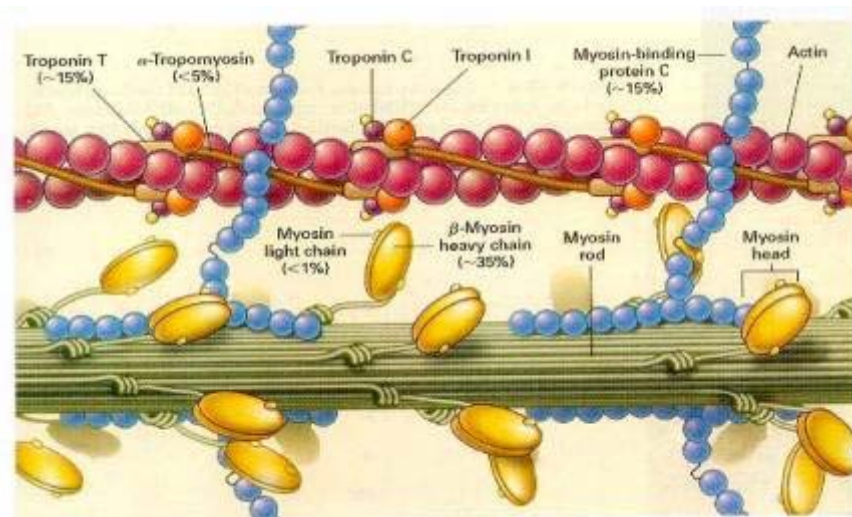


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Sarkomerproteine. Die in Klammern eingefügten Prozentsätze geben die Häufigkeit der Mutationen bei HCM wieder [94]

1.9 Fragestellung der Dissertation

Durch Kopplungs- und Kandidatengenanalysen konnten bis heute über 250 verschiedene Mutationen in insgesamt dreizehn Genen, die für myokardiale Proteine kodieren, identifiziert werden [7].

Die zu Beginn der Arbeit vorliegenden Daten zur Mutationshäufigkeit und dem Mutationsspektrum in den 10 Krankheitsgenen bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie wurden in relativ kleinen Kollektiven mit vorwiegend familiären Fällen erhoben. Im klinischen Alltag kommt aber auch den sporadischen, d. h. nicht familiären Fällen, mit einer Häufigkeit von >50% eine bedeutende Rolle zu [59].

Demzufolge war das Ziel der Arbeit in einer Patientengruppe, bestehend aus familiären und sporadischen Fällen, systematisch das Mutationsspektrum und die Mutationshäufigkeiten im MYBPC3-, TNNT2- und TPM1-Gen aufzuklären. Es wurden 20 Patienten auf Mutationen im kardialen α -Tropomyosin-Gen, 21 Patienten im kardialen Myosin-Bindungsprotein-C-Gen und 59 Patienten im Troponin T Gen untersucht.

Eingebettet war die Arbeit in ein Projekt aus fünf medizinischen Doktorarbeiten, mit dem Ziel eine aus 108 Patienten bestehende Patientengruppe systematisch auf Mutationshäufigkeiten und –spektren im MYH7-, MYBPC3-, TNNT2-, TNNI3-, TPM1- und TNNC3-Gen zu untersuchen. Durch den Nachweis von Mutationen bei den Patienten sollten erste Hinweise auf Genotyp-Phänotyp-Beziehungen festgestellt und erste Rückschlüsse auf die funktionelle Relevanz der Mutation erhoben werden. Ausserdem sollten durch die neu identifizierten Mutationen Einblicke in die Pathomechanismen der HCM gewonnen werden.