

5. Zusammenfassung

Die hypertrophe Kardiomyopathie ist eine dominant erbliche, primär myokardiale Herzkrankheit, die mit einer linksventrikulären Hypertrophie mit bzw. auch ohne Obstruktion der Ausflussbahn einhergeht und einen Strukturverlust (disarray) der Myozyten und Myofibrillen der Herzmuskulatur mit interstitieller Fibrose aufweist. Bislang sind multiple Mutationen bei insgesamt 13 Genen als Ursache einer familiären HCM identifiziert worden. Mutationsarten und Häufigkeiten bei konsekutiv nichtverwandten Patienten wurden bislang nicht bestimmt. Deshalb wurde systematisch in der vorliegenden Arbeit das Mutationsspektrum und die Mutationshäufigkeiten in 3 Genen -, (MYBPC3-, TNNT2-, und TPM1-Gen) untersucht. Eingebettet war die Doktorarbeit in ein Projekt bestehend aus 108 Patienten, das das Mutationsspektrum und –häufigkeit in insgesamt 6 Genen untersucht (im MYH7- , TNNI3-, TNNC3-, MYBPC3-, TNNT2-, und TPM1-Gen).

Material und Methoden: 59 Patienten wurden auf Mutationen im Troponin-Gen und je 20 Patienten im MYBPC- und Tropomyosin-Gen untersucht. Insgesamt wurden 108 Patienten von der Studie erfasst. HCM wurde mittels Echokardiographie (Septum>15mm, Septum/Hinterwand>1,3), der Angiographie oder bei Zustand nach Myektomie diagnostiziert. Bei den Mutationsuntersuchungen wurden nach Extraktion der DNA die single-strand-conformational-polymorphism Analyse, die Sequenzierung und der Enzymverdau angewandt.

Ergebnisse: Bei den 20 in dieser Arbeit untersuchten Patienten konnten eine Aminosäuresubstitution, 10 Polymorphismen (Frequenz>0,01) im MYBPC-Gen und 1 Variante (Frequenz<0,01) im Alpha-Tropomyosin Gen identifiziert werden. 6 Polymorphismen (Frequenz >0,01) wurden bei 59 untersuchten Patienten im TNNT Gen festgestellt. Im Gesamtkollektiv konnten bei 36 von 108 Patienten insgesamt 34 Mutationen gezeigt werden: 18 MYBPC3-Mutationen bei 20 Patienten; 13 MYH7 Missensemutationen bei 14 Patienten sowie jeweils ein Aminosäureaustausch bei TPM1, TNNT2 und TNNI3. Bei TNNC1 konnte keine krankheitsverursachende Mutation nachgewiesen werden. 28 der 36 Mutationsträger (78%) gaben eine positive

Zusammenfassung

Familienanamnese mit zumindest einem betroffenen Verwandten ersten Grades an, lediglich acht Mutationen (22%) traten sporadisch auf.

Schlussfolgerungen: MYBPC erwies sich bei unseren Kohorten nichtverwandter Patienten als das am häufigsten HCM verursachende Gen. Systematisches Mutationsscreening bei einer großen Auswahl von HCM-Patienten erbrachte bei 30% nichtverwandter Index-Patienten und bei 57% von Patienten mit belasteter Familienanamnese genetische Diagnosen.