

1. Einleitung

1.1. Hypertrophe Kardiomyopathie

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) wurde erstmals vor über einem Jahrhundert in der medizinischen Literatur erwähnt. Aber erst seit den 50er Jahren wurde diese neue Form der Herzerkrankung genauer in der medizinischen Forschung thematisiert. Einige Studien charakterisierten durch Untersuchungen im Herzkatheterlabor Patienten mit einem subaortalen Druckgradienten und einer septal betonten kardialen Hypertrophie [1, 2]. Diese septal betonte Hypertrophie unterteilte den linken Ventrikel in zwei unterschiedliche Regionen. Eine an der Herzspitze gelegene, in der ein hoher Druck während der Systole herrscht, und eine andere subaortal gelegene, in der ein geringer Druck herrscht. Dieses Phänomen konnte durch eine septale Obstruktion in der Herzkammer erklärt werden.

Andere Studien identifizierten Risikofamilien, deren Mitglieder schon im jungen Alter einer hohen Sterblichkeit durch den plötzlichen Herztod ausgesetzt waren und bei denen weniger als die Hälfte der Personen älter als 25-35 Jahre wurden [3]. Da sich auch bei diesen Patienten bei der Autopsie eine kardiale Hypertrophie fand, wurde nach unterschiedlicher Nomenklatur ein neuer Begriff für diese gemeinsame Erkrankung eingeführt: die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie.

Neuere Studien relativierten diesen Begriff. Nur etwa 25% aller Patienten, die an einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie leiden, zeigen auch wirklich Zeichen einer kardialen Obstruktion. Deshalb wird diese Kardiomyopathie in letzter Zeit treffender „hypertrophe Kardiomyopathie“ (HCM) genannt [4].

1.2. Epidemiologie

Die Prävalenz der HCM in der Bevölkerung wird mit etwa 1 zu 500 angegeben [5]. Es wird davon ausgegangen, dass es eine erhebliche Dunkelziffer von Patienten mit HCM gibt, da Symptome unterschiedlich sind und nicht selten fehlen. Die Diagnose ist daher schwierig, da zusätzlich die Penetranz der Erkrankung vom Kindes- bis zum Greisenalter differieren kann [6]. Es muss von einer erheblichen Anzahl nicht diagnostizierter Erkrankter ausgegangen werden. Damit tritt die hypertrophe Kardiomyopathie für eine genetische Erkrankung des Herzens sehr häufig auf, bleibt im

Vergleich zu anderen, nicht genetischen Kardiomyopathien, wie zum Beispiel die ischämische Kardiomyopathie, aber selten [7].

Die Mortalität der Menschen mit HCM wird mit 1-5% jährlich angegeben [8]. Hierbei spielt insbesondere der spontane Herztod, der Herztod ohne vorherige Zeichen einer Herzinsuffizienz, eine wesentliche Rolle. Genaue Zahlen zur Häufigkeit des plötzlichen Herztodes bei Menschen mit HCM gibt es wegen der hohen genetischen Heterogenität, der zeitlich völlig unterschiedlichen Penetranz der Erkrankung und der hohen Zahl der nicht identifizierten Menschen mit HCM nicht.

Auf diesen Tatsachen beruht ein weiterer wesentlicher Unterschied zu allen anderen Erkrankungen des Herzkreislaufsystems: große klinische Studien, die einerseits den Verlauf der Erkrankung beschreiben, andererseits eventuelle Therapiestrategien überprüfen oder vergleichen, gibt es bei der HCM nicht. Es ist aber bekannt, dass unterschiedliche Formen der HCM mit einem völlig unterschiedlichen Risiko behaftet sind [9]. Hierbei spielen vor allem die Mutationen am kardialen Troponin T eine wesentliche Rolle. Watkins et al. konnten zeigen, dass es Troponin-T-Mutationen gibt, bei denen die Hälfte der Mitglieder der betroffenen Familien bis zum 30. Lebensjahr am plötzlichen Herztod verstarben. Es bestehen aber auch benigne Formen von Troponin-T-Mutationen [10]. An der HCM zu leiden bedeutet allerdings nicht nur unter dem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes zu stehen, sondern bringt durch zusätzliche Zeichen der Herzinsuffizienz außerdem eine Einschränkung der Lebensqualität mit sich [11].

Die klinische Ausprägung der HCM unterscheidet sich dabei stark von Patient zu Patient. Einige Patienten bleiben ihr ganzes Leben lang asymptomatisch [12], andere leiden an schweren Zeichen der Herzinsuffizienz [13] und wieder andere sterben ohne vorherige Krankheitszeichen am plötzlichen Herztod [9].

Der Grund für diese Heterogenität sowohl in Bezug auf den plötzlichen Herztod als auch auf Verlauf und Schwere der Erkrankung liegt in der Ursache der hypertrophen Kardiomyopathie – einer genetischen Mutation an einem der Gene, die den kontraktilen Apparat des Herzen, das Sarkomer, kodieren.

1.3. Genetik

Die hypertrophen Kardiomyopathie ist eine genetische Erkrankung. Bei 50% der Erkrankungen geht man von einer autosomal-dominanten Vererbung aus [14]. Die

übrigen Fälle scheinen auf einer Spontanmutation zu beruhen. Die Ursache liegt in einer Mutation der Gene, welche die Proteine des Sarkomers kodieren.

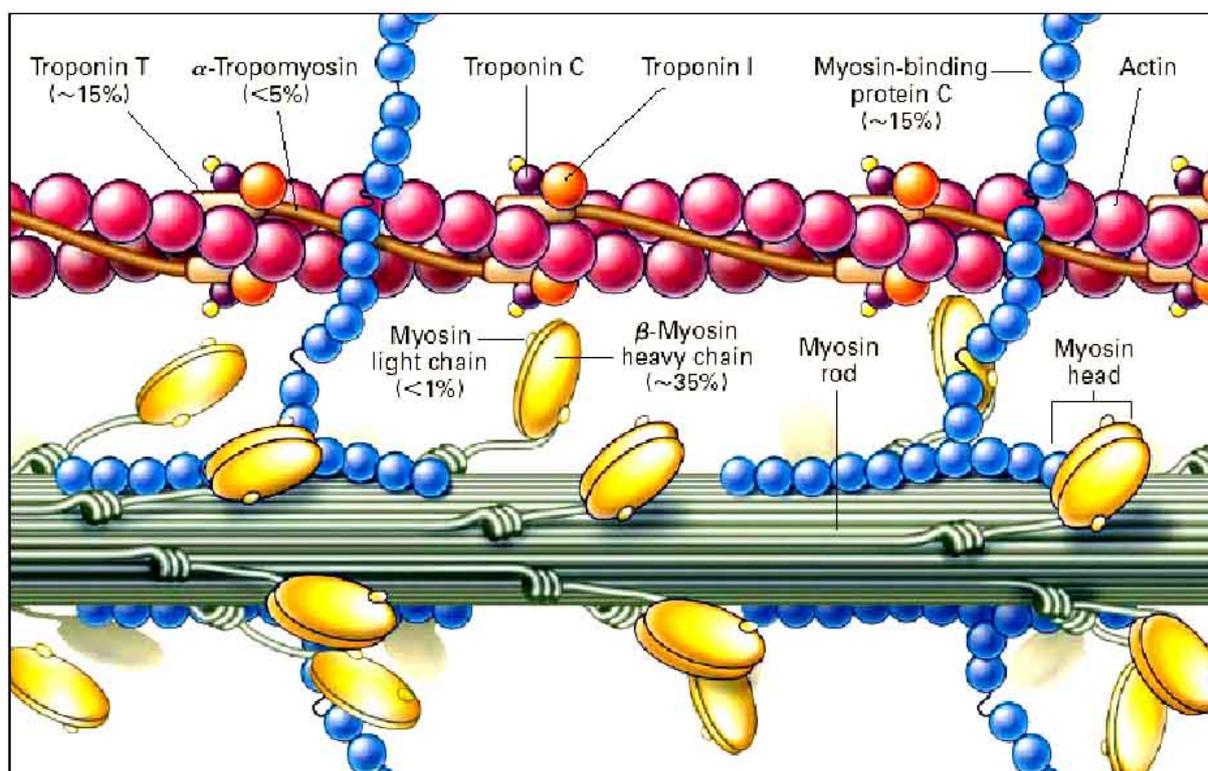


Abbildung 1: Schematische Abbildung eines Sarkomers mit von Mutation betroffenen Proteinen (nach Spirito[5])

1990 konnte aus dem Labor von Seidman erstmals über eine Mutation am Gen des Chromosoms

14q11-12 berichtet werden [15]. Es zeigte sich, dass dieses Gen die „*myosin heavy chain*“ (MHC), ein Protein des Sarkomers, kodiert.

Bisher konnten über 200 weitere verschiedene Mutationen an zehn Genen des Sarkomers gefunden werden, und es ist davon auszugehen, dass es noch mehr Mutationen gibt. In der Klinik spielen vor allem Mutationen an drei bestimmten Proteinen eine entscheidende Rolle. Diese drei Proteine sind bei über 50% aller bisher bekannten Mutationen betroffen und ziehen daher einen wesentlichen Teil des wissenschaftlichen Interesses auf sich:

Beta myosin heavy chain (30%)

Myosin binding protein C (15%)

Troponin T (15%)

Die restlichen Mutationen fallen auf alle anderen Gene, die Proteine für das Sarkomer kodieren. Es lassen sich hier pro Gen keine größeren Gruppen mehr ausmachen:

Alpha tropomyosin

Troponin I

Essential myosin light chain

Regulatory myosin light chain

Troponin C

Alpha aktin

Titin

Doch auch Menschen mit der gleichen Mutation unterscheiden sich in der klinischen Ausprägung und dem Zeitpunkt der Penetranz der Erkrankung [16, 17] voneinander. Das liegt vermutlich an so genannten „*modifier*“-Genen, die den Einfluss von Mutationen auf das Herz noch einmal verändern [18]. Diese „*modifier*“-Gene sind bei allen genetischen Erkrankungen von Bedeutung und repräsentieren den genetischen Background der betroffenen Individuen. So kann im Extremfall eine einzelne Mutation bei einer Person eine HCM hervorrufen [19], bei einer anderen aber auch eine dilatative Kardiomyopathie [20] auslösen. Sowohl die genaue Bedeutung und vor allem die genaue Wirkung der „*modifier*“-Gene als auch eine diskutierte Bedeutung von Umweltfaktoren sind aber noch völlig unklar und bedürfen weiterer Untersuchung.

So entstehen also in Abhängigkeit davon, welches Gen an welcher Stelle mutiert ist, völlig verschiedene klinische Ausprägungen der Krankheit. Im Folgenden sollen dennoch die häufigsten Manifestationen der hypertrophen Kardiomyopathie beschrieben werden.

1.4. Manifestation

1.4.1. Klinische Symptome

Die klinische Manifestation der hypertrophen Kardiomyopathie ist unterschiedlich. Auch Verlauf und Ausbruch der Erkrankung sind – wie oben beschrieben – unterschiedlich. Einerseits können Neugeborene sofort nach der Geburt symptomatisch werden oder die ersten Symptome erst im Alter entwickeln [21]. Andererseits bleiben etwa 25% der Menschen mit Mutationen bis zum Lebensende asymptomatisch. Die Regel ist jedoch,

dass die Patienten die nachfolgenden Symptome progredient entwickeln. Die Einschränkung der Lebensqualität wird durch die Herzinsuffizienz immer bedeutender. So kann sich ein klinischer Verlauf also von Symptomfreiheit über Beschwerden bis zur terminalen Herzinsuffizienz mit nachfolgender Herztransplantation entwickeln [22].

Patienten mit HCM leiden vor allem an Dyspnoe bei Belastung oder sogar an Ruhedyspnoe. Diese Dyspnoe wird vor allem durch eine diastolische Dysfunktion und eine bei vielen Patienten vorhandene Mitralinsuffizienz erklärt. Weitere klinische Symptome sind vor allem Präsynkopen und Synkopen sowie Palpitationen. Auch Angina-Pectoris-Schmerzen werden gehäuft beobachtet [23]. Dabei sind diese auch bei Patienten mit nachgewiesener Abwesenheit einer koronaren Herzkrankheit vorhanden. Dieses wird durch einen Zusammenhang zwischen HCM und so genannten Muskelbrücken [24] oder intramuskulär [25] gelegenen Koronararterien erklärt, also damit, dass es bei jeder Kontraktion des Herzens zu einer Stenosierung der Gefäße kommt und daher eine Ischämie im Herzmuskel vorliegt.

Generell lässt sich keine genaue Zuordnung von Symptomen zu bestimmten genetischen Mutationen machen.

1.4.2. Plötzlicher Herztod

Der plötzliche Herztod tritt unerwartet und ohne vorherige Anzeichen auf. Allerdings unterscheidet sich das Risiko an einem plötzlichen Herztod zu sterben ganz erheblich von Patient zu Patient und hängt scheinbar direkt mit der zu Grunde liegenden Mutation zusammen. Dabei entscheidet zum einen das von der Mutation betroffene Gen, zum anderen die Art und genaue Position der Mutationen über die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes [9]. Besonders Patienten mit Mutationen des Gens für das kardiale Troponin T zeigen eine besonders hohe Inzidenz für den plötzlichen Herztod. Ihr Risiko scheint im Vergleich zu anderen Mutationen deutlich erhöht zu sein, obwohl es nicht von allen Mutationen genaue Daten bezüglich des spontanen Herztods gibt.

Aber auch innerhalb der Gruppe der Troponin-T-Mutationen ist das Bild noch einmal gespalten. Je nachdem welche Mutation vorliegt, findet man ein gering oder ein stark erhöhtes Risiko. Watkins et al. haben in einer Studie an Patienten mit Troponin-T-Mutationen die Inzidenz des plötzlichen Herztodes untersucht. Dabei haben sie gezeigt, dass besonders die Mutation I79N, die auch in dieser Arbeit genutzt wurde, mit einem

stark erhöhten Risiko behaftet ist, während andere (Val606Met) über eine deutlich bessere Prognose verfügen [10].

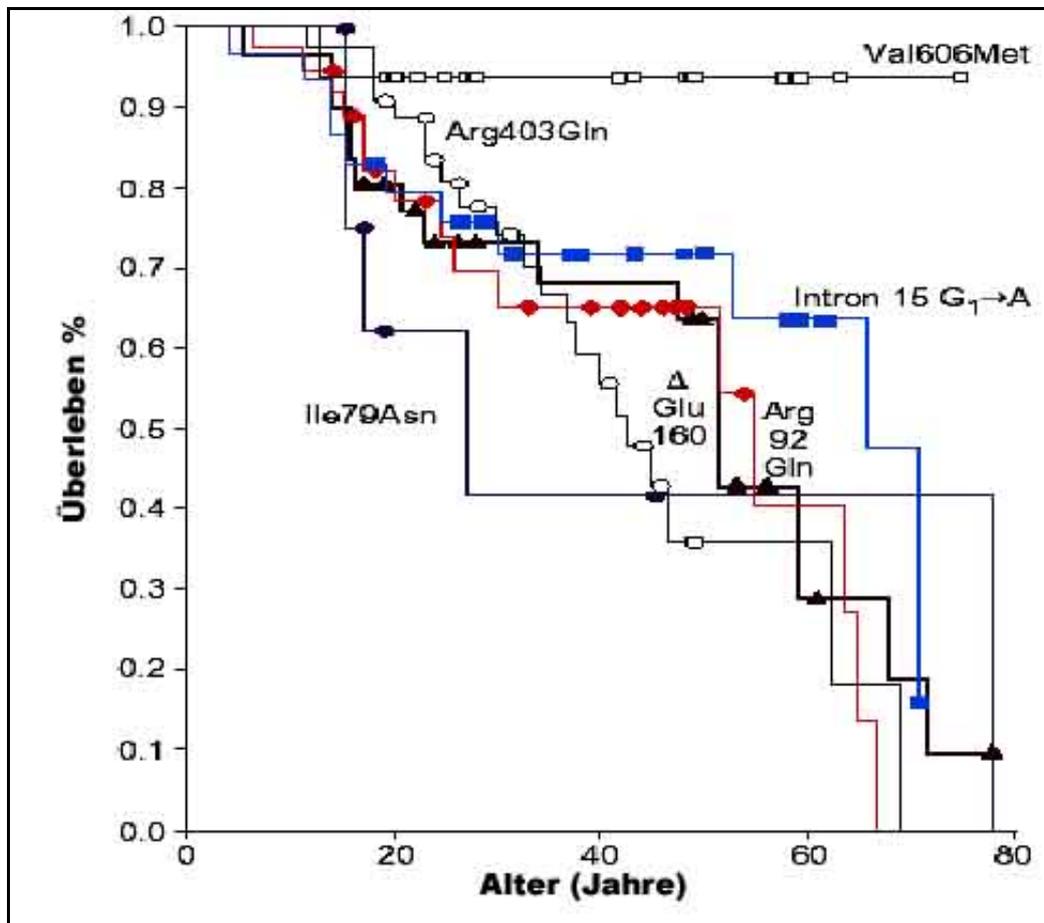


Abbildung 2: Unterschiedliche Überlebensraten bei verschiedenen humanen Troponin-T- Mutationen (nach Watkins [10])

Warum Patienten mit HCM ein erhöhtes Risiko haben und wie genau es zum plötzlichen Herztod kommt, ist bis jetzt nicht geklärt. Es wird von einer arrhythmogenen Genese ausgegangen [26], obwohl naturgemäß nur wenige Daten von diesem Ereignis vorliegen. Die wenigen Fälle, bei denen zufällig ein „Event Recorder“ das EKG während des plötzlichen Herztodes aufnahm, zeigen ein Auftreten von komplexen Rhythmusstörungen, wie zum Beispiel Kammerflimmern. Ob aber diese Rhythmusstörungen mit dem plötzlichen Herztod in direkter Verbindung stehen oder aber ein sekundäres Phänomen sind, ist noch nicht geklärt.

Die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes ist vor allem bei jungen Menschen und Sportlern erhöht. Viele Todesfälle treten beim Sport oder während körperlicher Anstrengung auf [27, 28].

1.5. Makroskopische Befunde

1.5.1. Kardiale Hypertrophie

Die kardiale Hypertrophie kann bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Man spricht nur dann von einer HCM, wenn keine andere Erklärung für die kardiale Hypertrophie, wie etwa eine Aortenklappenstenose oder ein langjähriger Hypertonus besteht. Zur Bestätigung eines klinischen Verdachts wird besonders oft die Echokardiographie herangezogen. Mit ihr kann die Hypertrophie des Herzens dargestellt und quantifiziert werden. Man spricht von einer hypertrophen Kardiomyopathie, wenn das Septum mindestens 15 mm dick ist. Zusätzlich wird das Verhältnis von Septum zu posteriorer Wand beurteilt. Ist das Septum 1,5-mal dicker als die posteriore Wand kann ebenfalls von einer hypertrophen Kardiomyopathie gesprochen werden [29]. Die dickste Stelle findet sich oft genau in der Mitte zwischen Herz-Apex und Herz-Basis. Man spricht auch von septaler Hypertrophie. Seltener finden sich, gehäuft vor allem in der japanischen Bevölkerung, eine apikale Hypertrophie [30] oder eine konzentrische Hypertrophie [31]. Doch nicht alle Mutationen der HCM neigen zur kardialen Hypertrophie. Besonders die Troponin-T-Mutationen zeigen kaum Zeichen der kardialen Hypertrophie. Daher ist es zum Beispiel mit der Echokardiographie nur schlecht möglich, die Troponin-T-Mutationen zu detektieren.

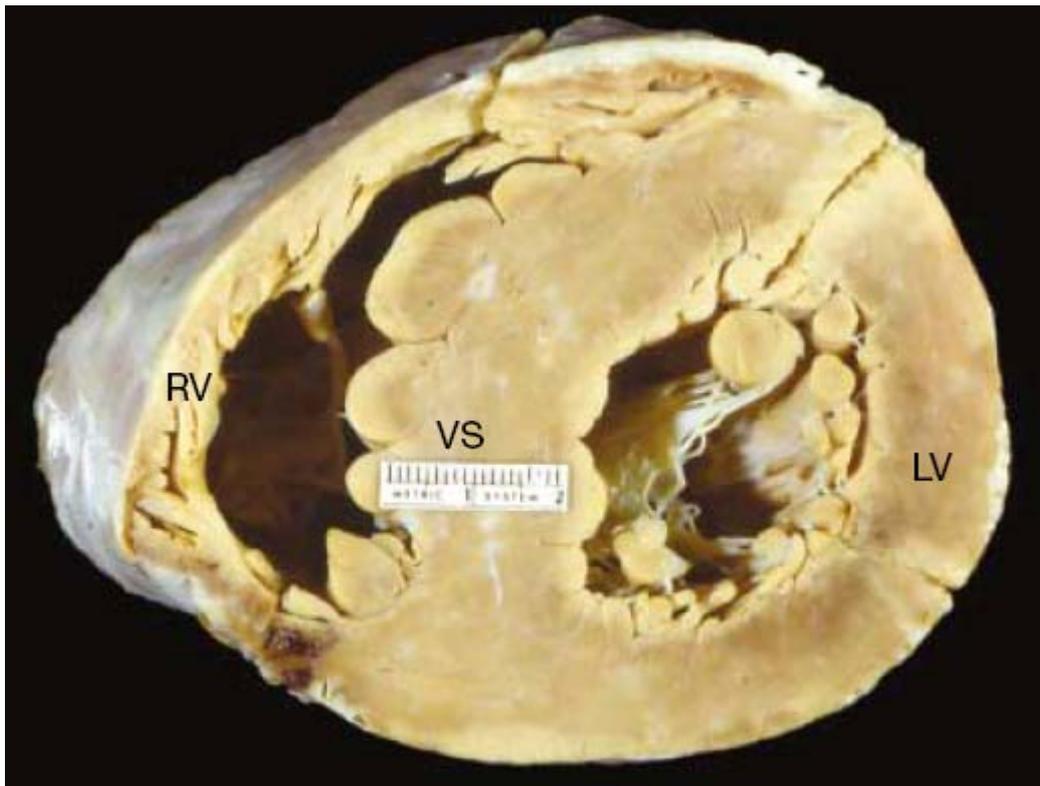


Abbildung 3: Humanes Herz mit Zeichen kardialer Hypertrophie bei hypertropher Kardiomyopathie mit deutlich verdicktem Septum (VS) bei nur geringfügig hypertrophiertem linken Ventrikel (LV) (nach Maron [8])

Insgesamt erklärt die kardiale Hypertrophie aber auch eine weitere Besonderheit der hypertrophen Kardiomyopathie: die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes.

1.5.2. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts

Ein weiterer charakteristischer Befund neben der kardialen Hypertrophie ist eine bei etwa 25% der Patienten nachweisbare Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes. Diese Obstruktion scheint sich durch die Hypertrophie des Septums und eine Veränderung der Mitralklappe zu ergeben. Das hypertrophe Septum verengt zusammen mit dem anterioren Segel der Mitralklappe den Ausflusstrakt und führt so zu einem Druckgradienten im linken Ventrikel. Oft kann durch die Veränderung der Mitralklappe zusätzlich eine Mitralklappeninsuffizienz nachgewiesen werden [32]. Dieses Phänomen nennt man auch „*systolic anterior motion (SAM)*“ und ist in seiner

Ursache noch nicht ganz aufgeklärt worden [33]. Diskutiert wird im Moment vor allem die an der Mitralklappe bestehende Zugkraft des fließenden Bluts, das über der Verengung noch einmal beschleunigt wird. Dadurch werden die Segel der Mitralklappe auseinander gezogen. Dieses Phänomen nennt man „*drag forces*“ [32].

Weitere Folgen der kardialen Hypertrophie sind ein verkleinertes Volumen des linken Ventrikels sowohl in der Diastole als auch in der Systole. Insgesamt ist das Blutvolumen, welches vom Herzen aufgenommen werden kann verringert [14].

1.6. Mikroskopische Befunde

Maron et al. stellten die Pathologie der hypertrophen Kardiomyopathie auf mikroskopischer Ebene dar [34]. Es fallen nicht nur Unterschiede an den einzelnen Herzmuskelzellen auf, sondern auch an ihrer gestörten Anordnung zueinander. Die Herzmuskelzellen liegen nicht mehr parallel ausgerichtet, sondern sind regellos angeordnet. Zusätzlich verändern sich die Zell-zu-Zell-Verbindungen. Insgesamt spricht man auch von einem „*myocyte disarray*“. Das „*myocyte disarray*“ ist allerdings nicht spezifisch für die hypertrophe Kardiomyopathie. Auch andere Kardiomyopathien und sogar gesunde Menschen zeigen in Biopsien einen gewissen Grad an „*myocyte disarray*“. Normalerweise sind allerdings weniger als 1% aller Muskelzellen betroffen. Bei Patienten mit einer HCM dagegen können bis zu 10% aller Herzmuskelzellen betroffen sein [35].

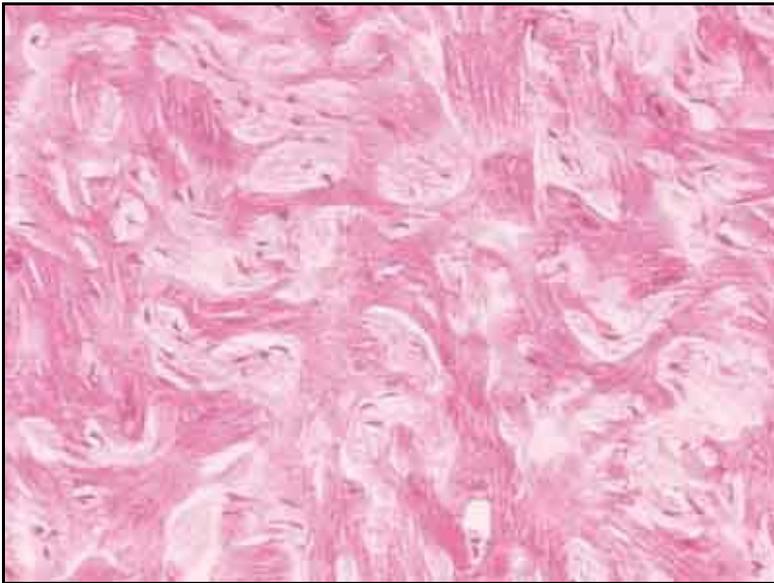


Abbildung 4: Myocyte disarray: keine einheitliche Zugrichtung aller Zellen bei einer humanen Biopsie bei hypertropher Kardiomyopathie (nach Maron [34])

Ein weiteres Merkmal ist die kardiale Fibrose. Die kardiale Fibrose verstärkt die Desorganisation der Muskelzellen weiter und kann bis zu großen kardialen Fibrosenarben anwachsen [35].

Insgesamt sieht man Orte mit starkem „myocyte disarray“ abwechselnd mit Orten starker Fibrose. Diese Orte der Desorganisation wechseln wiederum mit normal organisierten Muskelzellen, die nur hypertrophiert sind.

1.7. Hämodynamik

Die Erfassung und Analyse der Herzfunktion ist auf unterschiedliche Weise möglich. Neben der Echokardiographie gilt vor allem die invasive Messung des Drucks im linken Ventrikel als wesentlich und wird heute in der Klinik routinemäßig durchgeführt. Allerdings wird die kardiale Funktion einerseits durch den Druck, andererseits durch das Blutvolumen im linken Ventrikel bestimmt. Dieses ist schon seit Otto Frank und Ernest Starling bekannt, die den Herzzyklus als theoretische Druck-Volumen-Kurve aufzeichneten und wesentliche physiologische Aspekte der Herzfunktion im Frank-Starling-Mechanismus zusammenfassten [36]. Seit den 80er Jahren ist es möglich, dieses theoretische Konstrukt *in vivo* im Menschen als Druck-Volumen-Kurve aufzuzeichnen [37]. Daher ist die gleichzeitige Druck-Volumen-Messung per

Konduktanzmethode der Goldstandard der Hämodynamikmessung, der allerdings in der Klinik wegen des hohen technischen Aufwands nur bei wenigen wissenschaftlichen Fragestellungen angewandt wird. Im Kleintiermodell steht diese Methode erst seit kurzem zur Verfügung und gilt auch hier trotz des technischen Aufwands als Goldstandard [38, 39].

Der Herzzyklus wird unterteilt in die Diastole, die vor allem der Relaxation und Blutfüllung des linken Ventrikels dient, und die Systole, in der sich das Herz kontrahiert und das Blut aus dem Ventrikel ausgeworfen wird.

1.7.1. Herzzyklus

Die Systole beginnt mit der isometrischen Kontraktion des Herzens und dem Anstieg des Drucks im linken Ventrikel. Der Druck steigt bis zum Öffnen der Aortenklappe, bis der Blutdruck in der Aorta erreicht ist. Nach der Öffnung der Aortenklappe beginnt die Ejektionsphase. Das Blut wird aus dem Ventrikel ausgeworfen.

Die Diastole beginnt mit dem Schließen der Aortenklappe und dem folgenden Beginn der isovolumetrischen Relaxation des Herzens. Nach der Relaxation beginnt die Phase der diastolischen Blutfüllung. Man unterscheidet die frühe und späte diastolische Füllung: die frühe diastolische Füllung beginnt kurz vor dem Ende der isovolumetrischen Relaxation. Die Mitralklappe öffnet sich und das Blut fließt ohne wesentliche Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) in den linken Ventrikel ein. Zum Ende der Relaxation, wenn durch den Druckgradienten zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel während der frühen Diastole 2/3 des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) eingeflossen sind, kontrahiert sich der linke Vorhof und die späte Füllung beginnt. Erst jetzt, nach dem Einfluss des letzten Drittels des LVEDV kann man physiologischerweise einen Anstieg des LVEDP auf etwa 10 mmHg messen.

Aus dem so aufgezeichneten Herzzyklus kann man nun wesentliche Parameter analysieren. So kann neben konventionellen Druckparametern auch direkt das kardiale Volumen gemessen werden und eine genaue Aussage über zum Beispiel das Schlagvolumen, das Herzzeitvolumen und die Ejektionsfraktion gemacht werden.

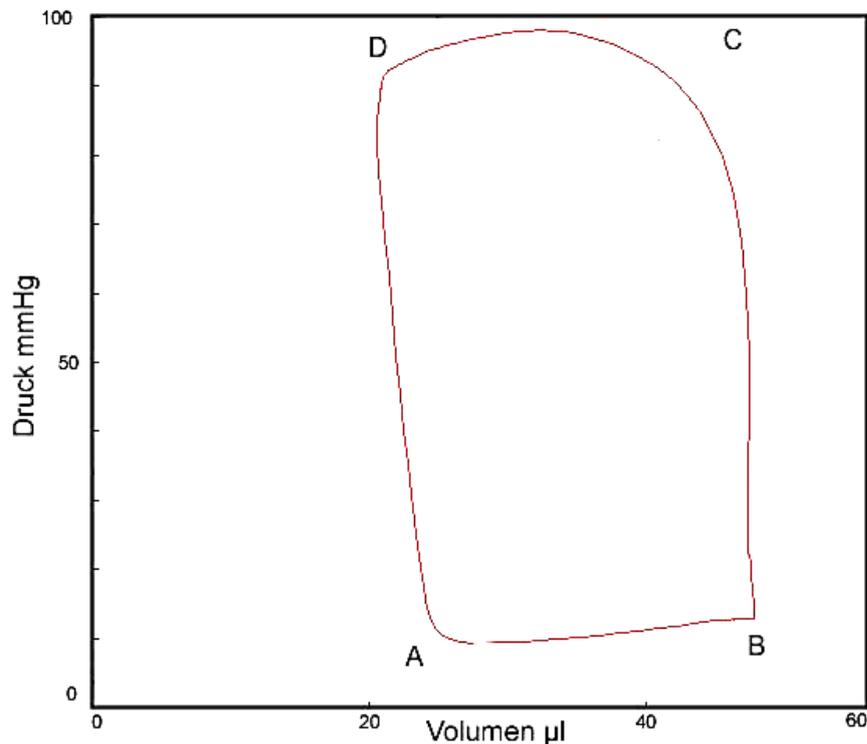


Abbildung 5: Druck-Volumen-Kurve während eines Herzzyklus bei der Maus (eigene Aufzeichnungen)

A) Öffnung der Mitralklappe, B) Schluss der Mitralklappe, C) Öffnung der Aortenklappe, D) Schluss der Aortenklappe

Das Herzzeitvolumen ist ein wichtiger Indikator für die Pumpfunktion des Herzens und lässt sich aus dem Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz nach der Formel $HZV [l/min] = SV [l] \times HF [min^{-1}]$ berechnen. Dabei ist die Pumpfunktion des Herzens abhängig von der Kontraktilität (Inotropie), der Nachlast und der Herzfrequenz. Die Inotropie des Herzens wiederum ist abhängig von der Vorlast (Frank-Starling-Mechanismus), der Frequenz (Bowditch-Effekt) und der sympathoadrenergen Aktivierung. Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt die Beziehung zwischen dem linksventrikulärem enddiastolischen Druck und dem Schlagvolumen. Nach dieser Kraft-Spannungs-Beziehung führt ein Anstieg des Füllungsdrucks über eine vermehrte Vordehnung des Ventrikels zu einer Zunahme der Muskelfaserverkürzung und damit zu einer Anhebung des Schlagvolumens.

Durch die Konduktanzmessung ist es nun möglich, eine Aussage über den linksventrikulären Druck und das linksventrikuläre Volumen zu machen. Diese Aussage

könnte allerdings auch durch eine kombinierte Untersuchung einer konventionellen Druckmessung und einer Echokardiographie gemacht werden. Der wesentliche Vorteil dieser Druck-Volumen-Kurven ist ein anderer. Während ihrer Aufzeichnung können durch eine kurzfristige Senkung der Vorlast auch „load-independent“ Parameter erfasst werden, also Werte, die von der kardialen Vorlast unabhängig sind. So kann die hämodynamische Situation noch besser und unabhängig von der aktuellen Volumensituation des Herz-Kreislaufsystems untersucht werden. Das ist nicht zuletzt deshalb wichtig, da zum Beispiel der linksventrikuläre enddiastolische Druck, ein wichtiger konventioneller Parameter der diastolischen Funktion, abhängig von der Volumensituation im Kreislauf ist. Hierdurch steht besonders ein nur durch die Druck-Volumen-Messung erfassbarer Parameter im Vordergrund: Die enddiastolische Druck-Volumen-Relation (EDPVR) [40]. Die EDPVR ist ein Parameter, der die passive Steifigkeit des linken Ventrikels während der Diastole erfasst. Diese Relation gibt damit eine direkte Information über die Dehnbarkeit des linken Ventrikels durch die Blutfüllung während der Diastole.

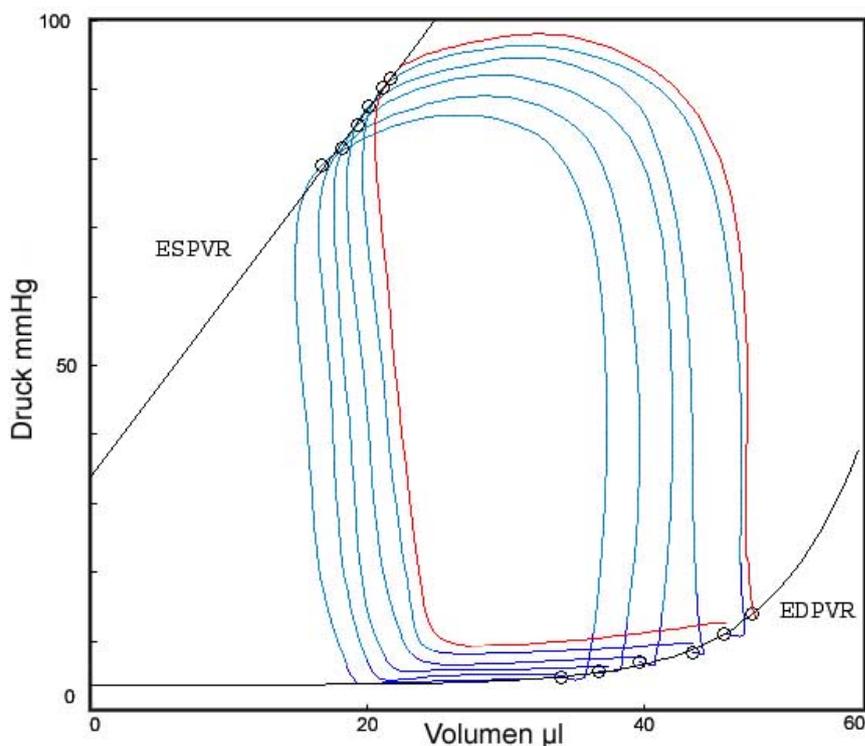


Abbildung 6: Druck-Volumen-Kurven einer Maus während der Vorlastreduktion. Eingzeichnete ESPVR und EDPVR (eigene Aufzeichnungen)

1.8. Hämodynamische Situation bei der HCM

1.8.1. Systole

Sowohl die systolische als auch die diastolische Funktion sind bei der HCM von Interesse. Die systolische Funktion ist allerdings bei den meisten Patienten nur unwesentlich verändert. Allein bei Patienten, die eine deutliche kardiale Hypertrophie aufweisen, sind wesentliche Unterschiede zu finden. Wie schon erwähnt, ist durch die kardiale Hypertrophie das Volumen des linken Ventrikels verkleinert, was in einer Verschiebung und Verkleinerung der Druck-Volumen-Kurve nach links resultiert. Dies führt zwar zu einer erhöhten Ejektionsfraktion, durch die Verkleinerung allerdings gleichzeitig zu einem verringerten Schlagvolumen. Dieser Parameter ist aber im Routinebetrieb, bei dem nur ein Druckkatheter genutzt wird, nicht zu bestimmen. Daher erscheint die systolische Funktion in Abwesenheit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes wenig verändert. Ausnahmen konnten bisher nur im Tiermodell gezeigt werden. Auch hier scheinen wieder die Troponin-T-Mutationen zusammen mit Mutationen an der „*myosin heavy chain*“ wesentlich zu sein. Es konnte in mehreren Modellen *in vivo* per Echokardiographie und *ex vivo* im working-heart-Modell eine erhöhte systolische Funktion nachgewiesen werden [41-43]. In diesen Tieren zeigte sich ein erhöhtes Herzzeitvolumen und es ließ sich eine Steigerung des linksventrikulären Drucks nachweisen.

Seit den ersten Studien mit Nachweis einer Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt hat die Messung eines Druckgradienten viel Interesse geweckt. Heute nimmt man an, dass der Druckgradient durch die systolic anterior motion von hypertrophiertem Septum und veränderter Mitralklappe zustande kommt. Man geht ab einem Druckgradienten von 30 mmHg von einer signifikanten Stenose aus. In großen Studien konnten Druckgradienten von bis zu 176 mmHg festgestellt werden [44].

Diese Obstruktion während der Systole teilt das Herz in zwei verschiedene Regionen. Eine mit einem hohen Druck im Apex, und die andere mit einem geringeren Druck distal der Obstruktion.

1.8.2. Diastole

Im Gegensatz zur systolischen Funktion, bei der nur wenige Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie Veränderungen zeigen, ist die diastolische Funktion stärker betroffen. Hier zeigen unabhängig von einer Obstruktion fast alle Patienten Veränderungen.

Störungen der frühen und der späten Diastole begründen sich auf verschiedene Ursachen. Die frühe diastolische Füllung wird am stärksten durch eine verlangsamte Relaxation des Herzens behindert. Aber auch ein veränderter Kalziumhaushalt, subendokardiale Fibrose und besonders eine veränderte Vorlast können diesen Teil der Diastole verändern [45]. Die späte Phase der Diastole wird wiederum durch die passive Dehnbarkeit des linken Ventrikels beeinflusst [46].

In all diesen Faktoren scheinen Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie beeinträchtigt zu sein. Die diastolische Dysfunktion löst einen Anstieg des LVEDP aus und durch einen Rückstau kommt es dann zu einem Anstieg im pulmonalen Kreislauf. Hiermit kann die Häufigkeit der klinischen Manifestation Dyspnoe erklärt werden.

Auch im Tiermodell konnte die Beeinträchtigung der Diastole durch die hypertrophe Kardiomyopathie nachgewiesen werden. Gergakopoulos zeigte Mäuse, die durch eine Mutation am „*β-myosin heavy chain*“ eine verlängerte Relaxation hatten und damit Zeichen der diastolischen Dysfunktion (dP/dt min und Tau verlängert) im Gegensatz zu gesunden Kontrollmäusen aufzeigten [41].

1.9. Die Herzmuskelzelle

Die humane Herzmuskelzelle (Kardiomyozyt) des Ventrikels ist zylindrisch geformt und misst etwa 17-25 μm im Durchmesser und etwa 60-140 μm in der Länge. Die Hauptaufgabe des Kardiomyozyten ist es, die Kontraktion des Herzens zu ermöglichen. Der dafür nötige kontraktile Apparat liegt in den Kardiomyozyten und wird Sarkomer genannt. Ein einzelnes Sarkomer ist nur etwa 2 μm lang. Dennoch machen alle Sarkomere zusammen etwa 75% des Volumens eines Kardiomyozyten aus. Die anderen 25% werden unter anderem durch Mitochondrien, den Zellkern und das Sarkoplasmatische Retikulum (SR) eingenommen. Begrenzt wird der Kardiomyozyt durch eine Zellmembran, dem Sarkolemma. Diese Doppel-Lipid-Membran spannt sich

um den Kardiomyozyten. Sie erhöht durch so genannte T-Tubuli, also tiefe Einstülpungen in die Zelle, die Oberfläche des Kardiomyozyten deutlich.

Die Mitochondrien dienen der Zelle als Kraftwerk. Sie stellen die zur Kontraktion und Relaxation benötigte Energie in Form von Adenosin-Triphosphat her (ATP). Zusätzlich wird durch ATP der Ionengradient der Zelle und besonders der aktive Transport von Ca^{2+} gewährleistet.

Das SR ist eine wichtige Zellorganelle. Sie besteht aus einem feinen Netzwerk, das den gesamten Kardiomyozyt durchspannt und wird von einer Doppel-Lipid-Membran, ähnlich dem Sarkolemma, begrenzt. In unmittelbarer Nähe der T-Tubuli bilden sich Zisternen aus. In diesen Zisternen wird Ca^{2+} gespeichert, das in das Sarkomer ausströmt und somit die kardiale Kontraktion ermöglicht.

Ein weiterer Teil des SR zieht sich in Form langer Röhren durch den ganzen Kardiomyozyt und wird auch „Netzwerk SR“ genannt. Dieses Netzwerk SR nimmt nach der Kontraktion das freie Ca^{2+} wieder auf und ermöglicht so die Relaxation. Die Aufnahme des Ca^{2+} in das Netzwerk SR ist ein Energie benötigender Transport und wird hauptsächlich durch die sarko-endoplasmatische Retikulum- Ca^{2+} -ATPase (SERCA) durchgeführt. Nach dem Transport wird das Ca^{2+} im SR hochkonzentriert und an Proteinen gebunden gespeichert und bei der nächsten Kontraktion wieder verwendet [47].

1.9.1. Das Sakromer

Das Sakromer stellt den kontraktile Apparat des Herzens dar. In ihm sind alle zur Kontraktion benötigten Proteine vereint und bewirken durch ein komplexes Zusammenspiel die Kontraktion und die Relaxation des Herzens. Im Folgenden werden der Aufbau und die Funktion des Sakromers kurz erläutert.

Das Sakromer ist stark symmetrisch aufgebaut. Die beiden wichtigsten Teile sind das dünne Filament und das dicke Myosin-Filament. Ersteres ist an der Z-Scheibe aufgehängt. Die Z-Scheibe begrenzt das einzelne Sakromer und stellt zugleich die Verbindung zum benachbarten Sakromer dar. Das dünne Filament fungiert als Gerüst, in dem sich das Myosin-Filament bewegen kann. Während der Kontraktion verschieben sich diese beiden Filamente ineinander und verkürzen so das Sakromer. Die beiden Filamente behalten dabei aber ihre Originalgröße.

Die folgende Erklärung der Kontraktion beruht auf dem so genannten „*cross-bridge cycling*“, einer Theorie von Raymond, und ist nicht unumstritten [48].

Das dünne Filament besteht aus zwei Aktin-Proteinen, die einem Alpha-Tropomyosin-Protein angelagert sind. Dieses alpha-Tropomyosin stellt das „Rückgrat“ des dünnen Filamentes dar. Alle 38,5 nm ist an dem alpha-Tropomyosin ein Troponin-Komplex eingefügt. Der Troponin-Komplex besteht aus drei Untereinheiten, dem Troponin C (TnC), dem Troponin I (Inhibition) (TnI) und dem Troponin T (TnT). Durch Ca^{2+} -Bindung am TnC wird durch ein komplexes Zusammenspiel mit TnT das alpha-Tropomyosin verschoben und so eine Bindungsstelle für den Kopf einer „*myosin heavy chain*“ freigegeben. Erst so kann der Prozess der Kontraktion beginnen. Das TnI scheint dieses Freigeben einer Aktinbindungsstelle nach Kalziumentzug rückgängig zu machen.

Das dicke Myosin-Filament besteht aus vielen „*myosin heavy chains*“ (MHC). Diese MHC haben jeweils einen Kopf und einen Körper. Aus einer Vielzahl von langen Körpern formt sich die Grundstruktur des dicken Filaments. Die MHC-Köpfe sind die Motoren, die das ATP spalten und die Kontraktion erst möglich machen. Sie können ihren Kopf mit einem Teil des Aktins des dünnen Filaments verbinden, sobald dieser freigegeben ist. Durch ATP-Hydrolyse an dem MHC-Kopf kann dieser sich nun bewegen und das Aktin an einer anderen Stelle wieder angreifen. Somit kommt es zu einer Verschiebung der Filamente ineinander und letztendlich zu einer Kontraktion des Sarkomers. Dieses Schlagen der MHC-Köpfe beginnt mit Freigabe der Aktinstränge und hält solange an, bis durch den Troponin-Komplex das Alpha-Tropomyosin die Bindungsstelle wieder verdeckt.

Entscheidender Auslöser der Kontraktion ist also das freie Ca^{2+} , welches sich an den Troponin-Komplex anlagert. Man geht davon aus, dass durch die elektrische Depolarisation geringe Mengen Ca^{2+} aus dem T-Tubulus in das Zytosol strömen. Hier wird durch eine Ca^{2+} -abhängige Reaktion ein Ryanoid-Rezeptor des SR aktiviert und der Ca^{2+} -Einstrom aus dem SR beginnt. Am Ende der Kontraktion wird das Ca^{2+} aus dem Zytosol wieder in das SR gepumpt. An diesem Transport ist die SERCA maßgeblich beteiligt.

1.10. Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie

Die Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie gestaltet sich auf Grund der Heterogenität der Krankheit schwierig. Große kontrollierte Studien sind durch ein fehlendes homogenes Patientenkollektiv nicht möglich. Daher richtet sich das Behandlungsregime der hypertrophen Kardiomyopathie immer nach kleinen untersuchten Kollektiven. Die Empfehlungen entstammen einem Konsensuspapier der Amerikanischen und Europäischen Kardiologischen Gesellschaft [6]. Sie richten sich vor allem nach Linderung der klinischen Symptome und an der Unterbindung des plötzlichen Herztodes. Ob auch asymptomatische Patienten Behandlung erhalten sollten ist nicht genau belegt.

Die pharmakologische Intervention beinhaltet bisher vor allem zwei verschiedene Wirkstoffe:

1.10.1. β -Rezeptor Antagonisten

β -Rezeptor-Antagonisten sind die erste Wahl bei einer pharmakologischen Intervention. Sie stellen eine wirksame Hilfe gegen die klinischen Symptome der hypertrophen Kardiomyopathie dar. Gleichzeitig sind sie die einzigen Pharmaka, die in einer klinischen Studie gegenüber Kalzium- Kanal-Antagonisten und gegenüber einem Placebo die klinischen Symptome Angina Pectoris und Dyspnoe signifikant verringern konnten [49]. Dem antiarrhythmischen Effekt eines β -Rezeptor- Antagonisten wird ebenfalls eine Verringerung der Inzidenz des plötzlichen Herztodes zugesprochen. Große Studien hierzu fehlen jedoch. Zusätzlich sollen β -Rezeptor-Antagonisten die diastolische Füllung verbessern. Dieser Effekt scheint vor allem auf eine Verlangsamung der Herzfrequenz zurückzuführen zu sein [50].

1.10.2. Ca^{2+} -Kanal-Antagonisten

Ca^{2+} -Kanal-Antagonisten sind das zweite Standbein der pharmakologischen Intervention bei der hypertrophen Kardiomyopathie. Es gibt Hinweise, dass sowohl die diastolische Dysfunktion als auch die hyperkontraktile systolische Funktion durch einen gestörten Kalziumhaushalt hervorgerufen werden [43, 50]. Auch hier wird ein möglicher

Nutzen für Patienten mit HCM nicht durch große verblindete Studien abgesichert, so dass der Einsatz vor allem durch die konsensuellen Richtlinien erfolgt.

1.10.3. Implantierbare Kardio-Defibrilatoren

Implantierbare Kardio-Defibrilatoren sind der einzige derzeit verfügbare und sichere Schutz gegen den plötzlichen Herztod. Dennoch ist es schwierig die Patienten mit einem besonders hohen Risiko zu detektieren, so dass zu einem generellen Einsatz im Moment nicht geraten werden kann. Nur durch den Nachweis von mehrerer Risikofaktoren, wie etwa ein überlebtes Kammerflimmern, lässt sich diese Therapiemöglichkeit rechtfertigen [51].

1.10.4. Septale Ablation und Myektomie

Septale Ablation und Myektomie kommen nur für Patienten mit einer Obstruktion des Ausflusstraktes, die nicht auf medikamentöse Therapie ansprechen, in Frage. Beide Methoden sollten als letzte Wahl bei symptomatischen Patienten mit einem Druckgradienten von über 50 mmHg gewählt werden [52].

1.11. Ziel der Arbeit

Wie dargestellt kommt es durch Mutationen der Gene des Sarkomers zur hypertrophen Kardiomyopathie, die mit einer eingeschränkten Überlebenszeit aufgrund der hohen Inzidenz des plötzlichen Herztodes einhergeht. Besonders die Mutationen des Troponin T sind hier ausschlaggebend. Die zugrunde liegende Pathophysiologie ist jedoch noch wenig verstanden.

Ziel dieser Arbeit ist nun die Untersuchung der folgenden Frage:

Wie stellt sich die hämodynamische Funktion von Mäusen mit einer humanen Troponin-T-Mutation I97N *in vivo* dar? Gibt es im Vergleich zu Kontrollmäusen mit einem gesunden humanen Troponin T Unterschiede in der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion? Warum ist die Mortalität besonders bei Belastung erhöht und lässt sich diese Situation durch eine pharmakologische Belastung des Herzens nachbilden, um so die genauere Situation während des plötzlichen Herztodes herauszufinden?

Zur Beantwortung dieser Frage wurden transgen veränderte Mäuse mit der humanen Troponin-T- Mutation I79N und transgen veränderte Mäuse mit einem humanen und gesunden Kontroll- Troponin T untersucht und mit dem Ca^{2+} -Kanal-Antagonisten Diltiazem behandelt. Dazu wurde ein Konduktanz-Katheter-System zur Aufzeichnung und Analyse von Druck-Volumen-Kurven genutzt, um folgende Fragen zu beantworten:

1. Gibt es zwischen den Gruppen Unterschiede in der systolischen Funktion?
2. Gibt es zwischen den Gruppen Unterschiede in der diastolischen Funktion?
3. Wie reagiert die Herzfunktion auf eine pharmakologische Belastung?
4. Lässt sich ein Grund für den plötzlichen Herztod bei der Troponin-T-Mutation I79N finden?
5. Kann durch eine pharmakologische Therapie mit dem Ca^{2+} -Antagonisten Diltiazem die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes reduziert werden?

2. Material und Methode

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Tierversuche erfolgten gemäß § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes nach Erteilung der Genehmigung zur Vornahme von Versuchen an lebenden Wirbeltieren für das Versuchsvorhaben „G128“, die am 18.01.2002 erteilt wurde. Der tierexperimentelle Teil dieser Arbeit wurde gemäß den Richtlinien des Deutschen Ethikrates und der US-Gesundheitsbehörde NIH und mit Billigung der Ethikkommission des CBF durchgeführt.

2.1. Studiendesign

Die Tiere wurden vor Beginn der Studie randomisiert in folgende Gruppen eingeteilt, um die gestellten Fragen zu beantworten:

1. Gruppe : Mäuse mit einem humanen Wildtyp Troponin T (TNT-WT)
2. Gruppe: Mäuse mit einem humanen Troponin T mit der Mutation I79N (TNT-I79N)
3. Gruppe: Mäuse mit einem humanen Wildtyp Troponin T behandelt mit Diltiazem
4. Gruppe: Mäuse mit einem humanen Troponin T mit der Mutation I79N behandelt mit Diltiazem

Es wurden insgesamt vier Gruppen mit jeweils zehn Mäusen im Alter von 3 bis 5 Monaten untersucht. Alle Tiere wurden 50 Tage lang mit Diltiazem oder Placebo behandelt, bevor die hämodynamische Messung durchgeführt wurde.

2.2. Mausstämme

In dieser Studie wurden transgene Mäuse, welche entweder ein humanes Troponin T ohne Mutation oder das humane Troponin T mit der Mutation I79N exprimierten, verwendet. Die transgenen Mäuse beruhen auf dem Stamm „B6/SJL“.

Die Tiere wurden freundlicherweise von Ph.D Todd Miller [53] aus der University of Miami, School of Medicine, zur Verfügung gestellt. Hergestellt wurden die Mäuse durch