

Familiäre Formen der nicht-ischämischen Kardiomyopathie

Roger Hullin, Paul J. Mohacsi, Otto M. Hess

In den vergangenen Jahren haben epidemiologische Untersuchungen das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz als neue «Epidemie» in den industrialisierten Ländern identifiziert – mit eindrücklichen ökonomischen Auswirkungen auf das öffentliche Gesundheitssystem. So weisen aktuelle Erhebungen in den USA für 4,9 Millionen Herzinsuffizienz-Patienten einen Kostenaufwand von jährlich 18,8 Milliarden Dollar aus. Nach aktuellen Untersuchungsergebnissen der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie sind in der Schweiz landesweit 106 000 Menschen betroffen, was einem Anteil von 1,5% der Schweizer Gesamtbevölkerung und etwa einem Drittel der Einwohner von Zürich entspricht [1]. Die Herzinsuffizienz ist immer Folge einer spezifischen Myokardschädigung und ist in absteigender Häufigkeit bedingt durch Ischämie (40–74%), Hypertension (17%), Herzklappenerkrankungen (13%), idiopathisch (10%), seltener durch Myokarditiden, systemische neuromuskuläre oder Stoffwechsel-Erkrankungen, muskuläre Dystrophien oder peripartal.

Generell werden heute, in Analogie zu den grossen Herzinsuffizienz-Therapie-Studien, alle Kardiomyopathien entweder der Gruppe der ischämischen oder nicht-ischämischen Kardiomyopathien zugeordnet. Anhand morphologischer und hämodynamischer Kriterien werden die nicht-ischämischen Kardiomyopathien in 4 Untergruppen unterschieden:

- die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)
- die dilatative Kardiomyopathie (DCM)
- die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)
- die restriktive Kardiomyopathie (RCM)

In dieser Übersicht werden insbesondere genetische Aspekte dieser 4 Untergruppen der nicht-ischämischen Kardiomyopathie berücksichtigt.

Hypertrophe Kardiomyopathie

Klinische Charakteristika

Die Prävalenz der hypertrophen Kardiomyopathie bei jungen Erwachsenen beträgt 1:500 [2]. Klinisch reicht die Präsentation dieser Erkrankung von einem lebenslang inapperten

Verlauf bis hin zur Erstdiagnose nach plötzlichem Herztod.

Echokardiographisches Kennzeichen der hypertrophen Kardiomyopathie ist die meist asymmetrische linksventrikuläre Hypertrophie, die verschiedene Areale der linken Herzkammer betreffen kann: Bei 70% der betroffenen Patienten findet sich eine asymmetrische Hypertrophie des Septums und der Vorderwand, eine basale septale Hypertrophie tritt bei 10–15% auf (meist verbunden mit einer arteriellen Hypertension), eine konzentrische Hypertrophie ist bei 8–10% nachweisbar. Laterale oder apikale Formen der HCM sind in Europa selten (2%), werden hingegen in Japan häufig gefunden (bis zu 25%) [3]. 10–15% aller HCM-Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine dilatative Kardiomyopathie.

Das diagnostische Mittel der Wahl ist die Echokardiographie, welche die oben beschriebene Verteilung der linksventrikulären Hypertrophie zuverlässig identifizieren kann. Zur spezifischen Früherkennung einer HCM hat sich als valider Parameter die verlangsamte diastolische Relaxationsgeschwindigkeit (<15 cm/sec) im «doppler tissue imaging» bei gleichzeitig erhöhter linksventrikulärer Auswurfraction (>68%) etabliert [4]. Relevante intraventrikuläre Druckgradienten bilden sich bei 25% aller HCM-Patienten aus – diese Untergruppe wird als hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) bezeichnet. Typische echokardiographische Charakteristika der HOCM sind die systolische Vorwärtsbewegung des anterioren Mitralsegels (SAM) und die Verstärkung des intraventrikulären Druckgradienten durch Valsalva-Manöver. In der Herzkatheteruntersuchung finden sich als spezifische hämodynamische Merkmale der HOCM die post-extrasystolische Potenzierung der linksventrikulären Druckwerte verbunden mit einer Abnahme der Amplitude der aortalen Druckkurve (Brockenbrough-Braunwald-Zeichen) sowie der «spike and dome»-Verlauf der aortalen Druckkurve (Abb. 1).

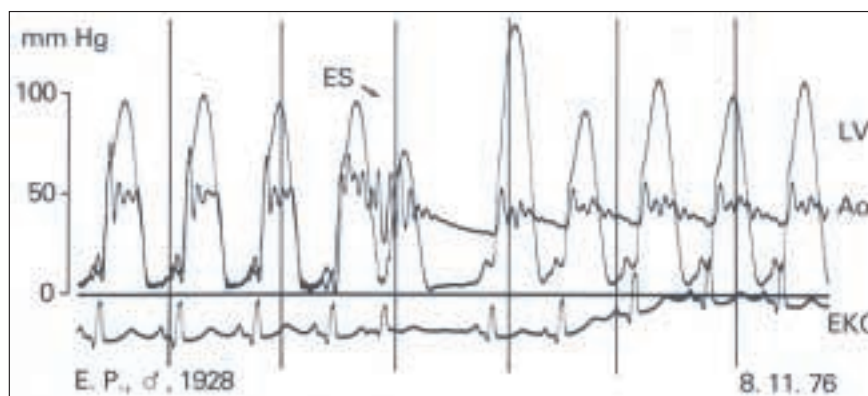
Die Prognose der Erkrankung wird wesentlich bestimmt durch die elektrischen Abnormalitäten, welche in Zusammenhang mit den jeweiligen Mutationen stehen (Tab. 1) und im folgenden diskutiert werden.

Korrespondenz:
Dr. Roger Hullin
Kardiologie
Schweizer Herz- und
Gefässzentrum Bern
Universitätsklinik
CH-3010 Bern

roger.hullin@insel.ch

Abbildung 1

Simultane Druckmessung linker Ventrikel Kavum / linker Ventrikel Ausflusstrakt (linke Seite) sowie nach Rückzug des Katheters in die Aorta ascendens (rechte Seite; Messung linker Ventrikel / Aorta ascendens). Der Druckgradient linker Ventrikel / Aorta ascendens kommt deutlich zur Darstellung, wobei nach post-extrasystolischer Potenzierung (Bildmitte) der Druckgradient deutlich grösser wird. ES: Extrasystole, LV: linker Ventrikel, Ao: Aorta ascendens, EKG: Elektrokardiogramm

**Tabelle 1. HCM-assoziierte Gendefekte.**

Genprodukt	Chromosom	Risiko für einen plötzlichen Herztod	Bemerkungen
β-Myosin schwere Kette	14q11•2-12	hoch (R403Q, R453C, R719W)	Ausmass der LVH korreliert zum Risiko eines plötzlichen Herztodes
Troponin T	1q3	hoch (Int15G1_A, ΔE160, R92Q, 179N)	keine oder milde LVH, jedoch hohes Risiko für plötzlichen Herztod
Troponin I	19q13.4	hoch (Δ183K)	apikale HCM, gelegentlich DCM bei älteren Patienten
α-Tropomyosin	15q22	hoch (V95A)	meist günstige Prognose, hohe Variabilität phänotypisch
Myosin bindendes Protein C	11p11.2	niedrig	meist unauffälliger klinischer Verlauf, progressive LVH mit spätem Beginn
Myosin leichte Kette-1	3p21	niedrig	selten, Verdickung des Papillarmuskels
Myosin leichte Kette-2	12q23-24.3	niedrig	selten, Verdickung des Papillarmuskels
Aktin	15q14	niedrig	einige Mutationen führen zur DCM
AMP-aktivierte Protein-Kinase γ2	7q3	niedrig	assoziiert mit WPW-Syndrom
α-Myosin schwere Kette	spontan	niedrig	selten, spät auftretend
Titin	spontan	unbekannt	nur ein Patient

Genetik

Bei 50% der betroffenen Patienten wird die Erkrankung autosomal dominant vererbt, in allen anderen Fällen liegen entweder Spontanmutationen oder phänotypisch milde Formen vor, die meist zufällig erkannt werden. Genetische Untersuchungen haben beim Menschen für 10 verschiedene Geneorte eine Assoziation mit der HCM nachgewiesen, und für einige Mutationen konnte der pathogenetische Zusammenhang in Tiermodellen bestätigt werden. Mit Ausnahme der γ2-Untereinheit der AMP-aktivierten Proteinkinase, welche eine Kontrollfunktion in der Regulation des Energiehaushaltes spielt, kodieren 9 Genprodukte sarkomere Proteine der Herzmuskelzelle (Tab. 1). Mutationen in diesen

9 verschiedenen Genprodukten verändern Kontraktions- und Relaxations-Eigenschaften des Herzmuskels, meist im Sinne einer verminderten Effizienz. Diese wird zum Teil durch die linksventrikuläre Hypertrophie kompensiert, allerdings ist aktuell nicht klar, ob das Ausmass der linksventrikulären Hypertrophie direkt proportional zur Einschränkung der Kontraktilität ist. Auch ist nicht geklärt, welchen Einfluss der Energiehaushalt auf Verlauf und Prognose der hypertrophischen Kardiomyopathie hat, da einerseits die Effizienz der Energie-/Kraftentwicklung [5] und andererseits die Regulation des Energiehaushaltes gestört ist. Diese 10 verschiedenen Gene sind in unterschiedlicher Häufigkeit mit der Entstehung

einer HCM assoziiert: 35% aller familiären HCM-Erkrankungen treten auf bei Mutationen des β -Myosin-Gens, 20% bei Mutationen des Myosin-bindenden Proteins C, 15% als Folge von Mutationen im Troponin T, weniger als 3% treten bedingt durch Mutationen des α -Tropomyosins auf. Wie in Tabelle 1 aufgeführt, beeinflussen die unterschiedlichen Mutationen zum Teil erheblich die Prognose der HCM.

β -Myosin

Die meisten Mutationen der schweren Kette des β -Myosins sind Missense-Mutationen, bei welchen durch den Austausch eines Nukleotids an einer bestimmten Position der kodierenden genetischen Information eine falsche Aminosäure in das Protein eingebaut wird. Mutationen auf Aminosäureebene werden wie folgt angegeben: Die Zahl gibt die Position des Aminosäureaustausches an (die Aminosäuren des Proteins werden beginnend mit der ersten Aminosäure fortlaufend durchnummeriert), der vorangehende Buchstabe steht für die neue Aminosäure, der nachfolgende steht für die ursprüngliche Aminosäure. Einige Mutationen wie L908V, G256E und V606M sind mit einem günstigen Verlauf und nahezu normaler Lebenserwartung verbunden [6]. Hingegen tritt bei den Mutationen R403Q, R453C und R719W eine erhebliche linksventrikuläre Hypertrophie auf, und die Lebenserwartung ist um bis zu 50% im Vergleich zu benignen Mutationen verkürzt.

Myosin leichte Kette-1/-2, α -Tropomyosin, Myosin-bindendes Protein C

Verschiedene Mutationen des Myosin-bindenden Proteins C sowie die seltener vorkommenden Mutationen der leichten Myosin-Kette-1/-2 und des α -Tropomyosins sind assoziiert mit einer ausgeprägten linksventrikulären Hypertrophie. Wie in der Abbildung 1 ersichtlich, ist das Myosin-bindende Protein C wichtig für die strukturelle Organisation des Sarkomers. Erstaunlicherweise sind Mutationen im Myosin-bindenden Protein C meist mit einem benignen Verlauf der HCM-Erkrankung verbunden. Myosin-bindendes Protein C mit Defekten im Bereich der Bindungsregion für Myosin oder Titin wird nicht in das Sarkomer integriert, so dass in diesem speziellen Fall ein Mangel an funktionell aktivem Protein die Krankheit auslöst. Interessanterweise ist bei den Mutationen der leichten Myosin-Kette-1/-2 und des α -Tropomyosins die Kontraktilität aufgrund einer gesteigerten Kalzium-Empfindlichkeit erhöht, im Gegensatz zu den Mutationen des β -Myosins und des Myosin-bindenden Proteins C, bei denen die Kalzium-Empfindlichkeit erniedrigt ist [7]. Phänotypisches Kennzeichen der Mutation der leichten Myosin-Kette-2 ist der seltene Typ der mittventrikulären Hypertrophie der HCM.

Mutationen im Bereich des α -Tropomyosins sind prognostisch günstig, mit Ausnahme der Mutation V95A, obgleich bei dieser Mutation die linksventrikuläre Hypertrophie nur gering ausgeprägt ist [8].

Troponin T, Troponin I

Mutationen des Troponins T gehen nur mit einer gering ausgeprägten Hypertrophie einher. Allerdings ist aufgrund des Auftretens von schweren Herzrhythmusstörungen die Prognose schlecht, besonders bei Vorliegen der verkürzten Defekt-Form [9].

Bei 7 verschiedenen japanischen Familien wurden unterschiedliche Missense-Mutationen und eine Deletion im Troponin-I-Gen (inhibitorische Komponente des Troponin-Komplexes) identifiziert. Interessanterweise treten alle Mutationen vergesellschaftet mit einer Hypercholesterinämie auf. 3 dieser Mutationen zeigen zusätzlich eine Assoziation der apikalen Form der HCM. Von diesen 3 Mutationen weist dabei die Deletion Δ 183K eine hohe Penetranz, hohe Mortalität und bei älteren Patienten üblicherweise einen Übergang in die dilatative Form der HCM auf.

Aktin

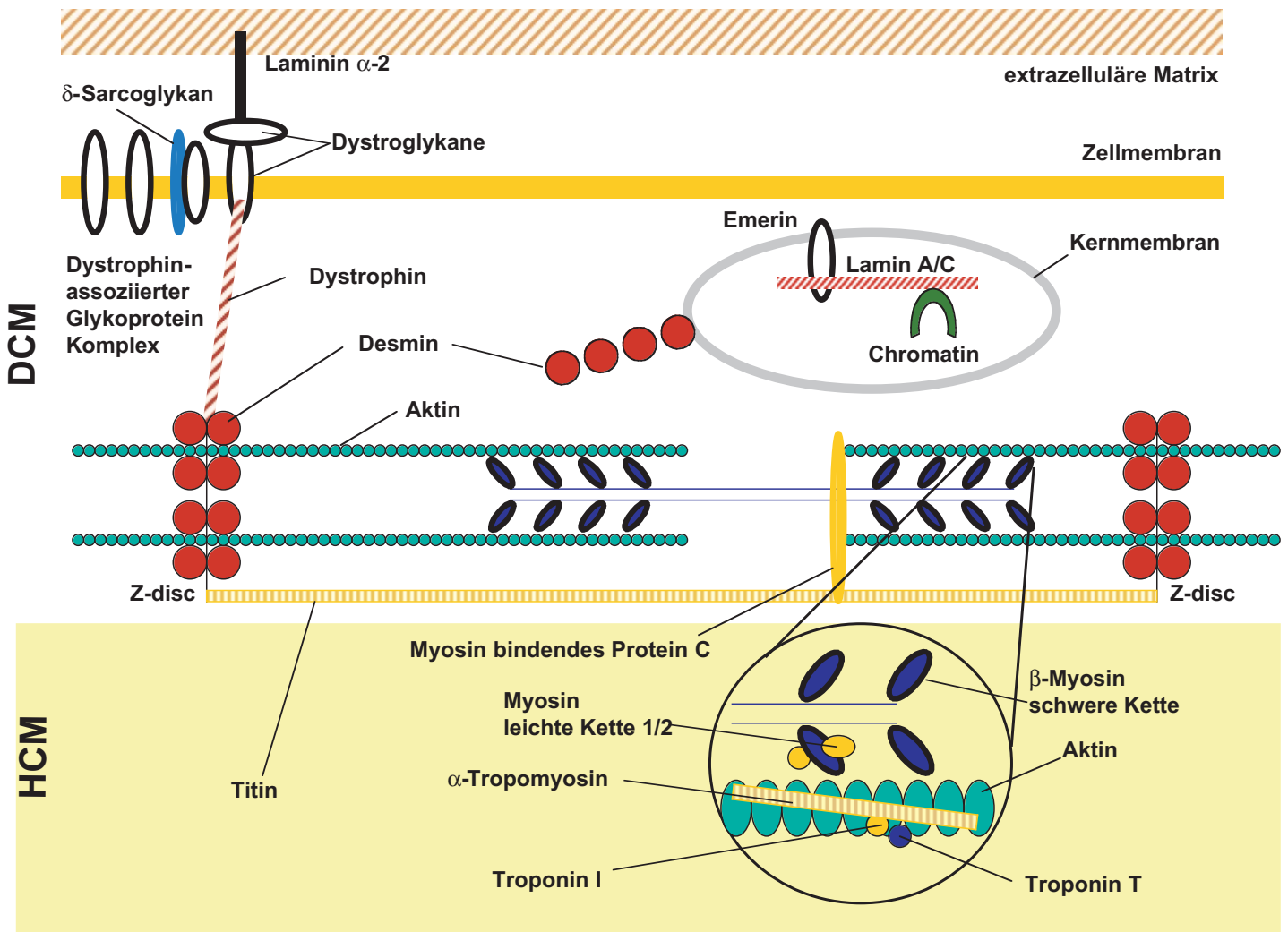
Gendefekte im Aktin-Gen induzieren sowohl eine HCM als auch eine DCM. Der unterschiedliche Phänotypus erklärt sich aus der Position der einzelnen Gendefekte, welche jeweils spezifische Störungen im kontraktilen Apparat bedingen. Die mit HCM assoziierten Gendefekte treten im vorderen Anteil des Aktin-Moleküls auf und damit nahe der vermuteten Myosin-Bindungsstelle; die mit DCM assoziierten Gendefekte befinden sich hingegen im hinteren Anteil des Aktins, welcher mit dem Dystrophin-Sacroglycan-Komplex der Plasmamembran in Wechselwirkung steht und den kontraktilen Apparat mit der extrazellulären Matrix verbindet (Abb. 2).

γ 2-Untereinheit der AMP aktivierten Proteinkinase

Die oben beschriebenen Mutationen bedingen sekundäre Veränderungen im Energiestoffwechsel durch die ineffiziente Energie-/Kontraktions-Koppelung. Die Bedeutung des Energiestoffwechsels für die Entstehung und Ausprägung der HCM wird deutlich durch das Auftreten einer HCM bei Mutation der γ 2-Untereinheit der AMP-aktivierten Proteinkinase [10]. Diese Proteinkinase funktioniert als biochemischer Sensor, welcher durch Adenosinmonophosphat (Abbauprodukt des ATP) aktiviert wird und letztlich die Entleerung der ATP-Speicher in der Herzmuskelzelle verhindert. Unklar ist, weshalb bei dieser Mutation eine Assoziation mit supraventrikulären Herzrhythmusstörungen im Sinne eines Wolff-Parkinson-White-Syndroms auftritt.

Abbildung 2

Schematische Darstellung von Proteinen, welche Mutationen bei HCM (gelb unterlegtes Feld) und DCM (weisser Hintergrund) aufweisen.



Unterschiedlicher Phänotypus bei HCM

Obwohl bei Familienmitgliedern von Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie die gleiche Mutation vorliegen kann, kann der Phänotypus deutlich unterschiedlich ausgeprägt sein. Tatsächlich spielen neben der Mutation zusätzliche Faktoren eine Rolle. Körperliche Belastung, arterielle Hypertension oder unterschiedliche intraventrikuläre Druckgradienten konnten als solche Risikofaktoren identifiziert werden. Auch der genetische Hintergrund ist von Relevanz – so korreliert der Deletions-Genotypus des Angiotensin-Converting-Enzyms (DD-Typ) mit dem Ausmass der linksventrikulären Hypertrophie und dem Auftreten eines plötzlichen Herztodes [11]. Modifizierend wirkt auch der Polymorphismus der kardialen Chymase (wesentlich für die Bildung von Angiotensin II im Herzmuskel) und des Angiotensin-II-Rezeptor-I-Gens. Daneben scheinen auch Faktoren wie Endothelin und TNF- α den Phänotypus zu beeinflussen. Dies bedeutet, dass für die individuelle Ausprägung einer

HCM nicht nur die spezifische Mutation eine Rolle spielt.

Klinisches Management

Grundsätzlich gilt, dass die Medikamente nur zur symptomatischen Behandlung eingesetzt werden können. Zur Behandlung der HCM gibt es keine allgemein gültige therapeutische Empfehlung, da die HCM sich variabel manifestiert und eine Behandlung daher angepasst an die klinische Symptomatik erfolgt. Bei Palpitationen, Angina pectoris und Dyspnoe werden Betablocker, Verapamil und Diuretika erfolgreich eingesetzt. Bei Vorhofflimmern, welches bei etwa 25% aller Patienten auftritt, sollte in erster Linie eine Konversion in Sinusrhythmus versucht werden, um den für die Kammerfüllung wichtigen «atrial kick» (Vorhofskontraktion) zu erhalten. Sollte dies nicht dauerhaft gelingen, ist eine orale Antikoagulation durchzuführen. Bei Patienten mit einem intraventrikulären Druckgradienten >50 mm Hg sollte primär eine interventionelle transkoronare

Alkoholablation angestrebt werden [12], alternativ kann in einzelnen Fällen eine chirurgische Myektomie diskutiert werden, wenn dies die spezielle Lage der Septum-Hypertrophie erfordert.

Wesentlich für die Behandlung der HCM ist die Prophylaxe eines plötzlichen Herztodes. In einer retrospektiven Untersuchung wurden bei 5% aller HCM-Patienten, welche einen Defibrillator zur primären Prävention erhielten, und bei 11% der HCM-Patienten, welche einen Defibrillator zur sekundären Prävention erhielten, adäquate Schockabgaben pro Jahr registriert. Diese Defibrillationen waren erforderlich, unabhängig davon, ob die Patienten Amiodaron erhielten [13]. Aufgrund dieser Ergebnisse ist Amiodaron nicht mehr als Therapie der ersten Wahl zu bezeichnen. Nachdem Defibrillatoren sowohl in der primären als auch in der sekundären Prävention eines plötzlichen Herztodes erfolgreich sind [13], sollte eine Defibrillator-Implantation dann erwogen werden, (1.) wenn das Alter bei Diagnosestellung <30 Jahre ist, (2.) ein überlebter plötzlicher Herztod bekannt ist, (3.) in der Langzeit-EKG-Registrierung eine symptomatische ventrikuläre Tachykardie aufgezeichnet ist sowie (4.) die Familienanamnese positiv für das Auftreten plötzlicher Herztode ist. Sind >2 Faktoren vorhanden, beträgt das Risiko für einen plötzlichen Herztod 4–5%.

Aktuell wird diskutiert, ob künftig auch der spezifische genetische Defekt als Kriterium für die Indikationsstellung verwendet werden sollte, da insbesondere die Mutationen wie R403Q, R453C, R719W des β -Myosins, V95A

des α -Tropomyosins und die Deletionsmutante des Troponins T (Int15 G1_A) und des Troponins I (Δ K183) mit einer deutlich erhöhten Gefahr des plötzlichen Herztodes verbunden sind. Evidenz-basierte Daten zur Beratung hinsichtlich körperlicher Aktivitäten betroffener Patienten und Familienmitglieder liegen nicht vor. Andererseits sind plötzliche Todesfälle bei Spitzenathleten in Zusammenhang mit einer HCM in der Literatur bekannt. Daher sollte betroffenen Patienten, aber auch betroffenen Familienmitgliedern von körperlichen Spitzenbelastungen abgeraten werden, insbesondere wenn Herzrhythmusstörungen bekannt sind.

Dilatative Kardiomyopathie

Klinische Charakteristika

Die Prävalenz der DCM beträgt 40–50 Fälle / 100 000 Einwohner. Klinisch präsentiert sich die DCM mit dem Bild einer Herzinsuffizienz, die Gefahr für einen plötzlichen Herztod ist erhöht. Wesentliches Kennzeichen der DCM ist die radiologische Vergrößerung des Herzschatzens, echokardiographisch findet sich ein vergrößerter linker Ventrikel mit mässig bis deutlich eingeschränkter systolischer und diastolischer linksventrikulärer Funktion, die Wanddicke des linken Ventrikels ist meist normal oder vermindert. In der Herzkatheter-Untersuchung finden sich in der Regel im linken Ventrikel enddiastolisch erhöhte Füllungsdrücke, das Herzminutenvolumen ist vermindert.

Tabelle 2. DCM-assoziierte Gendefekte.

Genprodukt	Chromosom	skelettmuskuläre Beteiligung	Risiko für plötzlichen Herztod (SD) oder Herzinsuffizienz (HF)	Bemerkungen
Dystrophin	Xp21	mild	HF	Rapid progressive DCM rapid progressiver Verlauf
Tafazzin	Xq28	mild	HF	meist letal im Kindesalter DCM mit LV-Dysfunktion
Troponin T	1q3	nicht bekannt	SD, HF (Δ k210)	frühe LV-Dilatation
δ -Sacroglykan	5q33-q34	nicht bekannt/subklinisch	SD, HF (Δ k238)	frühe LV-Dilatation
β -Myosin Aktin	14q11*2-12 15q14	nicht bekannt nicht bekannt	HF (S532P, F764L)	frühe LV-Dilatation Defekt in der Dystrophin-Bindungsregion DCM mit früh auftretender Reizleistungsstörung
Lamin A/C	1q21*3	nicht bekannt/mild	SD	häufig bei DCM mit Reizleistungsstörung
Desmin	2q35	nicht bekannt/schwer		Snykopen, gelegentlich begleitet von schwerer Myopathie DCM mit sensineuronalem Hörverlust
tRNA-Lys	mitochondriale DNS	mild		Schädigung von Organen mit hohem oxidativen Metabolismus: Herz, Hirn, Cochlea, Skelettmuskel

Genetik

15–35% aller Patienten mit einer idiopathischen DCM weisen eine positive Familienanamnese auf, in manchen Fällen in Assoziation mit einer Dystrophie des Skelettmuskels. Die familiäre DCM wird entsprechend der klinischen Präsentation in 4 Gruppen eingeteilt [14]:

- rasch progressive DCM bei jungen Männern
- DCM mit überwiegend linksventrikulärer Pumpinsuffizienz
- DCM mit Störungen im Reizleitungssystem
- DCM mit sensineuronalem Hörschaden

Für diese 4 Untergruppen wurden Assoziationen mit verschiedenen spezifischen Genorten gefunden (Tab. 2).

Rasch progressive DCM bei jungen Männern

Genanalysen bei jungen Männern, welche an einer DCM in Kombination mit einer Skelettmuskelbeteiligung bei X-chromosomalem Erbgang erkrankten (wie zum Beispiel M. Duchenne), resultierten in der Identifikation unterschiedlicher Mutationen im X-chromosomal kodierten Dystrophin-Gen. Wesentliche zelluläre Funktion des Dystrophins ist die Verbindung des Aktin-Gerüsts des Sarkomers mit der extrazellulären Matrix durch den sogenannten Dystrophin-assoziierten Glykoproteinkomplex (Abb. 2). Dies ermöglicht einerseits die Kraftübertragung vom Sarkomer auf das Bindegewebe und damit die Kontraktion des Herzmuskels, andererseits wird das Sarkomer in der extrazellulären Matrix verankert. Der Dystrophin-assoziierte Glykoproteinkomplex besteht neben dem Dystrophin aus dem α -Dystroglycan, dem β -Dystroglycan und verschiedenen Sacroglycan-Untereinheiten (Abb. 2). Die funktionelle Bedeutung des Dystrophins konnte in Tierexperimenten belegt werden, bei welchen im Rahmen einer viral induzierten Myokarditis durch die Aktivität einer viralen Protease Dystrophin gespalten wird, weshalb die Tiere im Verlauf eine DCM entwickeln [15].

Inzwischen wurden weitere Mutationen im Dystrophin-Gen identifiziert, welche mit einer DCM ohne Skelettmuskel-Beteiligung assoziiert sind. Diese Defekte betreffen die Promotor-Region oder entstehen durch die Deletion des Exon 29, welches einen Teil der Proteinregion kodiert, der wie ein Gelenk wirkt und dadurch die Konformationsänderungen des Dystrophin-Proteins ermöglicht.

DCM mit überwiegend linksventrikulär eingeschränkter Pumpfunktion

Aus der Klinik ist die Kombination der autosomal rezessiv vererbten und im muskulären Beckengürtel betont auftretenden Dystrophie-MD-2F-Defekte mit einer DCM bekannt. Bei dieser Erkrankung konnten durch Genanalysen

erstmalig Mutationen im β -Sacroglycan identifiziert werden [16]. In anderen Familien, bei welchen eine DCM ohne begleitende Skelettmuskel-Dystrophie entwickeln, wurden Mutationen im δ -Sacroglycan gefunden. Diese Mutationen sind klinisch meist mit einer schweren Herzinsuffizienz und plötzlichem Herztod verbunden [17].

In diese Gruppe von Patienten überwiegend linksventrikulär eingeschränkter Pumpfunktion fallen auch Mutationen im Aktin-Gen: Bei 2 Familien mit DCM wurden Mutationen des Aktin-Gens identifiziert, welche sich in der Bindungsdomäne des α -Aktins für das Dystrophin befinden. Wie bereits oben beschrieben, wird durch diese Mutationen die Kraftübertragung vom Sarkomer in das Bindegewebe gestört (ähnlich wie bei Mutationen des Dystrophins oder des Sacroglycans), weshalb sich in der Folge eine DCM entwickelt und nicht eine HCM wie bei anderen Mutationen des Aktins. Gleiches gilt für verschiedene Mutationen des β -Myosins (S532P, F764L) und des Troponin T (Δ K210), die ebenfalls mit der Entwicklung einer DCM bereits in jungen Jahren assoziiert sind.

DCM mit Störungen im Reizleitungssystem

Bei Familien mit gehäuftem Auftreten einer DCM in Kombination mit einer Reizleitungsstörung im Herzmuskel und einer skelettmuskulären Beteiligung konnten Defekte des Desmin-Gens charakterisiert werden [18]. Andere Desmin-Mutationen gehen mit einer DCM mit Reizleitungsstörung ohne muskuläre Beteiligung einher [19]. Ursächlich für die Entwicklung der DCM ist wiederum am ehesten die gestörte Verankerung des Sarkomers in der extrazellulären Matrix (Abb. 2).

Des Weiteren wurden Defekte im Lamin-A/C-Gen bei 5 von 11 Familien mit einer DCM in Kombination mit Reizleitungsstörungen gefunden [20]. Derzeit ist der Mechanismus, durch den Lamin-Mutationen eine DCM bedingen, unklar, da Lamin in der Kernmembran lokalisiert ist. Ob hier möglicherweise eine Dysfunktion der Kernmembran eine Rolle spielt, bleibt zu klären.

DCM mit sensineuronalem Hörschaden

Spezifische Mutationen in der mitochondrialen DNS wurden bei den DCM-Formen beobachtet, welche in Kombination mit einem Hörschaden auftreten [21]. Beide Organe sind auf Energiegewinnung aus oxidativem Metabolismus angewiesen, und möglicherweise erklärt eine Störung des Energiestoffwechsels die gleichzeitige Schädigung dieser beiden Organe. Unerklärt bleibt jedoch die grosse phänotypische Bandbreite innerhalb einer Familie, weshalb modulierende Gene (Endothelin-Rezeptor Typ

A, β_1 - und β_2 -Rezeptor, AMPD1-Gen) eine Rolle spielen können.

Klinisches Management

Die Behandlung der idiopathischen DCM erfolgt gemäss den aktuellen Richtlinien zur Diagnose und Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, wie von der Arbeitsgruppe der schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie publiziert [1].

Bei jeder neu aufgetretenen DCM stellt sich die Frage, ob eine Endomyokardbiopsie für das weitere therapeutische Vorgehen sinnvoll ist. Diese Frage stellt sich vor dem Hintergrund, dass bei DCM-Patienten in verschiedenen grösseren Serien nur 15% aller Biopsien diagnostisch weiterführend waren. Dies könnte zwar die Frage nach der Relevanz von entsprechenden Biopsien aufwerfen, bedeutet jedoch, dass die Indikation für Endomyokardbiopsien unter Berücksichtigung der spezifischen klinischen Situation gestellt werden sollte. Dazu gehören die Abklärung infektiöser Ursachen (Myokarditis, Sarkoidose), der Ausschluss toxischer Schädigungen (Fiedler'sche Myokarditis), der Verdacht auf Stoffwechselerkrankungen und Verfolgung echokardiographisch auffälliger Befunde. Bei Verdacht auf eine familiäre und damit wahrscheinlich genetische Erkrankung führen in der Regel Blut-Untersuchungen zum Ziel, Endomyokardbiopsien sind nur selten erforderlich.

Da der Verlauf einer DCM nach Diagnosestellung sehr unterschiedlich sein kann, sollten anfangs Kontrollen in kurzen Abständen durchgeführt werden. Insbesondere sollten junge Patienten mit einer familiären DCM engmaschig verfolgt werden, vor allem bei Verdacht auf das Vorliegen einer Mutation im Dystrophin-Gen, da diese DCM-Formen häufig einen rapid progressiven Verlauf nehmen. Daher sollten betroffene Patienten bereits frühzeitig auf eine mögliche Herztransplantation hin abgeklärt werden.

Von zentraler Bedeutung für die Behandlung der DCM ist, wie bei der HCM, die Prophylaxe des plötzlichen Herztodes. Derzeit ist nicht klar, ob DCM-Patienten mit einer schwer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion von der Implantation eines Defibrillators profitieren, wenn keine symptomatischen ventrikulären Arrhythmien oder positive Familienanamnesen für einen plötzlichen Herztod vorliegen [22]. Ähnlich wie bei der HCM kann künftig die Identifikation von Mutationen mit besonders arrhythmogenem Risikopotential bei der Selektion von Patienten helfen, welche von einer Defibrillator-Implantation profitieren.

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVC) ist pathohistologisch charakterisiert durch den fortschreitenden Umbau von rechtsventrikulärem Myokard in Binde- und Fettgewebe. Dieser Umbau ist begleitet von einer zunehmenden rechtsventrikulären Funktionseinschränkung. Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung sind nicht bekannt, jedoch konnte in einer norditalienischen Untersuchung des plötzlichen Herztodes bei jungen Menschen in 20% der Fälle eine ARVC diagnostiziert werden [23]. Allerdings ist unklar, inwieweit dieses Ergebnis auch auf andere Länder und Regionen übertragen werden kann.

Bei etwa 30% der Patienten mit ARVC liegt eine familiäre Erkrankung mit meist autosomal-dominantem Erbgang vor (Tab. 3), die bei 4 verschiedenen Familien den Ryanodin-Rezeptor betrifft [24]. Der Ryanodin-Rezeptor spielt als sarkoplasmatischer Kalzium-Freisetzungskanal eine wesentliche Rolle bei der Regulation der intrazellulären Kalziumhomöostase der Herzmuskelzelle, und Störungen seiner Funktion können klinisch schwere Herzrhythmusstörungen und sogar Zelluntergang auslösen. Unklar bleibt, wieso Mutationen des Ryanodin-Rezeptors bei der ARVC allein den rechten Ventrikel schädigen.

Bei 4 Familien mit einem autosomal-rezessiven Erbgang der ARVC kosegregiert eine palmo-plantare Keratose zusammen mit auffällig wolligem Haar (Naxos-Syndrom). Bei einer dieser Familien konnten Defekte im Plakoglobin-Gen identifiziert werden [25], bei den anderen drei Familien bestehen Defekte im Desmoplakin-Gen [26]. Plakoglobin und Desmoplakin sind Proteine, welche Zell-Zell-Verbindungen im Bereich der Desmosomen bilden und möglicherweise treten bei Defekten dieser Proteine unter mechanischer Belastung Schädigungen der Zellintegrität auf. Auch bei diesen Mutationen ist unklar, weshalb überwiegend der rechte Ventrikel geschädigt wird.

Klinisches Management

ARVC-Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz sollten eine entsprechende medikamentöse Therapie erhalten. Hinsichtlich der Herzrhythmusstörungen ist die Behandlung der ARVC orientiert an der klinischen Symptomatik und reicht vom Einsatz von Beta-blockern, über Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika bis hin zu Defibrillatoren. In einer multizentrischen Studie wurde insbesondere durch die Implantation von Defibrillatoren die Wahrscheinlichkeit des Überlebens deutlich erhöht. Angesichts des hohen Anteils von ARVC-Patienten bei jungen Patienten mit plötzlichem

Tabelle 3. ARVC-assoziierte Gendefekte.

Genprodukt	Chromosom	Vererbung	Bemerkung
Pakoglobin	17q21	autosomal rezessiv	assoziiert mit palmoplantaren Keratomata und Woll-Haar (Naxos-Disease)
Desmoglobin	6p23-p24	autosomal rezessiv	assoziiert mit palmoplantaren Keratomata und Woll-Haar (Naxos-Disease)
Ryanodin-Rezeptor	1q42	autosomal dominant	bei 4 verschiedenen, nicht verwandten Familien

Quintessenz

- Bei hypertrophischer, dilatativer und arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie wurden spezifische Gendefekte identifiziert.
- Innerhalb einer Familie kann der gleiche Gendefekt phänotypisch deutlich unterschiedlich ausgeprägt auftreten. Möglicherweise spielen hier Polymorphismen verschiedener Modifier-Gene eine Rolle.
- Bei hypertrophischer Kardiomyopathie können betroffene Familienmitglieder auch bei klinisch und echokardiographisch unauffälligem Phänotypus identifiziert werden durch Auffälligkeiten der diastolischen Funktion im «doppler tissue imaging».
- Bei Patienten mit einer hypertrophisch-obstruktiven Kardiomyopathie mit einem intraventrikulären Druckgradienten >50 mm Hg sollte primär eine interventionelle transkoronare Alkoholablation angestrebt werden.
- Die medikamentöse Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie erfolgt orientiert an der klinischen Symptomatik.
- Bei dilatativer Kardiomyopathie findet sich bei 15–35% aller betroffenen Patienten eine familiäre Erkrankung. Daher ist eine Familienanamnese wesentlich, da unter Umständen betroffene, bislang asymptomatische Familienmitglieder identifiziert werden können.
- Bei Identifikation einer familiären Kardiomyopathie sollte die Aufarbeitung zusammen mit einem erfahrenen Zentrum erfolgen.
- Die Installation einer Herzinsuffizienz-Therapie ist bei allen Formen der dilatativen Kardiomyopathie indiziert.
- Besteht bei dilatativer oder hypertrophischer Kardiomyopathie aufgrund der Familienanamnese der Verdacht auf ein familiär gehäuftes Auftreten von plötzlichem Herztod, ist die Implantation eines Defibrillators zu diskutieren.
- Bei dilatativer und hypertrophischer Kardiomyopathie kann das klinische Vorgehen (z.B. Defibrillator-Implantation, Vorbereitung für eine Herztransplantation oder konservativ) in einzelnen Fällen durch die Identifikation der genetischen Mutation abgesichert werden.
- Aufgrund der Datenlage sollte bei Patienten mit einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasie eine Defibrillator-Implantation diskutiert werden.

Herztod, erscheinen Evidenz-basierte Richtlinien erforderlich. Problem bleibt allerdings, dass bislang keine prospektiv beurteilten Diagnose-Kriterien für eine ARVC existieren und so in einer grossen Population gering ausgeprägte ARVC-Formen nicht erkannt werden.

Restriktive Kardiomyopathie

Gendefekte, die mit dem Auftreten einer RCM assoziiert sind, treten meist spontan auf und sind von anderen Formen der restriktiven Kardiomyopathie im Rahmen einer Systemerkrankung wie einer Hämochromatose zu unterscheiden. Bislang sind nur wenige Familien mit autosomal dominantem Erbgang einer RCM bekannt, und bei diesen tritt eine RCM meist gemeinsam mit einer Myopathie auf. Bei einigen Familien wurden Mutationen im Desmin oder α -B-Crystallin-Gen identifiziert, die zur Anhäufung von Desmin sowohl im Herzmuskel als auch im Skelettmuskel führen. Inzwischen wurde auch eine Familie identifiziert, bei der ein Desmin-Defekt in den untersuchten 4 Generationen mit einer RCM assoziiert ist, ohne begleitende Myopathie [27].

Restriktive Kardiomyopathien treten häufiger in Zusammenhang mit systemischer Amyloidose auf, insbesondere bei Vorliegen der I122-Transthyretin-Mutation, welche immerhin bei 4% aller Amerikaner afrikanischer Abstammung auftritt. Dieselbe Mutation sowie eine weitere Mutation wurden auch bei einer Familie kaukasischer und asiatischer Abstammung gefunden, so dass Thyretin möglicherweise ein weiteres Kandidaten-Gen für die RCM darstellt [28].

Literatur

- Kiowski W, Dubach P, Mohacsi P, et al. Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. *Schweizerische Ärztezeitung* 2002;24:1233-42.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997;350:127-33.
- Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1699-708.
- Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B, et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict phenotype on preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;205:2934-6.
- Lankford EB, Epstein ND, Fananapazir L, et al. Abnormal contractile properties of muscle fibers expressing β -myosin heavy chain gene mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1995;95:1409-14.
- Watkins H, Rosenzweig A, Hwang D-S, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:1108-14.
- Witt CC, Gerull B, Davies MJ, et al. Hypercontractile properties of cardiac muscle fibers in a knock-in mouse model of cardiac myosin-protein C. *J Biol Chem* 2001 276:760-764
- Karibe A, Tobacman LS, Strand J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel alpha-tropomyosin mutation (V95A) is associated with a mild cardiac phenotype, abnormal calcium binding to troponin, abnormal myosin cycling, and poor prognosis. *Circulation* 2001 103:65-73
- Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, et al. α -tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994;77:701-12.
- Blair E, Redwood C, Ashrafian H, et al. Mutations in the gamma(2) subunit of the AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001;10:1215-20.
- Marian AJ, Yu QT, Workman R, et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993;342:1085-6.
- Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;346:211-4.
- Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365-73.
- Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, et al. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:186-94.
- Badorff C, Lee GH, Lamphear GJ, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med* 1999;5:320-6.
- Barresi R, Di Blasi C, Negri T, et al. Disruption of heart sarcoglycan complex and severe cardiomyopathy caused by beta sarcoglycan mutations. *J Med Genet* 2000;101:1812-8.
- Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, et al. Mutations in the human δ -sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000;108:655-62.
- Dalakas MC, Park KY, Semino-Mora C, et al. Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene. *N Engl J Med* 2000;342:770-80.
- Li D, Tascoft T, Gonzalez O, et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999;100:461-4.
- Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999;341:1715-24;
- Santorelli FM, Tanji K, Manta P, et al. Maternally inherited cardiomyopathy and hearing loss associated with a novel mutation in the mitochondrial tRNA (Lys) gene (G8363A). *Am J Hum Genet* 1999;64:295-300.
- Klein H, Aurricchio A, Reek S, et al. New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HEFT and MADIT-II. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:91-7.
- Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathological manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1512-20.
- Tiso N, Stephan DA, Nava A, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2. *Hum Mol Genet* 2001;10:189-94.
- McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair. *Lancet* 2000;355:2119-24.
- Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* 2000;9:2761-6
- Zhang J, Kumar A, Stalker HJ, et al. Clinical and molecular studies of a large family with desmin-associated restrictive cardiomyopathy. *Clin Genet* 2001;59:248-56.
- Kotani N, Hattori T, Yamagata S, et al. Transthyretin Thr60Ala appalachian-type mutation in a Japanese family with familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 2002;9:31-4.