

Einführung in den Schwerpunkt „Genetik und Kardiologie“

Christine Scholz¹ und Hans-Peter Vosberg²

1 Abteilung Medizinische Genetik,
Kinderklinik der Universität
München

2 Max-Planck-Institut für physio-
logische und klinische Forschung,
Abt. Experimentelle Kardiologie,
Bad Nauheim

Der folgende „Schwerpunkt“ enthält kurzgefasste Darstellungen des heutigen Kenntnisstandes über Ursachen von erblichen Herz-Kreislaufkrankheiten. Diese Ursachen sind bisher nur zum Teil bekannt. In einigen Fällen, insbesondere bei dominant erblichen monofaktoriellen Krankheiten, ist die Forschung relativ weit fortgeschritten, in anderen Fällen ist sie noch ganz am Anfang. Letzteres gilt einerseits für die Genetik der angeborenen Herz- und Gefäßmißbildungen, andererseits für die häufigen multifaktoriellen Allgemeinerkrankungen der Kreislaufmedizin (Hochdruck, Arteriosklerose). Ein nicht unerheblicher Teil der Arbeit in diesem Feld wird von forschenden Klinikern und Molekularbiologen geleistet, weniger von Humangenetikern. Das hat einerseits mit der Nähe zu den betroffenen Patienten zu tun, andererseits mit der raschen Etablierung molekulargenetischer und biologischer Techniken in allen Bereichen der biomedizinischen Forschung. Vielleicht ist es auch Ausdruck der Hoffnung, dass über den genetischen „Goldstandard“ einer bekannten Ursache neue, und zwar kurze Wege zur Therapie eröffnet werden. Wieweit diese Hoffnung trägt, muß von Fall zu Fall entschieden werden.

Die Liste der hier besprochenen genetisch bedingten Kreislaufkrankheiten ist nicht vollständig. Nicht berücksichtigt wurden Gerinnungsstörungen. Dasselbe gilt für erbliche Dysmorphien der Gefäße (ein neues Thema in der Kreislaufgenetik). Der Beitrag, den genetische Faktoren zur multifaktoriellen Ätiologie der Arteriosklerose lei-

sten, ist weitgehend unverstanden. Die Probleme bei der Analyse komplexer Ätiologien werden (von F. C. Luft) am Beispiel der Genetik der Hypertonie erörtert.

Der erste Beitrag bezieht sich auf das schwierige Gebiet der Analyse angeborener Entwicklungsstörungen und Mißbildungen des Herzens und der herznahen großen Gefäße. Solche Mißbildungen sind nicht selten. Welchen Anteil daran Genmutationen haben, ist nicht bekannt. Aber mit der Identifizierung von zwei mutierten Transkriptionsfaktoren, die mit dem Holt-Oram-Syndrom und einer angeborenen Septenfehlbildung assoziiert sind, gibt es Licht am Anfang des Tunnels. Wie **Thomas Brand und seine Koautoren** (Institut für Biochemie und Biotechnologie, Technische Universität Braunschweig) ausführlich erörtern, gibt es darüber hinaus eine länger werdende Liste von entwicklungs-spezifischen Faktoren, die in Tierexperimenten (knockout) mit Fehlbildungen von Kreislauforganen in Verbindung gebracht wurden. Sicher wird die fortschreitende Genomanalyse in Verbindung mit der Genetik der Herzentwicklung der Maus mittelfristig zur Identifizierung weiterer Mißbildungsfaktoren beitragen.

Weiter entwickelt ist dagegen die Ursachenforschung auf dem Gebiet der Kardiomyopathien. Hier handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die ihre Ursachen im Myokard haben. Früher wurden diese Krankheiten eher selten diagnostiziert. Heute, mit verbesserter Diagnostik,

sorgfältigen Familienuntersuchungen sowie der zunehmenden Kenntnis über genetische Ursachen, sind sie weniger selten. Dabei stehen zuverlässige Prävalenzdaten über Kardiomyopathien insgesamt aus. Zusammen dürften Kardiomyopathien mit einer relativen Häufigkeit von 1 zu 250 in der Bevölkerung auftauchen. Die Formen, die am häufigsten gesehen werden, sind die dilatative Kardiomyopathie (weites Kammervolumen, Störung der Systole), die hypertrophische Kardiomyopathie (Zunahme der Muskelmasse, Störung der Diastole) und die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (Substitution von Myokard durch Binde- und Fettgewebe).

Wie **Thomas Scheffold** (Herzzentrum Lahr) und **Karl Josef Osterziel** (Franz-Volhard-Klinik am MDC, Berlin) darstellen, handelt es sich bei der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) in etwa 30% der Fälle um eine genetisch verursachte, meist autosomal dominante Krankheit. Gelegentlich sind X-chromosomale Gene betroffen: so z.B. das Dystrophingen (das Duchenne-Gen), das zuweilen kardiale Symptome verursacht, ohne dass, wie es sonst überwiegend der Fall ist, die Skelettmuskulatur beteiligt ist. Für fünf autosomale, durch Kopplung bestimmte DCM-Loci wurde bisher erst ein DCM-Gen positiv identifiziert: das kardiale Aktinogen auf Chromosom 15. Im übrigen können virale, immunologische oder toxische Einflüsse eine DCM auslösen. Es ist denkbar, dass auch in diesen Fällen genetische Komponenten eine (multifaktorielle)

Rolle spielen.

Die hypertrophische Kardiomyopathie (HCM) ist die am besten verstandene primäre Myokarderkrankung. **Katja Unkelbach und Hans-Peter Vosberg** (MPI Bad Nauheim) beschreiben den heterogenen Charakter der HCM, für die acht verschiedene Gene verantwortlich gemacht werden können. Diese haben aber einen gemeinsamen Nenner: sie kodieren für Proteine, die im Sarkomer der Myokardzellen für die Kontraktion verantwortlich sind. Es handelt sich also um eine Dysfunktion der Herzmuskulatur selbst. Die Mechanismen der Pathogenese, die zu HCM-typischen Symptomen sowie zu Arrhythmien mit dem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes führen, sind bisher nur unvollständig verstanden. Vermutlich ist die Kontraktionsstörung nicht unmittelbar selbst für die Krankheit verantwortlich, sondern sie ist möglicherweise nur der Ausgangspunkt für sekundäre Veränderungen, die dann den bekannten klinischen Phänotyp determinieren. Mutationen treten normalerweise familiär gehäuft auf, nicht so selten aber sporadisch. Auch in solchen Fällen wurden Mutationen in den bekannten HCM-Genen nachgewiesen. Das heißt, über Neumutationen haben auch sporadische Fälle eine genetische Ursache. Da für 75% aller HCM-Patienten eine genetische Diagnose (theoretisch) möglich ist, wird die Frage akut, ob und in welchem Umfang die Kenntnis der Ursachen die Beratung und die Therapie verbessern kann. Diese Frage ist bisher nicht zufriedenstellend beantwortet worden.

Im Fall der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC) ist die Forschung von einer Klärung der Ursachen offenbar noch weit entfernt. **Ludwig Thierfelder** (MDC Berlin) hofft, dass mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms jene Gene ans Licht des Tages treten, die heute allenfalls über Kopplungsanalysen indirekt bekannt geworden sind, und das auch nicht immer mit der gewünschten Sicherheit. Die ARVC ist ein Thema für das wissenschaftliche Labor, aber, soweit es die Genetik und ihre Anwendung betrifft, noch keines für die Klinik.

Anders ist das beim Long QT-Syndrom (auch: Romano-Ward-Syndrom), dessen Bezeichnung sich auf eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG bezieht. Es handelt sich um eine Repolarisationsstörung der Membran von Herzmuskelzellen. Es besteht ein nicht geringes Risiko für einen plötzlichen Herztod als Folge von Rhythmusstörungen in der Kammer. Die von **Horst Wedekind et al.** (Universität Münster) dargestellten Ursachen sind Mutationen in insgesamt fünf verschiedenen kardialen Ionenkanalgenen für K^+ und Na^+ . Bei diesen Krankheiten gibt es eine gewisse Aussicht auf mutations-, bzw. kanalspezifische medikamentöse Therapien. Die genetische Analyse hat also bereits eine klinische Bedeutung.

Das von **Christoph A. Nienaber und Kollegen** (Klinikum Eppendorf, Universität Hamburg) beschriebene Marfan-Syndrom (MFS) wird autosomal dominant vererbt. Seine Ursachen sind Mutationen im Fibrilligen auf Chromosom 15q. Fibrillin ist am Aufbau der Mikrofibrillen beteiligt, die dem Bindegewebe Festigkeit verleihen. Die Symptome sind variabel. Meist sind mehrere Organe betroffen. Zu Kreislaufproblemen kommt es vor allem wegen der Gefahr von Aortenaneurysmen, die ein hohes Risiko für eine lebensbedrohliche Ruptur der Aorta bergen. Bei unterschiedlicher Organmanifestation ist der Phänotyp sehr variabel. Die Diagnose kann deshalb schwierig sein. Die Autoren postulieren ein „phänotypisches Kontinuum“ mit breitem Manifestationsspektrum als charakteristisches Merkmal des MFS. Genetische Analysen des Fibrilligen können die Diagnose sichern, aber eine Prognose über künftige Verläufe erlauben sie nicht.

Fettstoffwechselstörungen sind mit einem hohen kardiovaskulären Risiko verbunden. Sie begünstigen die Arteriosklerose. In den meisten Fällen ist diese multifaktoriell bedingt, und entsprechend schwierig ist die Analyse der Ursachen. Es gibt aber auch monogenetisch vererbte Fälle, die gar nicht so selten sind. **Herbert Schuster** (MDC und Infogen Berlin) bilanziert, dass dominante Mutationen des LDL-Rezeptorgens mit einer Häufigkeit von

1 zu 500 in der allgemeinen Bevölkerung vorkommen. Jeder zwölfte Patient mit einer koronaren Herzerkrankung vor dem 60. Lebensjahr leidet an einer familiären Form der Hypercholesterinämie. Die Ursachen sind molekular diagnostizierbar. Prävention durch Änderung von Lebensgewohnheiten und Medikation können helfen, das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall zu verringern. Damit wird auch an der FH demonstriert, was eines Tages in anderen Bereichen mit bekannter genetischer Beteiligung möglich sein sollte, nämlich klinischer Nutzen.

Die Diagnose „Hypertonie“ ist für Forscher und Kliniker immer wieder eine Herausforderung. **Friedrich C. Luft** (Franz-Volhard-Klinik am MDC, Berlin) befasst sich kritisch mit der Definition des Phänotyps „Hypertonie“. Diese Definition ist seiner Ansicht nach willkürlich und bedarf der Revision. Kandidatengene, die zur Hypertonie beitragen sollen, sind benannt worden, ihre tatsächliche Bedeutung ist aber bisher unklar. Insgesamt gestaltet sich die Analyse der genetischen Verursachung der primären Hypertonie schwieriger als erwartet. Die Hoffnung richtet sich zur Zeit vor allem auf umfassende genomische Markergenanalysen bei betroffenen Geschwisterpaaren („sib pairs“) oder auf die Untersuchung isoliert lebender Populationen. Vielleicht sollte (mit F. Luft) alternativ daran gedacht werden, nicht nach Hypertonie-Genen zu suchen, sondern die Genetik der Blutdruckregulation bei Gesunden zu analysieren und anschließend Varianten oder Polymorphismen zu bestimmen, die ggfs. mit höheren Blutdruckwerten assoziiert sind.

Erkrankungen des Herzens können primär oder sekundär im Zusammenhang mit nicht unmittelbar kardialen Krankheitsdispositionen auftreten. So gibt es einige neuromuskuläre Erkrankungen, die am Herzen zu Reizleitungs- oder Rhythmusstörungen, bzw. zu Kardiomyopathien Anlaß geben. **Karsten Haug und Joachim Arne-mann** (Institut für Humangenetik, Universität Frankfurt am Main) erörtern die kardiale Beteiligung bei der Myotonen Dystrophie, der Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie und der Friedreich-

schen Ataxie. Bei inzwischen bekannten Ursachen sind die Mechanismen, die zu schweren, lebensbedrohlichen Herzkrankheiten führen, unverstanden. Ob eine rechtzeitig gestellte genetische Diagnose eine sinnvolle Prävention ermöglicht, bedarf sorgfältiger Studien und einer guten Kooperation über mehrere Fachgrenzen hinweg.

Nicht alle Ursachen von erblichen Herzkrankheiten sind auf den Chromosomen lokalisiert. Auch Mutationen in mitochondrialer DNA können mit einer Manifestation am Herzen gekoppelt sein. Mitochondrien haben eine zentrale Stellung im Energiestoffwechsel (ATP-Synthese) und kommen mit zahlreichen Kopien in den Zellen aller Organe vor. Deshalb betreffen Fehler in den Mitochondrien oft viele Organe gleichzeitig. Organe mit hohem Energiebedarf sind bevorzugt betroffen (Herz, Muskel, Gehirn). In der Regel liegen in den Zellen Mitochondrien mit und ohne Mutation gleichzeitig vor (Heteroplasmie). Ort und Art einer Manifestation hängen davon ab, wieviele Mitochondrien innerhalb einer Zelle, bzw. eines Organgewebes Träger einer Mutation sind. Daraus folgt, dass die klinische wie auch die genetische Diagnose einer Mitochondriopathie oft nicht einfach ist. Da Mitochondrien über Oocyten, nicht aber über Spermien vererbt werden, ist der Erbgang typischerweise maternal. Aber Erbgänge nach den Mendel-Regeln gibt es auch. Denn nur ein kleiner Teil der Gene, auf die Mitochondrien angewiesen sind, liegt auf dem Genom der Mitochondrien selbst. Der größere Teil ist chromosomal organisiert. Wie von **Stephanie Kleinle und Sabine Liechti-Gallati** (Inselspital Universität Bern) beschrieben, gibt es typische (und seltene) mitochondriale Manifestationen am Herzen, die in der Regel auch andere Organe betreffen. Wegen der Variabilität des mitochondrialen Phänotyps und seiner heterogenen Ätiologie (maternale versus mendelsche Erbgänge, Heteroplasmie, angeborene und erworbene Mutationen in mitochondrialer DNA, unregelmäßige Verteilung von Mutationen in Geweben, Akkumulation von Mutationen mit zunehmendem Alter) erfordert die Diagnose die Erfahrung

des Spezialisten. Methoden zum sicheren Nachweis von Veränderungen in mitochondrialer DNA sind verfügbar. Es ist unschwer vorauszusehen, dass Mitochondrien und Veränderungen in ihrer DNA als Krankheitsfaktoren in Zukunft an Interesse gewinnen werden. Das gilt um so mehr, als inzwischen bekannt ist, dass ein wichtiges mitochondriales Protein, Cytochrom C, eine Schlüsselfunktion bei der Apoptose hat.

Schlussbemerkung

Der gemeinsame Nenner, der hier in komprimierter Form beschriebenen Projekte, ist die Bemühung, Ursachen für Fehlfunktionen und Krankheit zu identifizieren. Stets verbindet sich die wissenschaftliche Aktivität mit dem Wunsch, zu einer verbesserten Therapie beizutragen, möglichst einer kausalen. Aber der Weg dahin ist weit. Das gilt besonders für die angeborenen Mißbildungen. Gelegentlich ergeben sich Glücksfälle. So bei der Therapie mancher Formen des Long-QT-Syndroms. Oder bei der Prophylaxe der Arrhythmie und des plötzlichen Herztods in Fällen, in denen eine Kardiomyopathie durch eine „maligne“ Mutation verursacht wird. In solchen Fällen empfiehlt sich die rechtzeitige Implantation eines Defibrillators.

Die genetische Beratung wird punktuell leichter, wenn Mutationen in Familien bekannt sind und Ausschlußdiagnosen ermöglichen. Für die Genträger werden aber viele Probleme unverändert weiter bestehen. Eine überraschend große Nachfrage entsteht bei manchen Klinikern, weil sie mit steigender Tendenz auf die Genetik als eine Hilfe bei der klinischen Diagnose setzen. Durch das Screening von Kandidatengenen soll in Zweifelsfällen diagnostische Sicherheit gewonnen werden. Vermutlich sind eines Tages diagnostische Hilfen dieser Art verfügbar, heute ist dies jedoch noch nicht der Fall. Diese Untersuchungen sind noch zu langsam und zu teuer, um sie ohne vorausgehende Familienanalyse und auf bloßen Verdacht hin anzuwenden. Therapeutisch relevante Konsequenzen haben sie, wie erwähnt, nur in Ausnahmefällen.

Eine nicht geringe Bedeutung werden

mit Blick auf künftigen klinischen Nutzen genetische Patienten- und Familien-Register haben, die es heute noch nicht gibt (oder höchstens in Ansätzen). Solche Register entstehen aus systematischer epidemiologischer „Feldforschung“, dienen der Ermittlung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und sind eine *conditio* für langfristige Verlaufsstudien. Diese wiederum können die Familienberatung verbessern und darüberhinaus helfen, kontrollierte Therapiestudien zu initiieren, vorausgesetzt, solche Register erreichen eine bestimmte kritische Größe. Es versteht sich, dass solche Forschungsaktivitäten nur unter strikter Beachtung von Datenschutzbestimmungen durchgeführt werden können. Patienten und ihre Angehörigen müssen nach umfassender Information zustimmen und auch ihr Recht auf Nichtwissen geltend machen können. Erste Erfahrungen zeigen, dass die Patienten mehrheitlich zur Kooperation bereit sind. Unter Beachtung dieser Regeln kann die Identifizierung von genetischen Ursachen und die sich daraus ergebenden Folgeaktivitäten am Anfang einer neuen, „molekularen“ Kreislaufmedizin stehen.