

# Dilatative Kardiomyopathien

Thomas Scheffold<sup>1</sup>, Karl Josef Osterziel<sup>2</sup>  
für das „Netzwerk Myokardiale Erkrankungen“

1 Klinik für Innere Medizin und  
Kardiologie, Herzzentrum  
Lahr/Baden

2 Charité, Franz-Volhard-Klinik,  
Humboldt Universität, Berlin-Buch

## Zusammenfassung

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine Herzmuskelerkrankung mit links- oder biventrikulärer Dilatation unklarer Genese und zählt neben der koronaren Herzerkrankung (KHK) zu den Hauptursachen einer Herzinsuffizienz (HI). In ca. 25% der Fälle wird eine familiäre Häufung beobachtet, so daß bei diesen Patienten von einer genetischen Ursache der Erkrankung ausgegangen werden kann. Es werden außerdem virale, immunologische, toxische sowie andere Ursachen als Auslöser für das auch klinisch heterogene Bild einer DCM diskutiert. Bei den familiären Formen wurden bisher bei der autosomal dominant vererbten DCM 8 Genorte lokalisiert und ein Gen identifiziert. Für die seltene X-chromosomal vererbte DCM sind 2 Genorte mit den entsprechenden Genen bekannt. Die Erforschung der molekularen Genetik der DCM befindet sich noch in den Anfängen. So steht für betroffene Patienten und deren Familien bis heute noch keine gezielte genetische Diagnostik zur Verfügung. Es ist jedoch zu erwarten, daß in den nächsten Jahren weitere Genorte und Gene identifiziert werden. Erst die Kenntnis aller Krankheitsgene ermöglicht die Entwicklung gezielter molekulargenetischer diagnostischer Verfahren, insbesondere unter Berücksichtigung der Genotyp-Phänotyp-Korrelation.

Umfassende molekulargenetische diagnostische Möglichkeiten könnten künftig helfen, bessere Behandlungsstrategien der DCM zu entwickeln.

## Schlüsselwörter

Dilatative Kardiomyopathie, DCM, familiäre Erkrankung, Genetik, Herzinsuffizienz

## Summary

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a disease of the heart muscle with left or biventricular dilation, and next to coronary heart disease, one of the main causes of heart failure. In about 25% a familial appearance of the disease was observed, which indicates the DCM in these patients as an inherited disease. Besides genetic/familial contribution, viral, immunological, toxic and other factors are discussed as possible causes of DCM. Using linkage analyses in families with autosomal dominant trait, 8 gene loci have been localised and one gene using sequencing technique has been identified. For the rare X-chromosomal DCM two loci have been localised and the corresponding genes were identified. The molecular genetic of DCM is still in its early stages. For patients and their families there is still no specific genetic diagnosis available.

It is however to be expected that additional gene loci and genes will be identified in the next years. The identification of genes will enable the development of specific molecular genetic diagnostic procedures especially under consideration of genotype-phenotype correlation. In the future, extensive molecular genetic diagnostics may help to find better strategies for the treatment of DCM.

## Keywords

Dilated cardiomyopathy, DCM, familial, genetic, heart failure

**Tab 1**  
**Bekannte Genorte der Familiären Dilatativen Kardiomyopathie**

GDB	OMIM-Nr.	Vererbung	Locus	Gen	Referenz
CMD1A	115200	AD	1p1-q1	?	Kass et al. (1994)
CMD1B	600884	AD	9q13-q22	?	Krajinovic et al. (1995)
CMD1C	601493	AD	10q21-q23	?	Bowles et al. (1996)
CMD1D	601494	AD	1q32	?	Durand et al. (1995)
CMD1E	601154	AD	3p25-p22	?	Olson et al. (1996)
CMD1F	602067	AD	6q23	?	Messina et al. (1997)
n.d.	102540	AD	15p14	Aktin (ACTC)	Olson et al. (1998)
n.d.		AD	2q14-22	?	Jung et al. (1998)
CMD1G		AD	2q31	?	Siu et al. (1999)
CMD3A	300069	XC	Xq28	Tafazzin (G4.5)	D'Adamo et al. (1997)
XLDC	302045	XC	Xp21	Dystrophin (DMD)	Towbin et al. (1993)

**Abkürzungen**

CMD	Dilatative Kardiomyopathie
XLDC	X-chromosomale Dilatative Kardiomyopathie
n.d.	noch nicht definiert
AD	autosomal dominant
XC	X-chromosomal
GDB	Genome database ( <a href="http://www.gdb.org">http://www.gdb.org</a> )
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim</a> )

**Klinik der Dilatativen Kardiomyopathie**

Die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine Erkrankung der Herzmuskulatur, die über eine Dilatation des linken oder beider Ventrikel zu einer progredient verlaufenden Einschränkung der systolischen Pumpfunktion des Herzens (Herzinsuffizienz) führt. Die Ursachen der Erkrankung sind äußerst heterogen. Geht sie von der Herzmuskulatur selbst aus, werden genetische, virale, immunologische, toxische sowie andere, größtenteils noch unbekannte Auslöser vermutet. Ist die DCM Folge einer anderen Erkrankung (hypertensive Herzerkrankung, koronare Herzerkrankung, Erkrankung der Herzklappen, systemische Erkrankungen, metabolische Erkrankungen etc.), wird diese als sogenannte spezifische DCM definiert (Richardson et al., 1996).

Leider liegen nur wenige epidemiologische Daten über die DCM vor, so daß die Zahlen aus einer amerikanischen Pathologie-Studie mit einer Prävalenz von 36/100.000 und einer jährlichen Inzidenz von 8/100.000 (Codd et al., 1989) sicherlich noch nicht als endgültig zu werten sind. Die tatsächliche Prävalenz dürfte wesentlich höher sein, da viele asymptomatische Patienten durch solche Studien nicht erfaßt werden.

Nach den Daten des statistischen Bundesamtes der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahr 1996 nahezu doppelt so viele Patienten mit der Diagnose einer „Herzinsuffizienz“ (237.000 Patienten) wie mit der Diagnose „akuter Herzinfarkt“ (131.000

Patienten) stationär behandelt. Daraus läßt sich ableiten, daß das vorherrschende Gesundheitsproblem der westlichen Industrienationen sich bereits von der koronaren Herzerkrankung weg und hin zur Herzinsuffizienz verlagert hat. Da mehr als 1/3 der Patienten mit Herzinsuffizienz an einer DCM leiden, sollte eine extensive Ursachenklärung der DCM erfolgen.

Konsequenzen der DCM sind neben der Herzinsuffizienz häufig Herzrhythmusstörungen und/oder Störungen des kardialen Reizleitungssystems sowie thrombembolische Komplikationen. Eine DCM wird bei den Patienten häufig zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr diagnostiziert, dabei besteht oft schon ein fortgeschrittenes Stadium. Anamnestische Angaben, die klinische Symptomatik der Patienten und eine Vielzahl von Befunden sind für die Diagnose zwar hilfreich, jedoch nicht pathognomisch. Bei den meisten Patienten wird daher heute noch ohne Berücksichtigung auf eine mögliche Ursache die Diagnose „idiopathische DCM“ gestellt.

Die Prognose der DCM ist ungünstig, die 5-Jahres Überlebensrate beträgt nach Auftreten der ersten Symptome trotz therapeutischer Bemühungen über 50%. Die medikamentöse Therapie ist rein symptomatisch. Eine Verzögerung der Progression der Erkrankung und die Reduktion des plötzlichen Herztodes sind wichtige therapeutische Ziele. Dennoch beweist der meist schwere klinische Verlauf mit deutlich reduzierter Lebenserwartung die Dringlichkeit einer zuverlässigen

Diagnostik zur Entwicklung gezielter präventiver und therapeutischer Verfahren. Die einzige Therapieoption bei terminaler Herzinsuffizienz besteht derzeit nur in einer Herztransplantation.

**Klinische und molekulare Genetik**

Bereits seit 1961 wurde in mehreren Familien eine Häufung der DCM beobachtet. Dennoch unterschätzte man lange Zeit die Bedeutung dieser Befunde als Grundlage einer möglichen genetischen Ursache. Nach neueren systematischen Untersuchungen wird heute von einer familiär/genetischen Ätiologie der DCM in 20-30% aller Fälle ausgegangen (Michels et al., 1992). Der tatsächliche Anteil dürfte jedoch weit größer sein, da in Mitteleuropa häufig nur kleine Familien mit weniger als 2 Kindern anzutreffen sind und somit eine familiäre Häufung oft verborgen bleibt.

Nach den Empfehlungen der Arbeitsgruppe des Europäischen Projektes „Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy“ kann von einer familiären Form der DCM dann ausgegangen werden, wenn in einer Familie mindestens zwei Mitglieder erkrankt sind oder wenn ein dem Indexpatienten Verwandter ersten Grades an einem plötzlichen Herztod vor dem 35. Lebensjahr verstorben ist (Mestroni et al., 1999).

Die Zahl von sporadisch genetisch Erkrankten infolge von Neumutationen ist nicht bekannt. Es ist anzunehmen, daß neben der familiären Form der DCM weit mehr Fälle der Erkrankung

genetisch bedingt sind. Von einer genetisch determinierten DCM kann jedoch nur durch Ausschluß vor allem der spezifischen Ursachen ausgegangen werden. So wird zur Abgrenzung gegenüber der durch KHK induzierten DCM, insbesondere bei Patienten nach dem 35. Lebensjahr und bei Vorliegen von Gefäßrisikofaktoren, eine Koronarangiographie empfohlen. Der diagnostische Gewinn einer Myokardbiopsie wird dagegen sehr unterschiedlich beurteilt und gehört nicht zum diagnostischen Standard.

In den meisten der bisher untersuchten Familien ergaben Segregationsanalysen einen überwiegend autosomal dominanten Erbgang mit einer äußerst variablen Expressivität der Erkrankung. In nur wenigen Familien wurde ein X-chromosomaler Erbgang mit schwerem klinischen Verlauf der DCM beobachtet. Über autosomal rezessive Formen der DCM sowie matrilineare Erbgänge infolge mitochondrialer DNA-Defekte liegen erste Ergebnisse vor, die jedoch durch weitere Studien bestätigt werden müssen.

#### *Autosomal dominante DCM*

Mit Hilfe von Kopplungsanalysen konnte der erste Krankheitslocus in einer Familie mit autosomal dominantem Erbgang auf Chromosom 1 lokalisiert werden (CMD1A=CDCD1) (Kass et al., 1994). In dieser Familie, die über mehr als 20 Jahre beobachtet wurde, begann die Erkrankung in der 2.–3. Lebensdekade mit atrioventrikulären Überleitungsstörungen oder mit Arrhythmien. Erst in der 4.–5. Lebensdekade fanden sich bei den Betroffenen Zeichen der progressiven Kardiomyopathie, wobei ab dem 50. Lebensjahr die typischen morphologischen und funktionellen Störungen des Herzens vorlagen. Weitere Genorte für diese Form der DCM fanden sich auch auf Chromosom 3 (CMD1E=CDCD2) (Olson et al., 1996) und Chromosom 6 (CMD1F=CDCD3) (Messina et al., 1997). Bei dem letztgenannten Genort war die Kardiomyopathie mit einer spät einsetzenden Myopathie des Schultergürtels assoziiert.

Der erste Genort für eine DCM, bei der im wesentlichen die Dilatation mit konsekutiver Funktionseinschränkung

des Herzens im Vordergrund stand, konnte auf Chromosom 9 (CMD1B) (Krajinovic et al., 1995) lokalisiert werden. Bei dieser „rein myokardialen“ Form der DCM lag der Beginn der Symptomatik bei den Betroffenen bereits in der zweiten Lebensdekade. Weitere Genorte wurden außerdem auf Chromosom 10 (CMD1C) (Bowles et al., 1996), Chromosom 1 (CMD1D) (Durand et al., 1995) und 2 Loci auf Chromosom 2 (Jung et al., 1998; Siu et al., 1999) identifiziert.

Bei der Genanalyse des kardialen Aktins führte die Hypothese einer möglichen Assoziation zur DCM zur Identifikation von zwei Mutationen. In einer Familie wurde bei den Erkrankten im Exon 5 des Aktin-Gens eine G-A Substitution in Codon 312 (Arg312His) und in einer zweiten Familie im Exon 6 eine A-G Substitution in Codon 361 (Glu361Gly) identifiziert. Für Kopplungsanalysen waren jedoch beide Familien zu klein, so daß lediglich eine Kosegregation der Mutationen mit der Erkrankung nachweisbar war. Die Möglichkeit lediglich einen Polymorphismus gefunden zu haben, wurde durch Sequenzanalyse des Aktins in einem großen Kontrollkollektiv ausgeschlossen (Olson et al., 1998).

#### *X-chromosomal dominante DCM*

In DCM-Familien mit X-chromosomalem Erbgang wurde in Kopplungsanalysen der kurze Arm des X-Chromosoms als Krankheitslocus identifiziert (Towbin et al., 1993). Im dort lokalisierten Dystrophingen konnten mehrere Mutationen gefunden werden. Unter anderem wurde eine Deletion im Promotorbereich beschrieben, die zu einer verminderten Expression von Dystrophin in der Herzmuskulatur mit konsekutiver schwerer DCM führte (Muntoni et al., 1993). Für eine andere Familie mit X-chromosomaler DCM erbrachte die direkte Genanalyse eine Punktmutation in der 5' splice site der ersten Exon-Introngrenze des Dystrophingens (Milasin et al., 1996). Bei den wenigen Familien mit X-chromosomalem Erbgang zeigten die männlichen Betroffenen einen Beginn der Erkrankung bereits im Kindesalter mit einer raschen Progression und fatalem Verlauf. Bei den weiblichen Betroffen-

nen charakterisierte sich die Erkrankung durch einen milden Verlauf mit klinischer Manifestation erst im späten Erwachsenenalter.

In Analogie zur Muskeldystrophie Duchenne/Becker konnte in drei Familien mit schwerer DCM ohne Beteiligung der Skelettmuskulatur eine Kopplung zum Locus des Barth-Syndroms etabliert werden. Für diese ebenfalls sehr seltene Variante der vererblichen DCM waren Mutationen im Taffazin-Gen (G4.5) nachweisbar (D'Adamo et al., 1997).

#### **Ausblick**

Die Behandlung einer DCM gehört inzwischen zum klinischen Alltag. Die Erfassung der Ursachen ist jedoch nur begrenzt möglich. Daraus ergibt sich ein dringender Bedarf nach der Klärung der Ursachen, da nur so kausale Therapiestrategien entwickelt und angewandt werden können. Der Identifizierung einer DCM als familiäre Erkrankung kommt eine besondere Bedeutung zu. Für die autosomal dominant vererbte DCM liegen klinisch gut charakterisierte Familien vor, aber die bisher bekannten Loci konnten jeweils nur in einer Familie beschrieben werden. Für die X-chromosomal vererbte DCM wurden Mutationen im Dystrophin-Gen in bereits mehreren Familien gefunden. Analog zur hypertrophischen Kardiomyopathie, die als Erkrankung des Sarkomers gilt, könnten sich aus den Dystrophinbefunden wertvolle Hinweise für die DCM als eine Erkrankung des Zytoskeletts ableiten lassen. Analysen autosomaler Gene, die für zytoskelettale Gene kodieren (Titin, Merosin etc.) sind bereits Gegenstand intensiver Untersuchungen bei familiären und sporadischen DCM-Patienten.

Zur Entwicklung der molekularen Genetik der DCM müssen dringend weitere Familien rekrutiert werden, um die bereits bekannten Befunde zu bestätigen und um weitere Genloci mit weiteren Kandidatengen zu identifizieren. Die Klärung vor allem der genetischen Ursachen der DCM hat erste Priorität, da darüber ein Zugang zu dem Syndrom der DCM gefunden werden kann.

Die wenigen genetischen Befunde zur DCM bilden noch keine ausreichende Grundlage für eine gezielte Beratung von Patienten und ihren Familien. Erst die fortschreitende Ursachenaufklärung der DCM wird es ermöglichen, Betroffene in einem frühen noch asymptomatischen Stadium der Erkrankung zu identifizieren. Dies ist Voraussetzung für die Entwicklung spezifischer präventiver und therapeutischer Maßnahmen, mit denen die sehr ernste Prognose der DCM in Zukunft hoffentlich günstig beeinflusst werden kann.

#### Literatur

D'Adamo P, Fassone L, Gedeon A, Janssen EA, et al. (1997) The X-linked gene G4.5 is responsible for different infantile dilated cardiomyopathies. *Am J Hum Genet* 61: 862-867

Bowles KR, Gajarski R, Porter P, et al. (1996) Gene mapping of familial autosomal dominant dilated cardiomyopathy to chromosome 10q21-23. *J Clin Invest* 98: 1355-1360

Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ (1989) Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 80: 564-572

Durand JB, Bachinski LL, Bieling LC, et al. (1995) Localization of a gene responsible for familial dilated cardiomyopathy to chromosome 1q32. *Circulation* 92: 3387-3389

Jung M, Poepping I, Perrot AE, Reis A, Osterziel KJ (1998) A Family with Autosomal Dominant Dilated Cardiomyopathy Maps to a Novel Locus on Chromosome 2. *Circulation* 96 (Suppl.): I-246

Kass S, MacRae C, Graber HL, et al. (1994) A gene defect that causes conduction system disease and dilated cardiomyopathy maps to chromosome 1p1-1q1. *Nature Genet* 7: 546-551

Krajinovic M, Pinamonti B, Sinagra G, et al. (1995) Linkage of familial dilated cardiomyopathy to chromosome 9. *Heart Muscle Disease Study Group. Am J Hum Genet* 57: 846-52

Messina DN, Speer MC, Pericak-Vance MA, McNally EM (1997) Linkage of familial dilated cardiomyopathy with conduction defect and muscular dystrophy to chromosome 6q23. *Am J Hum Genet* 61: 909-917

Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. (1999) Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 20: 93-102

Michels VV, Moll PP, Miller FA, et al. (1992) The Frequency of Familial Dilated Cardiomyopathy In A Series Of Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 326: 77-82

Milasin J, Muntoni F, Severini GM et al. (1996) A point mutation in the 5-prime splice site of the dystrophin gene first intron responsible for X-linked dilated cardiomyopathy. *Hum Molec Genet* 5: 73-79

Muntoni F, Cau M, Ganau A et al. (1993) Deletion of the dystrophin muscle-promotor region associated with X-linked dilated cardiomyopathy. *New Engl J Med* 329: 921-925

Olson TM, Keating MT (1996) Mapping a cardiomyopathy locus to chromosome 3p22-p25. *J Clin Invest* 97: 528-32

Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN (1998) Actin Mutation in Dilated Cardiomyopathy a Heritable Form of Heart Failure. *Science* 280: 750-752

Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B et al. (1996) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 93: 841-842

Siu BL, Niimura H, Osborne JA, Fatkin D, McRae C, Solomon S, Benson DW, Seidman JG, Seidman CE (1999) Familial dilated cardiomyopathy locus maps to chromosome 2q31. *Circulation* 99:1022-1026

Towbin JA, Hejtmanck JF, Brink P et al. (1993) X-linked dilated cardiomyopathy: a molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation* 87: 1854-1865

#### „Netzwerk Myokardiale Erkrankungen“

Das Netzwerk wurde 1997 gegründet und umfaßt zur Zeit zehn Institutionen (Universitätskliniken, Herzzentren sowie Einrichtungen der Grundlagenforschung). Ziel ist es, in überregionaler Kooperation genetische Ursachen myokardialer Erkrankungen zu erforschen.

#### Koordination

Thomas Scheffold und Karl Josef Osterziel

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Thomas Scheffold  
Klinik für Innere Medizin und Kardiologie  
Herzzentrum Lahr/Baden  
Hohbergweg 2  
77933 Lahr  
Tel. +49-07821-925200  
Fax +49-07821-925203  
th.scheffold@heart-lahr.com

#### Women's Health Research Series

Frauengesundheitsforschung,  
Medizinische Fakultät  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Volume I – Number 2 – 1997  
ISBN 3-00-002360-7

*Irmgard Nippert:*  
**Proceedings of the International Workshop on Cystic Fibrosis Carrier Screening Development in Europe**  
Kennedy Institute  
Copenhagen–Glostrup, Denmark,  
November 19th – 20th, 1992

Volume II – Number I – 1998  
ISBN 3-00-003039-5

*Irmgard Nippert, Hans Clausen, Petra Frets, Martinus F. Niermeijer, Michael Modell:*  
**Evaluating Cystic Fibrosis Carrier Screening Development in Northern Europe: Denmark, the Federal Republic of Germany, the Netherlands, and the United Kingdom**

Die Hefte können zum Selbstkostenpreis von DM 10,- unter folgender Email-Adresse angefordert werden:

nippert@uni-muenster.de