

Oguz Firat Tugrul

Dr. med.

## **Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei der hypertrophen Kardiomyopathie**

Fach/ Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Benjamin Meder

Die hypertrophe Kardiomyopathie ist mit einer Prävalenz von ungefähr 1:500 die häufigste genetische kardiovaskuläre Erkrankung. Sie wird meist autosomal-dominant vererbt und ist mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod assoziiert. In mehr als der Hälfte der Fälle bei Jugendlichen und Erwachsenen betreffen die Mutationen kardiale sarkomerkodierende Gene. Die am häufigsten betroffenen Gene sind *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2* und *TNNI3*. Diese Dissertation wurde mit dem Ziel verfasst, ausreichend starke Genotyp-Phänotyp-Korrelationen aufzuzeigen, die in Zukunft eine sehr große Rolle für die klinische Behandlung und Prognose der HCM-Patienten mit identifizierter Genmutation spielen.

47 der 88 Patienten (53,4 %) hatten Mutationen in einem Sarkomerprotein. Bei 34 Patienten lag eine *MYBPC3*-Mutation (39 %) vor, bei zehn Patienten (11 %) eine *MYH7*-Mutation und bei sechs Patienten (7 %) eine *TNNT2*-Mutation. Keine Patient trug eine *TNNI3*-Mutation. Außerdem war die Mehrheit der Patienten (71,6 %) männlich. Beim Vergleich der genotyp-positiven und negativen Patienten wurde gezeigt, dass die Genotyp-positiven Patienten signifikant früher erkrankten und ein signifikant dickeres Interventrikulärseptum, eine signifikant dünnere Hinterwand und ein signifikant geringeres Schlagvolumen vorwiesen.

Bei *MYH7*-positiven Patienten konnte ein signifikant dickeres Septum, eine signifikant dünnere Hinterwand und ein signifikant häufigeres Auftreten von Synkopen im Vergleich zu den Patienten ohne Mutationen nachgewiesen werden, während bei den *MYBPC3*-positiven Patienten eine signifikant dickere Hinterwand als bei denjenigen mit einer *MYH7*-Mutation gemessen wurde. Außerdem war das linksventrikuläre Schlagvolumen bei den Patienten ohne Mutationen signifikant größer als bei den Patienten mit *MYH7*- oder *MYBPC3*-Mutationen. Während die *MYH7*-positiven Patienten signifikant häufiger als die Patienten mit *MYBPC3*-Mutationen unter einer Aortenklappeninsuffizienz litten, konnte in dieser Studie bezüglich Mitralklappeninsuffizienz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen gezeigt werden.

Die Häufigkeit von Mutationen im *MYBPC3*-Gen (20 %) und im *MYH7*-Gen (14 %) war deutlich höher als im *TNNT2*-Gen (2 %) oder im *TNNI3*-Gen (2 %). Ein erhöhter Anteil an Männern konnte bei den Patienten mit *MYBPC3*- (62 %) und *TNNT2*-Mutationen (69 %) sowie bei den Patienten ohne Mutationen (64 %) beobachtet werden. Außerdem war der männliche Anteil bei den Patienten mit *MYBPC3*-Mutationen und bei den Patienten ohne Mutationen signifikant größer im Vergleich zu den Patienten mit *MYH7*-Mutationen (49 %). Das mittlere Manifestationsalter lag bei den *MYH7*-Mutationsträgern am Anfang der vierten Lebensdekade, welches im Vergleich zu den Patienten ohne Mutationen signifikant früher war. Mit 33 % war die Prävalenz von Kammerflimmern bei den Patienten mit *MYH7*-Mutationen signifikant häufiger als bei den Patienten mit *MYBPC3*-Mutationen oder ohne Mutationen. Noch dazu entwickelten die *MYH7*-Mutationsträger im Vergleich zu den Patienten mit *MYBPC3*-Mutationen signifikant häufiger ELS. Darüber hinaus war das Interventrikularseptum bei Patienten mit Mutationen im *MYBPC3*-, *MYH7*- oder *TNNT2*-Gen dicker als bei den Patienten ohne Mutationen, wobei zwischen der Patientengruppen mit *MYBPC3*-Mutationen und ohne Mutationen ein signifikanter Unterschied bestand. Während das Auftreten eines plötzlichen Herztodes in jeder genotyp-positiven Gruppe signifikant häufiger als bei den Patienten ohne Mutationen vorkam, wurden die *MYH7*-Mutationsträger signifikant häufiger herztransplantiert als die Patienten mit *MYBPC3*-Mutationen.

Sowohl in der retrospektiven Studie in Heidelberg als auch in der Metaanalyse wurde gesehen, dass die Patienten mit Sarkomermutationen im Vergleich zu Patienten ohne Mutationen eine schwerere Hypertrophie entwickelten, während die genotyp-negativen Patienten häufiger eine hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie vorwiesen. Außerdem wurde in beiden Studien herausgefunden, dass besonders die *MYH7*- und *TNNT2*-Mutationen mit supraventrikulären, ventrikulären Herzrhythmusstörungen und ELS vergesellschaftet sein könnten, weswegen die genetische Analyse für diese genannten Mutationen besonders bei den jüngeren Patienten als sehr hilfreich erweisen würde.

Für die Evaluation der Informationen aus den Genotyp-Phänotyp-Analysen sind noch weitere prospektive Studien nötig. Dennoch konnte mithilfe der Metaanalyse gezeigt werden, dass besonders die *MYH7*-Mutationen mit einem schlechten Verlauf, welcher ventrikuläre Tachykardien und den plötzlichen Herztod beinhaltet, assoziiert sein könnten, während bei den Patienten ohne Mutationen ein milderer Verlauf erwartet werden könnte. Außerdem konnte nach Durchführung dieser Metaanalyse empfohlen werden, dass genetische Befunde in

die Risikobewertung einfließen sollten, besonders für diejenigen Patienten, die einem grenzwertigen Risiko bei konventionellen klinischen Scoring-Systemen ausgesetzt sind.