

Kolio Georgiev
Dr. med.

Prävalenz von Lamingenmutation bei Patienten mit Reizbildungs- und Erregungsleitungsstörungen

Geboren am 19.04.1973 in Silistra/Bulgarien
Staatsexamen am 26.11.2003 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Hugo Katus

Ein unbekannter Anteil der primären dilatativen Kardiomyopathien (DCM) wird durch Mutationen im Lamin A/C-Gen verursacht. Betroffene zeigen typischerweise ein Sick-Sinus-Syndrom, AV-Blockierungen, Vorhofflimmern oder ventrikuläre Arrhythmien. Die durch Lamin A/C-Mutationen verursachte DCM hat eine vergleichsweise ungünstige Prognose: annähernd 50 % der Patienten werden schrittmacherabhängig, ca. 50 % versterben am plötzlichen Herztod durch ventrikuläre Arrhythmien. Wir untersuchten jetzt die Prävalenz von Lamin A/C-Genvarianten bei Patienten der Schrittmacher/ICD-Ambulanz, um zu prüfen, ob ein systematisches Mutationsscreening in diesem „angereicherten“ Kollektiv sinnvoll ist.

Wir untersuchten 51 Männer und 19 Frauen (mittleres Alter 64 ± 16 Jahre). 31 Patienten waren schrittmacherpflichtig, 33 hatten einen ICD erhalten. Bei 29 Patienten war eine dilatative, bei 6 eine hypertrophe Kardiomyopathie, bei einem Patienten eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie diagnostiziert worden. 29 Patienten zeigten eine normale linksventrikuläre Funktion ohne Kardiomyopathienachweis. Wir suchten nach Genvarianten des Lamin A/C-Gens (GenBank data base, accession numbers L12399, L12400, L12401) in allen 12 Exons und flankierenden Intronsequenzen mit Hilfe der denaturierenden Gradienten-Gelelektrophorese (DGGE) und Sequenzierung. Von 12 veröffentlichten Polymorphismen bestätigten sich 6, die nicht zu einer Aminosäureänderung führten: im Exon 1 (C 2657 T), im Exon 5 (T 904 C), im Intron 6 (G 1800 A), im Exon 7 (T 2085 C), im Exon 8 (C 2737 T) und im Exon 10 (C 3408 T).

Wir fanden außerdem einen weiteren, bisher nicht beschriebenen Polymorphismus im Intron 6 (C 1834 T). Zusätzlich identifizierten wir eine neue Genvariante im Exon 6 (G 1631 A), die zu einem nicht-konservativen Aminosäureaustausch (R335Q) bei einem 71-jährigen Patienten mit Bradyarrhythmie und DCM mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion geführt hat. Die Haplotypenanalyse aller Genvarianten in unserem Kollektiv ergab 8 Haplotypen, die nicht mit einer Kardiomyopathie oder Herzrhythmusstörung assoziiert sind.

Diese noch nicht beschriebene Mutation wird nun durch weitere molekulargenetische und biologische Untersuchung charakterisiert.