

Tanja Hildegard Köbel
Dr. med.

Familiäre Hypertrophische Kardiomyopathie und Thalassaemia minor: Eine Familie mit α -Tropomyosin-Defekt?

Geboren am 05.01.1971 in Malsch, Kreis Karlsruhe
Reifeprüfung am 17.05.1990 in Karlsruhe
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis WS 1997/98
Physikum am 07.09.1992 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Karlsruhe-Rüppurr
Staatsexamen am 10.11.1997 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Katus

In dieser Arbeit wurde eine Familie untersucht, bei der vier Mitglieder gleichzeitig an einer HCM und an einer Thalassaemia minor erkrankt sind. Beide Erkrankungen werden autosomal dominant vererbt. Sowohl für die HCM (Protein C) als auch für die Thalassaemia minor (β -Hämoglobinen) sind Familien mit einer Mutation auf Chromosom 11 beschrieben. Es war daher das Ziel der vorliegenden Arbeit, die genetischen Ursachen der HCM und der Thalassämie in dieser Familie zu identifizieren und eine denkbare genetische Assoziation beider Erkrankungen nachzuweisen oder auszuschließen. Zudem sollten Frühformen und bislang unerkannte Betroffene in dieser Familie diagnostiziert werden.

Die klinische Untersuchung wurde bei 26 der 92 zumeist in der Türkei lebenden Familienmitgliedern durchgeführt. Bei allen untersuchten Familienmitgliedern wurde eine ausführliche körperliche Untersuchung, ein Ruhe-EKG sowie eine Echokardiographie vorgenommen. Bei den Familienmitgliedern mit V.a. HCM wurde zudem eine Linksherzkatheteruntersuchung mit LV-Biopsie und bei klinischer Indikation eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt. Zur Diagnostik der Thalassaemia minor gehörte ein Blutbildausstrich und eine Hb-Elektrophorese. Die molekulargenetische Analyse der HCM wurde mittels PCR und mit für die HCM bekannten Markern auf den Chromosomen 1, 11, 14 und 15, sowie einer Polyacrylamidgelelektrophorese durchgeführt. Die Direktsequenzierung des β -Hämoglobins zur molekulargenetischen Analyse der Thalassaemia minor wurde von Frau Dr. Aulehla-Scholz, Olgahospital Stuttgart, vorgenommen.

Bei der klinischen Untersuchung wurden zwei von insgesamt fünf (II/9, III/19, III/21, III/23, III/24) an einer HCM erkrankten Personen neu diagnostiziert. Bei zwei weiteren Familienangehörigen, die am plötzlichen Herztod oder an progredienter Linksherzdekompensation verstorben waren, bestand der Verdacht auf eine HCM. Bei einem (IV/18) von fünf Familienmitgliedern (II/9, III/21, III/23, III/24, IV/18) mit β -Thalassaemia minor wurde die Erkrankung im Rahmen der Familienuntersuchung neu diagnostiziert. Vier Mitglieder (II/9, III/21, III/23, III/24) waren daher sowohl an einer HCM als auch an einer Thalassaemia minor erkrankt. Zwei Personen hatten entweder nur eine HCM (III/19) oder eine Thalassaemia minor (IV/18).

Die Kopplungsanalyse mit für die HCM bekannten Markern zeigte bei den fünf Betroffenen identische Allelenkonstellationen für zwei Marker auf Chromosom 15. Der LOD-score betrug in diesen Fällen +0,9 bei einem maximal zu erreichenden Wert von +1,2. Bei negativem LOD-score für die Marker auf den Chromosomen 1, 11 und 14 wurde dies als ein Hinweis für eine Kopplung im α -Tropomyosin gewertet.

In der Direktsequenzierung des β -Hämoglobingens auf Chromosom 11 konnte Frau Dr. Aulehla-Scholz, Olgahospital Stuttgart, eine Mutation identifizieren, die zum alternativen Splicing und zur Bildung anderer Hämoglobine führt mit der Erkrankung β -Thalassaemia minor.

Die klinischen und molekulargenetischen Untersuchungsergebnisse erbrachten daher keinen Hinweis einer gemeinsamen Vererbung beider Erkrankungen in dieser Familie und lassen ein koinzidentielles Auftreten vermuten. Regelmäßige kardiale Kontrolluntersuchungen auch der derzeit nicht betroffenen Mitglieder wurden empfohlen.