

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Molekularbiologische Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen

Gasser R, Klein W, Vidalli S

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2001; 8 (5)

149-152

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

MOLEKULARBIOLOGISCHE DIAGNOSTIK KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

Diagnostic tools in molecular cardiology

Summary

Cardiovascular research has undergone various transitions from macropathology in the 18th century, via cellular and electrophysiology to biochemistry. During the recent years research has focused on molecular biology and genetic sources of cardiovascular disor-

ders. While genetic research is mainly focused on hereditary disease including predispositions for hypertension or arteriosclerosis, molecular cardiology entails the understanding of intracellular change of DNA-, RNA- or protein expression during various cardiovascular disorders.

besondere von der zunehmenden Bedeutung der molekularen und genetischen Kardiologie dominiert. Die kardiovaskulären Erkrankungen nehmen in der westlichen Industrieland immer noch die Todesursache Nummer eins ein. Der Trend von der Physiologie in die molekularen Strukturen, tiefer in die Zelle hinein, hat in vielen Bereichen der Kardiologie zu einer veränderten Sicht auf die einzelnen Krankheitsbilder geführt.

Die molekulare Kardiologie untersucht die innerhalb der Kardiomyozyten oder der Gefäßzellen stattfindenden molekularen Veränderungen, welche auf veränderten Transkriptionsraten und veränderter Expression einzelner Gene bzw. Proteine basieren. Als Beispiel sei erwähnt, daß bei Zuständen wie Ischämie oder experimenteller Hypertonie allein in den Kardiomyozyten bis zu 200 verschiedene Moleküle ihre Transkriptionsrate ändern und vermehrt oder vermindert exprimiert werden. Von den meisten dieser Moleküle wissen wir noch nicht einmal die Funktion. Andererseits gibt es diverse definierte kardiologische Krankheitsbilder, welche durch aberrante Gene verursacht sind, die man zum Teil bereits genau kennt; dadurch wird ermöglicht, daß man spezifische Beratungen bezüglich Familienplanung bei Familien, wo entsprechende Herzfehler oder -erkrankungen auftreten, durchführen kann.

ASPEKTE DER MOLEKULAREN KARDIOLOGIE

Es gibt Tausende Moleküle an der Zellmembran oder in der Zelle, deren Funktion weitgehend unbekannt ist. Wir wissen heute, daß sich unter gewissen pathologischen Umständen, wie Ischämie, Hypertonie, Hypertrophie etc., die Transkriptionsrate für solche Moleküle ändert und diese

ZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung in der Kardiologie bzw. in den kardiovaskulären Wissenschaften hat ihren Ausgang im 18. Jahrhundert mit der Beschreibung der Arteriosklerose durch die Makropathologie genommen, die für die nächste Zeit dominierende Methode. Im Laufe der Zeit, um die Jahrhundertwende, haben die Physiologie bzw. auch die beginnende Biochemie einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung der kardiologischen Krankheitsbilder geleistet. Die Physiologie dominierte die Kardiologie bis in die 80er Jahre. Dann begannen die molekulare Kardiologie bzw. die Untersuchung genetischer Ursachen für verschiedene kardiologische Krankheitsbilder eine zunehmend entscheidende Rolle einzunehmen.

Wir wissen heute, daß molekulare Veränderungen – einerseits an der Membran, andererseits intrazellulär an den einzelnen Gefäßstrukturen, aber auch an den Myokardzellen oder am Leitungssystem – entscheidend an verschiedensten pathologischen Prozessen beteiligt sind. Als Beispiel sei erwähnt, daß im Rahmen eines experimentellen Blutdruckanstieges oder einer Ischämie bis zu 200 verschiedene Moleküle in der Myokardzelle von der Norm abweichend exprimiert werden. Auch die Untersuchung genetischer Ursachen

für verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen hat gezeigt, daß einerseits die Prädisposition für gewisse Krankheitsbilder wie Hypertonie oder Arterioskleroseentwicklung sehr wohl genetische Faktoren hat, während es auch definierte Krankheitsbilder gibt, deren Genlokalisierung exakt bekannt ist. In die Zukunft blickend, wird man wahrscheinlich für genetische Voruntersuchungen entsprechende Beratungen im Rahmen von Familienplanungen durchführen. Andererseits wird man möglicherweise in die Transkription von einzelnen Molekülen in der Zelle eingreifen können. Kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die ischämischen Herzerkrankungen, sind auf dem besten Wege dazu, durch die Induktion des Einsprossens von Gefäßen mittels Angiogenesefaktoren, zumindest zu einem gewissen Teil, einer Lösung zugeführt zu werden.

In fernerer Zukunft wird sich möglicherweise auch die molekulare und genetische Kardiologie erschöpfen und sich langsam der Weg in die Quantenkardiologie öffnen, wobei es heute schon Arbeitsgruppen gibt, die sich mit Quantenbiologie und, bereits beginnend, mit Quantenmedizin beschäftigen.

EINLEITUNG

Die rasante Entwicklung der Kardiologie in den letzten Jahre wurde ins-

entweder vermehrt oder vermindert exprimiert werden. Mittels verschiedener Techniken können hier an Herzmuskel- oder Gefäßmuskelzellen diese Transkriptionsraten untersucht werden, allerdings ist es nach wie vor sehr schwierig, die einzelnen Ergebnisse genau einzuordnen. Wir wissen, daß durch die Stimulierung von Rezeptoren oder die Öffnung von einzelnen Ionenkanälen intrazelluläre Kaskaden in Gang gesetzt werden, welche dazu führen, daß gewisse intrazelluläre Prozesse in spezifischer Weise ablaufen. Wir beeinflussen therapeutisch diese Kaskaden über die membranständigen Rezeptoren durch deren Inhibitoren oder Stimulatoren, können daher auf diese intrazellulären Kaskaden Einfluß nehmen, soweit diese bekannt sind. Theoretisch könnten wir aber auch intrazellulär Transkriptionsraten durch spezifische Substanzen beeinflussen, und das wird auch ein Zukunftsaspekt der molekularen Kardiologie sein. Durch solche Beobachtungen kann z. T. eine vollkommen neue Sicht auf einzelne Krankheitsbilder entstehen. Als Beispiel aus eigenen Untersuchungen sei erwähnt, daß bei Patienten mit Hypertonie das transmembranäre Glukosetransportmolekül GLUT 4, das insulinabhängig ist, vermindert exprimiert wird, und zwar bemerkenswerterweise auch im rechten Herzhohr, das mit systemischer Hypertonie eigentlich nichts zu tun hat. Daraus erhebt sich die Frage, ob nicht Hypertonie Symptom eines oder mehrerer Krankheitsbilder (wie Fieber) ist, oder ob Hypertonie, so wie ursprünglich angenommen, ein Krankheitsbild *in se* darstellt.

Ein spannendes Gebiet ist die Angiogenese, wobei versucht wird, durch entsprechende Vektoren, wie zum Beispiel Viren, bestimmte genetische Information in den Herzmuskel einzubringen, die dort die Angiogenese anregt. Damit könnte ein neuer Weg gefunden werden, die ischämische Herzerkrankung zu behandeln.

Insgesamt kann man sagen, daß die molekulare Kardiologie derzeit noch am Anfang steht, insbesondere was den Eingriff in Transkriptionsraten oder intrazelluläre Prozesse betrifft.

DIE GENETIK IN DER KARDIOLOGIE

Genetische Komponenten im Sinne von Mutationen und Polymorphismen, aber auch spezifische erbliche genetische Veränderungen spielen bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen eine relativ große Rolle. Als erheblich verursachte Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind heute bekannt:

1. Kardiomyopathien und Störungen der Erregungsbildung als primär myokardiale Erkrankungen
2. Metabolisch bedingte Vasculopathien, insbesondere Arteriosklerose
3. Angeborene Mißbildungen des Herzens
4. Bindegewebsdefekte, die das Herz-Kreislauf-System beeinflussen
5. Erkrankungen des allgemeinen Stoffwechsels
6. Krankheiten, die durch Veränderung des Mitochondriengenoms verursacht werden

Die genetischen Ursachen können liegen in:

1. Strukturauffälligkeit der Chromosomen einschließlich Aneuploidien (überzählige oder fehlende Chromosomen)
2. Rearrangements (Inversionen, Translokationen)
3. Deletionen und Duplikationen von größeren Abschnitten
4. Mutationen in einzelnen Genen, die nach den Mendelschen Regeln autosomal dominant-rezessiv oder X-chromosomal rezessiv vererbt werden
5. Veränderungen in mehreren Einzelgenen, die in Kombination zu Krankheiten führen können

Insgesamt gibt es über 300 verschiedene genetische Störungen, die mit kardiovaskulären Krankheitsdispositionen assoziiert sind [1]. Detailliert lassen sich solche Daten in der Internetquelle Online Mendelian Inheritance in Man nachlesen [2].

ANGEBORENE HERZFEHLER

In acht bis zehn von tausend Neugeborenen finden sich kardiale Anomalien des Herz-Kreislauf-Systems. Es ist bemerkenswert, daß ähnliche Defekte sehr unterschiedliche Ursachen haben können, so ist zum Beispiel die Fallot'sche Tetralogie ätiologisch gesehen keine homogene Einheit, sondern ein Symptom unterschiedlicher pathogenetischer Prozesse. Daraus geht hervor, daß man zwischen monogenetischen und komplexen, multifaktoriellen Ursachen unterscheiden muß.

Im folgenden einige Beispiele:

DiGeorge-Syndrom

Das DiGeorge-Syndrom ist eine multifaktorielle Mißbildung, bei der es zu kardialen Defekten, Abnormitäten im Gesicht und verschiedenen anderen Mißbildungen kommt [3]. Als Veränderungen am Herzen und an den großen Gefäßen zeichnen sich vor allem ventrikuläre Septumdefekte, Pulmonalatresie, unterbrochener Aortenbogen und persistierender Truncus arteriosus aus. Die Schlüsselrolle nimmt möglicherweise ein Transkriptionsfaktor, nämlich TUPLE1, ein [4].

Turner-Syndrom

Das Turner-Syndrom, bei dem ein X-Chromosom fehlt, zeigt interessanterweise Kreislaufprobleme vorwiegend bei mütterlicher Herkunft. Das könnte auf eine geschlechtsspezifische Prägung („imprinting“) von herzspezifischen Genen auf dem X-Chromosom hinweisen.

Down-Syndrom

Diese häufige multifaktorielle Fehlbildung hat eine Prävalenz von 1:600. 50 % der Patienten haben Kreislaufprobleme, typischerweise Ventrikelseptumdefekte, weiters andere multiple kardiale Fehlbildungen.

Kartagener-Syndrom

Dieses Krankheitsbild geht mit *Situs inversus*; Bronchiektasien, pluriglandulärer Insuffizienz und bikuspidaler Aortenklappe einher, ist aber in seiner genauen genetischen Herkunft nicht bekannt.

Williams-Syndrom

Dieses Syndrom enthält als Krankheitsbild eine autosomal-dominante, supraventrikuläre Aortenstenose in Kombination mit verschiedenen anderen Fehlbildungen. Verantwortlich dafür ist das Elastin-Gen auf Chromosom 7 [5].

KARDIOMYOPATHIEN

Auch die Kardiomyopathien zeigen sich als durchwegs erbliche Krankheitsbilder [6]. Auffällig ist oft, insbesondere bei der hypertrophen Kardiomyopathie, in der Biopsie ein sogenanntes „Disarray“ der Kardiomyozyten sowie der Muskelfilamente, ferner Fibrosen im Myokard und Veränderungen in der Wand kleiner Koronararterien. Als gefürchtete Komplikation tritt hierbei der plötzliche Herztod in der Folge von Kammerflimmern auf. Die Krankheit ist dominant erblich und relativ häufig. Das Krankheitsbild beruht auf einer Mutation in sieben verschiedenen Genen. Da die identifizierten Proteine sämtlich an der Kontraktion des Herzmuskels beteiligt sind, wird die hypertrophe Kardiomyopathie als eine Krankheit des kardialen Sarkomers bezeichnet [7].

Dilatative Kardiomyopathie wird meist erst in fortgeschrittenem Zustand diagnostiziert, hat dann eine rasche Progression und ungünstige Prognose; morphologisch zeigt sich eine Dilatation der Ventrikel. Ätiologisch ist die dilatative Kardiomyopathie sehr heterogen, soweit erblich, ist sie autosomal-dominant oder X-chromosomal (Dystrophien).

Die sogenannte arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie hat ein hohes Risiko für den plötzlichen Herztod. Es kommt zur Atrophie des Myokards und Ersatz durch Binde- und Fettgewebe. Über den autosomal-dominanten Erbgang dieser Krankheit wurde bereits in den 80er Jahren berichtet. Die genomische Lokalisierung durch Kopplungsanalyse in Familien hat zur Bestimmung von mindestens drei Genloci geführt [8–10].

Ionenkanalkrankheiten (Long-QT-Syndrom)

Dabei handelt es sich um angeborene funktionale Anomalien, die mit einer verlängerten QT-Zeit im EKG assoziiert sind. Eine seltene Kombination mit Taubheit wird als Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom bezeichnet. Long-QT faßt heute die verschiedensten Krankheitsbilder in diesem Sinne zusammen, auch das sogenannte Romano-Ward-Syndrom. Gefährlich, auch beim Long-QT-Syndrom, sind die „torsade de pointes“-Arrhythmien.

Transiente Hypokaliämie

Transiente Hypokaliämien können Arrhythmien auslösen und zu gefährlichen Rhythmusstörungen führen. Genetisch gesehen handelt es sich um Mutationen im Bereich der Ionenkanäle. Bisher wurden Mutationen in vier Genen identifiziert, deren Produkte den depolarisierenden Natriumioneneinstrom bzw. den repolarisierenden Kaliumionenausstrom an der Herzmuskelzelle kontrollieren.

Kardiale Mitochondriopathien

Als letztes soll noch auf die kardialen Mitochondriopathien hingewiesen werden, insbesondere auf das Kearns-Sayre-Syndrom, wobei hier eine Störung der oxydativen Phosphorylierung vorliegt. Zahlreiche degenerative Erkrankungen können mit Mutationen im Genom der Mitochondrien nachgewiesen werden [11]. Mitochondrial bedingte Krankheitsbilder betreffen Sinnesorgane, Leber, ZNS, Niere, Muskeln und Herz sowie das endokrine System.

Ein für die Kardiologie bedeutsames mitochondriales Syndrom ist das oben genannte Kearns-Sayre-Syndrom. Es wird entweder in mütterlicher Linie vererbt (Mitochondrien werden nur über Oozyten, nicht über Spermien weitergegeben) oder es ist (in der Mehrzahl) eine Folge von Neumutationen, die in den Oozyten oder früh in der Embryonalentwicklung auftreten. Als Symptome treten am Herzen Produktionsstörungen, Arrhythmien und seltene Kardiomyopathien auf [12].

KONKLUSION

Die rasch wachsende Kenntnis der intrazellulären Strukturen bzw. der genetischen Codierung einzelner Moleküle oder Krankheitsbilder erlaubt uns jetzt, aber vor allem in Zukunft, spezifische Krankheitsbilder genauer zu definieren bzw. auch therapeutisch im Bereich der Genexpression bzw. Proteinexpression einzuwirken. Schwangerschaftsberatung und Familienplanung werden durch die Kenntnis der genetischen Ursachen verschiedener kardialer Erkrankungen ebenfalls erleichtert. Noch einmal hier angeführt sei die Zukunftsvision, daß wir nach dem Erschöpfen der molekularen und genetischen Erforschung kardialer Krankheitsbilder wahrscheinlich in den Bereich der Quantenkardiologie

eintreten werden, wobei hier vor allem Wellen, Impulse und Speicherung von Information auf Quantenebene eine Rolle spielen werden.

Literatur:

1. Burn J, Goodship J. Congenital heart disease. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds). Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, 1997; 767–828.
2. OMIM im Internet Online Mendelian Inheritance in Man: <http://www.nlm.nih.gov/omim/>
3. Wilson DJ, Burn J, Scambler PJ, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH22. *J Med Genet* 1993; 30: 852–6.
4. Halford S, Wade R, Roberts C, Daw SCM, Whiting JA, O'Donnell H, Dunham I, Bentley D, Lindsay E, Baldini A, Francis F, Lehrach H, Williamson R, Wilson DJ, Goodship J, Cross I, Burn J, Scambler PJ. Isolation of a putative transcript regulator from the region of 22q11 deleted in DiGeorge syndrome, Shprintzen syndrome and familial congenital heart disease. *Hum Molec Genet* 1993; 2: 2099–107.
5. Nickerson E, Greenberg F, Keating MT, McCaskill C, Shaffer LG. Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90 % of patients with Williams syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1156–61.
6. Maron BJ, Bonow RO, Cannon III RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestation, pathophysiology and therapy. *New Engl J Med* 1987; 316: 780–9 (Teil I) und 844–52 (Teil II).
7. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, McKenna W, Vosberg H-P, Seidman JG, Seidman CE. α -Tropomyosin and cardiac troponin mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; 77: 701–12.
8. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, Buja G, Daliento L, Fasoli G, Scognamiglio R, Corrado D, Thiene G. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Molec Genet* 1994; 3: 959–62.
9. Rampazzo A, Nava A, Erne P, Eberhard M, Viau E, Slomp P, Tiso N, Thiene G, Danieli GA. A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43. *Hum Molec Genet* 1995; 4: 2151–4.
10. Rampazzo A, Nava A, Miorin M, Fondarico P, Pope B, Tiso N, Livolsi B, Zimbello R, Thiene G, Danieli DG. ARVD4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm. *Genomics* 1997; 45: 259–63.
11. Wallace DC, Brown MD, Lott MT. Mitochondrial genetics. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds). Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, 1997; 277–332.
12. Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suehara M, Osame M, Tanaka H. Cardiac involvement in mitochondrial diseases: a study on 17 patients with documented mitochondrial defects. *Circulation* 1995; 91: 955–61.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Robert Gasser
Klinische Abteilung für Kardiologie
Medizinische Universitätsklinik
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)