

Ein Update

Hypertrophie und dilatative Kardiomyopathie

Dr. med. Matthias R. Meyer, Prof. Dr. med. Franz R. Eberli

Klinik für Kardiologie, Stadtspital Triemli, Zürich



Die hypertrophe und die dilatative Kardiomyopathie sind variable myokardiale Phänotypen einer Vielzahl von genetisch bedingten und nichtfamiliären, nichtgenetischen Erkrankungen. Eine ätiologische Abklärung und die Beachtung spezifischer therapeutischer Eigenheiten sind für die Behandlung dieser Patienten zentral.

Hintergrund

«Kardiomyopathie» ist keine eigentliche Diagnose, sondern vielmehr die Beschreibung eines morphologischen und funktionellen myokardialen Phänotyps, der nicht durch eine koronare Herzkrankheit oder veränderte Füllungseigenschaften aufgrund von arterieller Hypertonie, Klappenvitien oder einer kongenitalen Herzkrankheit erklärt werden kann. Anhand von morphologischen und funktionellen Charakteristika werden hypertrophe, dilatative, restriktive, arrhythmogenerchtsventrikuläre oder unklassifizierte Kardiomyopathien unterschieden (Abb. 1) [1].

In den diagnostischen Abklärungen ist es bei allen Formen wichtig, familiär gehäufte Erkrankungen aufgrund (meist) monogenetischer Mutationen abzugrenzen, die zu einer primären myokardialen Pathologie oder einer Systemerkrankung mit myokardialer Beteiligung führen. Im Gegensatz dazu können nichtfamiliäre Kardiomyopathien bei entsprechender Suszeptibilität durch verschiedenartige, oft behandelbare Trigger (z.B. Amyloid, Viren, Tachykardien) induziert werden [1–3].

Zur Abgrenzung familiärer Formen einer Kardiomyopathie sollte bei allen Patienten eine Familienanamnese erhoben werden. Erfragt werden insbesondere plötzlicher Herztod, Herzinsuffizienz, die Notwendigkeit von Schrittmachern / implantierbaren Cardioverter Defibrillatoren (ICD)s oder das Auftreten eines Hirnschlags bei Angehörigen in jungem Alter [2, 3]. Die Anfertigung eines Stammbaums über mehrere Generationen erlaubt einerseits das Erkennen einer genetischen Ursache der Kardiomyopathie und andererseits die Identifikation weiterer Familienmitglieder, die möglicherweise Mutationsträger sind. Da die meisten Kardiomyopathien autosomal-dominant vererbt werden, wird eine Muta-

tion bei Nachkommen in 50% der Fälle vererbt [4, 5]. Autosomal-rezessiv vererbte Kardiomyopathien sind deutlich seltener und häufig Ausdruck einer Systemerkrankung, zum Beispiel einer lysosomalen Speichererkrankung oder einer Friedreich's Ataxie [4].

Selbstverständlich beginnt die klinische Abklärung einer Kardiomyopathie nicht mit der Identifikation eines Gendefekts, sondern mit spezifischen Symptomen oder Befunden eines Patienten. Mittels Anamnese, Klinik, gezielter Laboruntersuchungen und kardialer Bildgebung kann die jeweilige Ätiologie häufig ermittelt werden [2, 3]. Naturgemäss kommt der kardialen Bildgebung, insbesondere der transthorakalen Echokardiographie, eine zentrale Rolle in der Diagnose einer Kardiomyopathie zu. Bei Hinweisen auf eine Kardiomyopathie sollte zudem im Rahmen der Basisdiagnostik erwogen werden, eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) zur Beurteilung der kardialen Morphologie und Funktion, des Ausmasses von Fibrose sowie weiterer Gewebeeigenschaften anzufertigen [6].

Die phänotypisch häufigsten Subtypen sind die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) und die dilatative Kardiomyopathie (DCM). Wir werden nachfolgend neue Erkenntnisse zur Ätiologie der HCM und DCM diskutieren. Für beide Entitäten sind zudem neue Richtlinien bezüglich Abklärung und Therapie erschienen, die ebenfalls dargestellt werden.

Hypertrophe Kardiomyopathie

Klinik der hypertrophen Kardiomyopathie

Die HCM ist nicht selten: Die Prävalenz liegt bei 0,02–0,2% und nimmt mit dem Lebensalter zu [7, 8]. Die HCM wird definiert durch eine pathologische Wanddicke des linken Ventrikels von ≥ 15 mm in einem oder mehreren Segmenten (unabhängig von der Modalität



Matthias R. Meyer

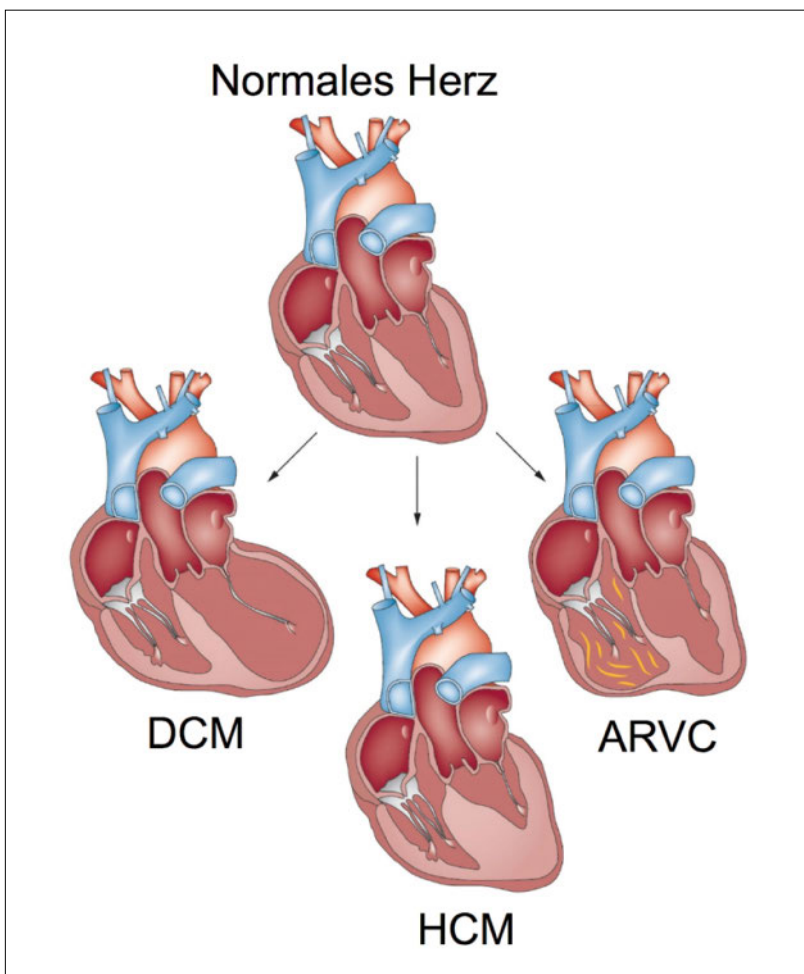


Abbildung 1: Morphologische Phänotypen der häufigsten Kardiomyopathien. Während die dilatative Kardiomyopathie (DCM) durch eine Zunahme der links- oder biventrikulären Volumina und eine Abnahme der systolischen linksventrikulären Funktion definiert wird, findet sich bei der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) eine Zunahme der Wanddicke in einem oder mehreren Segmenten des linken Ventrikels. Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) ist durch einen progredienten Ersatz von Myokard durch Fettgewebe und Fibrose charakterisiert, wobei gelegentlich auch der linke Ventrikel mitbetroffen ist. Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(9):531–47, copyright 2013, <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2013.105>.

Tabelle 1: Wichtige Ätiologien der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM).

Familiär	
Häufige Gendefekte	Kontraktile Proteine des Sarkomers
Seltene Gendefekte	Lysosomale Speichererkrankungen (M. Fabry, M. Pompe)
	Mitochondriale Erkrankungen
	Syndrome (LEOPARD, Noonan, Friedreich's Ataxie)
	mTTR-Amyloidose*
	Hämochromatose
	Unbekannter Gendefekt
Nichtgenetische Ursachen	
	Wildtyp-TTR- oder AL-Amyloidose*
	Adipositas
	Medikamentös (Steroide, Tacrolimus)

* Bei der mTTR-Amyloidose fungiert mutiertes Transthyretin (TTR), bei der Wildtyp-TTR-Amyloidose unmutiertes Transthyretin und bei der AL-Amyloidose Kappa- oder Lambda-Leichtketten als Amyloid-bildendes Protein.

der Bildgebung), die nicht alleine durch abnorme Füllungseigenschaften erklärt werden kann [1, 4, 9]. Diagnostische Schwierigkeiten können in der Abgrenzung zur Myokardhypertrophie als Folge von intensivem körperlichem Training (Athletenherz [10]) oder bei Vorliegen von Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie oder Klappenvitien liegen, da diese einerseits selbst eine linksventrikuläre Hypertrophie begünstigen, andererseits aber auch unabhängig davon auftreten können [4]. Zur Differenzierung sind oft spezialisierte bildgebende Verfahren hilfreich, beispielsweise eine detaillierte Analyse der diastolischen Funktion und «strain imaging» in der Echokardiographie [11] oder «late gadolinium enhancement» in der kardialen MRT [6]. Bei älteren Patienten mit arterieller Hypertonie findet sich häufig eine fokale Hypertrophie des basalen Septums (Septumsporn), die definitionsgemäss nicht der HCM zugerechnet wird, obwohl ähnliche (belastungsabhängige) Symptome durch Flussbehinderungen im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) auftreten können [4].

Bei Patienten mit HCM ist in 60–70% der Fälle eine genetische Mutation für das Krankheitsbild verantwortlich (Tab. 1). Überwiegend finden sich dabei autosomal-dominant vererbte genetische Veränderungen in kontraktilen Proteinen des Sarkomers (Abb. 2), wie «beta-myosin heavy chain» (*MYH7*) und «myosin-binding protein C» (*MYBPC3*) [12, 13]. In den meisten Fällen führen diese Genmutationen zu einem Phänotyp mit asymmetrischer septaler Hypertrophie (90%) ohne oder mit Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) (sog. hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie [HOCM]). Daneben unterscheidet man die HCM mit symmetrischer Hypertrophie des linken Ventrikels (5%), apikaler Hypertrophie (3%) und isolierter Hypertrophie der freien Wand des linken Ventrikels (2%).

Die Symptome der HCM sind Dyspnoe, Angina pectoris, Leistungsintoleranz, Präsynkopen und Synkopen (Tab. 2). Im klinischen Untersuch kann bei einer HOCM ein tieffrequentes, systolisches Austreibungsgeräusch über der Aorta auskultiert werden, das durch Manöver zur Abnahme der linksventrikulären Füllung verstärkt wird (z.B. Aufrichten aus kniender Position, Valsalva-Manöver). Bei Vorliegen einer Mitralinsuffizienz findet sich zusätzlich ein systolisches Rückströmungsgeräusch über der Herzspitze [4].

Differentialdiagnose der hypertrophen Kardiomyopathie

Neben genetischen Mutationen in kontraktilen Proteinen des Sarkomers können seltene Krankheiten eine myokardiale Hypertrophie verursachen (ca. 5% der Patienten mit HCM). Dazu zählen Speicherkrankheiten

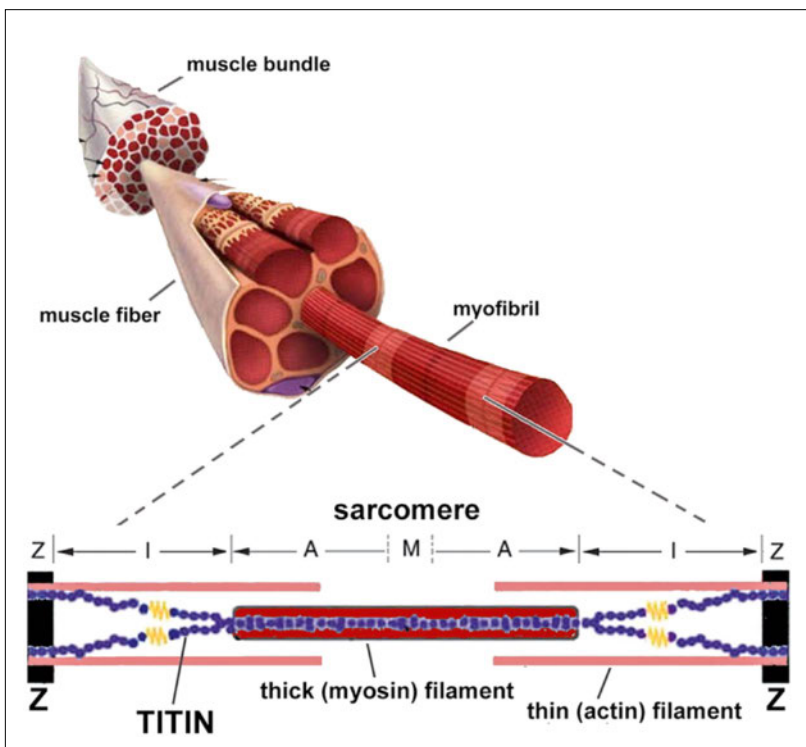


Abbildung 2: Schematischer Aufbau eines Sarkomers.

Das Sarkomer bildet die kleinste kontraktile Einheit der Muskulatur und besteht im Wesentlichen aus 3 Einheiten: dem dünnen Filament (mehrheitlich Actin), dem dicken Filament (mehrheitlich Myosin), und dem riesigen Protein Titin. Das dünne Filament ist im Z-Band verankert, während das dicke Filament zentral im A-Band lokalisiert ist. Während einer Aktivierung interagieren die Myosinköpfe mit dem Actin. Titin, welches vom Z-Band bis zum M-Band reicht, wirkt im peripheren Bereich (I-Band) elastisch wie eine molekulare «Feder», welche eine passive Gegenkraft auf Dehnungsreize entwickeln kann. Im zentralen Bereich (A-Band) ist Titin hingegen nicht dehnungsfähig, da es eng mit dem dicken Filament interagiert und so die Zentrierung des Myosins mit dem Aktinfilament herstellt.

Reproduced from Ottenheim CA, van Hees HW, Heunks LM, Granzier H. Titin-based mechanosensing and signaling: role in diaphragm atrophy during unloading? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011;300(2):L161–6, by permission from the American Physiological Society. <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajplung.00288.2010>.

(z.B. M. Fabry, M. Pompe), neuromuskuläre Erkrankungen (z.B. Friedreich's Ataxie), Malformations-Syndrome (z.B. Noonan, LEOPARD) oder mitochondriale Erkrankungen, wobei letztere überwiegend im Kleinkindesalter diagnostiziert werden (Tab. 1) [5, 14].

Das Alter des Patienten bei der Erstdiagnose einer Kardiomyopathie ist von zentraler Bedeutung [2, 3]. Selbstverständlich stehen bei Kindern genetisch bedingte Erkrankungen, zum Beispiel des Stoffwechsels oder der Mitochondrienfunktion, im Vordergrund. Demgegenüber manifestiert sich die durch Genmutationen der kontraktile Proteine verursachte HCM meist erst beim Eintritt in die Pubertät oder im jugendlichen Erwachsenenalter. Obwohl auch bei über 60-jährigen Patienten mit einer neu entdeckten HCM eine genetische Ursache nicht ausgeschlossen ist, treten nichtfamiliäre Ätiologien in den Vordergrund (Tab. 1). Typisches Beispiel ist die kardiale Manifestation einer Transthyretin-Amyloidose (Wildtyp-TTR-Amyloidose, früher senile systemische Amyloidose genannt), bei der unmutiertes Transthyretin als Amyloid-bildendes Protein fungiert [15]. Die Wildtyp-TTR-Amyloidose ist bei über 60-jährigen Patienten eine wichtige Differenzialdiagnose zur HCM [16], weil sie primär zu einer kardialen Organbeteiligung führt. Dabei muss einschränkend erwähnt werden, dass auch die familiäre TTR-Amyloidose durch Mutationen im Transthyretin-Gen gerade bei älteren Patienten mit HCM nicht selten ist [16]. Etwa 10% der infolge einer linksventrikulären Hypertrophie als HCM diagnostizierten älteren Patienten haben in Wahrheit eine kardiale Amyloidose. Eine Unterscheidung dieser beiden Ätiologien ist wichtig, weil die Therapie unterschiedlich ist: So werden Kalziumantagonisten, welche für die HCM infolge myokardialer Hypertrophie hilfreich sind, von Patienten mit einer TTR-Amyloidose schlecht ertragen. Verdacht auf eine kardiale Amyloidose muss man schöpfen, wenn bei der HCM im EKG keine Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie zu finden sind, oder gar eine «low QRS voltage» und ein «Pseudoinfarkt-Pattern» vorliegen. Klinische Hinweise einer Amyloidose sind neben den Zeichen der Herzinsuffizienz Parästhesien und ein (bilaterales) Karpaltunnelsyndrom sowie typischerweise orthostatische Beschwerden [3, 4]. In der Echokardiographie finden sich nebst der linksventrikulären Hypertrophie eine biatriale Dilatation, verdickte Herzklappen, eine Hypertrophie des interatrialen Septums, der Nachweis

Tabelle 2: Häufige Symptome der hypertrophen (HCM) und dilatativen (DCM) Kardiomyopathie.

	HCM	DCM
Anstrengungsdyspnoe	Strikt belastungs- und frequenzabhängig	Leitsymptom, belastungsabhängig
Orthopnoe, paroxysmal-nächtliche Dyspnoe	Selten oder erst im fortgeschrittenen Stadium	Häufig, pathognomonisch
Angina pectoris	Häufig	Gelegentlich
Schwindel, Präsynkope, Synkope	Typisch während/nach körperlicher Belastung	Häufig orthostatisch bedingt
Palpitationen	Häufig	Gelegentlich

von Perikarderguss, eine höhergradige diastolische Dysfunktion sowie ganz typisch eine reduzierte myokardiale Längsverkürzung. Mittels echokardiographischer Analyse der myokardialen Deformation durch «strain imaging» lässt sich zudem ein charakteristisches «apical sparing» der linksventrikulären Beteiligung nachweisen [17]. Typische Veränderungen in der kardialen MRT sind praktisch diagnostisch. Die Diagnose wird mit immunhistologischem Nachweis und der Typisierung des Amyloids gesichert, meist anhand einer subkutanen Fett- oder Myokardbiopsie.

Wichtige Aspekte zur Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie

Die klinische Ausprägung der HCM ist äusserst variabel und kann vom asymptomatischen Patienten mit einer normalen Lebenserwartung bis hin zum vorzeitigen Tod wegen ventrikulärer Rhythmusstörungen, terminaler Herzinsuffizienz und Schlaganfällen reichen. Umso wichtiger ist ein sorgfältiges klinisches Monitoring zur frühzeitigen Erkennung von potentiell bedrohlichen Krankheitsverläufen und der Beginn einer entsprechenden Therapie (Tab. 3) [18].

Herzinsuffizienz

Patienten mit HCM können Herzinsuffizienzsymptome entwickeln, da die diastolische linksventrikuläre Füllung durch die vermehrte Muskelmasse behindert ist und zu einer Zunahme des enddiastolischen Füllungsdrucks führt. Es zeigt sich dann das typische Bild einer Herzinsuffizienz bei erhaltener Auswurffraktion («heart failure with preserved ejection fraction» [HFpEF]). Die HFpEF ist definiert als klinisch manifeste Herzinsuffizienz bei einer linksventrikulären Auswurffraktion

(LVEF) $\geq 50\%$ und gleichzeitigem Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion oder einer relevanten strukturellen Herzkrankheit sowie erhöhten natriuretischen Peptiden [19]. Zur Verbesserung der diastolischen Funktion werden bradykardisierende und positiv lusitrope, das heisst die Relaxation verbessernde Substanzen eingesetzt. Dazu gehören Betablocker und Kalziumantagonisten (Verapamil oder Diltiazem) [4]. Empfohlen ist aber ein klinisches Monitoring, da das Schlagvolumen des linken Ventrikels nur geringgradig variiert werden kann und damit die Steigerung des Herzzeitminutenvolumens primär von der Herzfrequenz abhängt. Aus ähnlichen Überlegungen sollten auch Diuretika sorgfältig eingesetzt werden. Der Einsatz von Digoxin wird generell nicht empfohlen [20]. Auch vasodilatierende Medikamente, zum Beispiel ACE-Hemmer, sollen bei der HCM vorsichtig angewandt werden, weil sie durch ihre Nachlast-senkende Wirkung die Wandspannung des linken Ventrikels und damit dessen Volumen verkleinern. Dies erklärt, dass im Falle einer Obstruktion im LVOT der linksventrikuläre Druck und damit die Gradienten im LVOT zur Aufrechterhaltung des Schlagvolumens ansteigen werden. Dieselbe Verschlechterung der Pathophysiologie kann wegen der vasodilatierenden Wirkung nach Alkoholkonsum auftreten. Wenn sich HCM-Patienten mit einem Lungenödem und arterieller Hypotonie präsentieren, sollen Betablocker und Vasokonstriktoren eingesetzt werden, da positiv inotrope Substanzen und Vasodilatoren in dieser Situation lebensbedrohlich sein können [4].

Obstruktion des LVOT: die hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie

Als spezifische Eigenheit führt die Hypertrophie des basalen interventrikulären Septums bei etwa einem Drittel der Patienten mit HCM zu einer Obstruktion im LVOT. Sie wird mittels Doppler-Echokardiographie als dynamischer Gradient erfasst, kann zu Synkopen, Herzinsuffizienz und Leistungsintoleranz führen und erhöht das Risiko für einen plötzlichen Herztod. Durch eine anteriore Verlagerung der Papillarmuskeln und einer flussbedingten Sogwirkung (Venturi-Effekt) im LVOT kann zudem das anteriore Mitralsegel während der Systole zum Septum bewegt werden (sogenanntes «systolic anterior movement» [SAM]). Dies führt zu einer Koaptationsstörung der Mitralklappe mit konsekutiver Mitralsuffizienz, welche die Dyspnoe verstärkt. Ein (provozierter) Gradient im LVOT ≥ 50 mm Hg wird im Allgemeinen als hämodynamisch relevant erachtet [4].

Eine septale Myektomie zur Behandlung einer relevanten LVOT-Obstruktion soll evaluiert werden, falls trotz der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie klini-

Tabelle 3: Therapeutische Grundlagen der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM).

Diastolische Herzinsuffizienz	Betablocker
	Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem)
	Diuretika vorsichtig
LVOT-Obstruktion	Septumablation, septale Myektomie
	Cave: Diuretika, ACE-Hemmer, Nitrate, Digoxin
Angina pectoris	Betablocker
	Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem)
	Vorsichtig Nitrate
Tachyarrhythmien	
Ventrikulär	Sekundärprophylaktischer ICD bei dokumentierter VT/VF
	Primärprophylaktischer ICD gemäss individueller Risikoeinschätzung (HCM Risk-SCD-Score)
Supraventrikulär	Bei Vorhofflimmern OAK mit Vitamin-K-Antagonist (unabhängig vom CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score)
	Frequenzkontrolle (Betablocker, Verapamil, Diltiazem)

LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; ICD = Implantierbarer Cardioverter Defibrillator; OAK = Orale Antikoagulation; VF = Kammerflimmern; VT = Kammertachykardie.

sche Beschwerden persistieren. Der Eingriff kann interventionell mittels Septumablation durch Alkoholinjektion in den ersten Septalast erfolgen [21]. Insbesondere wenn morphologische Veränderungen an der Mitralklappe eine entsprechende Rekonstruktion erfordern, lässt sich die Obstruktion auch chirurgisch behandeln [22]. Häufigste Komplikation ist bei beiden Verfahren die Induktion eines AV-Blocks, welcher die Implantation eines Schrittmachers notwendig macht. Die Ergebnisse beider Behandlungsmethoden sind vergleichbar, wobei die Komplikationsrate (Mortalität, Schrittmacherabhängigkeit, Blutungen, Nierenversagen) primär von der Erfahrung des Operateurs abhängt [23, 24].

Angina pectoris

Myokardiale Ischämien als Folge von verminderter koronarer Flussreserve, mikrovaskulärer Dysfunktion oder Obstruktion des LVOT sind ein häufiges Problem bei Patienten mit HCM. In Abhängigkeit der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit sollte bei Angina pectoris eine ursächliche koronare Herzerkrankung invasiv oder mittels Koronar-Computertomographie (CT) ausgeschlossen werden. Betablocker und Kalziumantagonisten können zur Abnahme des myokardialen Sauerstoffbedarfs und damit zur Reduktion der Ischämie eingesetzt werden [4]. Nitrate dürfen bei Patienten ohne Gradient im LVOT verschrieben, bei der HOCM hingegen nur unter sorgfältiger klinischer Beobachtung eingesetzt werden.

Ventrikuläre Tachyarrhythmien

Bei Patienten mit HCM beträgt die kardiovaskuläre Letalität jährlich 1–2%, verursacht durch Herzinsuffizienz, Thromboembolien oder spontanes Kammerflimmern. Die Abschätzung des Risikos für maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen ist deshalb essenziell. Hierfür wurde der HCM-Risiko-Score (HCM Risk-SCD [«sudden cardiac death»]) entwickelt. Der Risiko-Score basiert auf Klinik, Familienanamnese, kardialer Bildgebung und Langzeit-EKG und errechnet das individuelle 5-Jahres-Risiko eines plötzlichen Herztods [25]. Dies kann als Grundlage verwendet werden, um unter Einbezug von Alter, Komorbiditäten und psychologischen Faktoren eine primärprophylaktische ICD-Implantation zu evaluieren. Es ist zu erwähnen, dass der Score bislang nicht prospektiv validiert wurde. Kaum untersucht wurde auch der primärprophylaktische Einsatz von Antiarrhythmika. Da Rhythmusstörungen durch adrenerge Stimuli getriggert werden, wird Patienten mit HCM empfohlen, keinen kompetitiven Sport auszuüben [4]. Wird eine ventrikuläre Rhythmusstörung überlebt, ist eine ICD-Implantation zur Sekundärprävention in den meisten Fällen indiziert [4].

Vorhofflimmern

Häufiger als ventrikuläre Rhythmusstörungen treten bei Patienten mit HCM supraventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, auf. Die jährliche Inzidenz von Vorhofflimmern und Thromboembolien beträgt ca. 25%, wobei diese Ereignisse mit einem schlechteren Verlauf assoziiert sind [26]. Das Auftreten von Vorhofflimmern korreliert mit der Grösse des linken Vorhofs [27], weshalb ab einem Durchmesser von 45 mm ein 6–12-monatliches Screening mittels Langzeit-EKG empfohlen wird. Aufgrund des hohen Thromboembolierisikos des Vorhofflimmerns bei HCM wird – unabhängig vom CHA₂DS₂-VASc-Score – generell der zeitlich unlimitierte Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten (oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen, «NOAK») empfohlen [4,26].

Follow-up

Bei klinisch stabilen Patienten mit einer HCM wird ein kardiologisches Follow-up mit EKG, Echokardiographie und Langzeit-EKG alle 1–2 Jahre empfohlen. Tritt eine Veränderung des Beschwerdebilds ein, soll die Kontrolle entsprechend vorgezogen werden. Bei Angehörigen ersten Grades eines Patienten mit HCM ohne Nachweis einer definitiven genetischen Mutation wird empfohlen, mittels EKG und Echokardiographie eine Erkrankung zu suchen. Da aufgrund der altersabhängigen Penetranz trotz einer normalen kardiologischen Untersuchung eine künftige Krankheitsentwicklung nicht ausgeschlossen ist, sollen (in Abhängigkeit des Alters und des Schweregrades der HCM beim Indexpatienten) regelmässige Verlaufskontrollen stattfinden. Im Allgemeinen wird ein Intervall von 2–5 Jahren empfohlen, sofern zwischenzeitlich keine krankheitsspezifischen Symptome auftreten.

Dilatative Kardiomyopathie

Ein variabler myokardialer Phänotyp

Die Prävalenz der DCM liegt um 0,04% und ist damit vergleichbar mit der HCM [7, 28]. Sie ist einerseits durch eine Zunahme der linksventrikulären (oder biventrikulären) enddiastolischen Volumina (normalisiert zu Körperoberfläche und Geschlecht) und andererseits durch eine Reduktion der LVEF definiert [1]. Bevor die Diagnose definitiv gestellt wird, sollten die Befunde durch eine alternative Bildgebungsmodalität oder im Rahmen einer Verlaufsuntersuchung bestätigt werden [1]. Die DCM wird meist in der vierten oder fünften Lebensdekade diagnostiziert. Leitsymptome sind Anstrengungsdyspnoe, Orthopnoe und paroxysmal-nächtliche Dyspnoe (Tab. 2). Das klinische Spektrum und der natürliche Verlauf sind breit: Dies liegt einerseits in

der grossen Heterogenität genetischer und nichtfamiliärer Ätiologien begründet (Tab. 4). Andererseits verläuft die Erkrankung zum Beispiel beim Träger einer genetischen Mutation im Allgemeinen zunächst stumm, wobei sowohl die Penetranz als auch die Ausprägung innerhalb von Familien stark variieren [5, 14, 29]. Mit zunehmender Expression des Phänotyps kann es zunächst zu einer isolierten Dilatation des linken Ventrikels bei erhaltener LVEF oder umgekehrt zu einer Abnahme der LVEF bei noch normalen Ventrikeldimensionen (sog. hypokinetische nichtdilatierende Kardiomyopathie) kommen [29]. Erst im Falle einer weiteren Progression dieses intermediären Phänotyps wird sich das Bild der eigentlichen DCM manifestieren.

Differentialdiagnose der dilatativen Kardiomyopathie

Die DCM ist ein gemeinsamer Phänotyp zahlreicher nichtfamiliärer und familiärer (genetischer) Erkrankungen [5]. Für die Differentialdiagnose einer DCM liefert der klinische Kontext essentielle Hinweise, wobei die diagnostischen Mittel (Labor, Bildgebung) individuell auf den Patienten bezogen eingesetzt werden sollen [15, 29]. Wichtige Ursachen einer DCM sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Häufig ist die Myokarditis, eine chronische Entzündung aufgrund einer persistierenden viralen Infektion oder einer virusinduzierten Autoimmunantwort. Die kardiale MRT hat sich als wesentliche diagnostische Untersuchung bei der durch eine Myokarditis verursachten DCM etabliert. Ob eine

Endomyokardbiopsie zur histologischen/immunhistochemischen Untersuchung und zum Virusnachweis durchgeführt werden soll, wird hingegen kontrovers beurteilt [15, 30, 31]. Die MRT kann daneben auch Hinweise für eine Sarkoidose oder eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) mit linksventrikulärer Beteiligung liefern [6]. Bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Reduktion der LVEF soll eine Koronarangiographie zum Ausschluss einer ursächlichen koronaren Herzerkrankung durchgeführt werden, da etwa 5% der Patienten eine schwere koronare Herzkrankheit haben und von einer Revaskularisation profitieren. Bei einer invasiven Abklärung soll eine simultane Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt werden, weil sie wertvolle Zusatzinformationen zur Steuerung der Therapie (z.B. Erhöhung der Vorlastsenkung bei hohen Füllungsdrücken) liefert.

Anders als bei der HCM, bei der familiäre Formen überwiegen, wurde eine genetische Ursache bei Patienten mit DCM lange nur in ca. 20% der Fälle vermutet [5,15]. Das zunehmend bessere Verständnis von genetischen Ursachen der Kardiomyopathien ist dem technologischen Fortschritt von genetischen Sequenzierungsmethoden geschuldet. Heute werden 30–50% der DCM-Fälle als genetisch bedingt angesehen [15]. Diesbezüglich ist es elementar, dass erst seit einigen Jahren die Sequenzierung sehr grosser Gene wie Titin, dem grössten Protein im menschlichen Körper, möglich ist [32]. Titin bildet als Strukturprotein das «Rückgrat» der Sarkomere (Abb. 2) [33, 34]. Es hat drei wichtige Aufgaben: (1.) formt das Titin ein Gerüst, welches die Myosinköpfe zwischen den Aktinfilamenten zentriert und so die optimale Kraftübertragung garantiert; (2.) bildet Titin die «Feder», welche nach der Kontraktion zu einer passiven Rückstellung des kontraktiven Apparates führt; (3.) wird durch die Phosphorylierung des Titins die Steifigkeit und damit die diastolische Funktion des Myokards wesentlich mitbestimmt [32]. Es ist somit gut verständlich, dass Veränderungen in diesem Strukturprotein zu Pumpfunktionsstörung und Dilation des linken Ventrikels führen können. Mutationen im Titin-Gen sind die häufigste familiäre Ursache einer DCM (bis zu 25% der Patienten) [33, 35]. Aufgrund der Grösse des Gens ist eine Sequenzierung technisch aufwendig, weshalb zurzeit noch keine routinemässige Analyse durchgeführt werden kann. Komplizierend kommt hinzu, dass bei Patienten mit genetisch bedingter DCM häufig mehr als eine potentiell ursächliche Mutation nachweisbar ist [35]. Dies kann möglicherweise die häufig stark variierende Krankheitsausprägung innerhalb einzelner Familien erklären, macht aber die Interpretation genetischer Tests entsprechend komplexer und für den individuellen Patienten zurzeit wenig hilfreich.

Tabelle 4: Wichtige Ätiologien der dilatativen Kardiomyopathie (DCM).

Familiär	
Häufige Gendefekte	Strukturproteine des Sarkomers (Titin, Lamin)
Seltene Gendefekte	Andere Proteine des Sarkomers (Myosin, Troponin T, «myosin-binding proteine», RBM20, Myopalladin, Kaliumpumpe, BAG3, Phospholamban) Neuromuskuläre Krankheiten (Duchenne Muskeldystrophie, Becker Muskeldystrophie, myotone Dystrophie) Syndrome (Mitochondriale Erkrankungen, Tafazin) Unbekannter Gendefekt
Nichtgenetische Ursachen*	
	Myokarditis (infektiös, toxisch, autoimmun) Endokrine Erkrankungen (Hypo-/Hyperthyreose, Phäochromozytom, Akromegalie, Diabetes mellitus) Infektionen (HIV, Chagas) Schwangerschaft Persistierende Tachykardien Kollagenosen (systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie, rheumatoide Arthritis) Kardiotoxische Medikamente (Anthrazykline, Cyclophosphamid, Trastuzumab, antiretrovirale Therapien) Toxine (Alkohol, Kokain, Amphetamine, Schwermetalle) Sarkoidose

* Bei nichtgenetischen Ursachen handelt es sich häufig um Triggerfaktoren, die bei entsprechender genetischer Prädisposition zur Ausprägung einer DCM führen.

Das zunehmend bessere Verständnis genetischer Ursachen hat auch zur Erkenntnis geführt, dass Genmutationen die individuelle Suszeptibilität für die phänotypische Manifestation einer DCM bei Vorliegen entsprechender Triggerfaktoren bestimmen. Beispielsweise konnten Mutationen im Titin-Gen als Prädisposition für die Entwicklung einer Peripartum-Kardiomyopathie identifiziert werden [36]. Analoges dürfte auch für die DCM bei erhöhtem Alkoholkonsum zutreffen. Da nur die Minderheit der Patienten mit Alkoholüberkonsum eine DCM entwickelt und keine Korrelation zwischen der Alkoholmenge und der myokardialen Schädigung besteht, muss die Entwicklung einer Kardiomyopathie durch eine (genetisch definierte) individuelle Suszeptibilität bestimmt sein [37].

Wichtige Aspekte zur Therapie der dilatativen Kardiomyopathie

Wichtig bei nichtfamiliären Formen der DCM ist nach Möglichkeit eine Behandlung des auslösenden Triggers (Abstinenz bei Noxen, Reevaluation bezüglich Benefit der Weiterführung einer Chemotherapie etc.) oder der Grundkrankheit (endokrine Erkrankung, Kollagenose etc.), welche im Einzelfall durchaus komplex sein kann. Zusätzlich sollten bei allen Patienten spezifisch kardiale Therapieansätze verfolgt werden.

Herzinsuffizienz

Naturgemäss leiden Patienten mit DCM an Herzinsuffizienz («heart failure with reduced ejection fraction» [HFrEF], definiert als LVEF <40%) und benötigen eine entsprechende optimale Behandlung (Abb. 3) [19]. Die dargestellten Therapieempfehlungen der «European Society of Cardiology» gehen von der bekannten stufenweise eskalierenden Therapie aus, beinhalten aber einige erwähnenswerte Neuerungen. Die Basis der Therapie bildet die Kombination von einem ACE-Hemmer und einem Betablocker, die schrittweise auf maximal tolerierte, evidenzbasierte Dosen titriert werden sollen. Sartane sind nicht ein äquivalenter Ersatz für ACE-Hemmer, können und sollen aber bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit eingesetzt werden. Während diese Medikamente die Morbidität und Mortalität positiv beeinflussen, erfolgt der Einsatz von Diuretika aus symptomatischen Gründen und soll unter regelmässiger klinischer Reevaluation auf die Dosis zur Aufrechterhaltung der Eurolämie titriert werden. Bleibt der Patient symptomatisch (d.h. in der funktionellen NYHA-Klasse II–IV) und beträgt die LVEF $\leq 35\%$, wird zur Reduktion von Mortalität und Hospitalisationsrate ein Therapieausbau mit einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten empfohlen. Das Spironolacton und

das Eplerenon gehören also weiterhin nicht zur Initialtherapie der Herzinsuffizienz. Bei Patienten unter dieser bereits ausgebauten Therapie besteht seit Kurzem als zusätzliche, neue Option der Einsatz eines Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitors (ARNI). Die erste verfügbare Substanz dieser Klasse, LCZ696 (Entresto®),

Die Basis der Herzinsuffizienztherapie bildet die Kombination von einem ACE-Hemmer und einem Betablocker, die schrittweise auf maximal tolerierte, evidenzbasierte Dosen titriert werden sollen.

ist ein aus Valsartan und Sacubitril kombiniertes Molekül. Die Inhibierung des Enzyms Nepriylsin durch Sacubitril verhindert den Abbau natriuretischer Peptide (ANP, BNP) und begünstigt dadurch die Diurese, Natriurese sowie die myokardiale Relaxation [38]. In der PARADIGM-HF-Studie konnte ein positiver Effekt von LCZ696 auf die Hospitalisationsrate und die Mortalität verglichen zur Standardtherapie mit Enalapril gezeigt werden [39]. Etwa ein Drittel der Patienten toleriert LCZ696 wegen der induzierten Hypotonie nicht. Entsprechend wird der Einsatz von LCZ696 nur bei Patienten mit systolischem Blutdruck ≥ 100 mm Hg empfohlen. Aufgrund des diuretischen Effekts von Sacubitril ist häufig eine Diuretikareduktion erforderlich. Wegen Gefahr eines Angioödems ist die Kombination eines ARNI mit einem ACE-Hemmer kontraindiziert, wobei der ACE-Hemmer 36 Stunden vor Beginn mit LCZ696 gestoppt werden muss. Aufgrund des Wirkmechanismus steigen unter Therapie mit Nepriylsin-Inhibitoren die BNP-Werte, weshalb nur die NT-proBNP-Werte zur Verlaufsbeurteilung der Herzinsuffizienz gebraucht werden können.

Der Einsatz einer kardialen Resynchronisationstherapie soll bei verbreitertem QRS-Komplex und die Kontrolle der Herzfrequenz mit Ivabradin bei einer Herzfrequenz >70 /min trotz optimaler Basistherapie erwogen werden. Schliesslich kann eine Behandlung mit Digoxin oder H-IsDN und ferner einem linksvenrikulären Assist-Device beziehungsweise einer Herztransplantation in den Endstadien evaluiert werden (Abb. 3). Das Follow-up bei Patienten mit DCM muss individuell festgelegt werden und hängt insbesondere vom Krankheitsverlauf, der Notwendigkeit einer Therapieanpassung und dem Krankheitsverständnis des Patienten ab.

Tachyarrhythmien und ICD

Verfügbare Therapien zur Herzinsuffizienzbehandlung bei Patienten mit DCM (ACE-Hemmer, Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Sacubitril/Valsartan und die kardiale Resynchronisationstherapie) reduzieren das Risiko für einen plötzlichen Herztod

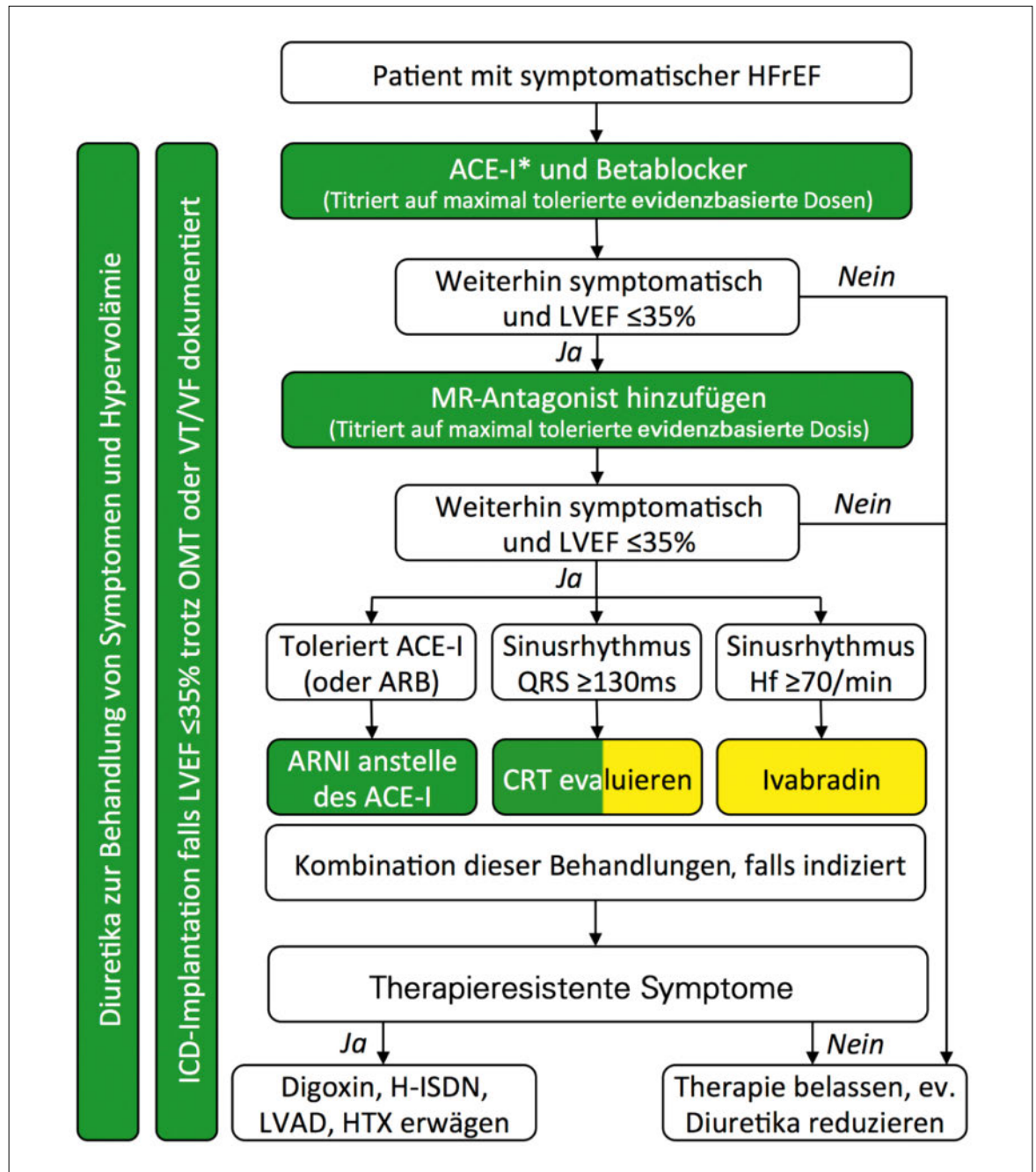


Abbildung 3: Therapeutischer Algorithmus für einen Patienten mit symptomatischer (NYHA Klasse II–IV) Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF, LVEF <40%). Grün markiert sind Empfehlungen der Klasse I, gelb markiert sind Empfehlungen der Klasse IIa gemäss den aktuellen Richtlinien der «European Society of Cardiology».

* ARB verwenden, falls ACE-Hemmer nicht toleriert/kontraindiziert; ACE-I = Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; CRT = Cardiac Resynchronisation Therapy; H-ISDN = Hydralazine und Isosorbiddinitrat; Hf = Herzfrequenz; HTX = Herztransplantation; ICD = implantierbarer Cardioverter Defibrillator; LVAD = linksventrikuläres Assist-Device; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MR = Mineralokortikoid-Rezeptor; OMT = optimale medikamentöse Therapie; VF = Kammerflimmern; VT = Kammertachykardie. From Figure 7.1. from Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016; 37(27):2129–00. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. Available online at: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>. This figure is not covered by the Open-Access licence of this publication. For permissions contact Journals.permissions@OUP.com. Translated and reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. OUP and the ESC are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. MR Meyer and FR Eberli are solely responsible for the translation in this publication. Please visit: www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure.

beträchtlich [19]. Falls unter dieser Therapie die LVEF $\leq 35\%$ beträgt, empfehlen internationale Behandlungsrichtlinien zusätzlich die primärpräventive Implantation eines ICDs (Abb. 3) [19]. Diese Empfehlungen beruhen weitgehend auf Studien, die vorwiegend bei Patienten mit schlechter Auswurfraction infolge einer koronaren Herzkrankheit erhoben wurden. Der Stellenwert des ICDs für Patienten mit nichtischämischer DCM unter optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie wurde nach der kürzlich publizierten DANISH-Studie infrage gestellt. Insbesondere über 68-jährige Patienten mit zusätzlichen Komorbiditäten scheinen von einem ICD als Primärprävention bezüglich kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität nicht zu profitieren [40]. Bei Patienten mit DCM, die eine hämodynamisch relevante ventrikuläre Rhythmusstörung überlebt haben, wird hingegen eine ICD-Implantation zur Sekundärprävention empfohlen, sofern die Lebenserwartung >1 Jahr beträgt [19].

Ein häufiges Problem bei Patienten mit DCM sind supraventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern. Die Behandlung und vor allem die Antikoagulation soll entsprechend den aktuellen Guidelines durchgeführt werden [41]. Zentral ist die Abschätzung des Thromboembolierisikos, wobei der Einsatz

Ein häufiges Problem bei DCM-Patienten sind supraventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern.

von NOAK – bevorzugt gegenüber Vitamin-K-Antagonisten – bei Patienten mit DCM anhand des CHA₂DS₂-VASC-Scores erfolgt. Hingegen ist die Antikoagulation allein aufgrund einer schlechten LVEF nicht empfohlen.

Familiäre Kardiomyopathien: die Rolle genetischer Tests

Für die Diagnosesicherung und das klinische Management einer HCM oder DCM, die nicht Ausdruck einer seltenen systemischen Erkrankung sind, steht der molekulargenetische Nachweis einer ursächlichen Mutation bei heutigem Wissensstand nicht im Vordergrund [4,42]. Dessen Bedeutung liegt vielmehr im Screening und der frühzeitigen (präklinischen) Erkennung der Krankheit bei direkten Familienangehörigen von Patienten mit gesicherter Diagnose, sofern diese ebenfalls zu einer genetischen Testung bereit sind [4, 42, 43]. Gelingt der Nachweis einer ursächlichen Mutation beim Indexpatienten, ist die genetische Testung von direkten Angehörigen ein (kosten-)effizienter Ansatz, da im Falle eines negativen Tests keine weiteren, repetitiven kardiologischen Abklärungen notwendig sind [44]. Einschränkend muss erwähnt werden, dass der

Nachweis einer genetischen Mutation durch die präspezifizierte Analyse eines Panels von bekannten Varianten (z.B. Sarkomerprotein-Gene) nicht immer gelingt, da die Krankheit auch durch einen noch unbekanntem (und damit im Test nicht erfassten) Gendefekt bedingt

Die Bedeutung genetischer Abklärungen liegt im Screening und der frühzeitigen Erkennung der Krankheit bei direkten Familienangehörigen von Patienten mit gesicherter Diagnose.

sein kann. Eine genetische Beratung auch hinsichtlich der psychologischen, sozialen, ethischen und rechtlichen Konsequenzen einer genetischen Testung ist in jedem Fall unabdingbar [4].

Es ist nicht erstaunlich, dass genetische Mutationen in Sarkomerproteinen gelegentlich auch zu variablen myokardialen Phänotypen führen. Beispielsweise können Mutationen in benachbarten Aminosäuren des MYH7-Gens zu einer HCM oder einer DCM führen [45, 46]. Andererseits sind Mutationen im Titin-Gen, der häufigsten genetischen Ursache einer DCM, auch in ca. 1% der Patienten mit HCM nachweisbar [33]. Das zunehmend bessere Verständnis der molekulargenetischen Grundlagen stellt also die traditionelle Einteilung der Kardiomyopathien nach morphologischen und funktionellen Eigenschaften infrage, obwohl sich diese Kategorien im klinischen Alltag bewährt haben. Umgekehrt ist das Bewusstsein der genetischen Heterogenität von familiären Kardiomyopathien – mit zahlreichen potentiell involvierten Genen, die selbst verschiedenste, oft seltene Mutationen aufweisen können – gerade in der Anwendung von genetischen Tests zentral [5, 14]. So wurden bereits >1400 genetische Varianten mit der HCM assoziiert. Dies illustriert die Schwierigkeit in der klinischen Entscheidungsfindung basierend auf dem Nachweis von pathogenen Mutationen, benignen Variationen und genetischen Veränderungen mit unklarer Signifikanz [42].

Ausblick

Diskrepant zur Häufigkeit der Kardiomyopathien, insbesondere der HCM, beruht das aktuelle Verständnis zur Pathogenese und Therapie vorwiegend auf Observations- und Kohortenstudien mit relativ tiefen Patientenzahlen [47]. Entsprechend bedeutsam ist die künftige Verfügbarkeit von prospektiv randomisierten klinischen Studien. Auch die zunehmend bessere Erforschung der genetischen Grundlagen der Kardiomyopathien dürfte zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie, zu prognostischen Unterscheidungen und damit zu künftigen therapeutischen Implikationen führen. So konnte beispielsweise gezeigt werden,

Korrespondenz:
Dr. med. Matthias Meyer
Klinik für Kardiologie
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
matthias.meyer[at]triemli.
zuerich.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Die hypertrophe (HCM) und dilatative (DCM) Kardiomyopathie sind myokardiale Phänotypen, die nicht die Folge einer fortgeschrittenen koronaren Herzkrankheit, von arterieller Hypertonie, Klappenvitien oder einer kongenitalen Herzkrankheit sind.
- Die HCM ist häufig durch eine Mutation in kontraktilen Proteinen des Sarkomers bedingt. Die DCM ist ein gemeinsamer Phänotyp zahlreicher nichtfamiliärer und genetischer Erkrankungen, wobei Mutationen im Titin-Gen, einem Strukturprotein des Sarkomers, kürzlich als häufigste familiäre Ursache identifiziert wurden.
- Die spezifische Ätiologie der Kardiomyopathie lässt sich anhand des klinischen Kontexts (Anamnese, Stammbaum), gezielter Laboruntersuchungen und der kardialen Bildgebung (Echokardiographie, kardiale MRT) identifizieren.
- Spezifische Therapieansätze der HCM umfassen die Behandlung von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, LVOT-Obstruktion und Tachyarrhythmien inklusive Evaluation einer ICD-Therapie. Medikamente der Wahl sind Betablocker und Kalziumantagonisten, während Vasodilatoren bei relevanter LVOT-Obstruktion nicht eingesetzt werden sollen.
- Die Behandlung der DCM umfasst nebst der Elimination eines allfälligen auslösenden Faktors bzw. der Behandlung der Grundkrankheit immer eine optimale Therapie der Herzinsuffizienz.
- Genetische Abklärungen bei Kardiomyopathien sind hilfreich, wenn gezielt nach einer Mutation aufgrund einer klinischen Verdachtsdiagnose gesucht wird oder wenn sie zum Screening direkter Angehöriger von Patienten mit einer gesicherten pathogenen Mutation verwendet werden.

dass Variationen im Titin-Gen einen prädisponierenden Faktor bei Frauen mit Peripartum-Kardiomyopathie darstellen [36]. Analoges scheint auch bei Patienten mit HCM eine Rolle zu spielen: Spezifische genetische Mutationen können bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (z.B. arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom) zur phänotypischen Ausprägung der Myokardhypertrophie prädisponieren [48]. Möglicherweise sollte bei Patienten mit entsprechendem Genotyp primär der auslösende Faktor, beispielsweise im Sinne einer frühzeitigen, strikten Blutdruckeinstellung, behandelt werden. Ein zunehmend besseres Verständnis der genetischen Grundlagen wird künftig vielleicht auch die Entwicklung entsprechender genbasierter (z.B. «antisense oligonucleotides, gene editing») oder patientenspezifischer Therapien ermöglichen [49].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.