



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.



Pocket-Positionspapier

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

**Gendiagnostik bei
kardiovaskulären Erkrankungen**

Herausgegeben von



DGK.

Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen*

Positionspapier der
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der
Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)

Kurzfassung

bearbeitet von:

E. Schulze-Bahr¹, S. Klaassen², H. Abdul-Khaliq², H. Schunkert¹

¹ Für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

² Für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

Referenz

Das Pocket-Positionspapier ist eine Kurzversion der Publikation

**Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen –
Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen
Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)**

und ersetzt nicht die dort enthaltenen, umfangreichen Zusatzinformationen.

Eine pdf-Version findet sich auf der DGK-Webseite <http://leitlinien.dgk.org>; zusätzlich ist eine
englisch-sprachige Version in Bearbeitung.

*Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen – Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)
E. Schulze-Bahr, S. Klaassen, H. Abdul-Khaliq, H. Schunkert
Kardiologie 2015; 9:213–243

Vorwort

Eine Vielzahl meist seltener kardiovaskulärer Krankheiten hat eine genetische Ursache. Diese Erkrankungen finden sich in nahezu allen Teilbereichen der Kardiologie und Kinderkardiologie (z. B. spezifische Arrhythmie-Formen, Kardiomyopathien, Gefäßerkrankungen oder angeborene Herzfehler). Die genetisch determinierten Erkrankungen sind oft mit einer familiären Häufung assoziiert und erfordern daher eine über den Indexpatienten hinausgehende Betrachtung. Sie umfassen nahezu alle bekannten Erbgänge und haben variable, phänotypische Manifestationsformen.

Die hier vorgelegten Empfehlungen geben Hinweise für eine zielgerichtete genetische Diagnostik einer zunehmenden Anzahl von monogenen und syndromalen kardiovaskulären Erkrankungen. Nationale Rahmenbedingungen finden genauso Erwähnung wie Limitationen bei der Durchführung von DNA-Analysen.

Unter Berücksichtigung internationaler Leitlinien beruht die Stärke einer hier getroffenen Empfehlung auf dem derzeitigen Wissenstand. Insbesondere bei klarer diagnostischer, therapeutischer oder prognostischer Bedeutung der molekularen Kenntnis einer Erkrankung, und bei guter Sensitivität der Untersuchung (hohe Mutationsdetektionsrate), wird die Empfehlung zur DNA-Analyse als hoch/wichtig eingestuft.

Dort, wo Einzelfallentscheidungen zur Durchführung einer genetischen Diagnostik unter Berücksichtigung individueller Konstellationen (Patient, Patient-Familie, Arzt-Patient) erforderlich sind, wird dies entsprechend einer Klasse-IIb-Empfehlung gekennzeichnet.

Zusätzlich wird auf das spezielle, zum Teil interdisziplinäre Umfeld für eine umfassende Beratung, Diagnostik und Therapie bei den überwiegend seltenen Erkrankungen hingewiesen.

Die pharmakogenetische Diagnostik und Methoden der invasiven Pränataldiagnostik sind nicht Inhalt dieses Positionspapiers.

Struktur der Empfehlungen

Dieses Pocket-Positionspapier ist eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand zur Bedeutung der Gendiagnostik bei einer Reihe von kardiovaskulären Erkrankungen wiedergibt.

Die Veröffentlichung soll Ärzten die Entscheidungsfindung bei der Durchführung einer genetischen Diagnostik erleichtern. Die Empfehlungen ersetzen nicht die sorgfältige, ärztliche Evaluation eines Patienten und damit individuelle Entscheidungen und Abwägungen in Diagnostik, Prognoseeinschätzung und Therapie.

Die **Empfehlungen** im Positionspapier sind durch eine systematische Aufarbeitung, Zusammenstellung und Bewertung des verfügbaren Wissens unter Berücksichtigung publizierter Leitlinien zum Zeitpunkt der Einreichung des Manuskriptes gekennzeichnet. Die behandelten Krankheitsgruppen (Arrhythmien, Kardiomyopathien, Herz- und Gefäßfehler, Familiäre Hypercholesterinämie und Frühformen der KHK, Plötzliche, vorzeitige Herztodesfälle und Kindstod) sind überwiegend sog. **Seltene (Herz-) Erkrankungen** (Prävalenz < 1:2.000).

Die **Graduierung der Evidenzstufe** ist aufgrund der Seltenheit der meisten monogenen oder syndromalen Herzerkrankungen primär eine sog. Konsensus-Meinung von Experten auf der Basis von Studien und/oder klinischer Erfahrung (Evidenzstufe C).

Die Bewertung einer Maßnahme durch einen Empfehlungsgrad und eine Evidenzstufe erfolgt in Anlehnung an die internationale Klassifizierung der European Society of Cardiology (ESC) für die Erstellung von Leitlinien.

Empfehlungsgrade

I	Die Maßnahme wird empfohlen („recommended“) und solite durchgeführt werden.
IIa	Die Maßnahme ist sinnvoll bzw. nützlich („useful“) und kann durchgeführt werden.
IIb	Die Maßnahme kann im Einzelfall erwogen werden („considerable“).
III	Die Maßnahme ist nicht nützlich bzw. wird durch bestehende Evidenz nicht ausreichend unterstützt und wird nicht empfohlen („not recommended“).

In die Bewertung zur Festlegung der Empfehlungsgrade wurde nicht nur die **diagnostische, therapeutische und/oder prognostische Bedeutung** der molekularen Kenntnis einer kardiovaskulären Erkrankung einbezogen, sondern auch die **Mutationsdetektionsrate** für die jeweilige Erkrankung und/oder auch für die zugrunde liegenden Gene (Sensitivität der Untersuchung).

Bei Erkrankungen, die mit hoher Sensitivität aufgeklärt werden können (in >30 % findet sich eine Mutation in den bekannten Genen), bzw. bei Erkrankungsgenen, die eine Sensitivität > 10 % haben, wurde bei entsprechender klinischer Relevanz ein hoher Empfehlungsgrad ausgesprochen. Sind die genetischen Ursachen einer Erkrankung weitgehend unbekannt (< 10 %) bzw. hat ein Erkrankungsgen eine Sensitivität < 1 %, so wurde ein niedriger Empfehlungsgrad ausgesprochen (Einzelfallentscheidung).

Abkürzungen und Akronyme

bp = Basenpaare

BAV = Bikuspidale Aortenklappenstenose/Aortenklappenerkrankung

CGH = Vergleichende genomische Hybridisierung (comparative genomic hybridization)

CNV = copy number variations

DCM = Dilatative Kardiomyopathie

ERS = Frühes Repolarisationssyndrom/Repolarisationsstörung

FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie

HLHS = Hypoplastisches Linksherz-Syndrom

ISTA = Aortenisthmusstenose

LPA = Lipoprotein(a)

LQTS = Long-QT-Syndrom

MASS = Marfan-ähnlicher Phänotyp

MPGS = Multi-Gen-Panel-Sequenzierung

MVPS = Mitral valve prolaps-Syndrom

SNP = Single nucleotide polymorphism

SQTS = Short-QT-Syndrom

SUDS = Sudden unexpected death syndrome

TOF = Fallot-Tetralogie

WBS = Williams-Beuren-Syndrom

WPW = Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Inhalt

1. Allgemeine Aspekte	7
2. Empfehlungen	13
2.1 Untersuchung von Verwandten 1. Grades bei genetisch bedingter, kardiovaskulärer Erkrankung	13
2.2 Molekulare Diagnostik bei Arrhythmie-Formen	15
2.3 Molekulare Diagnostik bei Kardiomyopathie-Formen	16
2.4 Molekulare Diagnostik bei angeborenen Herz- und Gefäßfehlern ..	18
2.5 Postmortale, molekulare Diagnostik bei plötzlichem, ungeklärtem Herztod im Kindes- und Erwachsenenalter	21
2.6 Molekulare Diagnostik bei Familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder bei Frühmanifestation einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) ..	22
Tabelle 1: Genetisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen: Relative Mutationshäufigkeit (Sensitivität) und wichtige Krankheitsgene	24
Anhang: Weitere Links	32

1. Allgemeine Aspekte

Prävalenz genetisch bedingter, kardiovaskulärer Erkrankungen

Die *Prävalenz monogener kardiovaskulärer Erkrankungen* ist meist gering (Prävalenz $< 1:2.000$) oder sehr gering ($< 1:10.000-100.000$). Die häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen mit genetischer Ursache sind die Familiäre Hypercholesterinämie (1:500), die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM; 1:500-1.000), die Trisomie 21 (M. Down; 1:600) und das lange QT-Syndrom (1:2.000-3.000).

Die *Prävalenz von angeborenen Herzfehlern (AHF)* beträgt bei Lebendgeborenen in Deutschland ca. 1 % für alle Entitäten, wobei in $> 50\%$ der Fälle ein Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt vorliegt.

Genetische Heterogenität der Erkrankungen

Für die meisten genetisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen besteht eine ausgesprochene **Heterogenität**, d. h. es können 10 oder 20 Gene kausal für den Phänotyp verantwortlich sein (sog. *Locusheterogenität*). Da für jede betroffene Familie eine spezifische Genmutation („private mutation“) in einem der infrage kommenden Gene vorliegen kann und zudem sog. „Hot spots“ genetischer Veränderungen untypisch sind, liegt neben der Locus- eine weitere, sog. *allelische Heterogenität* vor.

Eine ausgesprochene Locus- bzw. allelische Heterogenität liegt bei den Kardiomyopathien (DCM und HCM: > 25 Gene) vor. Neben exogen bedingten Erkrankungen (alkoholtoxisch, viral) oder sporadischen Formen sind familiäre Häufungen auf dem Boden einer Vielzahl von Mutationen bekannt. Die genetische Diagnostik ist hier aufwändig und wird meist als Stufendiagnostik durchgeführt (Gen1, $>Gen2$, $>Gen3$, ... nach Sensitivität). Hinzu kommen, teilweise auch durch Phänokopien anderer systemischer Erkrankungen bedingte Formen (z. B. neuromuskuläre Erkrankungen mit begleitender Kardiomyopathie). Kom-

pliziert wird das Bild weiterhin dadurch, dass krankheitsspezifische Mutationen auch bei Gesunden gefunden werden, also eine inkomplette Penetranz bestehen kann.

Umgekehrt gibt es eine Reihe von syndromalen und nicht-syndromalen kardiovaskulären Erkrankungen, für die eine Heterogenität bislang nicht gezeigt wurde (z. B. Holt-Oram-Syndrom, *TBX5*-Gen; oder Timothy-Syndrom (LQT8), *CACNA1C*-Gen) und eine genetische (Stufen-) Diagnostik rasch zielführend sein kann.

Gendiagnostik-Gesetz (GenDG)

Am 1. Februar 2010 ist in Deutschland das Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (kurz: Gendiagnostik-Gesetz – GenDG; <http://www.gesetze-im-internet.de/genDG/index.html>) in Kraft getreten. Es gilt für genetische Untersuchungen und Analysen zu medizinischen Zwecken, zur Klärung der Abstammung, im Versicherungsbereich und im Arbeitsleben zur Gewährung einer guten genetischen Untersuchungspraxis (z. B. die Durchführung genetischer Untersuchungen von der Aufklärung über die Einwilligung bis zur Mitteilung der Ergebnisse, den Umgang mit Untersuchungsmaterialien und den genetischen Daten).

Zu den Grundprinzipien des Gesetzes zählt das Recht des Einzelnen auf informationelle Selbstbestimmung. Dazu gehören sowohl das Recht, die eigenen genetischen Befunde zu kennen (Recht auf Wissen) als auch das Recht, diese nicht zu kennen (Recht auf Nichtwissen). Genetische Analysen und Untersuchungen dürfen nur mit schriftlicher Einwilligung durchgeführt werden, die jederzeit schriftlich oder mündlich widerrufen werden kann.

Vor Einholung der Einwilligung muss ausreichend über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufgeklärt werden und dieses schriftlich dokumentiert sein.

Anforderungen an den initiierenden Arzt einer genetischen Untersuchung (GenDG)

Eine genetische Untersuchung zum Zwecke der Diagnosestellung kann bei einem entsprechenden Verdachtsfall oder Verwandten 1. Grades durch jeden Arzt indiziert und initiiert werden (§3 GenDG).

Bei der Initiierung der genetischen Untersuchung hat der Arzt, der im GenDG auch als **„Verantwortliche ärztliche Person“** (§9 GenDG) bezeichnet wird, die zu untersuchende Person u. a. *umfassend* über

- › Methodik und Aussagekraft der genetischen Untersuchung,
- › Probenverwendung und Aufbewahrung,
- › mögliche Bedeutung und Limitation des zu erwartenden Untersuchungsergebnisses,
- › die Möglichkeit der betroffenen Person auf Nichtwissen des Untersuchungsergebnisses,
- › die Möglichkeit auf jederzeitigen Widerruf der Einwilligung

aufzuklären. Dies setzt sowohl ausreichende Kenntnisse der allgemeinen spezifischen, kardiovaskulären Genetik, als auch spezifisches morphologisches und klinisches Wissen zu den einzelnen Erkrankungen voraus.

Von der Aufklärung für eine genetische Untersuchung ist die fachübergreifende oder fachgebundene spezifische, **humangenetische Beratung** abzugrenzen (§10 GenDG), die entsprechend qualifizierten Ärzten vorbehalten ist (siehe 2.4).

Handelt es sich um eine prädiktive genetische Untersuchung, so kann diese nur von Fachärzten für Humangenetik oder Ärzten, die sich nach Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen besonders qualifiziert haben, vorgenommen werden (§7 (1) GenDG).

Humangenetische Beratung (§10 GenDG)

Es wird verwiesen auf die

(1) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO, 2011) über die Anforderungen an die Qualifikation und Inhalte der genetischen Beratung (gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG), wo erstmals der Begriff der „**fachgebundenen genetischen Beratung**“ definiert wird, sowie

(2) S2k-Leitlinie: Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung (federführend: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) und Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH)).

Die Inhalte der Beratung im Rahmen von diagnostisch- oder prädiktiv genetischen Untersuchungen sind gesetzlich geregelt (§10 GenDG).

Beratungen sind vorgeschrieben:

- › **vor und nach** einer Analyse bei
 - › prädiktiv-genetischen Untersuchungen,
 - › nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft nicht behandelbaren Erkrankungen oder gesundheitlichen Störungen,

Beratungen sollen erfolgen:

- › **nach** einer Analyse bei
 - › diagnostisch-genetischen Untersuchungen.

Die **genetische Beratung** kann durch die verantwortliche ärztliche Person durchgeführt werden, für die prädiktiv-genetische Diagnostik jedoch nur falls diese die entsprechenden Voraussetzungen (nach §7 Abs. 1 und 3 GenDG) erfüllt. Dies ist jedoch nicht zwingend und unabhängig von der umfassenden **Aufklärung** im Vorfeld der molekulargenetischen Untersuchung zu sehen.

Unabhängig von der Indikation einer genetischen Untersuchung (diagnostisch/prädiktiv) wird nahegelegt, vor und nach der Testung der betroffenen Person eine genetische Beratung anzubieten und zudem eine angemessene Bedenkzeit bis zur Durchführung einer DNA-Untersuchung einzuräumen.

Spezifische Anforderungen an Kardiologen und Kinderkardiologen

Die umfassende Betreuung von Patienten mit genetisch bedingten, kardiovaskulären Erkrankungen setzt zunehmend spezifische Kenntnisse und/oder interdisziplinäre Ansätze voraus (z. B. Kardiologen, Kinderkardiologen, Humangenetiker und andere Spezialisten). Mittlerweile existieren Spezialzentren auch für diese Seltenen Erkrankungen.

Formal können Kardiologen bzw. Kinderkardiologen fachspezifische Kenntnisse erwerben und eine fachgebundene Zusatzqualifikation für die humangenetische Beratung ausweisen. Dieser Schritt erscheint auch sinnvoll, da die allgemeine Fachausbildung meist nur begrenzte Kenntnisse der genetischen Grundlagen von Erkrankungen vermittelt, was zu einer unkritischen Anwendung und Beurteilung genetischer Diagnostik führen kann.

Eine Qualifikation zur fachgebundenen, humangenetischen Beratung sollte idealerweise spezifisches Wissen zu den einzelnen, kardiogenetischen Erkrankungen und Standards der Humangenetik vermitteln, z. B.

- Kompetenz zur Veranlassung einer humangenetischen Untersuchung einschließlich Beratung,
- sachrichtige Aufklärung und Probenhandhabung,
- Sicherheit in der Beurteilung mitgeteilter Befunde,
- gerichtete Familienuntersuchungen und Stammbaumaufzeichnungen,
- zielorientierte und rationale DNA-Diagnostik, methodisches Wissen,
- Kenntnis über spezielle Vererbungsmodi und Krankheitsmechanismen,
- Vermittlung Patienten-naher Informationen, ggf. Selbsthilfeorganisationen.

Innovative Technologien zur molekulargenetischen Diagnostik (sog. „Next-generation sequencing“, NGS) von kardiovaskulären Erkrankungen

Für die meisten erblichen, kardiovaskulären Erkrankungen besteht eine ausgesprochene genetische Heterogenität. Unter Verwendung der Goldstandard-Technologie (sog. Sanger-Sequenzierung) ist eine umfassende, genetische Stufendiagnostik mitunter zeit- und kostenintensiv, da nur eine begrenzte Region analysiert werden kann. Zusätzlich verbleibt ein signifikanter Teil von Patienten ohne Befund, weil seltene Erkrankungsgene (Sensitivität < 1 %) nicht mituntersucht wurden oder gar unbekannt sind.

Durch die methodisch-apparative Weiterentwicklungen wird die molekulare Diagnostik zukünftig erheblich effizienter durchgeführt werden können. Diese Technologie wird als sog. „Next-generation sequencing“ (NGS) bezeichnet. Im Unterschied zur herkömmlichen Analysemethode findet beim NGS eine *Parallelanalyse* von vielen (z. B. 10-200) Krankheitsgenen (sog. Multi-Gen-Panel-Sequenzierung, MGPS) in einem einzigen Ansatz statt, wodurch der zeitliche und personelle Aufwand geringer ist.

Andererseits sind eine ganze Reihe anderer Aspekte und Sekundäreffekte zu berücksichtigen, wie z. B. der bioinformatische oder ethische Umgang und die Interpretation von individuellen, umfassenden Genomdaten, die über den klinischen Kontext der Anforderung hinausgehen. Auch sind „genetische Zufallsbefunde“ (oder falsch positive Befunde) zu erwarten, die ätiologisch zugeordnet und bewertet werden müssen und eine phänotypische Re-Evaluation bedingen können.

Für eine ganze Reihe von kardiovaskulären Erkrankungen wurde zwischenzeitlich gezeigt, dass NGS (z. B. als MPGS oder Exom-Sequenzierung) sehr effektiv eingesetzt werden kann, um kausale Mutationen bei einzelnen Patienten oder Familien mit genetisch heterogenen kardiovaskulären Erkrankungen in bekannten oder neuen Genen zu identifizieren. Beispiele hierfür sind DCM, HCM, LQTS, SUDS, KHK oder medikamenten-induziertes LQTS. Einige Kostenträger im Versicherungswesen haben daher bereits Multi-Gen-Panel-Sequenzierung in den Leistungskatalog aufgenommen.

2. Empfehlungen

2.1 Untersuchung von Verwandten 1. Grades bei genetisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankung

Der Familienanamnese kommt neben der molekularen Diagnostik auch bei der Früherkennung weiterer Betroffener eine wichtige Rolle zu. So kann bei Vorliegen oder Verdacht auf eine genetisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankung im Indexfall (Propositus), die gezielte, kardiologische und ggf. genetische Untersuchung von Verwandten 1. Grades bedeutsam sein.

Bei der sog. Kaskadenuntersuchung („cascade screening“) werden dabei zunächst die unmittelbaren Verwandten (1. Grades) untersucht und im zweiten Schritt *entsprechend der Vererbungslinie* entferntere Verwandte. Untersuchungen von Verwandten höheren Grades sollten erst nach Klärung des Krankheits- und/oder Merkmalsträgerstatus eines unmittelbar Verwandten erfolgen. Die Kaskadenuntersuchung wird häufig durch das Vorliegen eines genetischen Befundes beim Indexpatienten (Propositus) und (im Verlauf) bei weiteren Familienmitgliedern gesteuert.

Ist die genetische Ursache einer Erkrankung im Indexfall (Propositus) identifiziert, ist eine Heterozygotendiagnostik (Genotypisierung) zur Frage der Anlageträgerschaft bei Verwandten 1. Grades empfohlen. Neben der Früherkennung und/oder Bestätigung einer Mutation kann bei manchen Erkrankungen auch eine Ausschlussdiagnostik für weitere Mitglieder der Familie (und deren Nachkommen) mit hoher Sensitivität und Spezifität erfolgen. Die genetischen Untersuchungen bei Familienangehörigen sollten grundsätzlich auch bei asymptomatischen Personen von einer klinisch-kardiologischen Untersuchung begleitet werden.

Untersuchung von Verwandten 1. Grades bei genetisch bedingter, kardiovaskulärer Erkrankung	Empf.-grad	Evidenz-grad
Klinisch-kardiologische/Kinderkardiologische Untersuchung und Beratung von Verwandten 1. Grades, wenn ein Indexpatient (Propositus) <ul style="list-style-type: none"> ➤ an einer erblichen, kardiovaskulären Erkrankung (isoliert oder syndromal) erkrankt ist, ➤ am plötzlichen, ungeklärten Herztod im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter (SIDS oder SUDS) verstorben ist, ➤ von einer Familiären Hypercholesterinämie betroffen ist. 	I	C
Genetische Untersuchung von Verwandten 1. Grades (Heterozygotentestung), wenn durch Kenntnis der Mutation eine unmittelbare klinische Konsequenz besteht	I	C
Untersuchung von Verwandten 1. Grades auf Gefäßrisikofaktoren bei Frühmanifestation der KHK beim Indexpatienten	IIa	C
Genetische Untersuchung von Verwandten 1. Grades (Heterozygotentestung), wenn eine prädiktive Zielrichtung besteht	IIa	C
Genetische Untersuchung von Verwandten 1. Grades (Heterozygotentestung) zum Nachweis oder Ausschluss einer möglichen Überträgerschaft (z. B. bei X-chromosomalen Erkrankungen)	IIa	C
Heterozygotendiagnostik bei minderjährigen, nicht-einwilligungsfähigen Verwandten 1. Grades ohne Krankheitszeichen ausschließlich zum Zwecke einer späteren Familienplanung	III	C

2.2 Molekulare Diagnostik bei Arrhythmie-Formen

Monogen bedingte Arrhythmie-Formen sind zumeist auf Mutationen von kardialen Ionenkanalgenen oder assoziierten Proteinen zurückzuführen. Da das Herz meistens strukturell (bzw. ultrastrukturell) unauffällig ist, wird auch von sog. Ionenkanalerkrankungen bzw. ‚Primär elektrischen Erkrankungen‘ gesprochen. Typisch ist neben der familiären Häufung das episodische, durch spezifische Trigger auslösbare Auftreten von klinischen Ereignissen, meist Tachyarrhythmien.

Die Arrhythmie-Formen, aber u.U. auch einzelne genetische Unterformen, bringen für die Beratung und Vermeidung von episodischen Arrhythmien spezifische Ratschläge für den Alltag (Lebensstil-Modifikation) mit sich, weshalb eine molekulare Klassifizierung sinnvoll sein kann.

Gendiagnostik bei Arrhythmien	Empf.-grad	Evidenz-grad
Langes QT-Syndrom (LQTS)	I	C
Katecholaminerge, polymorphe Kammertachykardien (CPVT)	I	C
<u>Syndromale Arrhythmie-Formen:</u> Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom (JLNS), Andersen-Tawil-Syndrom (ATS/LQT7), Timothy-Syndrom (TS/LQT8) etc.	I	C
Brugada-Syndrom (BRGDA)	IIa	C
<u>Andere Arrhythmien:</u> Erworbenes/Medikamenten-induziertes QT-Syndrom Idiopathisches Kammerflimmern (IVF) Idiopathisches Vorhofflimmern (AFIB) Idiopathische Sinusknotenerkrankung Frühes Repolarisationssyndrom (ERS) Kurzes QT-Syndrom (SQTS) etc.	IIb	C
Genpolymorphismen (z. B. Ionenkanäle)	III	C
<u>Familienangehörige:</u> Genetische Untersuchung von Verwandten 1. Grades (Heterozygotentestung), wenn Mutation beim Indexpatienten (Propositus) nachgewiesen	I	C

2.3 Molekulare Diagnostik bei Kardiomyopathie-Formen

Monogen bedingte Kardiomyopathien sind ätiologisch sehr heterogen und haben zudem eine Reihe von nicht-genetischen Ursachen, die zu einem ähnlichen Phänotyp (sog. Phänokopie) führen können. Bei den genetisch bedingten Kardiomyopathie-Formen sind zudem syndromale Formen (insbesondere bei Hypertropher Kardiomyopathie (HCM) oder Linksventrikulärer Non-compaction-Kardiomyopathie (LVNC)) von den isoliert vorkommenden Kardiomyopathien zu unterscheiden. Jüngste amerikanische Leitlinien empfehlen, bei diesen Patienten den Ausdruck ‚HCM‘ zu vermeiden und stattdessen von ‚Linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) im Zusammenhang mit einer Multisystem-Erkrankung im Sinne einer Phänokopie‘ zu sprechen und den Ausdruck ‚HCM‘ primär auf genetische Erkrankungen durch Sarkomer-Genmutationen zu beziehen. In europäischen und anderen, nationalen Positionspapieren hat sich diese Klassifikation noch nicht durchgesetzt.

In der Einteilung der ESC von Kardiomyopathien werden morphologische Kriterien zugrunde gelegt und zwischen ‚*familial*‘ (=genetisch bedingt) und ‚*non-familial*‘ (=exogen/polygen) unterschieden. Ungeachtet dessen können auch sporadische Fälle genetischer Natur sein (z. B. durch Neumutationen, X-chromosomal, rezessiv).

Gendiagnostik bei Kardiomyopathien	Empf.-grad	Evidenz-grad
Hypertrophe Kardiomyopathie (H(O)CM)	I	C
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC/D)	I	C
<u>Syndromale Kardiomyopathie-Formen:</u> HCM mit WPW HCM oder DCM bei <ul style="list-style-type: none"> ➤ Speicherkrankheiten (M. Fabry, M. Gaucher) ➤ Mitochondriopathien (z. B. MELAS-Syndrom) ➤ Neuromuskulären Erkrankungen (z. B. Friedreich-Ataxie, Duchenne'sche Muskeldystrophie, Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie, Myotone Dystrophie etc.) ➤ Infiltrativen Erkrankungen (z. B. Amyloidose, M. Gaucher etc.) 	I	C
Linksventrikuläre Non-compaction-Kardiomyopathie (LVNC)	IIa	C
Dilatative Kardiomyopathie (DCM) mit Erregungsleitungsstörung	IIa	
DCM, familiär	IIa	
<u>Andere Kardiomyopathien:</u> DCM, sporadisch Restriktive Kardiomyopathie (RCM) Peripartum Kardiomyopathie (PPCM) etc.	IIb	C
Genpolymorphismen (z. B. in Kardiomyopathie-Genen)	III	C
<u>Familienangehörige:</u> Genetische Untersuchung von Verwandten 1. Grades (Heterozygotentestung), wenn Mutation beim Indexpatienten (Propositus) nachgewiesen	I	C

2.4 Molekulare Diagnostik bei angeborenen Herz- und Gefäßfehlern

In jüngster Zeit wird zunehmend eine genetische Basis für eine Vielzahl von isolierten (nicht-syndromalen) angeborenen Herzfehlern (AHF) definiert, die zum Teil eine familiäre Häufung aufweisen (z. B. das isolierte (nicht-syndromale) thorakale Aortenaneurysma und -dissektion (**TAAD**)). Die klinische Untersuchung von Verwandten ersten Grades auf das Vorliegen eines – isolierten oder syndromalen – AHF ist daher wichtig. Insbesondere bei Fällen mit familiärer Häufung eines AHF kann im Einzelfall erwogen werden, eine genetische Ursache aufzuklären.

Mitunter kommen bei isolierten (nicht-syndromalen) AHF **segmentale Aneuploidien** ursächlich in Betracht, d. h. Deletionen oder Duplikationen von chromosomalen Regionen (sog. „copy number variations“, CNVs). Derzeit wird angenommen, dass 5–10 % der sporadischen, nicht-syndromalen AHF durch seltene CNVs verursacht werden. Karyotyp bzw. FISH-Untersuchungen sind hierbei in aller Regel normal. Die beschriebenen Größen der chromosomalen CNV-Regionen liegen bei 50–32.000 bp und beinhalten (je nach Region) 1–300 Gene/Region – häufig unter Einbeziehung von Genen, die in der kardialen Morphogenese eine Rolle spielen. Auch für den Mitralklappenprolaps (MVP)

und die Bikuspidale Aortenklappenstenose (BAV) sind segmentale Aneuploidien als genetische Ursache bekannt.

Bei den genetischen Ursachen von syndromalen AHF und syndromalen Gefäßfehlern werden **chromosomale (numerische) und segmentale Aneuploidien sowie monogene Ursachen** unterschieden. Letztere umfassen insbesondere systemische Bindegewebserkrankungen mit Aortenaneurysmata (Marfan-Syndrom etc.), RASopathien (Noonan-Syndrom etc.) und andere Erkrankungen (z. B. Holt-Oram-Syndrom und Heterotaxien, s. u.). Genetisch kommen Erkrankungen mit chromosomaler (numerischer) Aneuploidie (Monosomie (*XO*, *Turner-Syndrom*) oder Trisomie infrage (*Chr. 21/Down-Syndrom*; *Chr. 13/Patau-Syndrom*, *Chr. 18/Edwards-Syndrom*). Eine genetische Diagnostik erfolgt mittels Chromosomenbänderung, molekularer Zytogenetik (meist FISH) und ggf. auch molekularer Karyotypisierung (Array-Analyse: CGH, SNP).

Zusätzlich gibt es syndromale Erkrankungen mit segmentaler Aneuploidie (sog. **Mikrodeletions-Syndrome**) mit Verlust eines submikroskopischen chromosomalen Fragments. Der Nachweis erfolgt mittels spezifischer FISH-Analyse/Molekularer Zytogenetik oder Molekularer Karyotypisierung (Array-CGH, SNP- oder Mikrosatelliten-Analyse, neuerdings mittels NGS-Techniken). Beispiele sind die chromosomale Deletion 22q11.2 (*del22q11.2*; auch: partielle Monosomie 22q11), die verschiedene, zum Teil überlappende Phänotypen einschließt (u. a. Velo-kardio-faziales-Syndrom/VCFs, DiGeorge-Syndrom, konotrunkale Fehlbildungen) oder das Williams-Beuren-Syndrom (WBS).

Gendiagnostik bei angeborenen Herz- und Gefäßfehlern	Empf.-grad	Evidenzgrad
<u>Syndromale Herz- und Gefäßfehler:</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Entwicklungs- und Fehlbildungssyndrome durch chromosomale (numerische) Aneuploidie und mit kardialer Beteiligung, z. B. bei Trisomien 21, 13 und 18 sowie Turner-Syndrom (XO) ➤ 22q11.2 Deletions-Syndrome (DiGeorge-Syndrom, Velo-kardio-faziales-Syndrom, assoziiert mit konotrunkalen Defekten einschl. TOF) ➤ Williams-Beuren-Syndrom (WBS) ➤ Marfan-Syndrom (MFS) und Varianten (MASS, MVPS) ➤ Loeys-Dietz-Syndrom (LDS) ➤ Arterial-Tortuosity-Syndrom (ATS) ➤ Costello-Syndrom ➤ Noonan-Syndrom (NS) ➤ Kardio-fazio-kutanes Syndrom (CFC) ➤ LEOPARD-Syndrom ➤ Holt-Oram-Syndrom (HOS) ➤ Heterotaxie-Syndrome (HTXS) ➤ CHARGE-Syndrome etc. 	I	C
Thorakales Aortenaneurysma und-dissektion (TAAD, AAT)	IIa	C
<u>Andere, isolierte Herz- und Gefäßfehler:</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Vorhofseptumdefekt (ASD) (Secundum-Typ) ➤ V.a. segmentale Aneuploidie (CNV) ➤ Linksventrikuläre Ausflusstrakt-Erkrankungen (LVOTO), z. B. HLHS, ISTA, BAV, unterbrochener Aortenbogen (IAA), Mid-Aortic-Syndrom ➤ Supravalvuläre Aortenstenose (SVAS) 	IIb	C
<u>Weitere Herz- und Gefäßfehler:</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mitralklappenprolaps (MVPS/myxomatöses MVPS) ➤ Bikuspidale Aortenklappenerkrankung (BAV) 	IIb	C
<u>Familienangehörige:</u> Genetische Untersuchung von Verwandten 1. Grades, wenn genetische Ursache beim Indexpatienten (Propositus) nachgewiesen	I	C

2.5 Postmortale, molekulare Diagnostik bei plötzlichem, ungeklärtem Herztod im Kindes- und Erwachsenenalter

Der plötzliche Herztod („Sudden cardiac death“; SCD) bei Personen im Kindes- und jungen Erwachsenenalter ist anhand verschiedener Autopsie-Serien zu 10-30 % ohne erkennbare Ursache („Sudden unexpected death syndrome“; SUDS). Im ersten Lebensjahr wird dieses auch als plötzlicher Kindstod („sudden infant death syndrome“; SIDS) bezeichnet.

Die zugrundeliegenden Ursachen und Pathophysiologie von SUDS/SIDS sind sehr heterogen und umfassen insbesondere auch erbliche Herzkrankungen (Kardiomyopathien und primär elektrische Erkrankungen/Arrhythmien), die nach autopsischer Aufarbeitung (inklusive Toxikologie und ohne Kardiopathologie) nicht erkannt wurden. Kürzlich konnten auch Ionenkanal-Genmutationen bei intrauterinem Tod identifiziert werden.

Unter **Molekularer Autopsie** wird eine *postmortale* DNA-Diagnostik verstanden, um eine kausale Genmutation im SUDS/SIDS-Fall zu identifizieren. Diese diagnostische Information soll bei Bedarf Verwandten 1. Grades verfügbar gemacht werden, um sowohl weitere, potenziell gefährdete Merkmalsträger zu identifizieren, als auch eine Erklärung für einen schicksalhaften Krankheitsverlauf zu geben.

Diagnostik bei plötzlichem, ungeklärtem Herztod im Kindes- und Erwachsenenalter (SUDS / SIDS)	Empf.-grad	Evidenz-grad
<u>Retrospektive Evaluation</u> aller verfügbaren anamnestischen Daten und Befunde aus kardiovaskulären, (kardio-) pathologischen und anderen Untersuchungen und der spezifischen Begleitumstände zum Todeszeitpunkt	I	C
Asservierung von DNA und/oder einer tiefgefrorenen Gewebeprobe (z. B. Blut, Leber, Milz, Haut, Herz)	I	C
<u>Molekulare Autopsie</u> (Gendiagnostik)	IIb	C
Genpolymorphismen	III	C
<u>Familienangehörige:</u> Klinische Untersuchung von Verwandten 1. Grades und ggf. genetische Untersuchung (Heterozygotentestung), wenn genetische Ursache im Rahmen der Molekularen Autopsie nachgewiesen	I	C

2.6 Molekulare Diagnostik bei Familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder bei Frühmanifestation einer Koronaren Herzkrankheit (KHK)

Bei der Familiären Hypercholesterinämie (FH; ca. 1:500) findet sich im heterozygoten Fall meist ein Nüchterncholesterin-Serumwert von 290 bis 550 mg/dl. Im unbehandelten Fall der Erkrankung ist die Rate an vorzeitiger KHK um 10- bis 20-fach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht.

Ein universelles Screening bei Verwandten 1. Grades auf erhöhte Cholesterin-Werte und die Erhebung einer gezielten Familienanamnese wurden empfohlen, wenn ein Familienmitglied erhöhte Werte (Nüchtern-LDL-Cholesterin: > 190 mg/dl bei Erwachsenen; > 155 mg/dl bei Kindern) aufweist.

Eine Genotypisierung der Gene für eine Familiäre Hypercholesterinämie wird in einer aktuellen Empfehlung als „nützlich“ ('can be useful') eingestuft und sollte insbesondere bei Erwachsenen erwogen werden, die die sog. Simon Broome-Kriterien (positive Familienanamnese, Haut-Xanthome, etc.; zwei Nüchtern-Blutentnahmen mit Serum-Gesamtcholesterin > 7,5 mmol/l oder 290 mg/dl bzw. LDL-Cholesterin > 4,9 mmol/l oder 189 mg/dl) erfüllen. Die Sensitivität einer Genotypisierung beträgt 50-60 %.

Diagnostik bei Familiärer Hypercholesterinämie und Frühmanifestation einer KHK	Empf.-grad	Evidenzgrad
Familiäre Hypercholesterinämie, genetische Diagnostik zur weiteren Krankheits- (Früh-)erkennung in der Familie	I	C
Kaskadenuntersuchung bei Frühmanifestationen der KHK (<55. LJ. bei Männern bzw. <65. LJ bei Frauen) zur Frühdetektion von Arteriosklerose und Erhebung des individuellen Risikoprofils (einschl. LP(a))	IIa	C
<u>Genpolymorphismen</u> Abschätzung des Risikos von ätiologisch komplexen kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Koronare Herzkrankheit, etc.) und von Gefäßrisikofaktoren	III	C
Gendiagnostik im LPA-Gen (anstelle einer Serumwert-Bestimmung)	III	C
<u>Familienangehörige bei FH:</u> Genetische Untersuchung von Verwandten 1. Grades (Heterozygotentestung), wenn Mutation beim Indexpatienten (Propositus) nachgewiesen	I	C

Tabelle 1: Genetisch bedingte, kardiovaskuläre Erkrankungen:Relative Mutationshäufigkeit (Sensitivität) und wichtige Krankheitsgene
(Stand: Januar 2015)

	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) > 10 %	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) < 10 %
Arrhythmien		
Langes QT-Syndrom (LQTS)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Sensitivität/ Aufklärung: 70-80 % 13 Gene	KCNQ1, KCNH2	SCN5A
Katecholaminerge, polymorphe Kammertachykardien (CPVT)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: 50-60 % 3 Gene	RYR2	TRDN [#] , CASQ2 [#] , CALM1 [#]
Brugada-Syndrom (BrS, BRGDA)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIa		
Aufklärung: 25-30 % >8 Gene	SCN5A	CACNA1C, CACNB2, CACNA2D1
Erregungsleitungsstörung, atrial/ventrikulär (PFHB)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: 25-30 % >3 Gene	TRPM4, SCN5A	LMNA
Vorhofflimmern, idiopathisch (AFIB)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: > 10 % >5 Gene	SCN5A	GJA5, KCNA5, NPPA, GATA6
Medikamenten-induziertes LQTS (diLQTS)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: > 10-15 % >5 Gene		Verschiedene Ionenkanalgene
Frühe (pathologische) Repolarisationsstörung (ERS)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: > 10 % 4 Gene		KCNJ8, CACNA1C, CACNB2, CACNA2D1

Tabelle 1: Genetisch bedingte, kardiovaskuläre Erkrankungen:

Relative Mutationshäufigkeit (Sensitivität) und wichtige Krankheitsgene

(Stand: Januar 2015) (Forts.)

	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) > 10 %	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) < 10 %
Arrhythmien (Forts.)		
Kammerflimmern, idiopathisch (IVF)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: Unbekannt > 8 Gene		TNNT2, CACNA1c, CACNB2, CACNA2D1; <u>Ferner:</u> Autosomal dominant auf Chr. 7q36 (DPP6 Locus)
Kurzes QT-Syndrom (SQTS)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: Unbekannt > 6 Gene		KCNQ2, KCNH2, KCNJ2
Sinusknotenerkrankung (SSS)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: Unbekannt > 2 Gene		SCN5A, HCN4, RYR2, ANKB
Arrhythmie-Formen, syndromal		
Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom (JLNS)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: > 80 % 2 Gene	KCNQ1 [#] , KCNE1 [#]	
Timothy-Syndrom (TS/LQT8)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: Unbekannt 1 Gen	CACNA1c	
Andersen-Tawil-Syndrom (ATS/LQT7)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: > 60 % 2 Gene	KCNJ2	KCNJ5
Kardiomyopathien		
Hypertrophe Kardiomyopathie (CMH / HCM)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: 50-60 % > 25 Gene	MYPBC3, MYH7	TNNT2, TNNI3, TPM1

Tabelle 1: Genetisch bedingte, kardiovaskuläre Erkrankungen:

Relative Mutationshäufigkeit (Sensitivität) und wichtige Krankheitsgene

(Stand: Januar 2015) (Forts.)

	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) > 10 %	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) < 10 %
Kardiomyopathien (Forts.)		
Arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVD / ARVC)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: 30-40 % > 10 Gene	PKP2	DSC2, DSG2, TTN, DSP, JUP [#]
Linksventrikuläre Non-compaction-Kardiomyopathie (LVNC)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIa		
Aufklärung: 20-30 % > 10 Gene	MYH7, MYBPC3	TPM1, TNNT2; <u>Ferner:</u> TAZ ^x , LBD3, LMNA, ACTC1, DTNA, PRDM16 (auch: Chr. 1p36 del)
Dilatative Kardiomyopathie (CMD / DCM), mit Erregungsleitungsstörung und/oder familiär		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIa		
Aufklärung: Unbekannt > 2 Gene		LMNA, SCN5A
Dilatative Kardiomyopathie (CMD / DCM), sporadisch		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: 15-30 % > 25 Gene	TTN	MYH7, TNNT2, MYH6, MYPN, TPM1, DES, BAG3, RBM20, LDB3, PRDM16 (auch: Chr. 1p36 del)
Peripartum-Kardiomyopathie (PPCM)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: > 10 % Unbekannt		Verschiedene Kardiomyopathie-/DCM-Gene
Restriktive Kardiomyopathie (RCM)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: Unbekannt > 2 Gene		MYH7, TNNI3, MYPN

Tabelle 1: Genetisch bedingte, kardiovaskuläre Erkrankungen:Relative Mutationshäufigkeit (Sensitivität) und wichtige Krankheitsgene
(Stand: Januar 2015) (Forts.)

	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) > 10 %	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) < 10 %
Kardiomyopathie-Formen, syndromal		
HCM mit WPW		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: Unbekannt 2 Gene	PRKAG2, LAMP2 ^x	
HCM / DCM bei anderen Erkrankungen		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Speicherkrankheiten (z. B. M. Fabry, M. Gaucher), ➤ Mitochondriopathien (z. B. MELAS-Syndrom), ➤ Neuromuskuläre Erkrankungen (z. B. Friedreich-Ataxie, Duchenne'sche Muskeldystrophie, Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie, Myotone Dystrophie, etc.), ➤ Infiltrative Erkrankungen (z. B. Amyloidose, M. Gaucher, etc.) 		
Verschiedene Gene, je nach primärer Erkrankung		
Herz- und Gefäßfehler		
Thorakales Aortenaneurysma (TAAD, AAT)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIa		
Aufklärung: 10-20 % > 5 Gene	ACTA2	TGFBR2, TGFBR1, MYH11, MYLK, ?FBN1
Vorhofseptumdefekt (ASD) (Secundum-Typ)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: Unbekannt > 10 Gene		NKX2.5, ACTC1, GATA4, MYH6, TBX20, TLL1
Nicht-syndromale Herzfehler (insbesondere TOF) durch „Copy number variation“ (CNV; segmentale Aneuploidie durch Mikrodeletionen oder Duplikationen)(Normaler Karyotyp und FISH)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: 5-10 % 16 chromosomale Loci	Zytogenetik: Molekulare Karyotypisierung; derzeit sind 16 CNV-Regionen mit isolierten Herzfehlern assoziiert; Größe der chromosomalen CNV-Regionen: 50–32.000 bp (1–300 involvierte Gene/Region; Patientenanzahl: 2–20/Region). In > 50 % der CNV-Loci isolierte TOF als Phänotyp; Chr. 22q11-Mikrodeletionen in 15 % der isolierten TOFs.	

Tabelle 1: Genetisch bedingte, kardiovaskuläre Erkrankungen:Relative Mutationshäufigkeit (Sensitivität) und wichtige Krankheitsgene
(Stand: Januar 2015) (Forts.)

	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) > 10 %	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) < 10 %
Herz- und Gefäßfehler (Forts.)		
Linksventrikuläre Ausflusstrakt-Erkrankungen (LVOTO, z. B. HLHS, ISTA, BAV, unterbrochener Aortenbogen (IAA), Mid-Aortic-Syndrom) Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: Unbekannt > 5 Gene		NOTCH1
Supravalvuläre Aortenstenose (SVAS; isoliert /ohne WBS) Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: Unbekannt 1 Gen		ELN1
Herz- und Gefäßfehler, syndromal		
Entwicklungs- und Fehlbildungssyndrome durch chromosomale (numerische) Aneuploidie und mit kardialer Beteiligung, z. B. bei Trisomien 21, 13 und 18 sowie Turner-Syndrom (XO) Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
	Zytogenetik: Chromosomenbänderung, Molekulare Zytogenetik (meist FISH), ggf. Molekulare Karyotypisierung (Array-Analyse: CGH, SNP)	
22q11.2 Deletions-Syndrome (DiGeorge-Syndrom, Velo-kardio-faziales-Syndrom, assoziiert mit konotrunkalen Defekten einschl. TOF) (in > 70 % Herzfehler) Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: > 90 % (Gene: TBX1 et al.)	Zytogenetik: Mikrodeletionsanalyse (Molekulare Zytogenetik oder Molekulare Karyotypisierung): Chr. 22q11.2	
Williams-Beuren-Syndrom (WBS) (in > 70 % Herzfehler) Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: > 90 % (Gene: ELN1 et al.)	Zytogenetik: Mikrodeletionsanalyse (Molekulare Zytogenetik oder Molekulare Karyotypisierung): Chr. 7q11.23	

Tabelle 1: Genetisch bedingte, kardiovaskuläre Erkrankungen:Relative Mutationshäufigkeit (Sensitivität) und wichtige Krankheitsgene
(Stand: Januar 2015) (Forts.)

	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) > 10 %	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) < 10 %
Herz- und Gefäßfehler, syndromal (Forts.)		
Marfan-Syndrom (MFS) und Varianten (MASS, MVPS)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: > 95 % > 5 Gene	FBN1, TGFB2	
Loeys-Dietz-Syndrom (LDS)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: > 95 % 4 Gene	TGFB2, TGFB1	TGFB2, SMAD3
Arterial-Tortuosity-Syndrom (ATS)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: Unbekannt 1 Gen	SLC2A10*	
Costello-Syndrom (in > 60 % Herzfehler)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: > 85 % 2 Gene	HRAS	KRAS
Noonan-Syndrom (NS) (in > 80 % Herzfehler)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: > 60 % > 10 Gene	PTPN11	SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, BRAF, RIT1
Kardio-fazio-kutanes Syndrom (CFC) (in > 70 % Herzfehler)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: > 50 % 4 Gene	BRAF	MAP2K1, MAP2K2, KRAS
LEOPARD-Syndrom		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: Unbekannt 3 Gene	PTPN11	RAF1, BRAF1
Holt-Oram-Syndrom (HOS) (in > 80 % Herzfehler)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: > 70 % 1 Gen	TBX5	

Tabelle 1: Genetisch bedingte, kardiovaskuläre Erkrankungen:Relative Mutationshäufigkeit (Sensitivität) und wichtige Krankheitsgene
(Stand: Januar 2015) (Forts.)

	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) > 10 %	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) < 10 %
Herz- und Gefäßfehler, syndromal (Forts.)		
Heterotaxie-Syndrome (HTXS)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: > 70 % (familiär), 5 % (sporadisch) > 10 Gene	ZIC3 [#]	NODAL
CHARGE-Syndrome (in 70-80% Herzfehler)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: > 70-90 % > 1 Gen	CHD7 (Mutationen oder segmentale Aneuploidie des Genlocus, Chr. 8q12)	
Mitralklappenprolaps (MVPS / myxomatöses MVPS)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
	<u>Syndromal:</u> MFS, LDS, WBS, Ehlers-Danlos-Syndrom, Stickler-Syndrom, Osteogenesis imperfecta, Pseudoxanthoma elasticum, etc. <u>Nicht-syndromal:</u> Autosomal dominant (mit segmentaler Aneuploidie, z. B. Chr. 16p12.1-p11, 11p15.4, 13.q31.2), ferner X-chromosomal (myxomatös; FilaminA-Gen [#]).	
Bikuspide Aortenklappenerkrankung (BAV)		
Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
	<u>Syndromal:</u> MFS, WBS, Turner-Syndrom (45, X0), TAAD, etc. <u>Nicht-syndromal:</u> Autosomal dominant (Loci auf Chr. 5q, 13q, 18q), ferner Genmutationen in NOTCH1 und GATA5.	

Tabelle 1: Genetisch bedingte, kardiovaskuläre Erkrankungen:
Relative Mutationshäufigkeit (Sensitivität) und wichtige Krankheitsgene
(Stand: Januar 2015) (Forts.)

	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) > 10 %	Gene mit Mutationshäufigkeit (Sensitivität) < 10 %
Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen		
Familiäre Hypercholesterinämie (FH) Gendiagnostik: Empfehlungsgrad I		
Aufklärung: 50-60 % 7 Gene	LDLR	APOB, PCSK9
Plötzlicher, ungeklärter Herztod im Kindes- und jungen Erwachsenenalter (SUDS, <40. Lebensjahr; ggf. auch noch später; SIDS) Gendiagnostik: Empfehlungsgrad IIb		
Aufklärung: 10-15 % (bei spezifischen Triggern u. U. höher) Unbekannt, u. a. Ionenkanalgene		

Legende:

Genabkürzung entsprechend internationaler Nomenklatur.

Bei genetisch heterogenen Erkrankungen wurde nur eine Auswahl an relevanten Genen angegeben, die von der Anzahl bekannter Gene abweichen kann.

- #: Überwiegend rezessiver Erbgang
- X: X-chromosomaler Erbgang
- ? [Gen]: Relative Mutationsfrequenzen unbekannt

Weitere Links

Zu einzelnen Erkrankungen:

OMIM- Online Mendelian Inheritance in Man [www.omim.org/];

Human genes and diseases (NCBI) [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim]

Clinical Utility Gene Cards [www.eurogentest.org/index.php?id=668]

Orphanet (Portal für Seltene Krankheiten und Orphan Drugs)
[www.orpha.net/]

Gen- und Mutationsdatenbanken (Locus-specific Mutation Database, LSDB):

Human Genome Variation Society (HGVS) [www.hgvs.org]

Leiden Open Variation Database (LOVD) [www.lovd.nl/]

ClinVar – Sequence variation and human disease (NCBI)
[www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/]

GeneCards (Gen-relevante Informationen) [www.genecards.org]

Human Gene Mutation Database (HGMD; via Login)
[www.hgmd.cf.ac.uk/]

Glossar „Humangenetische Fachausdrücke“: z. B. auf der Homepage des Instituts für Genetik von Herzerkrankungen des Universitätsklinikums Münster

http://klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/medc/genetikherz/Glossar_Genetische_Fachausdruecke_lfGH_2013.pdf

**© 2015 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.**

Dieses Pocket-Positionspapier darf in keiner Form, auch nicht auszugsweise, ohne ausdrückliche Erlaubnis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vervielfältigt oder übersetzt werden.

Dieser Kurzfassung liegt das Positionspapier zugrunde :

„Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen –
Positionspapier der Deutschen Gesellschaft
für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft
für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)“

E. Schulze-Bahr · S. Klaassen · H. Abdul-Khaliq · H. Schunkert
Kardiologie 2015 · 9:213–243

Herausgeber ist der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, bearbeitet wurden die Leitlinien im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie. Die Langfassung der Leitlinien findet sich auch im Internet unter www.dgk.org

Die Leitlinien geben den derzeit aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstand wieder und wurden zusammengestellt unter sorgfältiger Berücksichtigung evidenzbasierter Kriterien. Ärzten wird empfohlen, dass sie diese Leitlinien in vollem Maße in ihre klinische Beurteilung mit einbeziehen. Die persönliche ärztliche Verantwortung und Entscheidung wird dadurch jedoch nicht außer Kraft gesetzt.



**Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V.
*German Cardiac Society***

Grafenberger Allee 100 · D-40237 Düsseldorf
Tel.: +49 (0)211600 692-0 · Fax: +49 (0)211600 692-10
E-Mail: info@dgk.org · Internet: www.dgk.org



Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.

Grafenberger Allee 100 · 40237 Düsseldorf
Tel.: +49(0)211 602 6655 · Fax: +49(0)211 602 6656

Börm Bruckmeier Verlag GmbH
978-3-89862-962-1



9 783898 629621

www.dgk.org