

Kardiologie 2015  
 DOI 10.1007/s12181-014-0636-2  
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -  
 Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
 Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg  
 - all rights reserved 2015

E. Schulze-Bahr<sup>1</sup> · S. Klaassen<sup>2,4</sup> · H. Abdul-Khaliq<sup>3,4</sup> · H. Schunkert<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH), Spezialambulanz für  
 Patienten mit familiären Herzerkrankungen, Department für Kardiologie  
 und Angiologie, Universitätsklinikum Münster (UKM), Münster

<sup>2</sup> Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie und Experimental and Clinical  
 Research Center (ECRC), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

<sup>3</sup> Klinik für Kinderkardiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

<sup>4</sup> Kompetenznetz Angeborene Herzfehler e. V., Berlin

<sup>5</sup> Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum und Technische Universität München,  
 Deutsches Zentrum für Herz- und Kreislaufforschung (DZHK), Munich Heart Alliance, München

# Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen

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

## Zusatzmaterial online

Dieser Beitrag enthält online die Empfehlun-  
 gen E1–E8 des Positionspapiers und die  
 Tabellen (Tab. 7, Tab. 8, Tab. 9), die im Text  
 zitiert, aber nicht abgedruckt sind.  
 Dieses Supplemental finden Sie unter  
[dx.doi.org/10.1007/s12181-014-0636-2](http://dx.doi.org/10.1007/s12181-014-0636-2).

## Inhaltsverzeichnis

Präambel

1. *Einleitung*
- 1.1 Prävalenz genetisch bedingter,  
 kardiovaskulärer Erkrankungen
- 1.2 Heterogenität genetisch beding-  
 ter, kardiovaskulärer Erkran-  
 kungen
- 1.3 Detektionsraten von Genmuta-  
 tionen bei kardiovaskulären Er-  
 krankungen
2. *Rahmenbedingungen für geneti-  
 sche Untersuchungen bei kardio-  
 vaskulären Erkrankungen*

- |     |  |         |  |
|-----|--|---------|--|
| 2.1 | Gendiagnostik-Gesetz (GenDG)   | 4.1     | Die Untersuchung von Ver-<br>wandten 1. Grades bei Vorliegen<br>einer genetisch bedingten kar-<br>diovaskulären Erkrankung |
| 2.2 | Anforderungen an den initiie-<br>renden Arzt einer genetischen<br>Untersuchung   | 4.2     | Spezifische kardiovaskuläre<br>Erkrankungen  |
| 2.3 | Humangenetische Beratung<br>(§ 10 GenDG)   | 4.2.1   | Molekulare Diagnostik bei<br>monogen bedingten Arrhyth-<br>mieformen   |
| 2.4 | Spezifische Anforderungen an<br>Kardiologen und Kinderkardi-<br>ologen   | 4.2.1.1 | Angeborenes langes QT-Syn-<br>drom   |
| 2.5 | Anforderungen an kardiogene-<br>tische und humangenetische La-<br>boratorien   | 4.2.1.2 | Katecholaminerge, polymorphe<br>Kammertachykardie  |
| 2.6 | Genetische Untersuchungen<br>und Beratung bei nicht ein-<br>willigungsfähigen Personen<br>(GenDG)  | 4.2.1.3 | Brugada-Syndrom  |
| 2.7 | Innovative Technologien zur<br>molekulargenetischen Diag-<br>nostik (sog. „next-generation<br>sequencing“, NGS) von kardio-<br>vaskulären Erkrankungen | 4.2.1.4 | Andere, idiopathische Arrhyth-<br>mieformen  |
| 3.  | <i>Methodik und Begriffe</i>   | 4.2.2   | Molekulare Diagnostik bei<br>monogen bedingten Kardio-<br>myopathieformen  |
| 4.  | <i>Empfehlungen</i>  | 4.2.2.1 | Hypertrophe Kardiomyopathie  |

H. Schunkert für die Kommission für Klinische  
 Kardiologie der DGK.

- 4.2.2.2 Linksentrikuläre Non-compaction-Kardiomyopathie
- 4.2.2.3 Arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
- 4.2.2.4 Dilatative Kardiomyopathie
- 4.2.2.5 Andere Kardiomyopathieformen
- 4.2.3 Molekulare Diagnostik bei monogen bedingten Arrhythmie- oder Kardiomyopathieformen, die einen extrakardialen Phänotyp aufweisen (syndromale Formen)
  - 4.2.3.1 Primär elektrische Erkrankungen mit extrakardialer Manifestation
  - 4.2.3.2 Kardiomyopathien mit extrakardialer Manifestation
- 4.2.4 Molekulare Diagnostik bei angeborenen Herz- und Gefäßfehlern
  - 4.2.4.1 Thorakales Aortenaneurysma und Dissektion (TAAD)
  - 4.2.4.2 Angeborene, strukturelle Herzfehler (AHF) mit monogener Ursache
  - 4.2.4.3 Angeborene, strukturelle Herzfehler (AHF) und segmentale Aneuploidien
- 4.2.5 Molekulare Diagnostik bei angeborenen Herz- oder Gefäßfehlern, die einen extrakardialen Phänotyp aufweisen (syndromale Formen)
  - 4.2.5.1 Erkrankungen mit chromosomaler (numerischer) Aneuploidie
  - 4.2.5.2 Erkrankungen mit segmentaler Aneuploidie (sog. Mikrodeletions-syndrome)
  - 4.2.5.3 Monogen bedingte Herz- und Gefäßfehler mit extrakardialer Manifestation (syndromale Formen)
    - 4.2.5.3.1 Marfan-Syndrom und systemische Bindegeweserkrankungen
    - 4.2.5.3.2 RASopathien (monogene Erkrankungen des RAS/MAPK-Pathways)
    - 4.2.5.3.3 Holt-Oram-Syndrom (HOS) und Heterotaxiesyndrom (HTXS)
- 4.2.6 Postmortale molekulare Diagnostik bei plötzlichem, ungeklärtem Herztod im Kindes- und Erwachsenenalter

- 4.2.7 Molekulare Diagnostik bei familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder bei Frühmanifestation einer koronaren Herzkrankheit (KHK)
  - 4.2.7.1 Familiäre Hypercholesterinämie
  - 4.2.7.2 Erhöhtes Lipoprotein (a)
- 4.2.8 Genetische Untersuchungen von Polymorphismen

Zusammenfassung

Literatur

## Präambel

Eine Vielzahl meist seltener kardiovaskulärer Krankheiten hat eine genetische Ursache. Diese finden sich in nahezu allen Teilbereichen der Kardiologie und Kinderkardiologie (z. B. spezifische Arrhythmieformen, 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.

Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen haben eine komplexe Ätiologie, d. h., sie sind multifaktoriell durch ein Zusammenspiel von genetischen und exogenen Faktoren bedingt. Die präzisen Mechanismen sind heterogen und nur zum Teil bekannt.

Die Kenntnis der molekularen Ursache, d. h. der zugrunde liegenden Mutationen einer Erkrankung erlaubt im Einzelfall neben den klinischen Parametern eine genauere diagnostische Zuordnung, die für die Beratung der Familie, die Abschätzung der Prognose und für die therapeutischen Empfehlungen eine Wertigkeit haben kann. Es stellt sich also die Frage, bei welchen Erkrankungen oder Verdachtsfällen eine DNA-Sequenzierung sinnvoll und klinisch indiziert ist. So erfordern die Diagnostik, Beratung und Therapie der genetischen Erkrankungen in der Kardiologie und Kinderkardiologie, insbesondere bei seltenem Vorkommen, zunehmend Spezialwissen und humangenetische Kenntnisse.

Das Gendiagnostikgesetz macht solche Kenntnisse und eine fachgebundene Qua-

lififikation zur Voraussetzung für die Beratung von Patienten und deren Familien. Vor diesem Hintergrund soll das Positionspapier „Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen“ zielgerichtete Hinweise für die Durchführung und Bewertung von molekularen Untersuchungen (Gensequenzierung) bei einer Vielzahl von kardiovaskulären Erkrankungen geben.

Das seltene Vorkommen und die zum Teil heterogene Relevanz der Mutationen sowie die je nach Erkrankung recht unterschiedlichen therapeutischen Implikationen erschweren die Anwendung der klassischen evidenzbasierten Methoden im Rahmen der Erstellung einer Leitlinie. Auf europäischer Ebene gibt es zudem nur für vereinzelte Fragestellungen konkrete Empfehlungen. Dieses Positionspapier der DGK gibt daher in vielen Punkten eine Experteneinschätzung nach aktuellem Erkenntnisstand wieder und berücksichtigt sowohl nationale Rahmenbedingungen als auch technische Weiterentwicklungen im Bereich der genetischen und kardiologischen Diagnostik. Zu pharmakogenetischen Untersuchungen und invasiver Pränataldiagnostik wird keine Stellung genommen, da diese *nicht* im Fokus des Positionspapiers liegen.

## 1. Einleitung

### 1.1 Prävalenz genetisch bedingter, kardiovaskulärer Erkrankungen

Die Prävalenz monogener kardiovaskulärer Erkrankungen ist meist gering (Prävalenz <1:2000) oder sehr gering (<1:10.000–100.000). Die häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen sind in **Tab. 1** dargestellt.

Die Prävalenz von angeborenen Herzfehlern (AHF) beträgt laut den Ergebnissen der PAN-Studie (PAN: Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen) bei Lebendgeborenen in Deutschland ca. 1% (10,8:1000) für alle Entitäten, wobei in der Hälfte der Fälle ein Ventrikelseptumdefekt als Fehlbildung vorlag [25]. In anderen Ländern ist die Gesamtprävalenz ähnlich (4–50:1000; [46]). Handelt es sich um isolierte (nicht-syndromale) Herz- oder Gefäßfehler (z. B. familiärer ASD),

ist die genetische Basis komplex und oft nur zum Teil bekannt. Bei syndromalen Formen hingegen ist eine zielführende Genotypisierung oft möglich und für eine diagnostische Zuordnung des Syndroms sinnvoll (s. unten; [13]).

Die Prävalenz komplexer kardiovaskulärer Erkrankungen wie das Vorhofflimmern oder der Herzinfarkt ist sehr hoch, aber sie haben eine multifaktorielle Ätiologie, die neben einer Vielzahl genetischer Varianten auch das Alter und krankheits-spezifische Risikofaktoren umfasst.

## 1.2 Heterogenität genetisch bedingter, kardiovaskulärer Erkrankungen

Für die meisten genetischen Erkrankungen in der Kardiologie besteht in Analogie zu anderen Disziplinen 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. Es wird erwartet, dass moderne Sequenzieretechnologien (s. 2.7) im Bereich von DNA-, RNA- und auch Proteomanalysen die molekulare Diagnostik zukünftig erheblich vereinfachen und somit Analysen effizienter, kostensparender und schneller durchgeführt werden können.

Eine ausgesprochene Locus- bzw. allelische Heterogenität liegt bei den Kardiomyopathien vor. Neben exogen bedingten Erkrankungen (äthyltoxisch, viral) oder sporadischen Formen sind familiäre Häufungen auf dem Boden einer Vielzahl von Mutationen bekannt. Hinzu kommen teilweise auch durch Phänotypen anderer systemischer Erkrankungen bedingte Formen (z. B. neuromuskuläre Erkrankungen mit begleitender Kardiomyopathie; [17]). Kompliziert wird das Bild weiterhin dadurch, dass krankheitsspezifische Mutationen auch bei Gesunden gefunden werden, also eine inkomplette Penetranz bestehen kann ([17],

■ Tab. 2).

Kardiologie 2015 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s12181-014-0636-2

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights reserved 2015

### E. Schulze-Bahr · S. Klaassen · H. Abdul-Khaliq · H. Schunkert Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)

#### Zusammenfassung

Eine Vielzahl von kardiovaskulären Erkrankungen hat eine genetische Ursache und ist damit familiär. Die meisten dieser Erkrankungen werden den sog. Seltenen (Herz-)Erkrankungen (Prävalenz <1:2000) zugerechnet; lediglich die hypertrophe Kardiomyopathie und die familiäre Hypercholesterinämie sind häufiger. Oft bestehen eine genetische Heterogenität und Komplexität (5 bis 15 Gene pro Erkrankung) und eine variable, phänotypische Manifestation einer spezifischen Mutation in einer Familie. Einer molekulargenetischen Untersuchung kommt je nach Erkrankung neben der diagnostischen mitunter auch eine therapeutische, präventi-

ve und damit auch prognostische Bedeutung zu. Sie kann bei der Früherkennung und innerhalb einer Familie hilfreich sein. Das vorliegende Positionspapier nimmt zur Bedeutung von molekulargenetischen Untersuchungen bei bestimmten Arrhythmieformen, Kardiomyopathien, Herz- und Gefäßfehlern, seltenen Syndromen als auch der familiären Hypercholesterinämie und molekularen Autopsie (SIDS, SUDS) Stellung und soll hierbei hilfreich sein.

#### Schlüsselwörter

Genetik · Kardiovaskuläre Erkrankungen · Kardiomyopathien · Mutation · Gendiagnostik

### Molecular diagnostics of cardiovascular diseases. Expert consensus statement by the German Cardiac Society (DGK) and the German Society of Pediatric Cardiology (DGPK)

#### Abstract

Many cardiovascular disorders have a genetic background and occur in a familial setting. The majority belong to the group of rare diseases as their prevalence is low (<1:2000); only hypertrophic cardiomyopathy and familial hypercholesterolemia are more frequent. There is often a widespread genetic heterogeneity and complexity (5–15 specific genes causing the disease) and a private (family-specific) mutation associated with a variable phenotypic manifestation. Molecular diagnostics and genetic testing are helpful in cardiovascular diseases and may be useful for therapeutic and preventive decisions in addition to the diagnostic value. In particular,

they allow early detection of disease development and better family counselling. This expert consensus statement provides useful information and recommendations on the importance of genetic testing in cardiac arrhythmia, cardiomyopathy, congenital heart and vessel diseases, rare cardiac syndromes as well as in familial hypercholesterolemia and for molecular autopsies, e.g. for sudden infant death syndrome (SIDS) and sudden unexpected death syndrome (SUDS).

#### Keywords

Genetics · Cardiomyopathies · Mutation · Hypercholesterolemia · Arrhythmia

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).

Weitere Einzelheiten zur Locusheterogenität der Erkrankungen sind im Anhang (Zusatzmaterial online Tab. 8) erkennbar.

## 1.3 Detektionsraten von Genmutationen bei kardiovaskulären Erkrankungen

Ungeachtet der genetischen Heterogenität variiert die Detektionsrate in der molekularen Diagnostik bei einzelnen Erkrankungen. Dieses wird auch als *Testsensitivität* bezeichnet (Erfolgsrate der Untersuchung) und hängt von der relativen Bedeutung einzelner Gene an der Pathogenese der Erkrankung ab.

**Tab. 1** Die häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen

Erkrankung	Krankheitskategorie	Häufigkeit (Prävalenz)
Familiäre Hypercholesterinämie	Stoffwechselerkrankung, koronare Herzerkrankung	1:500
Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)	Kardiomyopathie, isoliert	1:500–1000
Trisomie 21 (Morbus Down)	Herzfehler, syndromal	1:600
Langes QT-Syndrom (LQTS)	Herzrhythmusstörungen	1:2000–3000

**Tab. 2** Genetische Heterogenität bei kardiovaskulären Erkrankungen

Phänotyp	Krankheitskategorie	Genetische Heterogenität
Dilatative Kardiomyopathie	Kardiomyopathie, isoliert oder syndromal	>25 Gene
Hypertrophe Kardiomyopathie	Kardiomyopathie, isoliert oder syndromal	>25 Gene
Mitralklappenprolaps	Herzfehler, isoliert oder syndromal	>15 Gene/Loci
Familiäre Hypercholesterinämie	Stoffwechselerkrankung	>3 Gene

**Tab. 3** Erkrankungen, die eine hohe bis sehr hohe Mutationsdetektion erwarten lassen

Erkrankung	Krankheitskategorie	Relative Frequenz kausaler, genetischer Veränderungen (%)
Marfan-Syndrom/Loeys-Dietz-Syndrom	Bindegewebserkrankung, syndromal	>95
Chr.-22q11.2-Deletionssyndrome, Williams-Beuren-Syndrom	Herzfehler, syndromal	>90
Costello-Syndrom	RASopathie, syndromal	>85
Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom	Arrhythmie, syndromal	80
Langes QT-Syndrom	Arrhythmie, isoliert	70–80

**Tab. 4** Nichtrezessive Erkrankungen mit Zweitmutationsraten

Phänotyp	Erbgang	Häufigkeit von Zweitmutationen Referenz
Hypertrophe Kardiomyopathie	Autosomal-dominant	Ca. 5–10% Zusatzmaterial online Tab. 9-013; [49, 55]
Arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	Autosomal-dominant	Ca. 10–20% [6, 52]
Langes QT-Syndrom	Autosomal-dominant	Ca. 5% Zusatzmaterial online Tab. 9-016
Dilatative Kardiomyopathie	Autosomal-dominant	Ca. 10–15%

Erkrankungen, die eine hohe bis sehr hohe Mutationsdetektion erwarten lassen, sind **Tab. 3** zu entnehmen.

Weitere Einzelheiten zur Detektion von kausalen, genetischen Veränderungen sind im Anhang (Zusatzmaterial online Tab. 8) zusammengefasst.

Für einige Erkrankungen gibt es zudem Hinweise für die Häufigkeit des Vorliegens von Zweitmutationen. Neben klassischen, autosomal-rezessiven Erbgängen, wo obligat ein biallelischer Erbgang

gefordert ist, sollte an das Vorliegen einer Zweitmutation gedacht werden, wenn ein ausgeprägter Phänotyp vorliegt (z. B. im EKG QTc-Intervall >500 ms) oder eine offenkundige Diskrepanz zwischen Phänotyp und der zuerst identifizierten Genmutation in einer Familie vorhanden ist. Es kann entweder eine biallelische (2 Defektallele in einem Gen) oder digene (2 Defektgene) Konstellation vorliegen.

Für die in **Tab. 4** aufgeführten, nicht-rezessiven Erkrankungen sind Zweitmutationsraten bekannt.

Bei einer phänotypisch ausgeprägten Manifestation sollte daher eine Absprache mit einem Facharzt erfolgen, inwieweit nach Identifizierung der ersten Mutation eine Fortführung der Genotypisierung im Einzelfall sinnvoll sein kann.

Andere Erkrankungen lassen nur in seltenen Fällen eine molekulare Diagnose zu. Ein Beispiel hierfür ist das Vorhofflimmern, das primär durch polygene (Ko-) Faktoren (z. B. Adipositas, Vitium cordis, Bluthochdruck) bedingt ist und bei dem idiopathische, am ehesten genetische Formen (z. B. bei „early-onset“) nur in einem kleinen Anteil (>10%; >5 Gene) einen positiven genetischen Befund erwarten lassen. Molekulargenetische Untersuchungen haben in diesem Fall aufgrund der Polyätiologie eine niedrige Sensitivität (Mutationsrate, d. h. entweder einen hohen Anteil unbekannter Gene oder eine hohe Phänokopierate durch exogene Faktoren).

Vor diesem Hintergrund wurden das Positionspapier und die enthaltenen Empfehlungen wie folgt strukturiert:

1. Informationen zu allgemeinen und insbesondere zu gesetzlichen Rahmenbedingungen für genetische Untersuchungen
  - Wer darf wen, wann und wie genetisch untersuchen lassen?
  - Wer sollte durch wen humangenetisch beraten werden?
  - Welche Spezifika gibt es im Bereich der Kardiologie und Kinderkardiologie?
2. Spezieller Teil
  - Indikationen für eine molekulargenetische Untersuchung für
    - a) Arrhythmieformen,
    - b) Kardiomyopathien,
    - c) angeborene Herz- und Gefäßfehler,
    - d) familiäre Hypercholesterinämie,
    - e) unklare Todesfälle im Kindes- und Erwachsenenalter (sog. postmortale Autopsie);
  - Familienuntersuchungen (Klinik/Genetik) bei genetisch bedingter Herz-Kreislauf-Erkrankung.



**Abb. 1** ◀ Empfehlungsgrade (Evidenzlevel: C)

Zudem gibt es Informationen zu den den Empfehlungen zugrunde liegenden Methodik, Begriffserläuterungen, Abkürzungen und in tabellarischer Übersicht Informationen zu

- Mutationshäufigkeiten in wichtigen Krankheitsgenen,
- Richtlinien, Leitlinien und ähnlichen Positionspapieren.

Für spezifische Informationen zu einzelnen Genen bzw. den verwendeten Aliasnamen der Gene ist im Abkürzungsverzeichnis auf 2 Internetquellen (OMIM, GeneCards) verwiesen.

Pharmakogenetische Untersuchungen mit möglicher therapeutischer Relevanz (z. B. „slow metabolizer“ im CYP2C9, CYP3A4, VKORC1 u. a.) sind nicht Gegenstand des vorliegenden Positionspapiers.

## 2. Rahmenbedingungen für genetische Untersuchungen bei kardiovaskulären Erkrankungen

### 2.1 Gendiagnostik-Gesetz (GenDG)

Am 01.02.2010 ist 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. Mit dem Gendiagnostikgesetz regelt der

Gesetzgeber die Bereiche der medizinischen Versorgung, der Abstammung, des Arbeitslebens und der Versicherungen sowie die Anforderungen an eine gute genetische Untersuchungspraxis, die rechtlichen Voraussetzungen für die Durchführung genetischer Untersuchungen von der Aufklärung über die Einwilligung bis zur Mitteilung der Ergebnisse und den Umgang mit den dafür gewonnenen Untersuchungsmaterialien sowie den daran erhobenen 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 vorliegender 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.

Das menschliche Genom gilt inzwischen als entschlüsselt, wird jedoch in seiner Funktion für große, insbesondere nicht kodierende Teile nur im Ansatz verstanden. Andererseits sind humangenetische Untersuchungen verbreitet, die wenig präzise Informationen über die assoziierten Risiken und möglichen Konsequenzen einer genetischen Variante für die Betroffenen liefern. Deshalb hat der

Gesetzgeber mit dem GenDG und weiteren, konsekutiven Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) den Versuch unternommen, diesen Bereich einer Regelung zuzuführen.

### 2.2 Anforderungen an den initiiierenden Arzt einer genetischen Untersuchung

Eine *genetische Untersuchung zum Zwecke der Diagnosestellung* kann bei einem entsprechendem Verdachtsfall oder Verwandten 1. Grades durch jeden Arzt indiziert und initiiert werden (nach § 3 GenDG: zweckgerichtete Untersuchung unter Durchführung einer genetischen Analyse zur Feststellung von genetischen Eigenschaften).

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 vor Einwilligung u. a. umfassend über

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

aufzuklären. Dieses setzt sowohl ausreichende Kenntnisse der allgemeinen spezifischen, kardiovaskulären Genetik, aber 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 (s. 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 be-

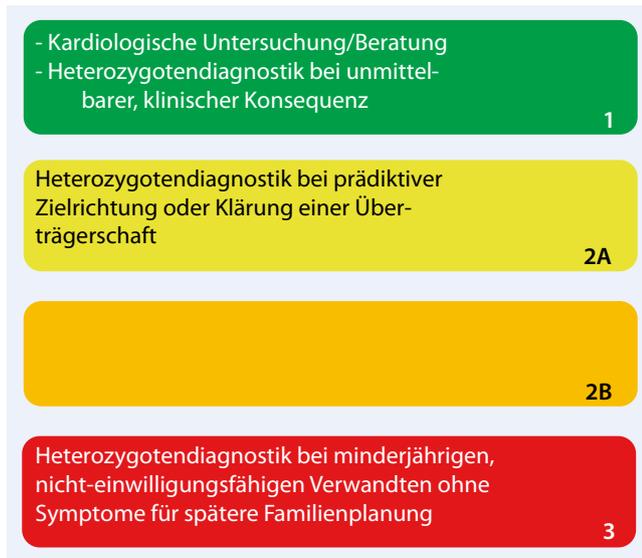


Abb. 2 ◀ Untersuchung von Verwandten 1. Grades

sonders qualifiziert haben, vorgenommen werden [§ 7 (1) GenDG].

### 2.3 Humangenetische Beratung (§ 10 GenDG)

Aufgrund des zunehmenden Bedarfs und der Notwendigkeit für genetische Beratungen wurde im Nachgang zum GenDG eine 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) erlassen und hier erstmals der Begriff der „fachgebundenen genetischen Beratung“ neu eingeführt und definiert. Die in der Richtlinie aufgeführten Vorgaben an die Qualifikation zur genetischen Beratung richten sich ausdrücklich und ausschließlich auf die fachgebundene, nicht jedoch auf die fachübergreifende genetische Beratung, die in entsprechenden Weiterbildungsordnungen geregelt ist.

In der S2k-Leitlinie *Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung* (Zusatzmaterial online Tab. 9-O4) sind zunächst im Modul „Genetische Beratung“ die Qualifikation, Beratungsinhalte und der Umfang einer genetischen Beratung umschrieben. Die Inhalte der Leitlinie sind für alle Ärzte, die an der genetischen Beratung teilnehmen, relevant [federführend: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH) und Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. (BVDH)].

Qualifikationsmöglichkeiten für die fachgebundene genetische Beratung werden durch die Ärztekammern regional angeboten.

Die Inhalte der Beratung im Rahmen von diagnostisch oder prädiktiv genetischen Untersuchungen sind gesetzlich geregelt (§ 10 GenDG) und werden im Anhang (Zusatzmaterial online Tab. 7) zusammengefasst.

*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 sollten angeboten werden:*

- nach einer Analyse bei
  - diagnostisch genetischen Untersuchungen.

Die genetische Beratung kann auch durch die verantwortliche ärztliche Person selbst durchgeführt werden, wenn diese die entsprechenden Voraussetzungen (nach § 7 Abs. 1 und 3 GenDG) erfüllt. Dieses 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.

### 2.4 Spezifische Anforderungen an Kardiologen und Kinderkardiologen

Die umfassende Betreuung von Patienten mit genetisch bedingten, kardiovaskulären Erkrankungen setzt zunehmend spezifische Kenntnisse oder interdisziplinäre Ansätze voraus (z. B. Kardiologen – Kinderkardiologen – Humangenetiker – andere Spezialisten).

Formal können Kardiologen bzw. Kinderkardiologen fachspezifische Kenntnisse erwerben und sich durch 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. Durch die Qualifikationsmaßnahme, die seitens der regionalen Ärztekammern zunächst für Internisten, Gynäkologen und Pädiater, nicht aber spezifisch für Kardiologen ausgerichtet wird, werden allerdings nur in begrenztem Maße spezifische kardiogenetische Kenntnisse vermittelt.

Da auch viele Fachärzte für Humangenetik mit der Diagnostik und Therapie der meisten, genetisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen nicht umfassend vertraut sind, erscheint zukünftig die Einrichtung spezifischer Akademie-Kurse sinnvoll zu sein, die sowohl eine Qualifikation zur fachgebundenen humangenetischen Beratung ermöglichen, aber auch andererseits spezifisches Wissen zu den einzelnen kardiogenetischen Erkrankungen und Standards der Humangenetik vermitteln, z. B.:

- sachrichtige Aufklärung und Probenhandhabung,
- Sicherheit in der Beurteilung mitgeteilter Befunde,
- gerichtete Familienuntersuchungen und Stammbaumaufzeichnungen,

## Infobox 1

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*).

- zielorientierte und rationale DNA-Diagnostik,
- Kenntnis über spezielle Vererbungsmodi und Krankheitsmechanismen,
- Vermittlung patientennaher Informationen, ggf. Selbsthilfeorganisationen etc.

## 2.5 Anforderungen an kardiogenetische und humangenetische Laboratorien

Laboratorien, die im Rahmen der Krankenversorgung an der genetischen Diagnostik teilnehmen, unterliegen in aller Regel einem internen und externen Qualitätsmanagementsystem (QMS) und nehmen im Rahmen dessen z. B. an Ring- oder Laborvergleichsuntersuchungen teil. Anforderungen an das QMS sind u. a. in der S2k-Leitlinie: Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung (Referenz – s. Zusatzmaterial online Tab. 9-O4) in den Modulen „Molekulargenetische Labordiagnostik“ und „Molekular-zytogenetische Labordiagnostik“ aufgeführt [federführend: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH) und Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. (BVDH)], deren Gliederung sich ansatzweise an Vorgaben der für eine Akkreditierung relevanten Norm für medizinische Laboratorien orientiert (DIN EN ISO 15189).

Darüber hinaus haben kassenärztliche Vereinigungen regionale Auflagen zur Qualitätssicherung im Bereich der Molekulargenetik erlassen, die den *Richtlinien* der

- Bundesärztekammer (BÄK, 2011) zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Zusatzmaterial online Tab. 9-O3) und
- Gendiagnostik-Kommission (GEKO, 2012) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Ana-

lysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG

folgen.

Entsprechend § 11 (2) GenDG darf eine mit der genetischen Analyse beauftragte Person oder Einrichtung – sofern nicht anders vereinbart – das Untersuchungsergebnis nur an die ärztliche Person mitteilen, von der sie hierfür beauftragt wurde.

## 2.6 Genetische Untersuchungen und Beratung bei nicht einwilligungsfähigen Personen (GenDG)

In zwei aktuellen Veröffentlichungen [s. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)] wird ausführlich zur genetischen Untersuchung und Beratung bei nicht einwilligungsfähigen Personen Stellung genommen [§ 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG, 2012; sowie S2k-Leitlinie: Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung, 2011 (Zusatzmaterial online Tab. 9-O4 und O8)]. Zudem gibt es eine aktuelle Empfehlung des Deutschen Ethikrates (Referenz – s. Zusatzmaterial online Tab. 9-O9), wonach genetische Untersuchungen bei Kindern primär dann erfolgen sollten, wenn diese deren Wohl dienen.

Unter „*nicht einwilligungsfähig*“ ist eine Person zu verstehen, die z. B. wegen Minderjährigkeit, psychischer Krankheit oder geistiger Behinderung dauerhaft oder vorübergehend nicht in der Lage ist, den für die Entscheidung über eine genetische Untersuchung relevanten Sachverhalt, Folgen und Risiken zu verstehen, um auf dieser Grundlage eine selbstbestimmte Entscheidung zu treffen.

Die altersbedingte Nicht-Einwilligungsfähigkeit endet spätestens mit Vollendung des 18. Lebensjahres. Die Einwilligungsfähigkeit kann jedoch vorher schon bei Jugendlichen vorhanden sein und im Einzelfall von der verantwortlichen ärztlichen Person anders bewertet werden.

Bei genetischen Beratungen von Personen, die nicht in der Lage sind, Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung für sich zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten, muss der gesetzliche oder auf die Gesundheitsvorsorge bevollmächtigte Ver-

treter der Person entsprechend den Inhalten ausführlich genetisch beraten werden [GenDG § 14 Abs. 4]. Die nicht einwilligungsfähige Person soll zusätzlich, so weit als möglich und sinnvoll, in den Beratungsprozess einbezogen werden.

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

Für die meisten erblichen kardiovaskulären Erkrankungen besteht eine ausgesprochene, genetische Heterogenität (multiple Gene und individuelle Genmutationen, sog. „private mutations“). Unter Verwendung der Goldstandard-Technologie (sog. Sanger-Sequenzierung) ist eine umfassende, genetische Diagnostik, wie sie derzeit bei Indexpatienten im Rahmen einer Stufendiagnostik (Gen1 > Gen2 > Gen3 > ...) durchgeführt wird, mitunter zeit- und kostenintensiv. Dennoch verbleibt ein signifikanter Teil von Patienten mit genetisch bedingten Erkrankungen ohne Ergebnis, sei es, weil seltene Erkrankungsgene nicht mit untersucht wurden oder wesentliche Gene noch 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 [33, 35] und erlaubt neben der Detektion von DNA- und RNA-Abweichungen auch die Feststellung von „copy number variations“ (CNVs).

Im Unterschied zu herkömmlichen Analysemethoden findet beim NGS eine Parallelanalyse von vielen Krankheitsgenen [sog. Multi-Gen-Panel-Sequenzierung, MGPS; Gen1 + Gen2 + Gen3 + ...; „targeted exome sequencing“ (TES)] in einem einzigen Ansatz statt, was zusätzlich zu einer definitiveren Aussage (z. B. bei seltenen genetischen Unterformen oder bei multiplen Mutationen) führt. Neben dem TES kann mittels NGS auch ein ganzes Exom („whole exome sequencing“, WES) oder individuelles Genom („whole genome sequencing“, WGS) analysiert werden.

## Infobox 2 Empfehlungen

Eine gezielte kardiologische/kinderkardiologische Untersuchung und Beratung (sog. Kaskadenuntersuchung) von Verwandten 1. Grades wird empfohlen, wenn ein Indexpatient (Propositus)

- an einer erblichen, kardiovaskulären Erkrankungen erkrankt ist (Empfehlungsstärke Klasse I),
- an plötzlichem, ungeklärtem Herztod im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter (SUDS oder SIDS) verstorben ist (Empfehlungsstärke Klasse I),
- an einer Frühform einer koronaren Herzkrankheit (KHK; Männer: <55. Lebensjahr, Frauen: <65. Lebensjahr) leidet, wobei die Untersuchungen eine Evaluation von kardiovaskulären und ggf. genetischen Risikofaktoren [einschließlich Lipoprotein(a); Lp(a)] einschließen sollten (Empfehlungsstärke Klasse IIa).
- Besteht bei Verwandten 1. Grades aufgrund des Nachweises einer kausalen genetischen Veränderung in der Familie eine unmittelbare diagnostische, therapeutische und/oder prognostische Konsequenz (Untersuchung mit diagnostischer Zielrichtung), wird die Genotypisierung (Heterozygotendiagnostik) empfohlen (Empfehlungsstärke Klasse I).
- Besteht bei Verwandten 1. Grades zum Nachweis oder Ausschluss einer genetischen Veränderung die Indikation für eine Untersuchung mit prädiktiver Zielrichtung (z. B. um medizinisch-präventive Maßnahmen einzuleiten oder um Belastungen durch weitere Untersuchungen zu vermeiden), ist die Genotypisierung (Heterozygotendiagnostik) sinnvoll bzw. nützlich und kann durchgeführt werden (Empfehlungsstärke Klasse IIa).
- Eine Genotypisierung bei Verwandten 1. Grades zum Nachweis oder Ausschluss einer möglichen Überträgerschaft (z. B. bei X-chromosomalen Erkrankungen) ist sinnvoll bzw. nützlich und kann durchgeführt werden (Empfehlungsstärke Klasse IIa).
- Eine Heterozygotendiagnostik bei minderjährigen, nicht einwilligungsfähigen Verwandten 1. Grades ohne Krankheitszeichen ausschließlich für eine spätere Familienplanung wird im Einklang mit Empfehlungen anderer Fachgesellschaften nicht empfohlen (Empfehlungsstärke Klasse III).

Der zeitliche, personelle und letztendlich damit auch finanzielle Aufwand von NGS ist insgesamt erheblich geringer. Andererseits ist eine ganze Reihe anderer Aspekte und Sekundäreffekte zu berücksich-

tigen, wie z. B. der bioinformatische oder ethische Umgang und die Interpretation von individuellen, umfassenden Genomdaten, die über den klinischen Kontext der Anforderung hinausgehen. Derzeit sind die NGS-Analysemethoden noch nicht im kassenärztlichen Vergütungssystem abgebildet.

Für eine ganze Reihe von kardiovaskulären Erkrankungen wurde jedoch zwischenzeitlich gezeigt, dass NGS – entweder als TES oder als WES – 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 [36], HCM [28], LQTS [9], SUDS [3], KHK 12 oder medikamenteninduziertes LQTS [51].

### 3. Methodik und Begriffe

Bei den meisten kardiovaskulären Erkrankungen, für die im Positionspapier Indikationen für eine molekulargenetische Diagnostik empfohlen wurden, handelt es sich um sog. „Seltene Erkrankungen“ [definiert in Europa, dass weniger als einer von 2000 Menschen (Prävalenz: <5/10.000) erkrankt; <http://www.orpha.net/>], die fast immer eine genetisch und pathophysiologisch heterogene Basis haben. Gemeinsam ist diesen Erkrankungen, dass sie meist chronisch verlaufen, familiär vorkommen, mit einer eingeschränkten Lebenserwartung einhergehen und einer interdisziplinären Betreuung bedürfen und schon im Kindesalter zu Symptomen führen.

In aller Regel ist selbst innerhalb einer Familie bei den Merkmalsträgern der Genveränderung die klinische Ausprägung einer genetisch bedingten, kardiovaskulären Erkrankung nicht homogen (sog. variable Expressivität). Bei bestimmten Erkrankungen (z. B. Kardiomyopathien) besteht zudem eine sog. inkomplette Penetranz, d. h. Merkmalsträger haben keine nachweisbaren klinischen Erkrankungszeichen bzw. entwickeln diese altersabhängig und/oder im Zusammenspiel individueller (z. B. Geschlecht) und externer Faktoren (z. B. sportliche Aktivität).

Da die meisten genetisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen einem autosomal-dominanten Erbgang folgen, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Verwandter 1. Grades ebenfalls erkrankt ist, 50% (Transmissionswahrscheinlichkeit einer Keimbahnmutation). Bei rezessiven, gonosomalen (z. B. X-chromosomal), mitochondrialen Erbgängen oder bei Neumutationen ist die phänotypische Manifestationsrate geringer.

Je nach Erkrankung ist die Detektionsmöglichkeit der genetischen Ursache (Sensitivität der Untersuchung; „yield“) unterschiedlich (z. B.: Marfan-Syndrom oder familiäre Hypercholesterinämie: >90% vs. Medikamenten-induziertes LQTS: <15%). Zudem ist die Anzahl der kausal betroffenen Gene unterschiedlich; beim Marfan-Syndrom ist praktisch nur ein Gen betroffen (monogen), bei der familiären Hypercholesterinämie sind es wenige Gene (oligogen), während beim medikamenteninduzierten LQTS viele Gene Mutationen aufweisen können (multigen). Dies beeinflusst wiederum die Aussagekraft der genetischen Diagnostik und die abzuleitenden Empfehlungsgrade für eine DNA-Untersuchung.

Der fehlende Nachweis einer Genmutation, auch bei Erkrankungen mit hoher diagnostischer Sensitivität, schließt das Vorliegen einer Erkrankung nicht aus, wenn die klinischen Diagnosekriterien teilweise oder ganz erfüllt sind. Folgende Ursachen können dazu beitragen, wenn nach bidirektionaler DNA-Sequenzierung keine Genmutation gefunden worden ist:

- Größere Deletionen oder andere Rearrangements werden nicht detektiert,
- Promotor- oder entferntere Intronbereiche mit potenziell relevanten Sequenzen (z. B. durch Generierung von kryptischen Splice-Sites) wurden nicht untersucht.

Die *Spezifität eines Mutationsnachweises* ist auf der Basis entsprechender Erfahrung, Kenntnis der natürlichen und pathogenen Genvarianz und unter Berücksichtigung spezifischer Genotyp-Phänotyp-Beziehungen in aller Regel hoch (>90%). Allerdings werden bei systematischen Whole-exome- oder Whole-genome-Sequenzierungen immer häufiger

Tab. 5 Vergleichende Übersicht der nationalen Empfehlungen im Vergleich zu anderen internationalen Empfehlungen				
Erkrankung	Kapitel	Nationaler Empfehlungsgrad (Evidenz: jeweils C)	Weitere, Internationale Empfehlungen (Tab. 9: Zusatzmaterial online und Referenz)	Internationaler Empfehlungsgrad
Heterozygotendiagnostik mit unmittelbarer Konsequenz	1.2	I	HRS/EHRA 2011 (O16)	I
Heterozygotendiagnostik, prädiktiv	1.3	IIA	HRS/EHRA 2011 (O16)	I
Heterozygotendiagnostik, Abklärung Überträgerchaft	1.4	IIA		
Langes QT-Syndrom, LQTS	2.1	I	HRS/EHRA 2011 (O16)	I
Stressinduzierte polymorphe Kammertachykardie, CPVT	2.1	I	HRS/EHRA 2011 (O16)	I
Hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie, H(O)CM	2.1	I	HRS/EHRA 2011 (O16), ACCF/AHA 2011 (O13)	I I/IIA
Arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, ARVC	2.1	I	HRS/EHRA 2011 (O16)	IIA (IIB)
Brugada-Syndrom	2.2	IIA	HRS/EHRA 2011 (O16)	IIA
Linksventrikuläre Non-compaction-Kardiomyopathie, LVNC	2.2	IIA	HRS/EHRA 2011 (O16)	IIA
DCM, mit Erregungsleitungsstörung oder familiär	2.2	IIA	HRS/EHRA 2011 (O16)	I bzw. IIA
Erregungsleitungsstörungen	2.3	IIB	HRS/EHRA 2011 (O16)	IIB
Medikamenteninduziertes LQTS	2.3	IIB		
Frühes (pathologisches) Repolarisationsyndrom, ERS	2.3	IIB		
Idiopathisches Kammerflimmern, IVF	2.3	IIB		
Vorhofflimmern, AFIB	2.3	IIB	HRS/EHRA 2011 (O16)	III
Kurzes QT-Syndrom, SQTs	2.3	IIB	HRS/EHRA 2011 (O16)	IIB
Sinusknotenerkrankung	2.3	IIB		
DCM, sporadisch	2.3	IIB		
Restriktive Kardiomyopathie, RCM	2.3	IIB	HRS/EHRA 2011 (O16)	IIB
Peripartum-Kardiomyopathie, PPCM	2.3	IIB		
Arrhythmie, syndromale Form/extrakardial	3.1	I		
Kardiomyopathie, syndromale Form/extrakardial	3.2	I		
Thorakales Aortenaneurysma und Dissektion, TAAD	4.1	IIA	ACCF/AHA/AATS/ACR/etc. (2010) (Zusatzmaterial online: Tab. 9-B4)	IIA
Vorhofseptum-Secundum-Defekt, ASD-II	4.2	IIB		
Linksventrikuläre Ausflusstrakterkrankungen, LVOTO	4.2	IIB		
Supravalvuläre Aortenstenose, SVAS	4.2	IIB		
Fallot-Tetralogie, TOF	4.3	IIB		
Entwicklungs- und Fehlbildungssyndrome durch chromosomale (numerische) Aneuploidie mit kardialer Beteiligung	5.1	I		
Monogene Syndrome mit Herz- und Gefäßfehlern	5.1	I		
Molekulare Autopsie (SIDS, SUDS)	6.1	IIB	HRS/EHRA 2011 (Zusatzmaterial online: Tab. 9-O16)	IIB
Familiäre Hypercholesterinämie, FH	7.1	I	National Lipid Association 2011 (Zusatzmaterial online: Tab. 9-C1)	IIB
Polymorphismen (SNPs) ohne klinische Relevanz	8.1	III		

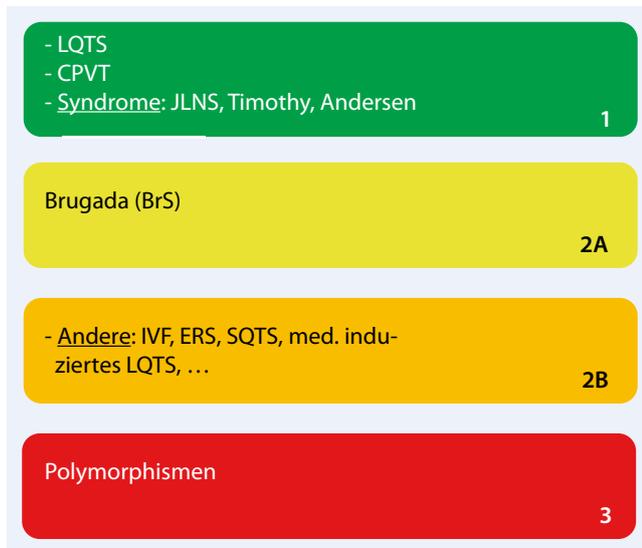


Abb. 3 ◀ Monogen bedingte Arrhythmien

auch bei gesunden Kontrollpersonen zufällig Mutationen in Genen für Kardiomyopathien oder Arrhythmien identifiziert, die bislang als kausal bzw. hoch-penetrant galten [1, 22, 34, 41].

Die Bundesärztekammer hat im Jahr 2003 eine Richtlinie zur Begriffsbestimmung der prädiktiv genetischen Untersuchung veröffentlicht (<http://www.bundesaerztekammer.de/>), wonach eine solche die Vorhersage des späteren Auftretens oder die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krankheit in einem beliebigen Lebensabschnitt zum Inhalt hat. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass bei prädiktiv genetischen Untersuchungen eine humangenetische Beratung *vor und nach* der Genotypisierung vorgeschrieben ist („Muss“).

Hiervon abzugrenzen sind diagnostisch genetische Untersuchungen (§ 2 GenDG), bei der eine humangenetische Beratung erfolgen sollte („Kann“ bzw. „Sollte“) und die abklären, ob

- a) eine bestehende Erkrankung/gesundheitliche Störung vorliegt,
- b) genetische Eigenschaften vorliegen, die zusammen mit der Einwirkung bestimmter äußerer Faktoren, eine Erkrankung auslösen können,
- c) die Wirkung eines Arzneimittels genetisch beeinflusst ist,
- d) genetische Eigenschaften vorliegen, die den Eintritt einer möglichen Erkrankung ganz/teilweise verhindern können.

Die *Empfehlungen* im Positionspapier sind durch eine systematische Aufarbeitung, Zusammenstellung und Bewertung des verfügbaren Wissens unter Berücksichtigung publizierter Richtlinien zum Zeitpunkt der Einreichung des Manuskriptes gekennzeichnet.

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 (■ **Infobox 1**).

Die in ■ **Abb. 1** dargestellten Empfehlungsgrade (I–III) wurden angewandt.

Bei der Zuordnung in eine dieser Indikationsklassen ist von Bedeutung, ob die Kenntnis der molekularen Ursache für den Merkmalsträger oder dessen Verwandte unmittelbare therapeutische Konsequenzen hat. Dabei spielen sowohl die Schwere der Krankheitsfolgen (z. B. plötzlicher Herztod) als auch die Möglichkeit, diese Folgen zu beeinflussen (Implantation eines ICDs), eine Rolle bei der Zuordnung. Weiterhin ist maßgeblich, ob durch klinische Untersuchungsmethoden [z. B. Lp(a)-Messung] eine genetische Ursache hinlänglich erfasst werden kann und so eine molekulare Diagnostik wenig Zusatzinformation bietet. Schließlich ist bei der Indikationsstellung für eine molekulare Diagnostik die Sensitivität der Genotypisierung bedeutsam. Konkret stellt sich die Frage, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine molekulare Diagnose mittels DNA-

Testung möglich ist (z. B. *hoch*, d. h. über 30%, oder *gering*, d. h. unter 1%)

## 4. Empfehlungen

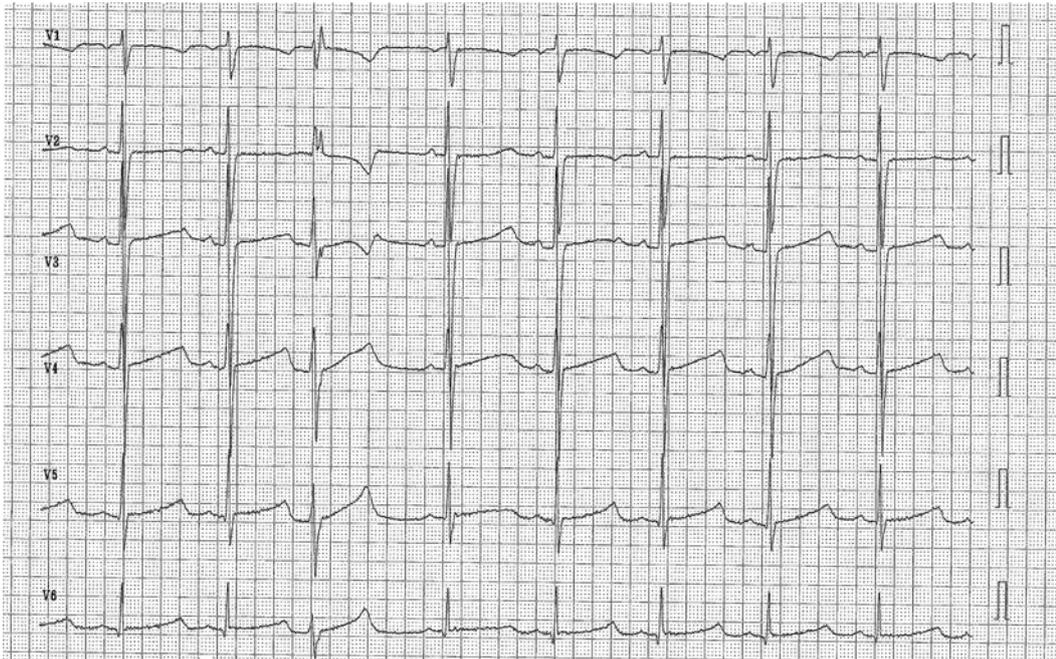
### 4.1 Die Untersuchung von Verwandten 1. Grades bei Vorliegen einer genetisch bedingten kardiovaskulären Erkrankung

Der Erhebung einer gezielten Familienanamnese kommt neben der Erkennung der genetischen Grundlage einer Erkrankung, also der Diagnosestellung, 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 unmittelbaren 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 (■ **Infobox 2**).



**Abb. 4** ◀ LQTS. Ruhe-EKG (V1–V6) eines jungen Mädchens mit langem QT-Syndrom (>460 ms für Frauen). Strukturell unauffälliges Herz, normale Serum-elektrolyte, keine QTc-verlängernden Medikamente. Es fällt neben dem gestreckten ST-Segment und der breiten, späten T-Welle ein QRS-T-Wellen-Alternans auf. Genetischer Unter-typ LQT1

In **Abb. 2** sind die wichtigsten Empfehlungen dargestellt. Die Empfehlungen sind zudem im Zusatzmaterial online.

Eine Diskrepanz zwischen klinischem und genetischem Befund kann neben prä- und analytischen (z. B. Probenverwechslung) auch andere Ursachen haben (z. B. positive klinische Kriterien – negativer genetischer Befund: Vorliegen einer Zweitmutation; negative klinische Kriterien – positiver genetischer Befund: inkomplette Penetranz).

Sowohl die Erwartung eines genetischen Befundes als auch die Ergebnisse des Kaskadenscreenings, wonach eine Erkrankung sich als familiär herausstellen kann und/oder asymptomatische Patienten erkannt werden können, stellen eine besondere ärztliche Herausforderung dar, da die Diagnose psychologische, familiäre und soziale Belastungen mit sich bringen kann. Eine frühzeitige Einbindung genetisch Betroffener (z. B. *post reanimationem* oder postoperativ) und deren Verwandte in die psychologische Betreuung oder Selbsthilfegruppen kann daher sinnvoll sein. Auch der klinische und/oder genetische Ausschluss einer erblichen kardiovaskulären Erkrankung kann für die persönliche Situation und weitere Lebensplanung von hoher Bedeutung sein.

Die Notwendigkeit und Frequenz klinischer Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit definitiver oder genetisch ge-

sicherter Diagnose richtet sich grundsätzlich nach der Schwere der Erkrankung und den Symptomen, die der Notwendigkeit für Therapieänderungen und Beratungsbedarf besteht im individuellen Fall. Bei syndromalen Erkrankungen und der Notwendigkeit einer interdisziplinären Betreuung kann diese zwischen den beteiligten Fachdisziplinen unterschiedlich sein. Auch ist die zeitliche Staffelung der klinischen Verlaufsuntersuchungen davon abhängig, ob bereits Symptome der Erkrankung vorliegen oder diese (noch) nicht manifest ist.

#### 4.2 Spezifische kardiovaskuläre Erkrankungen

In den spezifischen Empfehlungen wird Stellung genommen zur Wertigkeit genetischer Untersuchungen (DNA-Diagnostik) bei

- I. *mono-/oligogenen* Formen von Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathien, Herz- und Gefäßfehlern, familiärer Hypercholesterinämie sowie ungeklärten Fällen von plötzlichem Herztod im Kindes- und jungen Erwachsenenalter (sog. molekulare Autopsie),
- II. *syndromalen* Formen dieser Erkrankungen einschließlich Formen, die durch chromosomale Aneuploidien bedingt sind.

Die Empfehlungen geben vor dem Hintergrund der genetischen Komplexität Hinweise für mögliche Indikationen und eine rationale Durchführung einer erkrankungsspezifischen Genotypisierung. Diese berücksichtigt neben der molekular-genetisch-diagnostischen (DNA-)Charakterisierung der Ursache auch therapeutische oder prognostische Implikationen der Befunde (z. B. primär präventiv bei Familienmitgliedern). In Abhängigkeit von der Sensitivität der Untersuchung (Mutationsdetektionsrate pro Erkrankung; Zusatzmaterial online Tab. 8) findet auch ein angemessener Ressourceneinsatz Beachtung. Mit abnehmender Sensitivität der Untersuchung in Bezug auf Krankheitsgene wird daher eine abgestufte Empfehlungsstärke und Wichtung ausgesprochen.

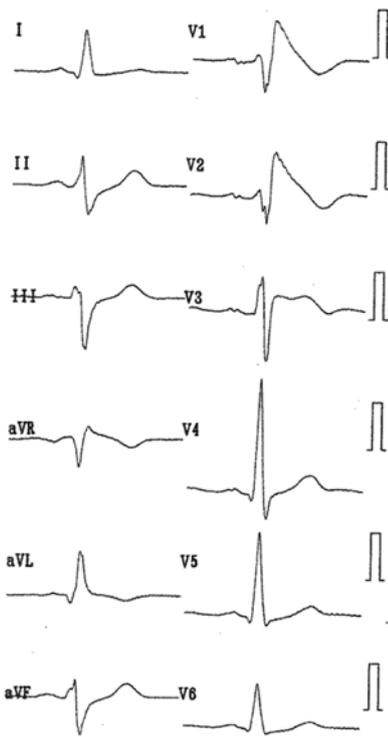
In **Tab. 5** findet sich eine Übersicht der hier ausgesprochenen, nationalen Empfehlungen im Vergleich zu internationalen Empfehlungen.

##### 4.2.1 Molekulare Diagnostik bei monogen bedingten Arrhythmieformen

Monogen bedingte Arrhythmieformen sind zumeist auf Genmutationen von kardialen Ionenkanalgenen oder assoziierten Proteinen zurückzuführen. Da das Herz meistens strukturell (bzw. ultrastrukturell) unauffällig ist, wird auch von sog.



**Abb. 5** ◀ CPVT. Belastungs-EKG (Extremitätenableitungen) einer jungen Frau mit CPVT; ab einer Herzfrequenz von 116/min multiple, polymorphe und zum Teil bidirektionale VES. Strukturell unauffälliges Herz, normale Serumelektrolyte, normales Ruhe-EKG (QTc >460 ms). Genetischer Untertyp CPVT1 (RYR2-Genmutation)



**Abb. 6** ▲ Brugada-Syndrom. Ruhe-EKG eines Mannes mit Brugada-Syndrom, spontanes Typ1-EKG. Strukturell unauffälliges Herz und unauffällige Thoraxform, normale Serumelektrolyte. Das diagnostische Typ1-EKG kann mitunter auch in atypischen Ableitungen (V1/V2 im 2. oder 3. ICR) abgeleitet werden. Oft Zeichen der atrialen Erregungsleitungsstörung (P-Welle >120 ms, PQ >200 ms) und QRS >120 ms. Symmetrische, negative T-Welle, ferner steil abfallendes ST-Segment bei J-Punkt-Erhöhung. Genetischer Untertyp BrS/BRGDA1 (SCN5A-Genmutation)

Ionenkanalerkrankungen bzw. „primär elektrischen Erkrankungen“ gesprochen. Typisch ist neben der familiären Häufung das episodische, durch spezifische Trigger auslösbare Auftreten von klinischen Ereignissen, meist durch Tachyarrhythmien. Die Arrhythmieformen, aber u. U. auch einzelne genetische Unterformen, bedingen für die Beratung und Vermeidung von episodischen Arrhythmien spezifische Ratschläge für den Alltag (Lifestyle-Modifikation), weswegen eine molekulare Klassifizierung sinnvoll sein kann.

Bezüglich der Diagnosekriterien als auch Therapieempfehlungen der Erkrankungen wurde vor Kurzem ein Expert Consensus Statement verschiedener Fachgesellschaften veröffentlicht (Referenz – s. Zusatzmaterial online Tab. 9-A10).

In **Abb. 3** sind die wichtigsten Empfehlungen zur Genotypisierung zusammengefasst.

#### 4.2.1.1 Angeborenes langes QT-Syndrom

Das angeborene lange QT-Syndrom (LQTS) ist charakterisiert durch eine verlängerte Repolarisation (QTc: >450–460 ms; **Abb. 4**), bestimmte T-Wellen-Morphologien und ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse durch polymorphe Kammertachykardien. Die Prävalenz liegt bei ca. 1:2000–5000; Diagnosekriterien für ein angeborenes LQTS sind entsprechend veröffentlicht (Referenz – s. Zusatz-

material Online Tab. 9-A10). Bislang sind 14 Krankheitsgene bekannt, die für das angeborene LQTS verantwortlich sind; die Ionenkanalgene *KCNQ1* (LQT1, K<sup>+</sup>), *KCNH2* (LQT2, K<sup>+</sup>) und *SCN5A* (LQT3, Na<sup>+</sup>) sind die häufigsten und machen 70–80% der Fälle aus. Die Erkrankung wird meist autosomal-dominant vererbt, in 10–20% entsteht sie durch Neumutationen. In verschiedenen internationalen Empfehlungen (Zusatzmaterial online Tab. 9: verschiedene Referenzen) wird eine Indikation zur Genotypisierung formuliert. Von einzelnen, genetischen Untertypen sind phänotypische Unterschiede in der Repolarisationsstörung beschrieben (Dauer des QT-Intervalls, T-Wellen-Morphologie), die zudem mit einer unterschiedlichen Initiierung der polymorphen Kammertachykardien einhergeht (**Infobox 3**).

Die molekulare Diagnose und die Genotyp-spezifischen Trigger für kardiale Ereignisse bedingen sowohl spezifische Ratschläge für den Alltag (Lifestyle-Modifikation, Vermeidung von Repolarisations-verlängernden Medikamenten) als auch eine differenzielle, antiarrhythmische Therapie jeweils in Abhängigkeit des Genotyps.

Differenziert werden vom angeborenen LQTS passagere, erworbene, Medikamenten-induzierte und andere Repolarisationsstörungen („drug-induced“ LQTS, diLQTS; [8]), die oft sporadisch (nicht-

### Infobox 3 Empfehlungen

Eine Genotypisierung bei Patienten mit LQTS sollte aufgrund der diagnostischen und therapeutischen Implikationen durchgeführt werden (Empfehlungsstärke Klasse I).

### Infobox 4 Empfehlungen

Eine Genotypisierung bei Patienten mit CPVT sollte aufgrund der diagnostischen und therapeutischen Implikationen durchgeführt werden (Empfehlungsstärke: Klasse I).

### Infobox 5 Empfehlungen

Eine Genotypisierung für Patienten mit einem Verdacht auf ein Brugada-Syndrom – insbesondere in Kombination mit Zeichen der Erregungsleitungsstörung oder einer familiären Genese – ist sinnvoll bzw. nützlich und kann durchgeführt werden (Empfehlungsstärke: Klasse IIa).

### Infobox 6 Empfehlungen

Eine Genotypisierung für Patienten mit diesen Arrhythmieformen kann im Einzelfall, insbesondere bei Vorliegen einer familiären Erkrankung oder bei besonderen Verläufen, durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, die Untersuchungen aufgrund der Seltenheit der genetischen Subtypen primär an einer kardiologischen/kinderkardiologischen Spezialabteilung durchzuführen (Empfehlungsstärke: Klasse IIb).

familiär) sind und bei denen eine genetische Komponente sekundär ist (Sensitivität/Präsenz von Ionenkanalgenmutationen: 10–15%). Eine Genotypisierung sollte daher im Einzelfall diskutiert bzw. durchgeführt werden (Empfehlungsstärke: Klasse IIb).

#### 4.2.1.2 Katecholaminerge, polymorphe Kammertachykardie

Eine weitere, jedoch seltenere Erkrankung ist die katecholaminerge, polymorphe Kammertachykardie (CPVT), die überwiegend autosomal-dominant vererbt wird und eine Prävalenz von ca. 1:10.000 hat. Typisch sind ein weitgehend normales Ruhe-EKG und ein belastungsinduzierter Bigeminus bzw. bidirektionale oder polymorphe ventrikuläre Extraschläge und ventrikuläre Tachykardien, die unter körperliche Belastung bzw. Stress

(Herzfrequenz >120–130/min; **Abb. 5**) auftreten. Unbehandelt führt die CPVT bei 20–30% zu plötzlichem bzw. überlebtem Herztod vor dem 30. Lebensjahr, weswegen die Früherkennung und frühzeitige Therapie ( $\beta$ -Rezeptoren-Blocker, Antiarrhythmika, ggf. ICD) relevant sind [48]. Es besteht wie beim LQTS eine Beziehung zum plötzlichen Kindstod, zum Badetod als auch zum ungeklärten Herztod.

Bei 50–60% der CPVT-Patienten können derzeit ursächliche Mutationen im Ryanodin-Rezeptor-Gen vom Typ2 (RYR2) identifiziert werden. Das relativ große Gen (>100 Exone) kodiert den wichtigsten  $Ca^{++}$ -freisetzenden Kanal im sarkoplasmatischen Retikulum und wird typischerweise als Stufenanalytik (partiell oder vollständig) untersucht (**Infobox 4**).

Aufgrund der Triggerung der nicht anhaltenden oder anhaltenden Arrhythmien mit möglichem Übergang in Kammerflimmern durch körperliche oder emotionale Stresssituationen sind spezifische Ratschläge für den Alltag (Lifestyle-Modifikation) und auch die antiarrhythmische Therapie relevant bei Patienten mit CPVT, weswegen die Früherkennung durch eine Genotypisierung wichtig ist.

#### 4.2.1.3 Brugada-Syndrom

Das Brugada-Syndrom (BrS/BRGDA) ist eine weitere, seltene Ionenkanalerkrankung (u. a. sind  $Na^+$ - und  $Ca^{2+}$ -Kanäle betroffen), die autosomal-dominant vererbt wird und eine geschlechtspezifische, altersabhängige Penetranz zeigt. Die Prävalenz beträgt in etwa 1:5000–10.000 mit regionalen Unterschieden. Natriumkanal-Genmutationen (ins. *SCN5A*, BRGDA) machen die Hauptursache aus, mindestens 8 verschiedene Gene können involviert sein. Da die Diagnose EKG-basiert ist (Vorliegen des sog. Typ1-EKGs; [2, 7] **Abb. 6**; Zusatzmaterial Online Tab. 9-A10) und die EKG-Veränderungen, die leicht modifiziert wurden (d. h. Typ1-EKG in einer oder mehr EKG-Ableitungen, auch bei atypischer Ableitung, z. B. im 2. ICR), eine hohe Phänokopierate haben bzw. zusätzlich individuell im Verlauf variieren können, kommt einer genetischen Diagnostik, die eine Sensitivität von derzeit nur 25–30% hat, eine

wichtige, diagnostische Bedeutung zu (**Infobox 5**).

Die Genotypisierung kann insbesondere zur Diagnosesicherung und aufgrund spezifischer Ratschläge für diese Patienten im Alltag (z. B. frühzeitige Fiebersenkung, Vermeidung erregungsleitungsverzögernder Medikamente, Lifestyle-Modifikation) relevant sein und damit nützlich sein.

Im Falle eines isolierten Typ2- oder Typ3-EKGs, welches nicht nach Provokation (z. B. Ajmalin-Test) in ein Typ1-EKG überführt werden kann, empfehlen einige Stellungnahmen, keine genetische Diagnostik durchzuführen (Zusatzmaterial online Tab. 9-O12, -O16).

#### 4.2.1.4 Andere, idiopathische Arrhythmieformen

Eine Genotypisierung bei Patienten mit anderen, idiopathischen (d. h. anderweitig nicht erklärbaren) Erkrankungen wie

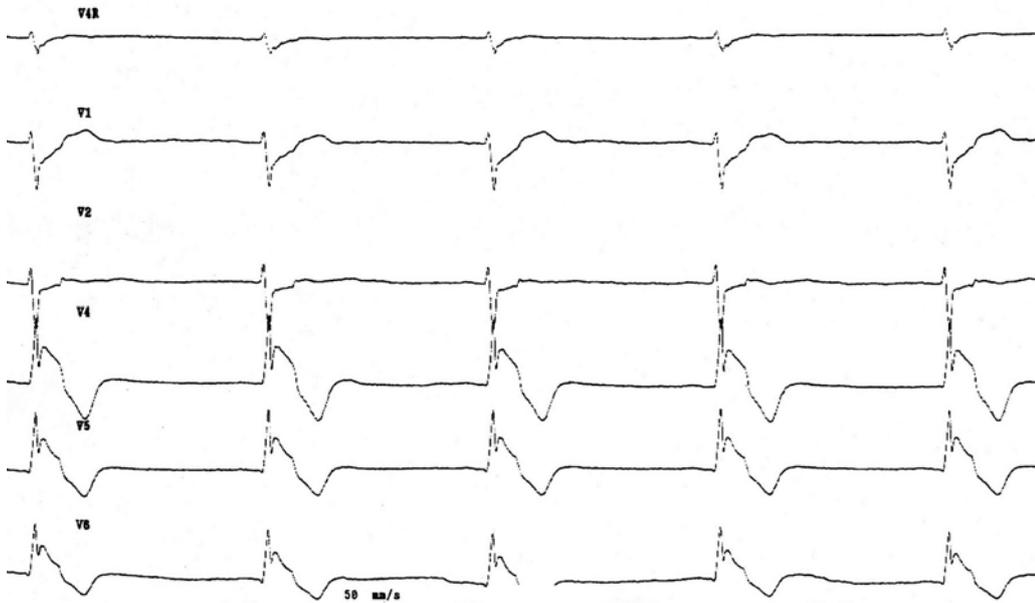
- idiopathische Erregungsleitungsstörungen (atrial/ventrikulär; *relative Mutationshäufigkeit* >10%),
- frühe (pathologische) Repolarisationsstörung (ERS; **Abb. 7**),
- medikamenteninduziertes LQTS,
- idiopathisches Kammerflimmern (IVF),
- familiäres Vorhofflimmern (idiopathisch; *relative Mutationshäufigkeit* >10%),
- kurzes QT-Syndrom (SQTS),
- Sinusknotenerkrankung

sollte im Einzelfall diskutiert bzw. durchgeführt werden.

Bei einer familiären Häufung ist die Indikation im Einzelfall großzügiger zu stellen. Es wird empfohlen, die Untersuchungen aufgrund der Seltenheit der genetischen Subtypen primär an einer kardiologischen Spezialabteilung durchzuführen (**Infobox 6**).

#### 4.2.2 Molekulare Diagnostik bei monogen bedingten Kardiomyopathieformen

Monogen bedingte Kardiomyopathien sind ätiologisch sehr heterogen und haben zudem eine Reihe von nichtgenetischen Ursachen, die zu einem ähnlichen Phänotyp (sog. Phänokopie) führen können. Bei den genetisch bedingten Kardio-



**Abb. 7** ◀ Pathologische, frühe Repolarisationsstörung. Ruhe-EKG einer jungen Frau nach Wiederbelebung bei Kammerflimmern. Pathologische, frühe Repolarisation in den inferolateralen Ableitungen („lambda-waves“). Strukturell unauffälliges Herz, normale Serumelektrolyte, im Weiteren Rückbildung der Störungen im Verlauf. Abgegrenzt werden muss eine anteroseptale, oft physiologische Repolarisation

- HCM, HOCM
- ARVC
- Syndromale Kardiomyopathien#

1

- LVNC
- DCM mit Erregungsleitungsstörung
- DCM familiär

2A

- DCM sporadisch
- RCM
- Peripartum Kardiomyopathie

2B

Polymorphismen

3

**Abb. 8** ◀ Monogen bedingte Kardiomyopathien. #: z. B. Speicherkrankungen (Morbus Fabry, Morbus Danon, HCM + WPW), Mitochondriopathien (MELAS), neuromuskuläre Erkrankungen (Friedreich-Ataxie, Emery-Dreifuß, myotone Dystrophie etc.), Amyloidose

grammen zur In-silico-Beurteilung einer Genvarianz eine wichtige Rolle zu [15, 16, 23].

In **Abb. 8** sind die wichtigsten Empfehlungen zusammengefasst.

#### 4.2.2.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Die hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie [H(O)CM] ist die häufigste genetisch bedingte Kardiomyopathie (**Abb. 9a**; MRT, 3-Kammer-Blick). Klinisch werden verschiedene Ausprägungsformen unterschieden (septal, konzentrisch, apikal; mit/ohne linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion), die eine gleiche, genetische Basis haben (Gene für Sarkomerproteine, sowohl dünnes als auch dickes Filament; derzeit: >1400 Mutationen in den 8 Hauptgenen) und mitunter auch vor dem Hintergrund eines spezifischen, genetischen Defektes in einer Familie variabel in phänotypischer Ausprägung vorkommen können. Die Penetranz der HCM zeigt eine typische Altersabhängigkeit (Erstmanifestation in der Pubertät). Die Diagnose wird anhand elektrokardiographischer und echokardiographischer Kriterien nach Ausschluss anderer Ursachen für eine linksventrikuläre Hypertrophie gestellt (Zusatzmaterial online Tab. 9-O13; [31]).

Histologisch finden sich bei der klassischen HCM ein sog. myofibrilläres Dissarray und interstitielle Fibrose. Eine en-

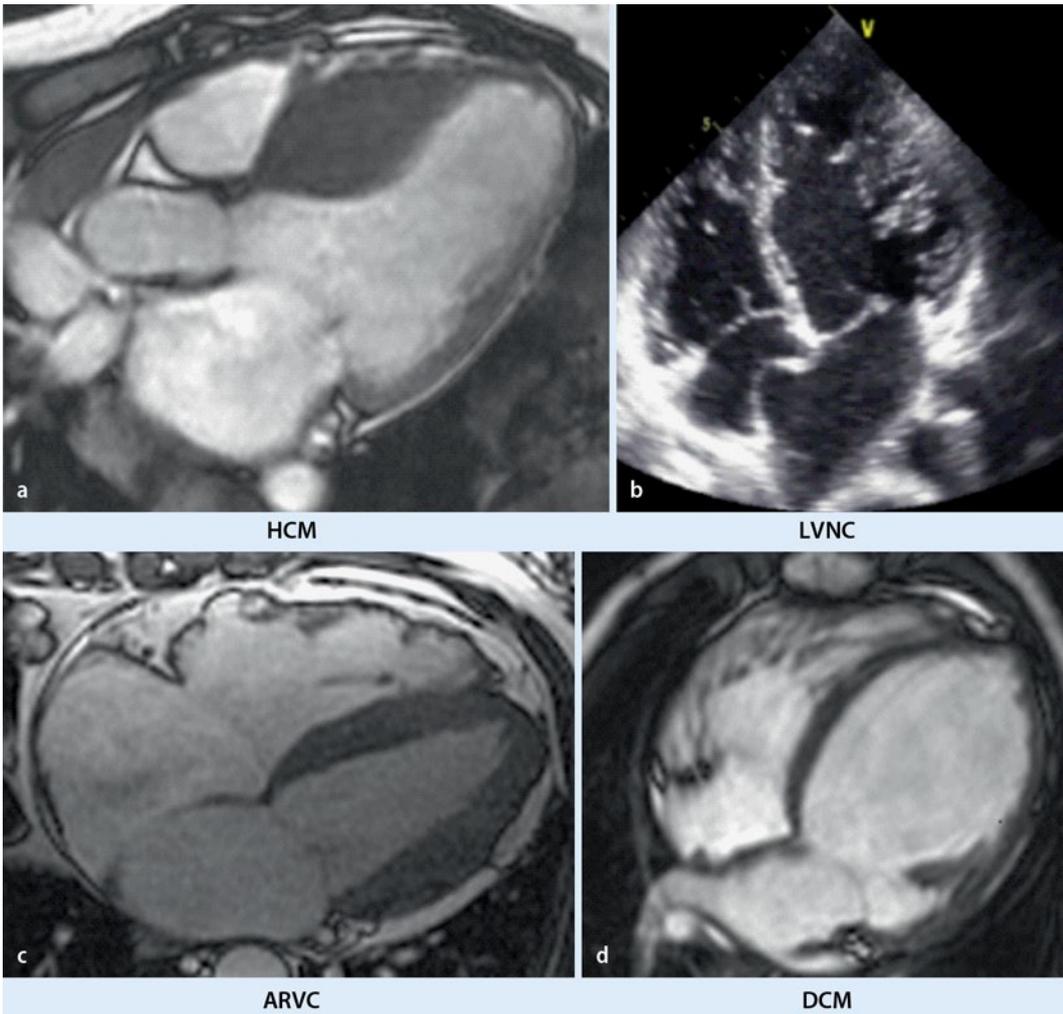
myopathieformen sind zudem syndromale Formen (insbesondere bei HCM oder LVNC) von den isoliert vorkommenden Kardiomyopathien zu unterscheiden [18, 19].

In der Einteilung der ESC von Kardiomyopathien werden morphologische Kriterien zugrunde gelegt und zwischen „familiar“ (= genetisch bedingt) und „non-familiar“ (= exogen/polygen) unterschieden (Zusatzmaterial online Tab. 9-O17, -O18). Ungeachtet dessen können auch sporadische Fälle genetischer Natur sein (z. B. durch Neumutationen, X-chromosomal, rezessiv). Bezüglich des diagnostischen Vorgehens bei einzelnen Kardiomyopathien wird gesondert auf einen weiteren

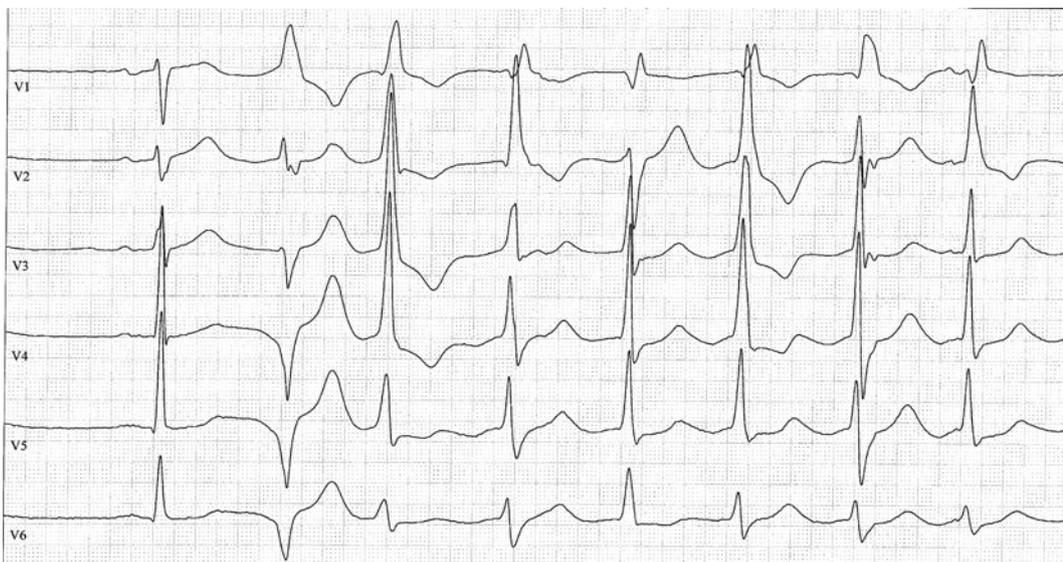
Report verwiesen (Zusatzmaterial online Tab. 9-O17, -O18).

Zur Durchführung von genetischen Untersuchungen, Familienscreening und genetischen Beratungen wird in mehreren internationalen Dokumenten Stellung genommen (Zusatzmaterial online Tab. 9-O16 und -O17), woran sich die hier im Positionspapier aufgeführten Empfehlungen orientieren.

Die Beurteilung der Pathogenität von Varianten in Kardiomyopathiegenen kann aufgrund der hohen, natürlichen Varianz der Aminosäuren erschwert sein; neben der familiären Kosegregation kommen Genomdatenbanken mit Kontrollpersonen und Pathogenitätsvorhersagepro-



**Abb. 9** ◀ Morphologie verschiedener, genetisch bedingter Kardiomyopathien. **a** Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), **b** linksventrikuläre Non-compaction-Kardiomyopathie (LVNC), **c** arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC), **d** dilatative Kardiomyopathie (DCM)



**Abb. 10** ◀ Andersen-Tawil-Syndrom (LQT7). Ruhe-EKG (V1–V6) einer Frau mit fazialen und Skelettdysmorphien, Muskelparalysen und VES in Ruhe (Andersen-Tawil-Syndrom). Diese Trias kann, aber muss nicht immer vorhanden sein. Oft U-Wellen. Strukturell unauffälliges Herz, normale Serumelektrolyte. Genetischer Untertyp LQT7 (*KCNJ2*-Genmutation)

### Infobox 7 Empfehlungen

Eine Genotypisierung bei Patienten mit HCM (bzw. HOCM) sollte analog zu internationalen Empfehlungen durchgeführt werden (Empfehlungsstärke: Klasse I).

Im Einzelfall kann eine rein klinische Evaluation ausreichend sein, insbesondere wenn keine unmittelbare therapeutische Relevanz vom genetischen Befund abhängt.

### Infobox 8 Empfehlungen

Eine Genotypisierung für LVNC-Patienten – insbesondere in Kombination mit einer familiären Kardiomyopathie – ist sinnvoll bzw. nützlich und kann durchgeführt werden (Empfehlungsstärke: Klasse IIa).

### Infobox 9 Empfehlung

Eine Genotypisierung bei einem Verdacht auf eine ARVC sollte aus diagnostischer Hinsicht durchgeführt werden (Empfehlungsstärke: Klasse I).

domyokardiale Biopsie zur weiteren, ätiologischen Abklärung einer HCM hat jedoch insgesamt eine untergeordnete Rolle [HCM + Kindesalter: Klasse IIa (Evidenzlevel C); HCM + Herzinsuffizienz: Klasse IIb (Evidenzlevel C); Zusatzmaterial online Tab. 9-O17, -A6], kann aber im Einzelfall (z. B. metabolisch bedingter HCM) sehr sinnvoll sein.

Da eine Reihe (Zusatzmaterial online Tab. 8) von Speicherkrankungen, Mitochondriopathien, neuromuskulären und infiltrativen Erkrankungen syndromale, jedoch genetisch bedingte Formen einer HCM verursachen kann, wird im anglo-amerikanischen Sprachraum von einer „LV hypertrophy in the context of a multi-system disorder“ gesprochen.

Die Notwendigkeit von genetischen Untersuchungen bei Patienten mit isolierter oder syndromaler Form einer HCM wird in aktuellen Empfehlungen betont (Zusatzmaterial online Tab. 9-O13; Empfehlung Klasse I/IIA) und wie auch in einem internationalen Positionspapier (Zusatzmaterial online Tab. 9-O16) als Klasse-I-Empfehlung formuliert. Dieses ist unabhängig einer positiven Familienanamnese und gilt aber nicht für Patienten mit einer sekundären LVH. Aufgrund der altersabhängigen Penetranz, der Mög-

lichkeit der frühzeitigen Erkennung von Verwandten in HCM-Risikofamilien oder bei diagnostisch schwieriger Abgrenzung wird die konsekutive Genotypisierung von Verwandten 1. Grades empfohlen, sofern beim Propositus eine Mutation identifiziert worden ist. Auch wenn keine syndromale Form einer HCM vorliegt, sollte bei der genetischen Untersuchung von Kindern, die meist prädiktiv ist, auf eine entsprechende fachgebundene oder fachübergreifende humangenetische Beratung sowie eine psychosoziale Betreuung geachtet werden (■ Infobox 7).

#### 4.2.2.2 Linksventrikuläre Non-compaction-Kardiomyopathie

Die linksventrikuläre Non-compaction-Kardiomyopathie (LVNC) ist eine in der Ätiologie noch unzureichend verstandene Kardiomyopathieform, die phänotypisch und auch genetisch Überlappung bzw. gemeinsames Vorkommen mit der HCM oder DCM zeigt (■ Abb. 9b; Echokardiographie, enddiastolischer 4-Kammer-Blick).

Die klinische Ausprägung ist ähnlich variabel; jüngste Untersuchungen zeigen, dass sich bei der Mehrheit der Patienten eine familiäre Häufung von Kardiomyopathien findet [20]. Es wird angenommen, dass das nicht kompaktierte Myokard aufgrund seiner morphologischen Spezifika (Hypertrabekularisierung, Myokardrezessus) eine Entwicklungs- bzw. Reifestörung des Myokards darstellt. Diagnostische Kriterien für die LVNC wurden vorgeschlagen und orientieren sich am Verhältnis von nicht-kompaktem zu kompaktem LV-Myokard (LV endsystolisch in kurzer Achse im TTE: 2 zu 1 bzw. LV enddiastolisch im MRT: 2,3 zu 1) überwiegend apikal oder lateral [37].

Es wird angenommen, dass die LVNC nach HCM und DCM die dritthäufigste Kardiomyopathieform darstellt. Andere betroffene Familienmitglieder können andere Kardiomyopathieformen (HCM, DCM) aufweisen. Die LVNC kann auch mit angeborenen Herzfehlern kombiniert auftreten (nicht isolierte LVNC) oder auch syndromal im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen. Die Diagnose wird jedoch vermutlich zu häufig gestellt [37]. Mehr als 10 verschiedene Gene (meist: Sarkomer-Gene, auch Zytoskle-

lett- und Chaperon-Gene) sind mit LVNC assoziiert, die auch mitochondrial oder X-chromosomal, mit angeborenen Herzfehlern oder neuromuskulären Erkrankungen kombiniert vererbt werden kann. Die Sensitivität der Mutationsdetektion bei isolierter LVNC liegt je nach Untersuchungsumfang bei ca. 20–30% ([20, 24]; ■ Infobox 8).

Die Genotypisierung kann insbesondere zur Diagnosesicherung und hinsichtlich weiterer, präventiver und/oder therapeutischer Maßnahmen (z. B. LVNC mit dilatativer, zur Herzinsuffizienz führender Verlaufsform) relevant und damit nützlich sein.

#### 4.2.2.3 Arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Bei der arrhythmogenen, rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC; früher auch Dysplasie, ARVD) handelt es sich um eine seltene (ca. 1:2000–5000) Kardiomyopathieform, bei der es insbesondere rechtsventrikulär (auch gelegentlich bi- oder isoliert linksventrikulär) zu einer fortschreitenden Dilatation mit myokardialer Atrophie und zellulärer Apoptose kommt, begleitet von einer sekundären Fibrose und Vermehrung des Fettgewebes ([43]; ■ Abb. 9c; MRT, transverser Schnitt).

Die Task-Force-Diagnosekriterien, die die histopathologischen, bildgebenden und elektrokardiographischen Kriterien für eine ARVC definieren, wurden vor Kurzem aktualisiert und schließen nun auch die Präsenz einer kausalen Genmutation als weiteres Major-Kriterium ein [29]. Von einer „definitiven ARVC“ wird gesprochen, wenn 2 Major- oder 1 Major + 2 Minor- oder 4 Minor-Kriterien aus den unterschiedlichen Diagnosebereichen vorliegen. Hiervon differenziert wird eine „Borderline“-ARVC (1 Major + 1 Minor oder 3 Minor-Kriterien) oder eine „mögliche“ ARVC (1 Major oder 2 Minor-Kriterien).

Der Diagnostik-Score bringt zum Ausdruck, dass die klinischen Zeichen in den Diagnostikbereichen (z. B. Bildgebung oder Histopathologie) nicht sensitiv genug sind bzw. die frühzeitige Diagnose bei einer sich im Laufe des Lebens ausprägenden Erkrankung erschwert ist. Da-

## Infobox 10 Empfehlungen

- Eine Genotypisierung für DCM-Patienten mit einer familiären Erkrankung und/oder einer begleitenden Erregungsleitungsstörung ist sinnvoll bzw. nützlich und kann durchgeführt werden. Bei Patienten mit Mutationen im LMNA-Gen kann dieses therapeutisch relevant sein (Empfehlungsstärke: Klasse IIa).
- Eine Genotypisierung für Patienten mit einer „sporadischen DCM“ kann im Einzelfall durchgeführt werden. Es wird empfohlen, die Untersuchungen aufgrund der Seltenheit der genetischen Subtypen primär an einer kardiologischen/kinderkardiologischen Spezialabteilung durchzuführen (Empfehlungsstärke: Klasse IIb).

## Infobox 11 Empfehlungen

Eine Genotypisierung für Patienten mit diesen Kardiomyopathieformen kann im Einzelfall, insbesondere bei Vorliegen einer familiären Erkrankung oder bei besonderen Verläufen, durchgeführt werden. Es wird empfohlen, die Untersuchungen aufgrund der Seltenheit der genetischen Subtypen primär an einer kardiologischen/kinderkardiologischen Spezialabteilung durchzuführen (Empfehlungsstärke: Klasse IIb).

## Infobox 12 Empfehlungen

Für eine ätiologische, syndromale Zuordnung und molekulare Diagnose wird die Genotypisierung bei Patienten mit syndromalen Formen von primär elektrischen Herzerkrankungen (z. B. Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom, Timothy-Syndrom, Andersen-Tawil-Syndrom) empfohlen. Es wird empfohlen, die genetischen Untersuchungen durch einen Facharzt für Humangenetik (Syndromologe) oder durch eine kardiologische/kinderkardiologische Spezialabteilung mit interdisziplinärer Ausrichtung zu veranlassen. Eine interdisziplinäre Untersuchung und Anbindung des Patienten an einem Fachzentrum wird empfohlen (Empfehlungsstärke: Klasse I).

her kommt einer genetischen Diagnostik erhebliche Bedeutung zu, weswegen – im Gegensatz zu anderen Empfehlungen – beim Verdacht auf eine ARVC eine genetische Untersuchung veranlasst werden sollte. Der Nachweis einer kausalen ARVC-Genmutation als Major-Kriterium hat diagnostische Bedeutung und wird in anderen Leitlinien ebenfalls empfohlen.

Derzeit kann in 30–40% der Fälle eine Genmutation für ein desmosomales Protein (und auch im sehr großen Titin-Gen; *TTN*) im Sinne eines Major-Kriteriums identifiziert werden, die für weitere Familienuntersuchungen und die Erkennung einer Anlageträgerschaft wichtig ist. Die Erkrankung wird meist autosomal-dominant vererbt und weist die für Kardiomyopathien typische Heterogenität auf (>10 Gene). Dem Plakophilin-2-Gen (*PKP2*) kommt insofern Bedeutung zu, weil in 45% der ARVC-Fälle, die den aktuellen Task-Force-Kriterien entsprechen („definitive ARVC“), und in ca. 70% der familiären Fälle eine *PKP2*-Genmutation identifiziert werden kann (Zusatzmaterial online Tab. 9-O12). Im Falle einer „möglichen“ ARVC empfehlen einige Stellungnahmen, keine genetische Diagnostik durchzuführen (Referenz – s. Zusatzmaterial online Tab. 9-O12, -O16), weil die Sensitivität der genetischen Untersuchung nicht hoch genug ist (■ Infobox 9).

### 4.2.2.4 Dilatative Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist charakterisiert durch eine systolische Dysfunktion und eine Links-, evtl. auch bilaterale Herzvergrößerung (unter Berücksichtigung von Alter und Körperoberfläche; [32]; ■ Abb. 9d; MRT, 3-Kammer-Blick). Obgleich viele ätiologische Faktoren und Noxen zur LV-Vergrößerung und -dysfunktion führen können, ist eine genetische Ursache in 15–30% zu erwarten, insbesondere bei familiären Fällen als auch solchen mit vorangehender oder manifester Erregungsleitungsstörung [36, 47]. Unter Anwendung strikter klinischer Kriterien (EKG, TTE, Anamnese) ist die Rate familiärer Fälle zwischen 20 und 50% [18]. Die Prävalenz der familiären Form wird mit ca. 1:2500 angegeben [39]; die Penetranz der genetisch bedingten DCM ist ebenfalls altersabhängig (10% <20. Lebensjahr, 34% im 20. bis 30. Lebensjahr, 60% im 30. bis 40. Lebensjahr, 90% >40. Lebensjahr) und möglicherweise abhängig vom betroffenen Gen.

Im Gegensatz zu sporadischen DCM-Fällen (s. 4.2.2.5) wird bei familiären und/oder insbesondere bei DCM-Formen mit gleichzeitiger Erregungsleitungsstörung in Analogie zu internationalen Empfehlungen (Referenz – s. Zusatzmaterial on-

line Tab. 9-O16) die gezielte Durchführung einer genetischen Diagnostik empfohlen. Dieses erlaubt einerseits eine ätiologische Einordnung der Erkrankung, andererseits können betroffene Verwandte 1. Grades frühzeitig identifiziert und im Hinblick auf symptomatische Herzinsuffizienz und Arrhythmie behandelt werden. Weiterhin ist bei negativem Mutationsnachweis in Angehörigen ein repetitives klinisches Screening ggf. nicht weiter erforderlich.

Insbesondere bei Trägern von *LMNA*-Genmutationen, die eine malignere Verlaufsform haben können, hat eine frühzeitige Risikostratifizierung Bedeutung [47].

Obgleich Genmutationen im kardialen Titin-Gen (*TTN*) eine wesentliche Rolle für genetisch bedingte DCM-Formen spielen (ca. 25% aller Fälle), ist eine konventionelle Stufendiagnostik nicht realistisch, da es sich um eines der größten humanen Gene handelt (ca. 36.000 Aminosäuren) und Genmutationen nicht ohne Klusterung sind. Eine *TTN*-Genanalyse könnte idealerweise durch sog. NGS-Sequenzieretechnologien (s. 2.7) erfolgen, die zum Teil hierfür auch schon verfügbar sind (■ Infobox 10).

### 4.2.2.5 Andere Kardiomyopathieformen

Eine Genotypisierung bei Patienten mit anderen Kardiomyopathieformen wie

- restriktive Kardiomyopathie (RCM),
- Peripartum-Kardiomyopathie (PPCM)

sollte im Einzelfall diskutiert werden und hängt von spezifischen (Erkrankungs-) Umständen ab. Bei einer familiären Häufung ist die Indikation im Einzelfall großzügiger zu stellen (■ Infobox 11).

### 4.2.3 Molekulare Diagnostik bei monogen bedingten Arrhythmie- oder Kardiomyopathieformen, die einen extrakardialen Phänotyp aufweisen (syndromale Formen)

Monogen bedingte Arrhythmien oder Kardiomyopathien, die zusätzlich zur kardialen Manifestation eine extrakardiale und damit syndromale Komponente haben, sind sehr selten. Es handelt sich um syndromale Erkrankungen im engeren Sinn.



Abb. 11 ◀ Nicht-syndromale Herz- und Gefäßerkrankungen

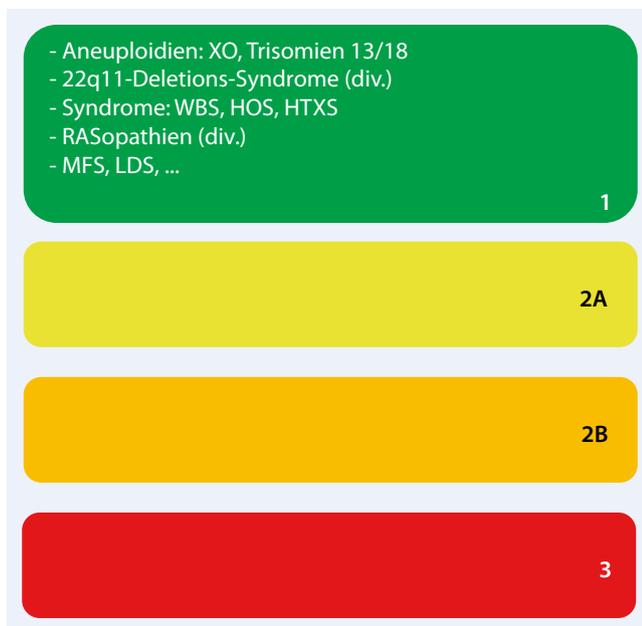


Abb. 12 ◀ Syndromale Herz- und Gefäßerkrankungen

In **Abb. 3** und **8** sind die wichtigsten Empfehlungen zusammengefasst.

#### 4.2.3.1 Primär elektrische Erkrankungen mit extrakardialer Manifestation

Bei den primär elektrischen Erkrankungen mit extrakardialer Manifestation ist die Mutationsdetektionsrate einerseits hoch, die Locusheterogenität andererseits nicht besonders ausgeprägt (<5 Gene/Erkrankung).

Beim *Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom* (Prävalenz: ca. 1:4.000.000) liegt neben einer ausgeprägten QTc-Verlängerung (oft 500–550 ms) eine angeborene, meist beidseitige Innenohrschwerhö-

rigkeit vor. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt und durch jeweils 2 Genmutationen (oft homozygot; „loss-of-function“) im LQT1-Gen *KCNQ1* (80%; JLN1) und LQT5-Gen *KCNE1* (20%; JLN2), beides Ionenkanalgene des I(Ks)-Kaliumkanals, verursacht.

Im Gegensatz hierzu handelt es sich beim *Timothy-Syndrom* (TS; auch: LQT8) um eine autosomal-dominante Multi-systemkrankheit (Herz, Hand, Gesicht, Nervensystem) mit verlängerter QT-Zeit, Syndaktylien von Fingern und Zehen („Schwimmhäute“), flachem Nasenrücken, tief sitzenden Ohren, kleinem Oberkiefer, schmaler Oberlippe und autistischen Persönlichkeitszügen. Ursache

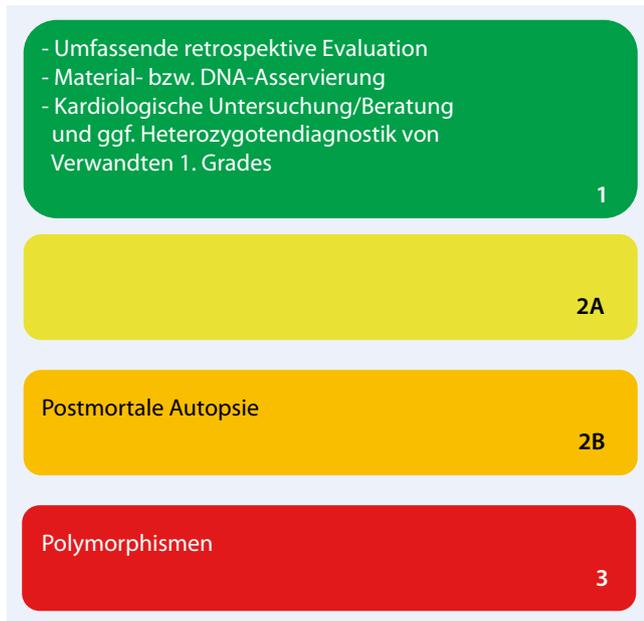
sind Mutationen (sog. „gain-of-function“) im *CACNA1C*-Gen, das für eine Kalziumkanal-Hauptuntereinheit kodiert, die bislang in wenigen Fällen (<50 weltweit) bekannt geworden sind.

Das *Andersen-Tawil-Syndrom* (ATS; auch: LQT7) ist eine weitere, seltene Ionenkanalerkrankung, die Auffälligkeiten der Skelettmuskulatur (mit periodischen Paralysen, ± normokaliämisch), des EKGs (prominente U-Wellen, VES, verlängertes QT-Intervall; **Abb. 10**; Herztodrisiko) und Dymorphien (Minderwuchs, Skoliose, tief sitzende Ohren, Hypertelorismus, breite Nasenwurzel, Mikrogenie, Klinodaktylie, Brachydaktylie und Syndaktylie) beinhaltet. Nur ein Teil der Andersen-Tawil-Patienten zeigt das Vollbild der Trias, es gibt geschlechtsspezifische Manifestationsunterschiede. Die Erkrankung ist sehr selten (<1:100.000) und wird aufgrund der subtilen, phänotypischen Organmanifestationen spät diagnostiziert. Neben der autosomal-dominanten Form gibt es isolierte (sporadische) Fälle, die alle durch Mutationen im *KCNJ2*-Gen (60%), das für die α-Untereinheit des Kaliumkanals Kir2.1 kodiert, verursacht sind (**Infobox 12**).

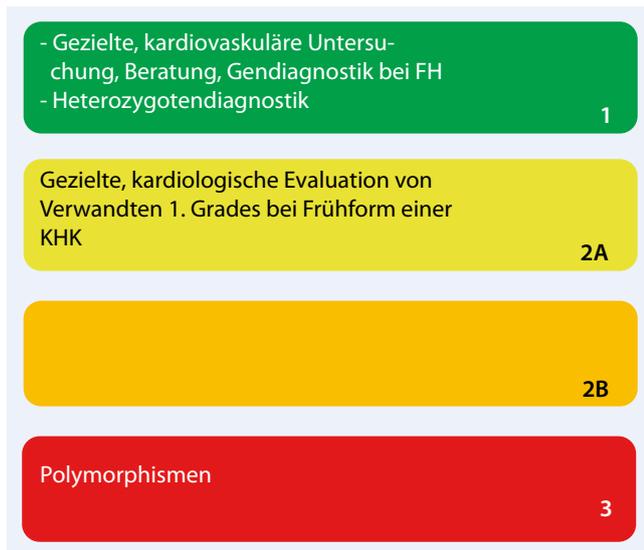
#### 4.2.3.2 Kardiomyopathien mit extrakardialer Manifestation

Es handelt sich um eine sehr heterogene Erkrankungsgruppe (>50 verschiedene Formen) mit ebenso vielfältigen, genetischen Ursachen. Meist findet sich eine HCM oder DCM, seltener eine LVNC oder ARVC; für wenige Unterformen (z. B. Morbus Fabry, Morbus Pompe, andere Speichererkrankungen) gibt es neuerdings kausale Therapieansätze (Enzymsubstitution).

Diese Kardiomyopathieformen bedürfen oft einer multidisziplinären Diagnostik und Behandlung. Der Kenntnis der genetischen Ursache, insbesondere bei Frühformen (z. B. X-chromosomal) oder nur partiellen Manifestationen des Syndroms kommt eine wichtige Bedeutung zu, zumal in einzelnen Fällen eine frühzeitige Behandlung sinnvoll ist (z. B. Morbus Danon oder Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie). Bei syndromalen Kardiomyopathieformen wird daher grundsätzlich eine zielgerichtete Genotypisierung emp-



**Abb. 13** ◀ Plötzlicher, ungeklärter Herztod (SIDS, SUDS)



**Abb. 14** ◀ Familiäre Hypercholesterinämie und Frühform der KHK

fohlen; hierzu ist eine genaue syndromale Zuordnung sinnvoll.

Ätiologisch können syndromale Kardiomyopathieformen orientierend eingeteilt werden in

- HCM + WPW,
- HCM oder DCM bei
  - Speicherkrankungen (z. B. Morbus Fabry, Morbus Gaucher),
  - Mitochondriopathien (z. B. MELAS),
  - neuromuskulären Erkrankungen (z. B. Friedreich-Ataxie, Duchenne-Muskeldystrophie, Emery-Dreifuß, myotone Dystrophie etc.),
  - infiltrativen Erkrankungen (z. B. Amyloidose, Morbus Gaucher etc.).

Jüngste, amerikanische Leitlinien (Zusatzmaterial online Tab. 8-O13) empfehlen, bei diesen Patienten den Ausdruck „HCM“ zu vermeiden und anstatt dessen von linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) im Zusammenhang mit einer Multisystemerkrankung im Sinne einer Phäno kopie 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 (Referenz: s. Zusatzmaterial online Tab. 8-A6). Bei Kindern mit einer HCM kann die gezielte Beachtung von Dysmorphiezeichen (Zusatzmaterial online

Tab. 8-A7) wichtige Hinweise auf das zugrunde liegende Syndrom (z. B. Noonan-Syndrom, Friedreich-Ataxie, Neurofibromatose etc.) geben (■ **Infobox 13**).

## 4.2.4 Molekulare Diagnostik bei angeborenen Herz- und Gefäßfehlern

### 4.2.4.1 Thorakales Aortenaneurysma und Dissektion (TAAD)

TAAD sind mit einer Vielzahl von kardiovaskulären, oft systemischen Erkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie oder Bindegewebserkrankungen wie Marfan-Syndrom/MFS, Ehlers-Danlos-Syndrom/EDS, Loeys-Dietz-Syndrom/LDS; s. 4.2.5.3) und weiteren Herzfehlern (z. B. bikuspidale Aortenklappe, Coarctatio aortae, offener Ductus arteriosus Botalli) assoziiert [50]. Aufgrund der hohen Mortalität (50–60%) bei eingetretener Dissektion ist die Früherkennung gefährdeter Patienten essenziell.

Daneben gibt es auch isolierte (nicht-syndromale) TAADs, die nach derzeitiger Kenntnis in ca. 20% der Fälle eine genetische Genese und damit mögliche, familiäre Häufung haben (80% sporadisch). Familiäre TAAD sind genetisch heterogene Erkrankungen mit autosomal-dominantem Erbgang, inkompletten Penetranzen und variablen Expressionen [44]. Treten thorakale Aortenaneurysmen und Aortendissektionen ohne klinische Zeichen eines Marfan-, Loeys-Dietz- oder eines vaskulären Ehlers-Danlos-Syndroms, jedoch mit einer positiven Familienanamnese für Aortenaneurysmen auf, kann die Manifestation an der Aorta wesentlich früher auftreten als bei sporadischen thorakalen Aortenaneurysmen. Neben einigen monogenen Formen (>5 Gene, z. B. *ACTA2* oder *TGFBR2*; z. T. multiple Allelie mit MFS, LDS), die seit Kurzem bekannt sind, gibt es auch vereinzelt sog. segmentale Aneuploidien (z. B. Duplikation Chr. 16p13.1; *MYH11*-Gen) bei TAAD-Patienten mit isoliertem Phänotyp.

In aktuellen, internationalen Empfehlungen (Referenz – s. Zusatzmaterial online Tab. 9-B4) kommt der TAAD-Genotypisierung von familiären oder Frühformen Bedeutung zu. Zum einen ist aufgrund der gemeinsamen, molekularen

### Infobox 13 Empfehlungen

- Für eine ätiologische, syndromale Zuordnung (Differenzialdiagnostik) und molekulare Diagnose wird die Genotypisierung bei Patienten mit syndromalen Formen einer DCM oder HCM empfohlen.
- Es wird empfohlen, die genetischen Untersuchungen durch einen Facharzt für Humangenetik (Syndromologe) oder durch eine kardiologische/kinderkardiologische Spezialabteilung mit interdisziplinärer Ausrichtung zu veranlassen.
- Eine interdisziplinäre Untersuchung und Anbindung des Patienten an einem Fachzentrum wird empfohlen.
- Bei Patienten mit dem Verdacht auf Morbus Fabry (Parästhesien, Niereninsuffizienz, Cornea verticillata, Hypohidrosis, niedrige GLA-Aktivität etc.) hat die genetische Zuordnung eine unmittelbare, therapeutische Konsequenz. (Empfehlungsstärke jeweils Klasse 1)

### Infobox 14 Empfehlung

Aufgrund der genannten Umstände und Bedeutung ist die Genotypisierung von Patienten mit thorakalem Aortenaneurysma und Dissektion mit einer nicht-syndromalen, familiären oder frühen Form – obgleich einer derzeit noch geringen Sensitivität (<20%) sinnvoll bzw. nützlich und kann durchgeführt werden (Empfehlungsstärke: Klasse IIa).

### Infobox 15 Empfehlungen

Eine Genotypisierung für Patienten mit angeborenen, strukturellen Herzfehlern kann im Einzelfall, insbesondere bei Vorliegen einer familiären Erkrankung, durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Vorhofseptum-Secundum-Defekt, linksventrikulärer Ausflusstrakterkrankung oder supraavalvulärer Aortenstenose kann eine molekulargenetische Untersuchung zur ätiologischen Aufklärung (Einordnung) und bei der Familienberatung hilfreich sein (Empfehlungsstärke: Klasse IIb).

Basis zum LDS (*TGFBR2*) eine ähnliche, aggressivere Manifestation denkbar, zum anderen sollten Verwandte 1. Grades unbedingt klinisch und genetisch untersucht werden. Ist ein kausaler Genotyp in einer TAAD-Familie bekannt, wird zudem vorgeschlagen, eine Heterozygotendiagnostik vor anderen Untersuchungen vorzuschalten und nur Merkmalsträger einer weiteren Diagnostik zuzuführen (*Klas-*

*se-1C-Empfehlung*; Zusatzmaterial online Tab. 9-B4; ■ **Infobox 14**).

#### 4.2.4.2 Angeborene, strukturelle Herzfehler (AHF) mit monogener Ursache

In jüngster Zeit wird zunehmend eine genetische Basis für eine Vielzahl von nicht-syndromalen AHF definiert. Dieses ist zum einen durch die verbesserte, medizinische Versorgung von Kindern und Erwachsenen mit AHF und der damit einhergehenden Möglichkeit, selbst wiederum Kinder zu bekommen, bedingt. Andererseits sind die modernen, genetischen Untersuchungsmethoden durch Parallelanalytik deutlich verbessert worden. Bei ca. 4% der Patienten ist die Anamnese positiv für ein weiteres Familienmitglied mit einem (beliebigen) AHF. Registerdaten aus einer großen dänischen Kohorte (>1,7 Mio. Teilnehmer, hiervon >16.000 mit AHF) zeigen ein erhöhtes Wiederholungsrisiko für AHF bei Verwandten 1. Grades, welches bei durchschnittlich 8,15 pro 100 Geburten liegt (95%-KI: 6,95–9,55; [38]).

Für einzelne AHF (z. B. Heterotaxie-syndrom/HTXS, RR: 79,1; rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion/RVOTO, relatives Risiko: 48,6) kann das Risiko für einen weiteren Betroffenen bei Verwandten 1. Grades deutlich höher sein, wohingegen es bei den häufigen AHF wie Vorhofseptumdefekt/ASD oder Ventrikelseptumdefekt/VSD niedriger war (relatives Risiko: 7,1 bzw. 3,4).

Die Ergebnisse legen nahe, dass die Pathogenese von AHF komplex ist und genetische Faktoren (monogene Defekte, segmentale Aneuploidien, evtl. auch somatische Genveränderungen) eine Teilrolle neben exogenen (z. B. teratogene, infektiöse, medikamentöse) und anderen (nichtgenetische/maternale) Faktoren einnehmen [13, 50]. Daher ist die Ätiologie eines AHF im Einzelfall in den meisten Fällen noch unklar.

In jüngster Zeit sind für eine ganze Reihe von isolierten (nicht-syndromalen) AHF kausale Gendefekte beschrieben worden. Da Familien mit einem gleichen oder verschiedenen AHF eher selten sind und sporadische Fälle überwiegen, werden moderne genetische Untersuchungen („next-generation sequencing“, NGS) zu-

künftig der Frage effektiv nachgehen, inwieweit z. B. Neumutationen oder rezessive Erbgänge zugrunde liegen.

Obgleich viele kausale Gene (>35, meist Transkriptionsfaktoren und Kofaktoren, kardiale Signalproteine, Liganden und Rezeptoren) für AHF bekannt sind, ist die Mutationsdetektionsrate (Sensitivität) für einzelne AHF meist unter 10%, bei gesicherter familiärer Häufung mitunter höher. Ausgesprochene, genetische Heterogenität besteht für Vorhofseptumdefekte (ASD-II; >10 Gene), ferner für linksventrikuläre Ausflusstrakterkrankungen (LVOTO) (■ **Infobox 15**).

In ■ **Abb. 11** sind die wichtigsten Empfehlungen zu genetischen Ursachen bei nicht-syndromalen Herz- und Gefäß-erkrankungen zusammengefasst.

#### 4.2.4.3 Angeborene, strukturelle Herzfehler (AHF) und segmentale Aneuploidien

Mitunter häufig kommen bei isolierten (nicht-syndromalen) AHF segmentale Aneuploidien vor (d. h. Deletionen oder Duplikationen von chromosomalen Regionen; sog. „copy number variations“, CNVs). Im Allgemeinen kommen ca. 100 CNVs in heterozygoter Form in jedem Genom per se vor, ohne a priori pathogen zu sein. Manche CNVs sind sehr groß (>50.000 Basenpaare, bp), sodass geschätzt ca. 3 Mbp (<1% des Genoms) von CNVs betroffen sind. Angesichts der zahlreichen, an der kardialen Morphogenese beteiligten Gene und von 1300 Einträgen zu Herzfehlern in der Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)-Datenbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>) wird verständlich, dass auch CNVs bei der Genese von AHF relevant sein können. Neumutationen (sog. De-novo-Mutationen) in Histon-modifizierenden Genen spielen möglicherweise eine weitere Rolle in der Pathogenese von AHF [53].

Derzeit sind etwa 16 verschiedene chromosomale Regionen bekannt, bei denen segmentale Aneuploidien wiederholt mit Fällen von isolierten, nicht-syndromalen AHF assoziiert sind [13]. Bei der Hälfte der beschriebenen Chromosomenregionen zeigten die Patienten mehrere AHF; der am häufigsten mit einer CNV assoziierte AHF war die Fallot-Tetralogie (TOF; 10 der 16 chromosoma-

**Tab. 6** Algorithmus zur Diagnose der familiären Hypercholesterinämie

	Kriterien	Score
Familiäre Vorgeschichte	Verwandter 1. Grades mit frühzeitiger KHK <sup>a</sup> und/oder Verwandter 1. Grades mit LDL-C >95. Perzentile	1
	Verwandter 1. Grades mit Sehnenxanthomen und/oder Kinder <18 Jahre mit LDL-C >95. Perzentile	2
Klinische Vorgeschichte	Patient hat eine frühzeitige KHK	2
	Patient hat eine frühzeitige zerebrovaskuläre oder peripher vaskuläre Erkrankung	1
Ärztliche Untersuchung	Sehnenxanthome	6
	Arcus cornealis im Alter <45 Jahre	4
LDL-C	>8,5 mmol/l (mehr als ~330 mg/dl)	8
	6,5–8,4 mmol/l (~250–329 mg/dl)	5
	5,0–6,4 mmol/l (~190–249 mg/dl)	3
	4,0–4,9 mmol/l (~155–189 mg/dl)	1
Eindeutige FH		Score >8
Wahrscheinliche FH		Score 6–8
Mögliche FH		Score 3–5
Keine Diagnose		Score <3

*CVD* Männer vor dem 55., Frauen vor dem 60. Lebensjahr, *FH* familiäre Hypercholesterinämie, *KHK* koronare Herzkrankheit, *LDL-C* Low-density-Lipoprotein-Cholesterin, *MedPed* „make early diagnosis to prevent early deaths“, *WHO* World Health Organization. <sup>a</sup>Vorzeitige KHK oder CVD: Männer vor dem 55., Frauen vor dem 60. Lebensjahr.

len Regionen, hiervon 5-mal als alleiniger Herzfehler).

Derzeit wird angenommen, dass 5–10% der sporadischen, nicht-syndromalen AHF durch seltene CNVs verursacht werden [13]; der Karyotyp bzw. FISH-Untersuchungen sind hierbei in aller Regel normal. Die beschriebenen Größen der chromosomalen CNV-Regionen sind 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 (■ **Infobox 16**).

In ■ **Abb. 12** sind die wichtigsten Empfehlungen zusammengefasst.

#### 4.2.5 Molekulare Diagnostik bei angeborenen Herz- oder Gefäßfehlern, die einen extrakardialen Phänotyp aufweisen (syndromale Formen)

Bei den genetischen Ursachen von syndromalen AHF und syndromalen Gefäßfehlern werden chromosomale (numerische) und segmentale Aneuploidien so-

wie monogene Ursachen unterschieden. Letztere umfassen insbesondere systemische Bindegewebserkrankungen (Marfan-Syndrom etc.), RASopathien (Noonan-Syndrom etc.) und andere Erkrankungen (z. B. Holt-Oram-Syndrom und Heterotaxien; s. unten).

Patienten mit syndromalen Formen von AHF werden oft aufgrund des hervorstehenden, mehrere Organsysteme einbeziehenden Charakters (AHF und extrakardiale Manifestation/en) interdisziplinär (z. B. universitäre Spezialabteilungen) und syndromologisch gesehen. Der klinischen und auch genetischen Diagnostik kommt bei der ätiologischen Einordnung eines Syndroms, aber auch im Hinblick auf das Vollbild von manifesten, aber auch sich entwickelnden Organbeteiligungen eine wichtige Bedeutung zu.

In ■ **Abb. 12** (oben) sind die wichtigsten Empfehlungen zusammengefasst.

##### 4.2.5.1 Erkrankungen mit chromosomaler (numerischer) Aneuploidie

Es handelt sich bei den *chromosomalen Aneuploidien* historisch betrachtet um eine der ersten identifizierten, genetischen Ursachen für AHF. Die Sensitivi-

tät der molekularen Diagnostik ist dabei hoch.

Eine Monosomie- (*XO*, *Turner-Syndrom*; 1:2500 weibliche Geburten, in 20–50% AHF) und drei Trisomie-Erkrankungen (Chr. 21/*Down-Syndrom*; 1:600, in ca. 40–50% AHF; Chr. 13/*Patau-Syndrom*, in 80–100% AHF; Chr. 18/*Edwards-Syndrom*, in 80–100% AHF) sind dabei die wichtigsten und häufigsten Erkrankungen mit AHF, die variabel in ihrer kardialen Ausprägung sein können. Bei Patienten mit Down- oder Turner-Syndrom finden sich verschiedene AHF [*Down*: ASD (8%), VSD (35%), AVSD (45%), Fallot-Tetralogie (4%), Ductus Botalli aper-tus (8%); *Turner*: bikuspidale Aortenklappe (12%), Coarctatio aortae (7%), andere], bei der Trisomie 13 oder 18 oft Septierungs- und Klappendefekte.

Die genetische Diagnostik erfolgt mittels Chromosomenbänderung, molekularer Zytogenetik (meist FISH) und ggf. auch molekularer Karyotypisierung (Array-Analyse: CGH, SNP) (■ **Infobox 17**).

##### 4.2.5.2 Erkrankungen mit segmentaler Aneuploidie (sog. Mikrodeletionssyndrome)

Mikrodeletionssyndrome sind durch den Verlust eines submikroskopisch kleinen chromosomalen Fragments (*segmentale Aneuploidie*) mit zahlreichen Genen bedingt und bedürfen spezifischer, hochauflösender Nachweismethoden (z. B. FISH-Analyse/molekulare Zytogenetik oder molekulare Karyotypisierung mittels Array-CGH, SNP- oder früher Mikrosatellitenanalyse). Mittlerweile sind segmentale Aneuploidien auch mittels NGS-Techniken darstellbar.

Die *chromosomale Deletion 22q11.2* (*del22q11.2*; auch: partielle Monosomie 22q11) ist mit einer Inzidenz von ca. 1:4000–5000 die häufigste, syndromale Mikrodeletion beim Menschen und nach der Trisomie 21 die zweithäufigste genetisch fassbare Ursache eines AHF (ca. 5%); 70–80% der Deletionsträger haben einen AHF, wobei u. a. ein rechtsseitiger Aortenbogen (35%), „interrupted aortic arch“ Typ B (15%), Fallot-Tetralogie (20%), Pulmonalatriesie mit VSD (>10%), isolierter VSD (16%) vorkommen können. In den meisten Fällen eliminiert die Deletion ein 3 Mbp langes und für etwa 30 Genpro-

### Infobox 16 Empfehlungen

Eine Untersuchung auf CNVs bei Patienten mit isoliertem (nicht-syndromalem) AHF (z. B. Fallot-Tetralogie, Mitralklappenprolaps, bikuspidar Aortenklappe) kann im Einzelfall durchgeführt werden, um eine ätiologische Zuordnung zu ermöglichen und bei einer Familienberatung hilfreich sein.

Es wird empfohlen, die genetischen Untersuchungen durch einen Facharzt für Humangenetik (Syndromologe) oder durch eine kardiologische/kinderkardiologische Spezialabteilung mit interdisziplinärer Ausrichtung zu veranlassen.

Eine interdisziplinäre Untersuchung und Anbindung des Patienten an einem Fachzentrum wird empfohlen (Empfehlungsstärke: Klasse IIb).

### Infobox 17 Empfehlungen

Die Genotypisierung für Patienten mit angeborenen Herz- oder Gefäßfehlern mit extrakardialer Manifestation (syndromalen AHF) wird aufgrund der hohen Sensitivität der Diagnostik grundsätzlich empfohlen.

Es wird empfohlen, die genetischen Untersuchungen durch einen Facharzt für Humangenetik (Syndromologe) oder durch eine kardiologische/kinderkardiologische Spezialabteilung mit interdisziplinärer Ausrichtung zu veranlassen.

Eine interdisziplinäre Untersuchung und Anbindung des Patienten an einem Fachzentrum wird empfohlen (Empfehlungsstärke: Klasse I).

### Infobox 18 Empfehlungen

Die Genotypisierung für Patienten mit angeborenen Herz- oder Gefäßfehlern mit extrakardialer Manifestation (syndromalen AHF) wie Mikrodeletionssyndromen, konotrunkalen Fehlbildungen oder Williams-Beuren-Syndrom wird aufgrund der hohen Sensitivität der Diagnostik grundsätzlich empfohlen.

Es wird empfohlen, die genetischen Untersuchungen durch einen Facharzt für Humangenetik (Syndromologe) oder durch eine kardiologische/kinderkardiologische Spezialabteilung mit interdisziplinärer Ausrichtung zu veranlassen.

Eine interdisziplinäre Untersuchung und Anbindung des Patienten an einem Fachzentrum wird empfohlen (Empfehlungsstärke: Klasse I).

dukte kodierendes DNA-Fragment. Typisch neben den Entwicklungsdefekten des Aortenbogens und des kardialen Ausflustraktes sind charakteristische kraniofaziale Auffälligkeiten (Gesichtsdysmorphie – „conotruncal anomaly face“; Gaumenspalte – velokardiofaziales Syndrom/VCFS) sowie Hypoplasie von Thymus und Nebenschilddrüse (DiGeorge-Syndrom).

Die konotrunkalen Fehlbildungen unterbrochener Aortenbogen (IAA) Typ B, Fallot-Tetralogie (inklusive Pulmonalatresie mit VSD) und ein rechtsseitiger Aortenbogen sind hier die häufigsten Herzfehlbildungen. IAA Typ B oder Pulmonalatresie mit VSD besitzen die höchste prädiktive Bedeutung für das Vorliegen der Deletion, die mit einer hohen Sensitivität (80–90%) bei diesen Patienten identifizierbar ist. Dem kardial relevanten Gen für den Transkriptionsfaktor *TBX1*, welches durch die Deletion haploinsuffizient ist, wird eine entscheidende Rolle bei den kardialen Entwicklungsstörungen der 22q11.2-Deletionssyndrome zugeschrieben.

Das Williams-Beuren-Syndrom (WBS) ist das zweithäufigste Mikrodeletionssyndrom (1:8000) mit typischen fazialen Dysmorphiezeichen, mentale Retardierung, Kurzschwuch und kardialen Malformationen (in 75%; supralvalvuläre Aortenstenose, periphere Pulmonalstenose, Koronarstenosen). Zugrunde liegt eine ca. 1,6 Mbp große Mikrodeletion (del7q11.23) auf dem langen Arm des Chromosoms 7; eine Haploinsuffizienz im dort lokalisierten Elastin-Gen (*ELN*) ist wahrscheinlich ursächlich für die Ausprägung des kardialen Phänotyps beim WBS (■ **Infobox 18**).

#### 4.2.5.3 Monogen bedingte Herz- und Gefäßfehler mit extrakardialer Manifestation (syndromale Formen)

##### 4.2.5.3.1 Marfan-Syndrom und systemische Bindegewebserkrankungen

■ *Marfan-Syndrom/MFS* und ähnliche Syndrome (*MVPS* – Mitralklappenprolapsyndrom; *MASS* – Myopie, MVP, Aortendilatation, Skelett- und Hautanomalien; Prävalenz: 1:5000–10.000),

- *Loeys-Dietz-Syndrom/LDS*,
- „arterial tortuosity syndrome“ (ArTS),
- der vaskuläre Typ des *Ehlers-Danlos-Syndroms/EDS* (Typ IV),
- Carney-Komplex u. a.

sind primär monogene Erkrankungen mit erblichen Defekten im Bindegewebe und einer überschaubaren genetischen Heterogenität (1 bis 5 Gene) bei gleichzeitig sehr hoher Mutationsdetektionsrate (>90%; Zusatzmaterial online Tab. 8). Es besteht zwischen den Erkrankungen eine partielle, phänotypische und genetische Überlappung, zudem besteht eine hohe intra- und interfamiliäre Variabilität.

Die Diagnosekriterien für das MFS, MVPS und MASS wurden vor Kurzem in der Ghent-Nosologie aktualisiert [26, 27]; kardiovaskuläre und okuläre Manifestationen sind die Kardinalsymptome der Erkrankung. Der Nachweis einer kausalen *FBNI*-Genmutation, für die entsprechende Kriterien definiert wurden, ist Standard und Teil des diagnostischen Prozedere, insbesondere wenn die Familienanamnese für MFS/MASS/MVPS unauffällig ist [27] (■ **Infobox 19**).

Für Patienten mit Loeys-Dietz-Syndrom oder solche mit Mutation in einem der Gene, welches für Aortenaneurysmen prädisponiert (*TGFBR1*, *TGFBR2*, *FBNI*, *ACTA2*, *MYH11*), wird dabei eine engmaschige Aorta-/Gefäßkontrolle empfohlen; zudem werden thorakale Aortenaneurysmen bei *Loeys-Dietz-Syndrom* oder bei MFS frühzeitig im Bereich der Aorta operativ versorgt als bei anderen Erkrankungen, sodass der genetische Befund auch von therapeutischer Relevanz ist (Zusatzmaterial online Tab. 9-B4).

##### 4.2.5.3.2 RASopathien (monogene Erkrankungen des RAS/MAPK-Pathways)

Seltene, hereditäre Syndrome durch Veränderungen im RAS-MAP-Kinase-Signaltransduktionsweg werden auch als neurokardiofaziokutane Syndrome (auch: NCFC-Syndrome) oder als „RASopathien“ zusammengefasst. Es handelt sich hierbei um verschiedene, syndromale Erkrankungen (*Noonan-Syndrom*, Inzidenz 1:1000–2500, in ca. 80% AHF; *kardiofaziokutanes Syndrom*, in ca. 70% AHF; *LEOPARD-Syndrom*; *Costello-Syndrom*: Inzi-

## Infobox 19 Empfehlungen

- Die Genotypisierung für Patienten mit einer systemischen Bindegewebskrankung wird aufgrund der ätiologischen Zuordnung der Organsymptome, aber auch aufgrund der therapeutischen Relevanz im Rahmen einer Stufendiagnostik empfohlen. Die Sensitivität der molekularen Diagnostik ist dabei hoch.
- Es wird empfohlen, die genetischen Untersuchungen durch einen Facharzt für Humangenetik (Syndromologe) oder durch eine kardiologische/kinderkardiologische Spezialabteilung mit interdisziplinärer Ausrichtung zu veranlassen.
- Eine interdisziplinäre Untersuchung und Anbindung des Patienten an einem Fachzentrum wird empfohlen. (Empfehlungsstärke: Klasse 1)

## Infobox 20 Empfehlungen

- Aufgrund der wichtigen, ätiologischen Zuordnung mittels einer zielführenden Genotypisierung wird für Indexpatienten mit dem Verdacht auf eine RASopathie die genetische Stufendiagnostik empfohlen.
- Es wird empfohlen, die genetischen Untersuchungen durch einen Facharzt für Humangenetik (Syndromologe) oder durch eine kardiologische/kinderkardiologische Spezialabteilung mit interdisziplinärer Ausrichtung zu veranlassen.
- Eine interdisziplinäre Untersuchung und Anbindung des Patienten an einem Fachzentrum wird empfohlen. (Empfehlungsstärke: Klasse 1)

## Infobox 21 Empfehlungen

- Aufgrund der wichtigen, ätiologischen Zuordnung mittels einer zielführenden Genotypisierung wird für Indexpatienten mit dem Verdacht auf ein Holt-Oram-Syndrom oder ein Heterotaxiesyndrom eine genetische Stufendiagnostik empfohlen.
- Es wird empfohlen, die genetischen Untersuchungen durch einen Facharzt für Humangenetik (Syndromologe) oder durch eine kardiologische/kinderkardiologische Spezialabteilung mit interdisziplinärer Ausrichtung zu veranlassen.
- Eine interdisziplinäre Untersuchung und Anbindung des Patienten an einem Fachzentrum wird empfohlen. (Empfehlungsstärke: Klasse 1)

denz <1:100.000, in ca. 60% AHF), die jeweils charakteristische, klinische Merkmale in den Organsystemen (z. B. Herzfehler, kutane Veränderungen, Entwicklungsstörungen/Retardierung, Tumorprädisposition) haben. Die Erkrankungen sind detaillierter in einem Review beschrieben [54].

Alle Erkrankungen haben in >60% assoziierte Herzfehler, die damit diagnostisch relevant sind. Die Mutationsrate in wenigen, relativ umschriebenen Krankheitsgenen ist hoch (50–85%). Das Noonan-Syndrom (Prävalenz: 1:3500) ist dabei die häufigste RASopathie und gekennzeichnet durch faziale Dysmorphien (Hypertelorismus, Ptosis, lateral abfallende Lidachsen, tief angesetzte Ohren), proportionierten Kleinwuchs und angeborene Pulmonalklappenstenosen und Hypertrophie. Weitere mögliche Symptome sind Trichterbrust, Café-au-Lait-Flecken, Retardierung, Blutungsneigung und Kryptorchismus.

Bezüglich der diagnostischen Charakteristika der anderen RASopathien wird auf weiterführende Literatur verwiesen (■ Infobox 20).

### 4.2.5.3.3 Holt-Oram-Syndrom (HOS) und Heterotaxiesyndrom (HTXS)

Das Holt-Oram-Syndrom (HOS; auch: „heart-hand syndrome“; Inzidenz 1:100.000, in ca. 85% AHF) zeigt eine Kombination von mittelschweren bis schweren Herzfehlern (>80%; ASD, VSD, atrioventrikulärer Block; Gefäßhypoplasien) und Fehlbildungen der oberen Gliedmaßen (Reduktionsfehlbildungen des Daumens oder Radius, Rippen, Skapula oder Klavikula; Skoliose, Pectus carinatum, Hypertelorismus etc.).

Heterotaxiesyndrome (HTXS) stellen eine Gruppe von verschiedenen Fehlbildungen dar, die mit Anomalien in der Anordnung von Thorax- und/oder Bauchorganen und einem angeborenen, meist komplexen Herzfehler assoziiert sind. Neben der Lateralisierung der Lungenflügel kann die Lage des Herzens laevokardial, meso- oder dextrokardial sein, typischerweise verbunden mit einem links- oder rechtsatrialen Isomerismus. Die Anordnung der unpaarigen Bauchorgane kann normal sein (Situs solitus), spiegelverkehrt (Situs inversus) oder indifferent

sein (Situs ambiguus); die Milz ist fast immer einbezogen. Bei HTXS ist die Mutationsdetektionsrate bei familiären Fällen oder einem möglichen X-chromosomalen Erbgang hoch (■ Infobox 21).

Weitere, syndromale Erkrankungen mit AHF, die eine monogene Ursache haben und erwähnt werden sollten, sind das Alagille-Syndrom, das Ellis-van-Crefeld-Syndrom, das Cantrell-Syndrom, der Carney-Komplex (charakterisiert u. a. durch familiäre Häufung von atrialen Myxomen), das CHARGE-Syndrom, Kabuki-Syndrom oder das Okihiro-Syndrom (■ Infobox 22).

### 4.2.6 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 Autopsieserien zu 10–30% ohne erkennbare Ursache („sudden unexpected death syndrome“, SUDS; [4, 5]). Im ersten Lebensjahr wird dieses auch als plötzlicher Kindstod („sudden infant death syndrome“, SIDS) bezeichnet.

Die zugrunde liegenden Ursachen und die Pathophysiologie von SUDS/SIDS sind sehr heterogen [42] und beinhalten insbesondere auch erbliche Herzerkrankungen (Kardiomyopathien und primäre elektrische Erkrankungen/Arrhythmien; [45]), die nach autoptischer Aufarbeitung (inklusive Toxikologie und ohne Kardiopathologie) nicht erkannt wurden. Kürzlich konnten auch Ionenkanal-Genmutationen bei intrauterinem Tod identifiziert werden [10].

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 (■ Infobox 23).

In ■ Abb. 13 sind die wichtigsten Empfehlungen bei SIDS/SUDS zusammengefasst.

### Infobox 22 Empfehlungen

- Aufgrund der ätiologischen Einordnung wird für Indexpatienten mit seltenen, kardiologischen Syndromen eine genetische Diagnostik empfohlen. Diese sollte aufgrund der Seltenheit der Syndrome in Zusammenarbeit mit einem klinischen Referenzzentrum erfolgen.
- Es wird empfohlen, die genetischen Untersuchungen durch einen Facharzt für Humangenetik (Syndromologe) oder durch eine kardiologische/kinderkardiologische Spezialabteilung mit interdisziplinärer Ausrichtung zu veranlassen.
- Eine interdisziplinäre Untersuchung und Anbindung des Patienten an einem Fachzentrum wird empfohlen. (Empfehlungsstärke: Klasse 1)

### Infobox 23 Empfehlungen

- Im Rahmen der Post-mortem-Aufklärung eines SUDS/SIDS-Falles kommt der sorgsam retrospektiven Evaluation aller verfügbaren anamnestischen Daten und Befunde aus kardiovaskulären, (kardio) pathologischen und anderen Untersuchungen und der spezifischen Begleitumstände zum Todeszeitpunkt erhebliche Bedeutung zu. Die Befunde sollten so weit als möglich erhoben und interdisziplinär diskutiert werden (Empfehlungsstärke: Klasse I).
- Des Weiteren wird im unklaren Todesfall (SUDS/SIDS) die Asservierung von DNA und/oder einer tiefgefrorenen Gewebeprobe (z. B. Blut, Leber, Milz, Haut, Herz) für eine weitere molekulare Autopsie empfohlen (Empfehlungsstärke: Klasse I).
- Da die Sensitivität im Rahmen einer durchgeführten Stufenanalytik (z. B. RYR2-Gen, LQTS-Ionenkanalgene) für SIDS (10–15%) und SUDS (bis zu 20–35%) derzeit niedrig ist, wird eine molekulare Autopsie als Maßnahme im Einzelfall empfohlen (Empfehlungsstärke: Klasse IIb).
- Da eine kardiologische Untersuchung und Beratung von Verwandten 1. Grades eines SUDS/SIDS-Falles in ca. 40% Hinweise auf eine erbliche Herzerkrankung erbringen kann, wird diese systematisch im Rahmen der Prävention weiterer kardialer Ereignisse unbedingt empfohlen (Empfehlungsstärke: Klasse I).
- Sollte eine postmortale Diagnostik zielführend gewesen sein (Mutationsnachweis), sollten Verwandte 1. Grades analog zu anderen monogenen Herzerkrankungen auch genetisch untersucht werden (Kaskadenuntersuchung) (Empfehlungsstärke: Klasse I).

Die Identifizierung einer genetischen, kardiogenen Ursache ist mit hohem Aufwand verbunden, wenn nicht vorhandene Befunde und Informationen eine zielgerichtete DNA-Analyse steuern können. Die Aufklärungsrate von SUDS/SIDS-Fällen mittels molekularer Autopsie wird jedoch zukünftig durch den Einsatz von Next-generation-sequencing-Technologien profitieren, weil in einer Parallelanalytik viele (bis mehrere hundert) Gene zeitgleich untersucht werden können.

### 4.2.7 Molekulare Diagnostik bei familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder bei Frühmanifestation einer koronaren Herzkrankheit (KHK)

#### 4.2.7.1 Familiäre Hypercholesterinämie

Bei der familiären Hypercholesterinämie (FH; ca. 1:500) findet sich im heterozygoten Fall meist ein Nüchterncholesterin-Serumwert von 290–550 mg/dl. Im unbehandelten Fall der Erkrankung ist die Rate an vorzeitiger KHK 20-fach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Mutationen im LDL-Rezeptorgen (*LDLR*), von denen >1500 bekannt sind, sind in ca. 85–90% ursächlich. Weitere Mutationen, die zum klinischen Bild der FHC führen, finden sich in den Genen *PCSK9* (<3%) und *ApoB* (2–7%). Sehr selten hingegen sind rezessive Mutationen im LDL-R-Adapterproteins 1 (*LDLRAP1*). Der Phänotyp kann kopiert werden, wenn eine Häufung von ungünstigen Allelen in Polymorphismen vorliegt, die jeweils in geringem Umfang das LDL-Cholesterin erhöhen, aber in Summe einen ähnlichen Effekt wie LDL-Rezeptormutationen haben können [14].

Die **Tab. 5** zeigt den diagnostischen Algorithmus für die Diagnose der FH laut Empfehlung der ESC aus dem Jahr 2011.

Ein universelles Screening bei Verwandten ersten Grades auf Cholesterinwerte und die Erhebung einer gezielten Familienanamnese wurden vor Kurzem empfohlen, wenn ein Familienmitglied erhöhte Werte (Erwachsene: Nüchtern-LDL-Cholesterin >190 mg/dl; Kinder: >155 mg/dl; Referenz – s. Zusatzmaterial online Tab. 9-C1) aufweist.

Eine Genotypisierung der Gene für eine familiäre Hypercholesterinämie wird in einer aktuellen Empfehlung (Referenz – s. Zusatzmaterial online Tab. 9-C1) als „nützlich“ („can be useful“) eingestuft, sollte insbesondere bei Erwachsenen erwogen werden, die die sog. Simon Broome-Kriterien (positive Familienanamnese, Hautxanthome etc.; 2 Nüchtern-Blutentnahmen mit Serumcholesterin >7,5 mmol/l oder 290 mg/dl bzw. LDL-Cholesterin >4,9 mmol/l oder 189 mg/dl) erfüllen [40]. Die Sensitivität einer Genotypisierung beträgt 50–60%.

Der Familienuntersuchung im Sinne eines Kaskadenscreenings und der Erkennung von weiteren Familienmitgliedern mit familiärer Hypercholesterinämie zur frühzeitigen Therapieeinleitung wird erhebliche Bedeutung in amerikanischen und europäischen Empfehlungen beigegeben (Zusatzmaterial online Tab. 9-C1, -C3, -C4; **Infobox 24**).

In **Abb. 14** sind die wichtigsten Empfehlungen zusammengefasst.

#### 4.2.7.2 Erhöhtes Lipoprotein (a)

Obwohl erst genetische Untersuchungen zweifelsfrei die Bedeutung von Lp(a) als kardiovaskulären Risikofaktor klären konnten, wird aufgrund des komplexen, repetitiven Aufbaus des *LPA*-Gens und der damit verbundenen, analytischen Probleme für eine *LPA*-Genotypisierung keine Empfehlung ausgesprochen. Vielmehr wird auf die Bestimmung des Serumwertes als unabhängiger, etablierter KHK-Risikofaktor verwiesen. Es besteht wie bei familiären Hypercholesterinämie-Mutationen eine 50%ige Transmission an Nachkommen (**Infobox 25**).

### 4.2.8 Genetische Untersuchungen von Polymorphismen

„Single nucleotide polymorphisms“ (SNPs) bzw. „single nucleotide variants“ (SNVs) sind vielfältige Basenpaaraustausche, die entweder häufig (Allelfrequenz des selteneren Allels: >1%), selten (1–0,05%) oder sogar noch seltener (sehr selten) vorkommen können. Im menschlichen Genom gibt es >3,5 Mio. SNVs und ca. 600.000 Insertionen/Deletionen, die praktisch alle annotierten Gene betreffen [30] und als „natürliche Varianz im Genom“ aufgefasst werden. Der überwiegende Teil der SNPs

### Infobox 24 Empfehlungen

Aufgrund der Wichtigkeit der familiären Hypercholesterinämie-Früherkennung und der unmittelbaren, medizinischen und therapeutischen Konsequenz wird eine Empfehlung zur genetischen Diagnostik von LDLR-Mutationen und Familienuntersuchungen (klinisch und genetisch) ausgesprochen, um präventive Maßnahmen bei der KHK zu unterstützen (Empfehlungsstärke: Klasse I).

Des Weiteren ist eine Kaskadenuntersuchung bei Frühmanifestationen der KHK (international definiert als <55. Lebensjahr bei Männern bzw. <65. Lebensjahr bei Frauen) zur Frühdetektion von Arteriosklerose und individuellem Risikoprofil [einschließlich Lipoprotein (a)] sinnvoll bzw. nützlich und kann durchgeführt werden (Empfehlungsstärke: Klasse IIa).

### Infobox 25 Empfehlungen

Aufgrund der Komplexität in der Struktur des LPA-Gens und wegen der Möglichkeit der Bestimmung von Serumwerten wird derzeit keine Empfehlung zur genetischen Diagnostik bei Patienten mit einer Frühform einer KHK ausgesprochen (Empfehlungsstärke: Klasse III).

### Infobox 26 Empfehlungen

Eine Genotypisierung von SNPs zur Abschätzung des Risikos von ätiologisch komplexen kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit etc.) wird bei augenblicklich fehlender diagnostischer, therapeutischer oder prognostischer Konsequenz derzeit nicht empfohlen (Empfehlungsstärke: Klasse III).

ist in der sog. nicht kodierenden Sequenz des Genoms (99%) lokalisiert, und nur ein geringer Teil geht mit einer Veränderung der Aminosäuresequenz (nicht-synonymer/nsSNP) einher. Insbesondere häufige nsSNPs sind trotz des Aminosäureaustausches funktionell neutral, können aber auch mit leichtgradigen, biochemisch-zellulären Veränderungen einhergehen.

Die methodisch einfache Genotypisierung auf sog. Chip-Arrays erlaubt es, Millionen von SNPs eines Individuums parallel zu klassifizieren. Dieser Ansatz hat *Genom-weite Assoziationsstudien* (GWAS) stimuliert, die prüfen, inwieweit es „günstige“ („protective alleles“) oder „ungünstige“ SNPs („predisposing alleles“) gibt, die

einzelnen oder in Kombination zur Ausprägung von häufigen Erkrankungen oder ihrer Modifikation führen (sog. Common disease-common variants-Hypothese). In Metaanalysen dieser GWAS wurden mehrere tausend bis zehntausend Erkrankte und gepaarte Kontrollen genotypisiert und Abweichungen der Allelfrequenzen in beiden Populationen statistisch ausgewertet.

Für nahezu alle kardiovaskulären Phänotypen wie Gefäßrisikofaktoren (arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie, Cholesterin- und Lipidspiegel, Adipositas), EKG-Veränderungen (z. B. QT-Intervall) und Erkrankungskorrelate (Arteriosklerose, KHK, akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Schlaganfall) wurden Assoziationen mit einzelnen SNPs berichtet [11]. Damit ist es zusätzlich zum Hinweis aus einer positiven Familienanamnese gelungen nachzuweisen, dass diese Erkrankungen eine erkennbare genetische Komponente haben. Die recht hohe Frequenz der Risikoallele bedingt zudem, dass praktisch jede Person eine gewisse genetische Veranlagung für die Ausbildung der Phänotypen in sich trägt, wobei die Anzahl der Risikoallele pro Individuum allerdings erheblich schwanken kann. Die wissenschaftliche Bedeutung dieser Befunde ergibt sich daraus, dass aus der chromosomalen Assoziation Rückschlüsse auf die beteiligten Gene und damit auf die Mechanismen bei der Krankheitsentstehung gezogen werden können. So sind beispielsweise die Gene (z. B. LDL-Rezeptor, PCSK9, lösliche Guanylylzyklase), welche den funktionellen Ansatz wichtiger Medikamente (Statine, PCSK9-Antikörper, sGC-Aktivatoren) liefern, allesamt in den GWAS-Analysen mit den entsprechenden Erkrankungen (KHK, arterielle Hypertonie) assoziiert worden. Das Ziel ist nun, von den vielen weiteren Genloci vergleichbare therapeutische Ansätze abzuleiten.

Obwohl die Effekte zweifelsfrei nachgewiesen sind und mitunter von vergleichbarer Stärke wie die der traditionellen Risikofaktoren sind, bleibt die Bewertung einer individuellen SNP-Genotypisierung für klinische Zwecke im Augenblick noch offen. So konnte zwar in einigen prospektiven Studien gezeigt wer-

den, dass sich beispielsweise die Prädiktion des Herzinfarktes verbessern lässt, aber die klinische Reklassifikation in eine höhere (oder niedrigere) Risikogruppe anhand einer zusätzlichen Genotypisierung war letztendlich so selten (5–10% der Probanden), dass sich augenblicklich noch nicht abschätzen lässt, inwieweit sich eine verbesserte Diskriminierung des Risikos zusätzlich zu den etablierten Scores (z. B. Framingham Risk Score, Euro Score) durch Implementierung von genetischer Information erzielen lässt [21] (■ Infobox 26).

### Zusammenfassung

Die vorliegenden Empfehlungen geben für die wachsende Anzahl von monogenen und syndromalen kardiovaskulären Erkrankungen Hinweise für eine zielgerichtete, genetische Diagnostik. Die nationalen Rahmenbedingungen finden genauso wie die Limitationen bei der Durchführung von DNA-Analysen Erwähnung.

Unter Berücksichtigung internationaler Leitlinien beruht die Stärke einer hier getroffenen Empfehlung auf dem derzeitigen Wissensstand. Insbesondere bei klarer diagnostischer, therapeutischer oder prognostischer Bedeutung der molekularen Kenntnis einer Erkrankung und bei guter Sensitivität der Untersuchung (hohe Mutationsdetektionsrate) wurde 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, wurde dieses entsprechend einer Klasse IIb-Empfehlung gekennzeichnet.

Zusätzlich wurde 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 des Positionspapiers.

Ein Glossar „Humangenetische Fachausdrücke“ findet sich z. B. unter <http://klinikum.uni-muenster.de/index.php?id=4640>.

## Abkürzungen

*Gen-Namen:* Weitere Informationen zu den einzelnen Genen (chromosomale Lage, assoziierte Phänotypen, physiologische Rolle, Genaufbau etc.) finden sich u. a. in

- der OMIM-Datenbank des NCBI unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>,
- der GeneCards-Datenbank des Weizman Institute of Science unter <http://www.genecards.org>.

Der Aliasname des Gens (wie aufgeführt, z. B. *KCNQ1*) ist einzugeben.

- AHF: angeborener Herzfehler
- ARVC: arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
- ASD: Vorhofseptumdefekt
- ArTS: Arterial-tortuosity-Syndrom
- ATS: Andersen-Tawil-Syndrom
- AVB: atrioventrikulärer Block
- AVSD: Vorhof-Kammer-Septumdefekt
- BÄK: Bundesärztekammer
- BAV: bikuspidale Aortenklappe
- Bp: Basenpaare
- BrS: Brugada-Syndrom
- BVDH: Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V.
- CFC: kardiofaziokutaner Syndrom
- CoA: Coarctatio aortae
- CGH: „comparative genome hybridization“
- CNV: „copy number variation“
- CPVT: stressinduzierte, polymorphe ventrikuläre Kammertachykardie
- DCM: dilatative Kardiomyopathie
- dILQTS: Medikamenten-induzierte QT-Intervall-Verlängerung
- EDS: Ehlers-Danlos-Syndrom
- EFE: Endokardfibroelastose
- EKG: Elektrokardiogramm
- ERS: frühes Repolarisationssyndrom
- FHC: familiäre Hypercholesterinämie
- FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
- GEKO: Gendiagnostik-Kommission
- GenDG: Gendiagnostik-Gesetz
- GfH: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.
- GWAS: Genom-weite Assoziationsstudie
- HCM: hypertrophe Kardiomyopathie
- HOS: Holt-Oram-Syndrom
- HTXS: Heterotaxiesyndrom
- IAA: „interrupted aortic arch“
- IVF: idiopathisches Kammerflimmern
- ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
- JLNS: Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom
- KHK: koronare Herzkrankheit
- LDL: Lipoprotein niedriger Dichte
- LDS: Loeyes-Dietz-Syndrom
- LJ: Lebensjahr
- Lp(a): Lipoprotein (a)
- LQTS: langes QT-Syndrom
- L VH: linksventrikuläre Hypertrophie
- LVNC: Non-compaction-Kardiomyopathie
- LVOTO: linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
- M.: Morbus
- Mbp: Mega-Basenpaare
- MFS: Marfan-Syndrom
- MRT: Magnetresonanztomographie
- MVP: Mitralklappenprolaps
- MVPS: Mitralklappenprolapsyndrom
- MMVP: myxomatöser Mitralklappenprolaps
- NCBI: National Center for Biotechnology Information
- NGS: „Next-generation“-Sequenzierung
- NS: Noonan-Syndrom
- ns: nicht-synonym

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. E. Schulze-Bahr**  
 Institut für Genetik von Herzerkrankungen  
 (IfGH), Spezialambulanz für Patienten  
 mit familiären Herzerkrankungen,  
 Department für Kardiologie und Angiologie,  
 Universitätsklinikum Münster (UKM)  
 Albert-Schweitzer Campus 1 (Gebäude D3),  
 48149 Münster  
[eric.schulze-bahr@ukmuenster.de](mailto:eric.schulze-bahr@ukmuenster.de)

**Interessenkonflikt.** Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/bei> der entsprechenden Publikation.

## Literatur

1. Andreassen C, Nielsen JB, Refsgaard L et al (2013) New population-based exome data are questioning the pathogenicity of previously cardiomyopathy-associated genetic variants. *Eur J Hum Genet* 21(9):918–928
2. Antzelevitch C, Brugada P, Borggreve M et al (2005) Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm* 2:429–440
3. Bagnall RD, Das KJ, Dufloy J, Semsarian C (2014) Exome analysis-based molecular autopsy in cases of sudden unexplained death in the young. *Heart Rhythm* 11:655–662
4. Basso C, Burke M, Fornes P et al (2010) Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Pathologica* 102:391–404
5. Basso C, Carturan E, Pilichou K et al (2010) Sudden cardiac death with normal heart: molecular autopsy. *Cardiovasc Pathol* 19:321–325
6. Baucé B, Nava A, Boffagna G et al (2010) Multiple mutations in desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm* 7:22–29
7. Bayes de LA, Brugada J, Baranchuk A et al (2012) Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol* 45:433–442
8. Behr ER, January C, Schulze-Bahr E et al (2013) The International Serious Adverse Events Consortium (ISAEC) phenotype standardization project for drug-induced torsades de pointes. *Eur Heart J* 34:1958–1963
9. Boczek NJ, Best JM, Tester DJ et al (2013) Exome sequencing and systems biology converge to identify novel mutations in the L-type calcium channel, *CACNA1C*, linked to autosomal dominant long QT syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 6:279–289
10. Crotti L, Tester DJ, White WM et al (2013) Long QT syndrome-associated mutations in intrauterine fetal death. *JAMA* 309:1473–1482
11. Dichgans M, Malik R, König IR et al (2014) Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. *Stroke* 45:24–36
12. Erdmann J, Stark K, Esslinger UB et al (2013) Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction. *Nature* 504:432–436
13. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE (2013) Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res* 112:707–720

## Abkürzungen (Fortsetzung)

ns: nicht-synonym  
OMIM: Online Mendelian Inheritance of Man  
QMS: Qualitätsmanagementsystem  
PA: Pulmonalaterie  
PPCM: Peripartum-Kardiomyopathie (Schwangerschaftskardiomyopathie)  
RCM: restriktive Kardiomyopathie  
RR: relatives Risiko  
RVOTO: rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion  
SCD: plötzlicher Herztod  
SNP: „single nucleotide polymorphism“  
SNV: „single nucleotide variation“  
SQTS: kurzes QT-Syndrom  
sGC: lösliche Guanylylzyklase  
SIDS: plötzlicher Kindstod  
SUDS: „sudden-unexpected-death-syndrome“  
SVAS: supravulvuläre Aortenstenose  
TAAD: thorakales Aortenaneurysma und Dissektion  
TES: „Targeted-exome“-Sequenzierung  
TOF: Fallot-Tetralogie  
TS: Timothy-Syndrom  
TTE: transthorakale Echokardiographie  
VCFS: velokardiofaziales Syndrom  
VSD: Ventrikelseptumdefekt  
VUS: Variante unklarer Signifikanz  
WBS: Williams-Beuren-Syndrom  
WES: „Whole-exome“-Sequenzierung  
WGS: „Whole-genome“-Sequenzierung  
WPW: Wolff-Parkinson-White-Syndrom

14. Futema M, Whittall RA, Kiley A et al (2013) Analysis of the frequency and spectrum of mutations recognised to cause familial hypercholesterolaemia in routine clinical practice in a UK specialist hospital lipid clinic. *Atherosclerosis* 229:161–168
15. Giudicessi JR, Ackerman MJ (2013) Genetic testing in heritable cardiac arrhythmia syndromes: differentiating pathogenic mutations from background genetic noise. *Curr Opin Cardiol* 28:63–71
16. Golbus JR, Puckelwartz MJ, Fahrenbach JP et al (2012) Population-Based Variation in Cardiomyopathy Genes. *Circ Cardiovasc Genet* 5(4):391–399
17. Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD (2009) Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2:253–261
18. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L et al (2009) Genetic evaluation of cardiomyopathy – a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 15:83–97
19. Hershberger RE, Siegfried JD (2011) Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 57:1641–1649
20. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M et al (2010) The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 3:232–239
21. Hughes MF, Saarela O, Stritzke J et al (2012) Genetic markers enhance coronary risk prediction in men: the MORGAM prospective cohorts. *PLoS One* 7:e40922
22. Jabbari J, Jabbari R, Nielsen MW et al (2013) New exome data question the pathogenicity of genetic variants previously associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Cardiovasc Genet* 6(5):481–499
23. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA et al (2011) Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol* 57:2317–2327
24. Klaassen S, Probst S, Oechslin E et al (2008) Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation* 117:2893–2901
25. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW (2010) Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr* 222:321–326
26. Loeys B, De PA (2008) New insights in the pathogenesis of aortic aneurysms. *Verh K Acad Geneeskld Belg* 70:69–84
27. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al (2010) The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 47:476–485
28. Lopes LR, Zekavati A, Syrris P et al (2013) Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet* 50:228–239
29. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D et al (2010) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 31:806–814
30. Marian AJ, Belmont J (2011) Strategic approaches to unraveling genetic causes of cardiovascular diseases. *Circ Res* 108:1252–1269
31. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M et al (1997) Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 77:130–132
32. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ et al (1999) Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 20:93–102
33. Metzker ML (2010) Sequencing technologies – the next generation. *Nat Rev Genet* 11:31–46
34. Ng D, Johnston JJ, Teer JK (2013) Interpreting secondary cardiac disease variants in an exome cohort. *Circ Cardiovasc Genet* 6:337–346
35. Norton N, Li D, Hershberger RE (2012) Next-generation sequencing to identify genetic causes of cardiomyopathies. *Curr Opin Cardiol* 27:214–220
36. Norton N, Li D, Rampersaud E et al (2013) Exome sequencing and genome-wide linkage analysis in 17 families illustrate the complex contribution of TTN truncating variants to dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 6:144–153
37. Oechslin E, Jenni R (2011) Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J* 32:1446–1456
38. Oyen N, Poulsen G, Wohlfahrt J et al (2010) Recurrence of discordant congenital heart defects in families. *Circ Cardiovasc Genet* 3:122–128
39. Petretta M, Pirozzi F, Sasso L et al (2011) Review and metaanalysis of the frequency of familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 108:1171–1176
40. Qureshi N, Armstrong S, Saukko P et al (2009) Realising the potential of the family history in risk assessment and primary prevention of coronary heart disease in primary care: ADDFAM study protocol. *BMC Health Serv Res* 9:184
41. Refsgaard L, Holst AG, Sadjadieh G et al (2012) High prevalence of genetic variants previously associated with LQT syndrome in new exome data. *Eur J Hum Genet* 20(8):905–908
42. Semsarian C, Hamilton RM (2012) Key role of the molecular autopsy in sudden unexpected death. *Heart Rhythm* 9:145–150
43. Sen-Chowdhry S, Morgan RD, Chambers JC, McKenna WJ (2010) Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Annu Rev Med* 61:233–253
44. Spin JM (2011) Gene mutations and familial thoracic aortic aneurysms: a walk on the mild side. *Circ Cardiovasc Genet* 4:4–6
45. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML et al (2012) Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc* 87:524–539
46. Bom T van der, Bouma BJ, Meijboom FJ et al (2012) The prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence based calculation. *Am Heart J* 164:568–575
47. Rijsingen IA van, Arbustini E, Elliott PM et al (2012) Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 59:493–500
48. Venetucci L, Denegri M, Napolitano C, Priori SG (2012) Inherited calcium channelopathies in the pathophysiology of arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 9:561–575

49. Waldmuller S, Erdmann J, Binner P et al (2011) Novel correlations between the genotype and the phenotype of hypertrophic and dilated cardiomyopathy: results from the German Competence Network Heart Failure. *Eur J Heart Fail* 13:1185–1192
50. Ware SM, Jefferies JL (2012) New genetic insights into congenital heart disease. *J Clin Exp Cardiol* 58:pii:003
51. Weeke P, Mosley JD, Hanna D et al (2014) Exome sequencing implicates an increased burden of rare potassium channel variants in the risk of drug induced long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 63(14):1430–1437
52. Xu T, Yang Z, Vatta M et al (2010) Compound and digenic heterozygosity contributes to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 55:587–597
53. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H et al (2013) De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature* 498:220–223
54. Zenker M (2011) Clinical manifestations of mutations in RAS and related intracellular signal transduction factors. *Curr Opin Pediatr* 23:443–451
55. Zou Y, Wang J, Liu X et al (2013) Multiple gene mutations, not the type of mutation, are the modifier of left ventricle hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Biol Rep* 40:3969–3976