

# Inhalt

## Zu den Autoren (in alphabetischer Reihenfolge) — XII

Benjamin Meder

### 1 Einleitung — 1

Thorsten Kessler, Heribert Schunkert

### 2 Aktueller Stellenwert der genetischen Diagnostik in der Kardiologie — 3

- 2.1 Die Rolle genetischer Faktoren in der Kardiologie — 3
- 2.1.1 Besonderheiten einer genetischen Diagnostik — 4
- 2.1.2 Ziele und Indikationen einer genetischen Diagnostik — 6
- 2.1.3 Empfehlungsgrade für eine genetische Diagnostik — 6
- 2.2 Einflüsse auf die Risikostratifizierung und prognostisch relevante Konsequenzen — 11
- 2.3 Aktuelle Entwicklungen und Ausblick — 14

Benjamin Meder

### 3 Grundwissen zur Genetik — 17

Sabine Klaassen

- 3.1 Grundlagen der Vererbung, DNA und Varianten — 17
- 3.1.1 Was ist die DNA und wie werden Proteine hergestellt? — 17
- 3.1.2 Wie funktioniert die Vererbung – von monogenen Erkrankungen, genetischer Heterogenität und phänotypischer Variabilität — 24
- 3.1.3 Welche Veränderungen im Erbgut können zu Kardiomyopathien führen? — 29

Jan Haas

- 3.2 Methoden der Genotypisierung — 34
- 3.2.1 Geschichte der DNA-Sequenzierung — 34
- 3.2.2 Polymerase-Kettenreaktion (PCR) — 35
- 3.2.3 Kopplungsanalyse — 37
- 3.2.4 Indirekte Mutationsdetektion — 38
- 3.2.5 Second generation sequencing — 39
- 3.2.6 Targeted second generation sequencing — 40
- 3.2.7 Diagnostisches Testen mittels second generation sequencing — 42
- 3.2.8 Third generation sequencing — 43
- 3.2.9 Ausblick — 44

## **Wolfram Henn, Eckart Meese**

3.3	Ethische und rechtliche Rahmenbedingungen — 46
3.3.1	Besonderheiten genetischer Diagnostik — 46
3.3.2	Beratung, Aufklärung und Einwilligung zu genetischer Diagnostik — 48
3.3.3	Prädiktive Diagnostik — 51
3.3.4	Diagnostik an Patienten mit eingeschränkter Einwilligungsfähigkeit — 53
3.3.5	Verfügbarkeit genetischer Daten — 54

## **Daniel Oehler, Ute Moog**

3.4	Praktischer Ablauf — 56
3.4.1	Indikation zur genetischen Untersuchung — 56
3.4.1.1	Indikationen bei Patienten mit Kardiomyopathie — 57
3.4.1.2	Indikationen bei Verwandten betroffener Patienten — 60
3.4.2	Aufklärung des Patienten — 61
3.4.2.1	Rahmenbedingungen der Aufklärung — 61
3.4.2.2	Inhalte der Aufklärung — 62
3.4.3	Probengewinnung und genetische Analyse — 64
3.4.3.1	Probenentnahme und Präanalytik — 64
3.4.3.2	Einsendung der Probe — 65
3.4.4	Abrechnung und Vergütung — 66
3.4.5	Datenschutz — 68
3.4.6	Genetische Beratung und Ergebnismitteilung — 69
3.4.6.1	Rahmenbedingungen der genetischen Beratung — 69
3.4.6.2	Der beratende Arzt – fachgebundene genetische Beratung — 70
3.4.6.3	Inhaltliche Aspekte der genetischen Beratung — 71

## **Benjamin Meder, Andreas Keller, Sabine Klaassen**

3.5	Interpretation genetischer Varianten — 72
3.5.1	Welche Varianten sind pathogen? Die Suche nach der Nadel im genetischen Heuhaufen! — 73
3.5.1.1	Datenbanken mit „normaler“ genetischer Variabilität — 74
3.5.1.2	Datenbanken mit krankheitsassoziierten Varianten — 75
3.5.1.3	Computergestützte Vorhersage der Relevanz einzelner Varianten — 77
3.5.1.4	Computergestützte Vorhersage polygener Effekte — 79
3.5.1.5	Multi-Skalen- und Multi-Omics-Ansätze — 80
3.5.1.6	Zusätzliche Evidenzkriterien — 82
3.5.2	Recall-Mechanismen — 85

**Benjamin Meder**

**4      Genetik der Kardiomyopathien — 87**

Constantin Kühl, Matthias Gröger, Norbert Frey

- |         |   |
|---------|---|
| 4.1     | Hypertrophische Kardiomyopathie — 89                        |
| 4.1.1   | Klinik — 91   |
| 4.1.2   | Diagnostik — 92   |
| 4.1.2.1 | Risikostratifizierung — 94                                  |
| 4.1.2.2 | Differentialdiagnose der Myokardhypertrophie — 96           |
| 4.1.3   | Therapie — 97   |
| 4.1.4   | Genetische Ursachen — 97                                    |
| 4.1.4.1 | Bekannte Krankheitsgene und Pathogenese der HCM — 97        |
| 4.1.4.2 | Genetische Modifier — 99                                    |
| 4.1.5   | Vererbungsmodus und Familienanalyse — 99                    |
| 4.1.6   | Diagnostische genetische Testung — 100                      |
| 4.1.7   | Prädiktive genetische Testung — 100                         |
| 4.1.8   | Therapeutische Implikationen bei bestimmten Genotypen — 101 |
| 4.1.9   | Logistische und ökonomische Überlegungen — 102              |
| 4.1.10  | Aktuelle Leitlinien zur genetischen Testung — 104           |

Ali Amr, Fabian aus dem Siepen, Benjamin Meder

- |         |  |
|---------|--|
| 4.2     | Restriktive Kardiomyopathien — 106                               |
| 4.2.1   | Klinik — 107   |
| 4.2.2   | Diagnostik — 108   |
| 4.2.3   | Therapie — 110   |
| 4.2.4   | Genetische Ursachen — 111  |
| 4.2.4.1 | Familiäre sarkomerische RCM — 112                                |
| 4.2.4.2 | Familiäre Desmin-assoziierte RCM — 114                           |
| 4.2.4.3 | Genetische Ursachen der sekundären RCM — 114                     |
| 4.2.5   | Vererbungsmodus und Familienanalyse — 116                        |
| 4.2.6   | Diagnostische genetische Testung — 118                           |
| 4.2.7   | Prädiktive genetische Testung — 119                              |
| 4.2.8   | Therapeutische Implikationen bei bestimmten Genotypen — 120      |
| 4.2.9   | Logistische und ökonomische Vorteile einer Genotypisierung — 120 |
| 4.2.10  | Aktuelle Leitlinien zur genetischen Testung — 121                |

Benjamin Meder, Hugo A. Katus

- |       |                                  |
|-------|----------------------------------|
| 4.3   | Dilatative Kardiomyopathie — 122 |
| 4.3.1 | Klinik — 122                     |
| 4.3.2 | Diagnostik — 123                 |
| 4.3.3 | Therapie — 125                   |

4.3.4	Genetische Ursachen — 126
4.3.4.1	Bekannte Krankheitsgene der DCM — 126
4.3.4.2	Prävalenz spezifischer Varianten — 131
4.3.5	Vererbungsmodus und Familienanalyse — 132
4.3.6	Diagnostische genetische Testung — 134
4.3.7	Prädiktive genetische Testung — 135
4.3.8	Therapeutische Implikationen bei bestimmten Genotypen — 135
4.3.9	Logistische und ökonomische Überlegungen — 139
4.3.10	Aktuelle Leitlinien zur genetischen Testung bei DCM — 139

Elham Kayvanpour, Eloisa Arbustini, Benjamin Meder

4.4	Non-Compaction Kardiomyopathie — 141
4.4.1	Klinik — 142
4.4.2	Diagnostik — 143
4.4.3	Therapie — 145
4.4.4	Genetische Ursachen — 147
4.4.4.1	Bekannte Krankheitsgene der NCCM — 147
4.4.5	Vererbungsmodus und Familienanalyse — 149
4.4.6	Diagnostische genetische Testung — 150
4.4.7	Prädiktive genetische Testung — 152
4.4.8	Therapeutische Implikationen bei bestimmten Genotypen — 153
4.4.9	Logistische und ökonomische Vorteile einer Genotypisierung — 153
4.4.10	Aktuelle Leitlinien zur genetischen Testung bei NCCM — 153

Brenda Gerull

4.5	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie — 155
4.5.1	Klinik — 156
4.5.2	Diagnostik — 158
4.5.3	Therapie — 165
4.5.4	Genetische Ursachen — 168
4.5.4.1	Bekannte Krankheitsgene der ARVC — 168
4.5.4.2	Prävalenz spezifischer Varianten — 168
4.5.5	Vererbungsmuster und Familienanalyse — 169
4.5.6	Diagnostische genetische Testung — 175
4.5.7	Prädiktive genetische Testung — 175
4.5.8	Aktuelle Leitlinien zur genetischen Testung bei ARVC — 177

Eric Schulze-Bahr, Patrick A. Schweizer

4.6	Genetisch bedingte Herzrhythmusstörungen — 179
4.6.1	Langes QT-Syndrom ( <i>long QT-syndrome; LQTS</i> ) — 180
4.6.1.1	Klinik — 181

4.6.1.2	Diagnose — 181
4.6.1.3	Therapie — 183
4.6.1.4	Genetik — 185
4.6.1.5	Genetische Diagnostik — 187
4.6.2	Aktuelle Leitlinien zur genetischen Diagnostik bei LQTS — 188
4.6.3	Katecholaminerge, polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT) — 189
4.6.3.1	Klinik — 190
4.6.3.2	Diagnose — 190
4.6.3.3	Therapie — 190
4.6.3.4	Genetik — 191
4.6.3.5	Genetische Diagnostik — 191
4.6.4	Aktuelle Leitlinien zur genetischen Diagnostik bei CPVT — 192
4.6.5	Brugada-Syndrom (BrS, BRGDA) — 193
4.6.5.1	Klinik — 194
4.6.5.2	Diagnose — 194
4.6.5.3	Therapie — 195
4.6.5.4	Genetik — 196
4.6.5.5	Genetische Diagnostik — 196
4.6.6	Aktuelle Leitlinien zur genetischen Diagnostik bei anderen genetisch bedingten ventrikulären Herzrhythmusstörungen — 199
4.6.7	Aktuelle Leitlinien zur genetischen Diagnostik bei Brugada-Syndrom — 199
4.6.8	Andere genetisch bedingte ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und Ionenkanalerkrankungen — 199

Farbod Sedaghat-Hamedani, Alexander May

4.7	Genetische Syndrome mit Kardiomyopathie — 200
4.7.1	Morbus Fabry — 201
4.7.1.1	Klinische Manifestation — 201
4.7.1.2	Genetischer Hintergrund — 203
4.7.1.3	Diagnose — 203
4.7.1.4	Therapie — 203
4.7.2	Noonan-Syndrom — 204
4.7.2.1	Klinische Manifestation — 204
4.7.2.2	Genetischer Hintergrund — 207
4.7.2.3	Diagnose — 207
4.7.2.4	Therapie — 207
4.7.3	LEOPARD-Syndrom — 209
4.7.3.1	Klinische Manifestation — 209
4.7.3.2	Genetischer Hintergrund — 209
4.7.3.3	Diagnose — 210

4.7.3.4	Therapie — 210
4.7.4	Glykogenosen — 210
4.7.4.1	Morbus Pompe (Glykogenose Typ 2) — 210
4.7.4.2	Danon-Erkrankung — 212
4.7.5	Angeborene Kardiomyopathien bei Chromosomenaberrationen — 213
4.7.5.1	1p36 Deletionssyndrom — 213

## Philipp Ehlermann, Regina Pribé-Wolferts

4.8	Mitochondriale Kardiomyopathien — 216
4.8.1	Genetik mitochondrialer Erkrankungen — 216
4.8.2	Pathophysiologie von Mitochondriopathien — 218
4.8.3	Phänotypen von mitochondrialen Erkrankungen mit kardialer Beteiligung — 219
4.8.4	Mitochondriale Encephalomyopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden (MELAS) — 221
4.8.5	Kearns-Sayre-Syndrom — 222
4.8.6	Maternally inherited leigh's syndrome (MILS) — 223
4.8.7	Aminoglykosid-induzierte Taubheit — 223
4.8.8	Barth-Syndrom (BTHS) — 224
4.8.9	Sengers-Syndrom — 225
4.9	Diagnostik und Therapie — 226
4.9.1	Klinische Diagnostik — 226
4.9.2	Molekulare Genetik — 227
4.9.3	Therapie — 227

## 5 Neue Entwicklungen — 231

### Frank Rühle, Monika Stoll

5.1	Bedeutung von genetischen Polymorphismen — 231
5.1.1	Genetische Polymorphismen als Marker — 231
5.1.2	Kopplungsungleichgewicht — 233
5.1.3	Datenbanken humaner genetischer Polymorphismen — 234
5.1.3.1	HapMap-Projekt — 234
5.1.3.2	1000-Genomes-Projekt — 235
5.1.4	Genetische Assoziationsstudien — 236
5.1.5	GWAS-Katalog — 238
5.1.6	Suszeptibilitätsloci für Kardiomyopathien — 240
5.1.7	Genetische Polymorphismen & personalisierte Medizin — 241

### Marco Hagenmüller, Dominik Siede, Johannes Backs

5.2	Epigenetische Mechanismen bei Kardiomyopathien — 243
-----	--

5.2.1	Unterschied zwischen Genetik und Epigenetik — 243
5.2.2	Klassen epigenetischer Mechanismen — 244
5.2.3	Epigenetische Mechanismen bei Kardiomyopathien — 249
5.2.4	Zukünftige Bedeutung für Diagnostik und Therapie — 254
<b>Andreas Keller, Benjamin Meder</b>	
5.3	Von der Variante zur spezifischen Therapie — 256
5.3.1	One size fits some – die richtige Therapie für Patientengruppen — 256
5.3.2	Personalisierte Genotyp-gesteuerte Therapie — 257
5.3.3	Personalisierte Genotyp-modifizierende Therapie — 259
5.3.4	Ausblick — 261
<b>Appendix — 262</b>	
<b>Literatur — 279</b>	
<b>Stichwortverzeichnis — 321</b>	