

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**

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 AC — **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 (*long QT-syndrome*; LQTS) — **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 Pribe-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**

Andreas Keller, Benjamin Meder

- 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**

Appendix — 262

Literatur — 279

Stichwortverzeichnis — 321