

# KARDIOGENETIK – EIN UPDATE

Maria Isis Atallah Gonzalez, Sabrina Bressieux-Degueldre, Andrea Superti-Furga, Nicole Sekarski

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer



Maria Isis Atallah Gonzalez

Sabrina Bressieux-Degueldre  
Andrea Superti-Furga  
Nicole Sekarski

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.d.2022.4.2>

## Einführung

Das Verständnis der Genetik kardiovaskulärer Krankheiten hat in den letzten Jahren signifikante Fortschritte gemacht<sup>1)</sup>. Diese «kardiogenetische» genannten Erkrankungen stellen eine heterogene Krankheitsgruppe dar, die durch genetische Varianten (Mutationen) mit variablen Erscheinungsbildern bedingt sind. Es handelt sich um 1) Ionenkanalerkrankungen (Long-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom und katecholaminerger polymorphe ventrikuläre Tachykardie [CPVT]), 2) Kardiomyopathien (hypertroph, dilatativ, restriktiv, arrhythmogen, non-compaction).

Die Empfehlungen der Fachgesellschaften für die Betreuung dieser Patienten beinhalten mehr und mehr genetische Überlegungen<sup>1-4)</sup>. Dies führt zu komplexen und wichtigen Fragestellungen bezüglich Information der Familien, Einwilligung und Timing der Abklärungen. Ein multidisziplinärer Ansatz mit Erwachsenen- und Kinderkardiologen und Genetikern ist wesentlich, um möglichst angemessen auf die betroffenen Familien eingehen zu können.

Der Kinder- oder Hausarzt muss informiert sein und in die Betreuung dieser Patienten eingebunden werden.

## Einige Grundkenntnisse

Jede Zelle unseres Körpers enthält im Zellkern alle notwendigen Informationen, um einen Menschen zu kreieren. Die genetischen Informationen sind auf unsere 46 Chromosomen (23 väterlichen und 23 mütterlichen Ursprungs) verteilt, wovon 22 den Autosomen und zwei den Geschlechtschromosomen (XX für Mädchen, XY für Knaben) entsprechen. Sie bestehen aus dem sehr komplex und heterogen ihrer Struktur entlang angelegten DNA-Doppelstrang (Desoxyribonukleinsäure). Die kleinste DNA-Einheit die uns Informationen zur Synthese eines Proteins vermittelt, nennt man ein Gen. Jedes Gen ist in unseren Zellen doppelt vertreten, die Kopien werden Allele genannt. Das genetische Alphabet besteht aus vier Nukleotiden: Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C); die Gene sind jeweils aus einer sehr präzisen Folge dieser vier Nukleotide zusammengesetzt. Man findet in einem Gen variable (mutationstolerante) Abschnitte sowie solche, die selbst in verschiedenartigen Tierarten erhalten sind. Ein Fehler in einem dieser gut erhaltenen Abschnitte kann ein klinisches Bild verursachen, das man Phänotyp nennt. Der Genotyp ist die genetische Sequenz eines Individuums.

Eine genetische Anomalie in einem Gen oder Chromosom kann das Herstellen eines Proteins stören, im Sinne einer fehlenden, übermässigen oder abnormen Produktion. Das Protein das in unserem Körper seine Funktion nicht mehr ausüben kann, verursacht eine genetische Krankheit. Die Ausprägung der Krankheit kann selbst innerhalb ein und derselben Familie variabel sein (variable Expressivität) oder sich unter Umständen gar nicht zeigen (unvollständige Penetranz). Bei Trägern einer Erbkrankheit besteht jedoch das Risiko, die Erkrankung zu übertragen, ohne dass deren Schweregrad bei den Nachkommen vorausgesagt werden kann.

## Allgemeine Grundsätze der genetischen Tests

Es gibt zwei üblicherweise verwendete Arten genetischer Tests zur Diagnose kardiogenetischer Missbildungen: Zytogenetische und Tests durch Sequenzierung<sup>5)</sup>.

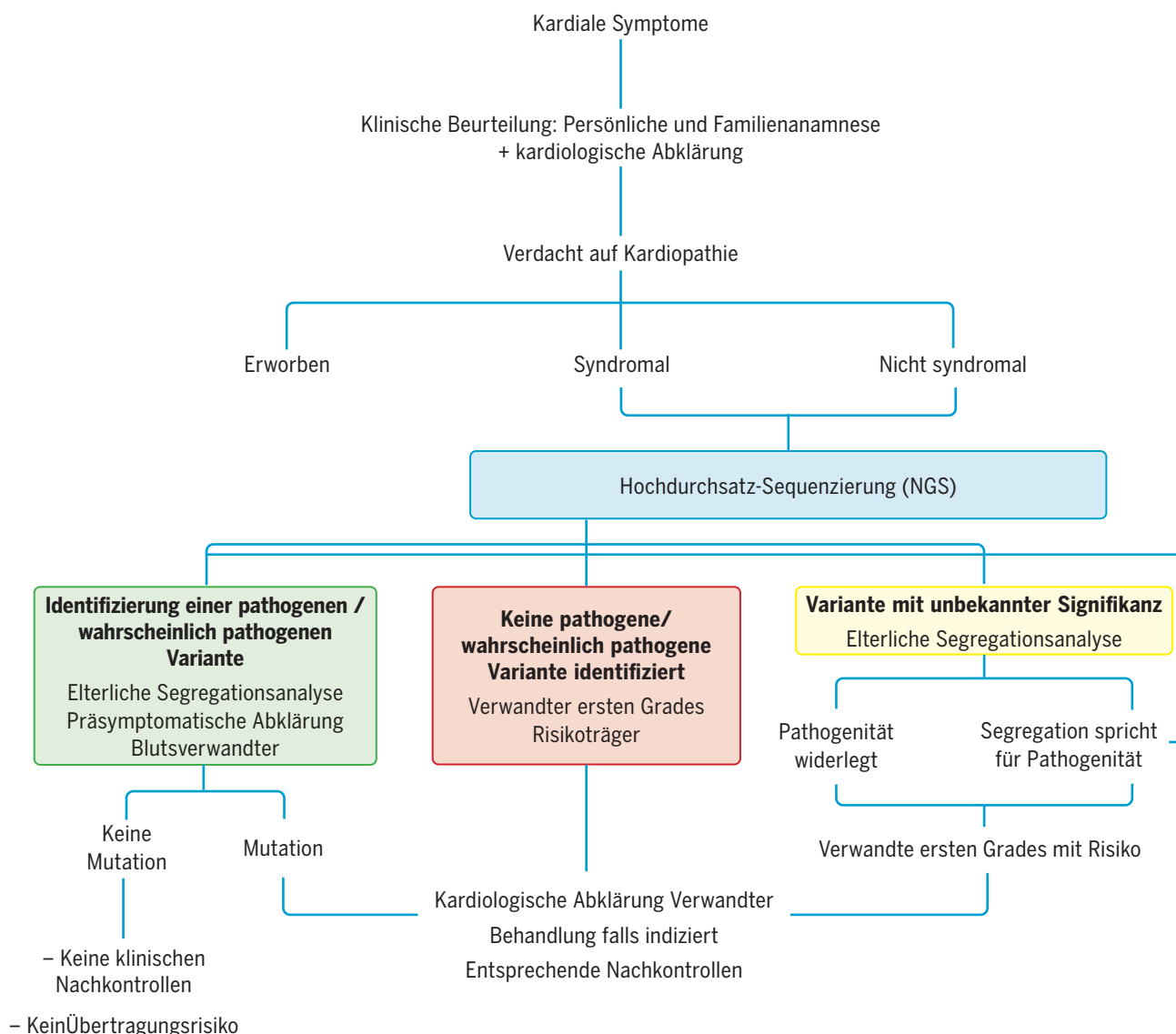
Die Zytogenetik wird verwendet, um die Integrität der Chromosomen (Anzahl und Struktur) zu prüfen. Sie umfasst den Karyotyp (Untersuchung der Chromosomen unter dem Mikroskop), die gezielte Untersuchung eines bestimmten Chromosomenabschnittes (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, FISH) und die array-CGH; es werden damit abnorme Chromosomenzahlen und vor allem Deletionen und Duplikationen erfasst.

Die Sequenzierung erkennt abnorme Nukleotide (Buchstaben des genetischen Alphabetes). Durch die Sanger Sequenzierung (Sequenzierung eines einzelnen Gens) und die Hochdurchsatz-Sequenzierung (Next Generation Sequencing [NGS]), mit welcher eine Vielzahl Gene mehrerer Individuen in einem Ansatz sequenziert werden können, indem die Sequenz des Patienten mit einer Referenzsequenz verglichen wird. Nach der bioinformatischen Auswertung werden die identifizierten Mutationen je nach ihrer pathogenen Auswirkung in fünf Kategorien klassifiziert: Gutartig, wahrscheinlich gutartig, wahrscheinlich pathogen, pathogen<sup>6)</sup>. In keine dieser Kategorien klassifizierbare Mutationen werden als «Varianten mit unbekannter Signifikanz (VUS)» bezeichnet<sup>7)</sup> (siehe Abbildung 1).

Welcher Test verwendet wird, hängt von der klinischen Indikation ab: Die Zytogenetik wird vor allem bei gewissen angeborenen Herzmissbildungen verwendet, die molekularen Tests bei Patienten mit Verdacht auf monogenetische Erbkrankheiten.

Korrespondenz:

Nicole.Sekarski@chuv.ch



**Abbildung 1. Kardiopathien: Algorithmus für Gentests und Screening bei Blutsverwandten**

Unter Beizug der persönlichen und Familienanamnese ermöglicht es die initiale klinische Abklärung zu bestimmen, ob es sich um eine erworbene oder wahrscheinlich genetische, entweder syndromale Kardiopathie, wenn diese Teil eines komplexen klinischen Bildes ist, oder nicht-syndromale isolierte Kardiopathie handelt. Nachdem die Indikation zur NGS-Analyse validiert wurde, werden durch die Ergebnisse entweder eine pathogene Variante in einem Gen identifiziert und der diagnostische Verdacht bestätigt (grün), keine verdächtige Variante (rot) oder eine Variante mit unbekannter Signifikanz (VUS) identifiziert. Wurde eine pathogene Variante identifiziert, ergibt sich die Indikation zur Untersuchung der Blutsverwandten, um eine entsprechende kardiologische Betreuung zu veranlassen. Wurde keine Variante identifiziert, sollte bei allen Verwandten ersten Grades des Indexfalles eine kardiologische Abklärung durchgeführt werden.

### Indikationen für genetische Abklärungen

Kardiogenetische Abklärungen werden im Allgemeinen zu diagnostischen Zwecken oder zur Risikovorhersage durchgeführt<sup>4)</sup>. Im ersten Fall wurde zuvor meist durch den Kardiologen oder Kinderarzt eine wahrscheinlich erbliche Herzkrankheit diagnostiziert und das Kind zur genetischen Abklärung zugewiesen (siehe Abbildung 1). Ziel der Abklärung ist es dann, einen Gendefekt als Ursache des klinischen Bildes zu identifizieren, und so die Diagnose molekulargenetisch zu bestätigen. Die molekulare Diagnostik ermöglicht es, die therapeutische Strategie festzulegen, den Übertragungsmodus zu klären und eine genetische Beratung durchzuführen. Dies ist von besonderer Bedeutung bei einem plötzlichen Todesfall. Ist die

pathogene Variante beim Patienten identifiziert, wird eine Segregationsanalyse der elterlichen Genome durchgeführt und falls nötig weiterer Blutsverwandter, die krank oder gesund sein können. Ziel der präsymptomatischen Untersuchung ist es, einerseits mögliche Träger der genetischen Variante, bei denen das Risiko besteht, die Krankheit zu entwickeln, zu identifizieren und eine entsprechende Betreuung anzubieten, andererseits nicht-Träger beruhigen zu können. Die präsymptomatischen Abklärungen können für Personen die bisher als gesund betrachtet wurden, wesentliche psychologische und versicherungstechnische Auswirkungen haben. Vor und nach der Abklärung muss eine genetische und eine psychologische Beratung stattfinden.

## Gentests beim Kind

Wird beim Kind eine genetische Untersuchung durchgeführt, soll gemäss den Prinzipien medizinischer Ethik beachtet werden, was in seinem Interesse liegt (Fürsorge und Schadenvermeidung). Gentests sind einzig indiziert, wenn sie klinische Konsequenzen haben. Sie sind somit gerechtfertigt und werden ausgeführt, um eine klinische Situation zu klären. Hingegen werden Gentests bei Kindern ohne klinische Zeichen, das heisst präsymptomatisch, mit dem Zweck lediglich eine mögliche Trägerschaft zu ermitteln, nicht systematisch angeboten<sup>4</sup>, obwohl sie von Eltern oft gewünscht werden. Es sollte abgewartet werden bis das Kind ein Alter erreicht hat, in welchem es seine Meinung kundtun kann; entweder bis zur Volljährigkeit (18 Jahre) wo der junge Erwachsene seine Autonomie und Selbstbestimmung ausüben kann, oder schon früher (14 bis 16 Jahre) sofern das Kind urteilsfähig ist. Da die Penetranz der meisten kardiogenetischen Krankheiten unvollständig und ihre Expressivität variabel sind, beinhaltet ein positiver Gentest nicht unbedingt, dass das Kind den Phänotyp entwickeln wird und wie die klinischen Symptome sein werden. Die genetische Beratung wird dadurch umso komplexer, aber auch unbedingt notwendig; ebenso ist eine dem Gentest vorangehende psychologische Beratung wünschenswert.

## Kardiogenetische Krankheiten

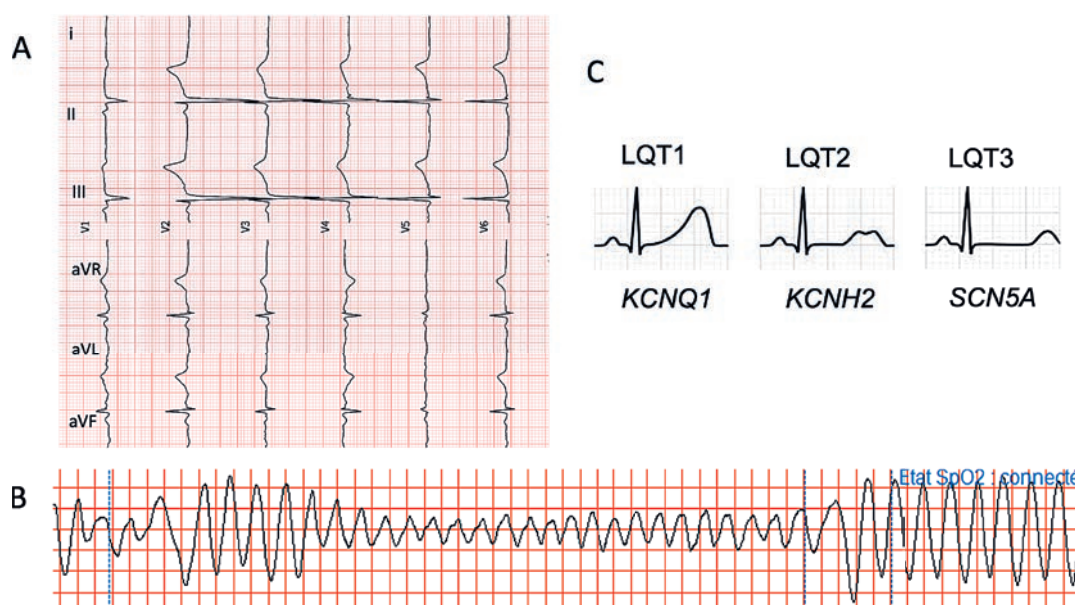
### 1. Kanalopathien

Ionenkanalerkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für Arrhythmien und plötzlichem Herztod verbunden. Das Herz ist dabei anatomisch normal. Die Arrhythmien werden durch strukturelle und funktionelle Störungen der Ionenkanäle hervorgerufen, daher die Bezeichnung Kanalopathien. Die häufigsten sind das Long-QT-Syndrom, das Brugada-Syndrom und die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT).

### 1.1 Long-QT-Syndrom

Die Inzidenz des Long-QT-Syndroms (LQT) beträgt 1:2000; es zeichnet sich durch eine Verlängerung von QT im EKG (siehe Abbildung 2) aus, die unter Umständen eine ventrikuläre Tachykardie, «torsade de pointe» genannt, verursachen kann (siehe Abbildung 2B)<sup>2,3</sup>. Klinische Symptome sind Herzklopfen, Synkopen bis zum plötzlichen Herztod. Gemäss der Literatur erleben 1 bis 3 Prozent der Patienten mit einem LQT im Verlaufe ihres Lebens einen überlebten plötzlichen Herztod. Risikofaktoren für Arrhythmien sind das männliche Geschlecht bis zum Alter von 13 Jahren, das weibliche nach dem Alter von 13 Jahren, ein Herzfrequenz-korrigiertes QT > 500 ms, im Zusammenhang mit Hypokaliämie oder QT verlängernden Medikamenten sowie Aufregung, Stress und Anstrengung<sup>3</sup>. Die Arrhythmien auslösenden Faktoren sind jedem LQT-Typ eigen. Beim LQT-Typ 1 sind es das Schwimmen und kaltes Wasser, beim LQT-Typ 2 lauter und plötzlicher Lärm (Alarm, Sirene, Wecker), beim LQT-Typ 3 der Schlaf. Die Diagnose richtet sich nach den Kriterien von Schwartz (siehe Tabelle 1)<sup>8</sup>. Die Empfehlungen der Expertengruppe für die Betreuung (Klasse I) sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Es wurden bisher rund 15 Gene identifiziert, die an den verschiedenen monogenetischen Formen des Long-QT beteiligt sind. Jedes Gen betrifft einen bestimmten LQT-Typ (1 – 15)<sup>9</sup>. Die am häufigsten betroffenen Gene sind jedoch *KCNQ1* (LQT-Typ 1), *KCNH2* (LQT-Typ 2), zwei Kaliumkanäle, und *SCN5A* (LQT-Typ 3), ein Natriumkanal. Sie sind für 30 bis 35 Prozent, 25 bis 30 Prozent beziehungsweise 5 bis 10 Prozent der Fälle verantwortlich<sup>9</sup>. Es handelt sich um autosomal dominant übertragene Gene mit einer engen Korrelation Phänotyp-Genotyp (siehe Abbildung 2C). In seltenen Fällen kann das LQT Teil eines Syndroms mit Entwicklungsrückstand, Schwerhörigkeit und morphologischen



**Abbildung 2.** A. 12-Kanal-EKG: Long-QT Typ 1. B. EKG mit «torsades de pointes». C. Charakteristische EKGs der drei häufigsten Long-QT-Formen: LQT1: T-Welle mit breiter Basis; LQT2: gekerbte T-Wellen niedriger Amplitude; LQT3: Langes isoelektrisches Segment und spitze T-Welle.

**Elektrokardiogramm**

Korrigiertes QT	
≥ 480 msec	3 Punkte
460 – 479 msec	2 Punkte
450 – 459 msec (Knaben)	1 Punkt
Ergometrie, QTc nach 4 Minuten Erholung	
≥ 480 msec	1 Punkt
Torsades de pointes	2 Punkte
Alternierende T-Wellen	1 Punkt
Gekerbte T-Welle in drei Ableitungen	1 Punkt
Niedrige altersbezogene HF	0,5 Punkte

**Klinik**

Synkope	
bei Stress	2 Punkte
ohne Stress	1 Punkt
Angeborene Schwerhörigkeit	0,5 Punkte

**Familienanamnese**

Familienmitglied mit bestätigtem Long-QT	1 Punkt
Plötzlicher Herztod <30-jährig in naher Verwandtschaft	0,5 Punkte

**≥ 3,5 Punkte = Long-QT-Syndrom sehr wahrscheinlich**

**Tabelle 1. Schwartz-Score**

**Betreuung von Patienten mit Long-QT-Syndrom**

1. Änderung des Lebensstils
  - a. QT-verlängernde Medikamente vermeiden ([www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org))
  - b. Identifizierung und Behandlung von Elektrolytstörungen bei Durchfall, Erbrechen, Störungen des Essverhaltens
2. Betablocker
  - a. Asymptomatische Patienten mit QTc ≥ 470 ms und/oder
  - b. Symptomatische Patienten (Synkope, dokumentierte Tachykardie/ventrikuläres Herzflimmern)
  - c. Denervierung des Herzsympathikus links bei Hochrisikosituation
  - d. Falls Defibrillator kontraindiziert
  - e. Betablocker unwirksam, kontraindiziert, schlecht vertragen oder verweigert
3. Implantierung eines Defibrillators
  - a. Alle Fälle nach Erholung nach einem Herzstillstandb.
4. Sport (mit Expertengruppe diskutieren)
  - a. Leistungssport vermeiden
  - b. Sportarten vermeiden, die für den Patienten oder andere Beteiligte eine Gefahr bergen (z. B. Klettern, Tauchen)

**Tabelle 2. Betreuung von Patienten mit Long-QT-Syndrom**



Auffälligkeiten (des Gesichtes und der Extremitäten) sein. Die Träger von zwei pathogenen, am LQT beteiligten Varianten im selben Gen (autosomal rezessive Form) oder in zwei unterschiedlichen Genen leiden im Allgemeinen an einer schwereren klinischen Form.

### 1.2 Brugada-Syndrom

Die Inzidenz des Brugada-Syndroms beträgt 1:2000 (1:1000 in Ländern Südostasiens)<sup>3)</sup>. Es ist charakterisiert durch eine domartige Hebung des ST-Segmentes gefolgt von einer negativen T-Welle in den rechtspräkordialen Ableitungen V1 und V2. Es besteht das Risiko von Synkopen oder plötzlichem Herztod durch Kammerflimmern, am häufigsten in Ruhe oder nachts. Diese Symptome können durch Fieber ausgelöst werden. Sie treten häufig gegen das Alter von 40 Jahren auf und sind bei Männern häufiger als bei Frauen.

Die Diagnose wird mit dem EKG gestellt (siehe Abbildung 3), beim Kind insbesondere bei Fieber oder durch den Ajmalin-Test, der jedoch vor der Adoleszenz weniger zuverlässig ist.

Die Empfehlungen der Expertengruppe zur Betreuung (Klasse I) sind in Tabelle 4 zusammengefasst<sup>1,3,4)</sup>.

Bei 15 bis 30 Prozent der Patienten ist das Brugada-Syndrom durch eine pathogene Variante im einen Natriumkanal kodierenden Gen *SCN5A*<sup>10)</sup> bedingt. Das autosomal dominant übertragene Gen wird im Allgemeinen von einem der beiden Eltern vererbt, doch wird in den meisten Fällen keine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Mutation gefunden. Obwohl es eine Liste der Gene gibt, die man verdächtigt am Brugada-Syndrom beteiligt zu sein, vermutet man eher eine polygene Vererbung (mit Nukleotidveränderungen in mehreren Genen). Die Diagnose Brugada-Syndrom ist deshalb klinisch und das Fehlen einer genetischen Variante ändert nichts an der Betreuung.

### 1.3 Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT)

Die CPVT ist eine seltene kardiogenetische Krankheit mit einer Inzidenz von 1:10 000<sup>3)</sup>. Die Tachykardie wird durch eine adrenerge Stimulation ausgelöst, entweder bei körperlicher Anstrengung oder bei einem emotionalen Stress (siehe Abbildung 4). Die Arrhythmie wird durch das Ausscheiden von Calcium in das sarkoplasmatische Retikulum verursacht. Das mittlere Alter bei Auftreten von Symptomen beträgt 8 Jahre, 30 Prozent der Patienten haben die ersten Symptome vor dem Alter von 10 Jahren. Selbst unter Behandlung und Einschränkung körperlicher Aktivität ist die Inzidenz von plötzlichem Herztod 1 bis 7 Prozent vier Jahre und 11 bis 14 Prozent acht Jahre nach Diagnosestellung.

Die Empfehlungen der Expertengruppe zur Betreuung (Klasse I) sind in Tabelle 5 zusammengefasst<sup>1,3)</sup>.

Das autosomal dominant übertragene Gen *RYR2* ist das bei CPVT am häufigsten betroffene (50–55%)<sup>11)</sup>. Es wird in 50 Prozent der Fälle von einem Elternteil vererbt, die Penetranz wird dabei auf 83 Prozent geschätzt. Es gibt allerdings noch weitere autosomal do-

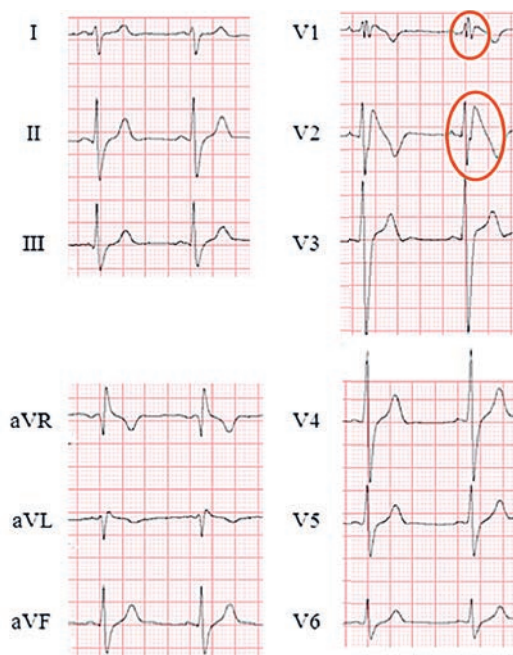


Abbildung 3. EKG bei Brugada-Syndrom.

minant (*CALM1*) und rezessiv (u. a. *CASQ2*, *TRDN* und *TECL1*) vererbte Gene, die zu einer CPVT prädisponieren können<sup>11)</sup>. Die Identifizierung der pathogenen Variante beim oft plötzlich verstorbenen Indexfall ermöglicht Gentests bei Blutsverwandten durchzuführen, und so Personen zu erkennen, die einer entsprechenden kardiologischen Betreuung bedürfen.

## 2. Kardiomyopathien

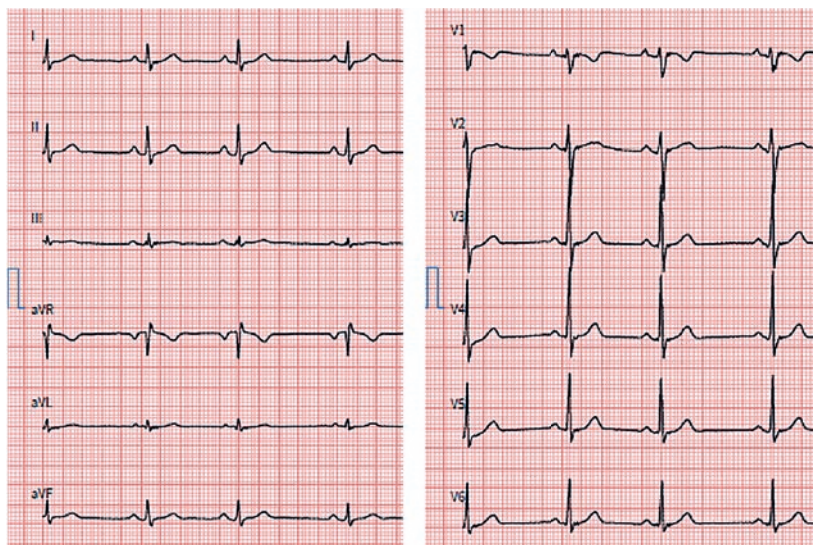
Erbliche Kardiomyopathien sind primäre, sowie in ihrer klinischen wie genetischen Erscheinung heterogene Myokardschäden.

Mit einer Inzidenz von 1:250–500 handelt es sich um die häufigsten kardiogenetischen Krankheiten<sup>2,3)</sup>. Sie können in jedem Alter, selbst bei Säuglingen und Kindern auftreten. Die klinischen Erscheinungsbilder sind je nach Art der Kardiomyopathie variabel und umfassen Arrhythmien, Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod. In >50 Prozent der Fälle sind es familiäre monogenetische Formen (siehe Tabelle 3). Die Vererbung erfolgt autosomal dominant oder rezessiv, auch X-gebunden.

### 2.1 Hypertrophische Kardiomyopathie (HCM)

Die HCM kennzeichnet sich durch eine isolierte linksventrikuläre Hypertrophie ungeklärter Ursache. Bei den sarkomerischen Formen besteht vor allem eine Septumhypertrophie (siehe Abbildung 5), die zu einer subaortalen Obstruktion und diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels führen kann. Die klinischen Symptome sind variabel, die Patienten können asymptomatisch oder symptomarm sein. Am häufigsten sind Anstrengungsdyssnoe, Angina Pectoris, Herzklopfen, Unwohlsein oder Synkopen, sowie plötzlicher Herztod. Klinisch können meist ein verstärkter oder verschobener Herzspitzenstoß und ein raues mesokardiales, durch Valsalva-Manöver verstärktes Austreibungsgeräusch festgestellt werden. Das EKG ist in 90 Prozent

**A)**  
**in Ruhe**



**B)**  
**Während Belastung**



**Abbildung 4.** Belastungs-EKG bei CPVT.

### Betreuung von Patienten mit Brugada-Syndrom

1. Änderung des Lebensstils
  - a. Medikamente vermeiden, die eine Erhöhung des ST-Segementes in den rechtspräkordialen Ableitungen verursachen oder verstärken können ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org))
  - b. Übermäßigen Alkoholkonsum vermeiden
  - c. Unmittelbare Fieberbehandlung mit fiebersenkenden Medikamenten
2. Implantierung eines Defibrillators bei Patienten mit der Diagnose Brugada-Syndrom und
  - a. Herzstillstand mit Wiederbelebungsmaßnahmen und/oder
  - b. Dokumentierte anhaltende ventrikuläre Tachykardie mit oder ohne Synkopen

**Tabelle 4.** Betreuung von Patienten mit Brugada-Syndrom

### Betreuung von Patienten mit CPVT

1. Änderung des Lebensstils
  - a. Leistungssport vermeiden / einschränken
  - b. Intensive körperliche Anstrengungen vermeiden / einschränken
  - c. Stressige Situationen / Umfeld meiden
2. Betablocker werden für alle symptomatischen Patienten mit der Diagnose CPVT empfohlen
3. Implantierung eines Defibrillators bei allen Patienten mit Herzstillstand und Reanimationsmaßnahmen, rekurrenten Synkopen oder typischer Tachykardie trotz optimaler medikamentöser Behandlung und / oder Sympathikusdenervierung.

**Tabelle 5.** Betreuung von Patienten mit CPVT



der Fälle pathologisch, mit Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie und Repolarisationsstörungen. Die Diagnose wird echokardiographisch gestellt. Die Behandlung hängt vom Kardiomyopathie-Typ und den Symptomen ab; sie kann medikamentös (Betablocker, Kalziumantagonisten) oder chirurgisch (Myektomie) sein. Je nach Risikograd kann ein implantierbarer Defibrillator zur primären Prävention indiziert sein<sup>2,3)</sup>.

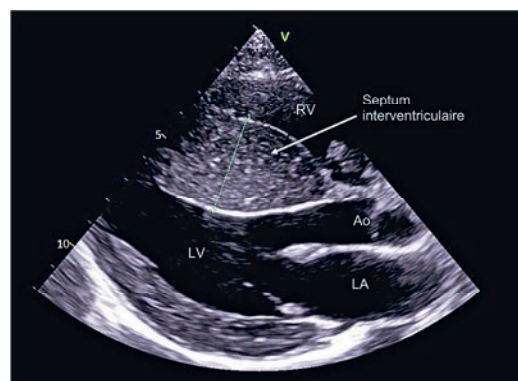
Beim Kind kommen differentialdiagnostisch metabolische (Morbus Fabry, Barth-Syndrom, Friedrich-Ataxie), neuromuskuläre (Duchenne, Becker) oder syndromale Erkrankungen (RAS-Signalwegkrankheiten wie das Noonan-Syndrom oder das LEOPARD-Syndrom) in Frage. Diese betreffen jedoch im Allgemeinen den ganzen linken Ventrikel (konzentrische Hypertrophie) und können klinisch mit einer allgemeinen Muskelschwäche, allgemeinem Entwicklungsrückstand und/oder Epheliden, sowie Nieren-, Augen und Gehörbeteiligung einhergehen<sup>4)</sup>. Sie sind durch Mutationen in den sogenannten nicht sarkomeren Genen bedingt<sup>12)</sup>.

Die pathogenen Varianten in den Genen, die sarkomerische Proteine codieren, haben im Wesentlichen kardiale Auswirkungen. Die Gene *MYH7* (myosine heavy chain 7) und *MYBPC3* (myosine-binding protein C3) sind für circa 75 Prozent der genetischen Formen von HCM verantwortlich<sup>13)</sup>. Es handelt sich um autosomal dominant übertragene Gene mit variabler Expressivität und altersbedingt unvollständiger Penetranz. Die pathogenen Varianten im Gen *MYH7* führen im Allgemeinen zu einer frühzeitiger auftretenden und schwereren HCM als durch die *MYBPC3*-Mutationen. Erwähnenswert ist eine in der Schweiz aufgetretene aus dem Kanton Bern stammende Neumutation (founder mutation) im Gen *MYBPC3*, c3330+2T>G.

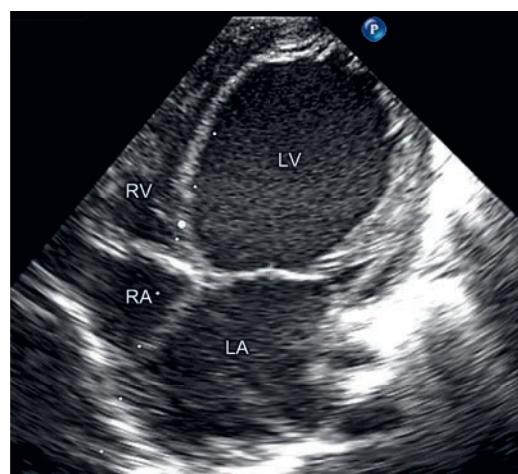
## 2.2 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Die familiäre DCM besteht in einer Erweiterung und systolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels (siehe Abbildung 6). Sie kann in jedem Alter und postpartal auftreten. Die Symptome sind die einer Herzinsuffizienz verschiedener Ausprägung. Die Behandlung hängt vom Schweregrad ab und ist in erster Linie medikamentös; bei progredientem Verlauf muss eine Herztransplantation in Betracht gezogen werden. Die *dilatative Kardiomyopathie* kann isoliert oder mit Muskeldystrophien auftreten, die mit progredientem Muskelschwund und erhöhten CK einhergehen, wie die Muskeldystrophien Duchenne und Becker oder die X-chromosomal übertragenen Muskeldystrophie Emery-Dreifuss<sup>4)</sup>. Eine häufige monogenetische DCM beim Erwachsenen ist die mit der Hämochromatose assoziierte Form, bei welcher die Patienten Gelenkschmerzen, abnorme Leberenzymen bis zur Zirrhose und Diabetes mellitus aufweisen.

Die Ätiologie der DCM ist in genetischer Hinsicht sehr heterogen. Die Mutationen die das Titin, ein für die Elastizität des Sarkomers entscheidendes Strukturprotein, schädigen (*TTN*), verursachen 15 bis 20 Prozent der isolierten DCM<sup>14)</sup>, das Gen *MYH7* 6 Prozent. Weitere für die Sarkomerstruktur entschei-



**Abbildung 5.** Echokardiographie: Parasternale Ansicht (Längsachse) einer hypertrophen Kardiomyopathie mit ausgeprägter Septumverdickung (Pfeil). LV = linker Ventrikel; LA = linker Vorhof; RV = rechter Ventrikel; Ao = Aorta.



**Abbildung 6.** Echokardiographie: Parasternale Ansicht (Längsachse) einer dilatativen Kardiomyopathie mit ausgeprägter Erweiterung des linken Ventrikels. LV = linker Ventrikel; LA = linker Vorhof; RV = rechter Ventrikel; RA = rechter Vorhof.

dende Gene können ebenfalls eine DCM verursachen<sup>4,14)</sup> (siehe Tabelle 3). Gewisse Gene, wie *LMNA*, *FLNC*, *RBM20*, *SCN5A*, *DES* und *DSP*, können zu einem gemischten klinischen Bild bestehend aus DCM und Rhythmusstörungen führen; sie sind für 15 Prozent DCM verantwortlich<sup>14)</sup>. Gelegentlich können die Rhythmusstörungen der DCM vorangehen. Eine genaue Beschreibung des Phänotyps ist für die korrekte Interpretation der genetischen Befunde wesentlich.

## 2.3 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD)

Die ARVD kennzeichnet sich dadurch, dass das Muskelgewebe des rechten, manchmal auch linken Ventrikels zunehmend durch eine Mischung aus Binde- und Fettgewebe ersetzt wird. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, beginnt jedoch typischerweise vor dem Alter von 10 Jahren. Die Prävalenz beträgt 1:5000 – 1:2000<sup>15)</sup>. Klinische Zeichen sind Herzklopfen, Synkopen und plötzlicher Herztod. Die Diagnose kann echokardiographisch vermutet werden, die Untersuchung der Wahl ist jedoch die MRT. Die Behandlung ist symptomatisch. Ein Defibrillator zur primären und sekun-

Genetik der pädiatrischen Herzkrankheiten				
Kanalopathien	Wichtigste Gene	Weitere Gene	Diagnostisch bestätigt, Kinder %	Recommendation test génétique
Long-QT-Syndrom	KCNQ1, KCNQ2, SCN5A	AKAP9, ANK2, CACNA1C, CALM1, CALM2, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5, SCN4B, et SNTA1	75 %	<b>Klasse I (empfohlen)</b> bei symptomatischen oder asymptomatischen Patienten mit klinischem Verdacht auf LQT sowie Blutsverwandten falls genetische Variante identifiziert
Brugada-Syndrom	SCN5A		30 %	<b>Klasse I</b> bei Blutsverwandten falls genetische Variante identifiziert <b>Klasse IIa (sinnvoll)</b> bei Patienten mit Verdacht auf Brugada-Syndrom (persönliche und Familienanamnese, EKG)
CPVT	RYR2, CASQ2	ANK2, CAIMI, CALM2, CALM3, KCNJ2, TECRI, TRDN	60 %	<b>Klasse I</b> bei Patienten mit klinischem Verdacht auf CPVT und Blutsverwandte nach Identifizierung einer genetischen Variante
Kardiomyopathien				
HCM	MYBPC3, MYH7	ACTC1, CSRP3, GLA, LAMP2, MYL2, MYL3, PRKAG2, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1	70 %	<b>Klasse I</b> bei Patienten mit HCM-Diagnose klinisch, durch EKG / Echokardiographie, oder bei atypischem Erscheinungsbild sowie prädiaktivem Test bei Kindern > 10 – 12 J. oder früher je nach Familienanamnese oder bei Möglichkeit einer Behandlung / Änderung des Lebensstils.
DCM	TTN	ABCC9, ACTC1, ACTN2, ANKRD1, CRYAB, CSRP3, DES, LAMA4, LAMP2, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYPN, NEXN, PLN, RAF1, RBM20, SCN5A, SGCD, TAZ, TCAP, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1	30 %	<b>Klasse I</b> bei Patienten mit DCM-Diagnose klinisch, durch EKG / Echokardiographie sowie prädiaktivem Test bei Kindern > 10 – 12 J. oder früher je nach Familienanamnese
ARVD	DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2, et TMEM43	CTNNA3, DES, LMNA, PLN, RYR2, TGFB3, et TTN	80 %	<b>Klasse I</b> bei Patienten mit DCM-Diagnose klinisch, durch EKG / Echokardiographie oder prädiaktivem Test bei Kindern > 10 – 12 J. oder früher je nach Familienanamnese
LVNC	ACTC1, MYBPC3, MYH7, TAZ, TNNT2		10 %	Kann unter Umständen vor allem bei syndromalen Formen sinnvoll sein

Tabelle 3. Mit den wichtigsten kardiogenetischen Pathologien assoziierte Gene.



dären Prävention kann indiziert sein. Es muss auch eine Herztransplantation in Betracht gezogen werden.

Der Grossteil der für die ARVD verantwortlichen Gene greifen in die Beschaffenheit der Desmosomen, zelluläre Haftstrukturen ein. Plakophilin 2 (*PKP2*) ist das am häufigsten verantwortliche Gen (34–74 %), gefolgt von Desmoplakin (*DSP*; 2–39 %) und Desmoglein 2 (*DSG2*; 5–26 %) <sup>16)</sup>. Obwohl es sich in der Mehrzahl um eine autosomal dominante Vererbung handelt, lässt die sehr schwache Penetranz der Krankheit vermuten, dass weitere genetische oder Umweltfaktoren am Entstehen der ARVD beteiligt sind.

## 2.4 Linksventrikuläre Non-Compaction Kardiomyopathie (LVNC)

Die LVNC ist durch eine markante Trabekularisierung und ausgeprägte intertrabekuläre Vertiefungen, sowie Störung der muskulären Verdichtung des linken Ventrikels gekennzeichnet. Sie kann isoliert oder in Verbindung mit den Phänotypen HCM und DCM auftreten. Die klinischen Zeichen sind bei signifikanter Beteiligung die des assoziierten Phänotyps. Häufig wird die Diagnose bei einer routinemässig durchgeführten Echokardiographie gestellt. Der diagnostische Goldstandard ist die MRT. Die Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der Krankheit.

Es handelt sich um eine genetisch sehr heterogene Erkrankung. Die Mehrzahl der Fälle ist bedingt durch Mutationen in den Genen *MYH7* und *MYBPC3* <sup>4)</sup>, doch sind auch Mutationen in weiteren Genen betroffen, insbesondere im X-chromosomal übertragenen Tafazzin-Gen (*TAZ*), sowie in den autosomal vererbten Genen alpha-Dystrobrevin (*DTNA*), LIM Domain Binding Protein 3 (*ZASP/LDP3*) und Lamin A/C (*LMNA*) <sup>17)</sup>.

## Schlussfolgerung

Gentests gehören zu den Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Betreuung von Patienten mit kardiogenetischen Herzkrankheiten. Die multidisziplinäre Beratung bietet den Patienten mit einer erblichen Kanalopathie oder Kardiomyopathie und deren Familien eine zugleich spezialisierte und globale Betreuung. Angesichts der konstanten Fortschritte der genetischen Kenntnisse erfordern diese Krankheiten eine regelmässige Neubeurteilung.

*Für das Literaturverzeichnis verweisen wir auf unsere Online Version des Artikels.*

---

## Autoren

Dr. med. Maria Isis Atallah Gonzalez, Service de Médecine Génétique, CHUV, Lausanne  
 Dr. med. Sabrina Bressieux-Deguelde, Unité de cardiologie pédiatrique, DFME, CHUV, Lausanne  
 Prof. Dr. med. Andrea Superti-Furga, Service de Médecine Génétique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne  
 Prof. Dr. med. Nicole Sekarski, Unité de cardiologie pédiatrique, DFME, CHUV, Lausanne

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