

Gene & Herz

Genetik in der Kardiologie



Herzerkrankungen und ihre genetischen Ursachen

Herzerkrankungen sind weit verbreitet und können unterschiedliche Ursachen haben. In vielen Fällen spielen genetische Faktoren eine bedeutende Rolle. Am häufigsten ist eine multifaktorielle Entstehung der Erkrankung, bei der genetische Risikofaktoren mit Umweltfaktoren zusammenwirken. Im Gegensatz dazu werden monogenetische Herzerkrankungen durch erbliche Veränderungen in einzelnen Genen verursacht, die für die Entwicklung und Funktion des Herz-Kreislaufsystems verantwortlich sind. Obwohl diese Erkrankungen häufig schon in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter auftreten, können sie auch erst im späteren Leben symptomatisch werden. Sie können eine Vielzahl von Krankheitsbildern umfassen, darunter angeborene Herzfehler, familiäre Hypercholesterinämie oder erblich bedingte Arrhythmien.

Eine genetische Diagnose bei Herzerkrankungen wie Rhythmusstörungen, Kardiomyopathien und Herzfehlern bietet sowohl für den Patienten als auch für den behandelnden Arzt viele Vorteile. Sie ermöglicht eine präzisere Diagnose und individuellere Behandlung, was bereits in den kardiologischen Leitlinien berücksichtigt wird (siehe Abb. 1). So kann beispielsweise bei bestimmten Formen der Kardiomyopathie eine medikamentöse Therapie helfen, während bei anderen Patienten die Implantation eines Defibrillators notwendig sein könnte. In einigen Fällen werden zukünftig auch Gentherapien eine Rolle spielen, die eine Behandlung der molekularen Ursache ermöglichen werden.

Eine genetische Diagnose hilft dabei, den Krankheitsverlauf besser abzuschätzen und die Behandlung frühzeitig zu optimieren. Für die Familie bietet die genetische Untersuchung den Vorteil, dass Risikopatienten frühzeitig identifiziert werden können. Sie trägt dazu bei, dass Ärzte, Patienten sowie deren Familien informierte Entscheidungen treffen können.

Die Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin MVZ GmbH verfügt über fundiertes Wissen in allen Fachrichtungen der Medizin, insbesondere in der kardiologischen Genetik. Mit modernsten molekulargenetischen Analysen unterstützen wir Sie mit höchster Präzision und Zuverlässigkeit.

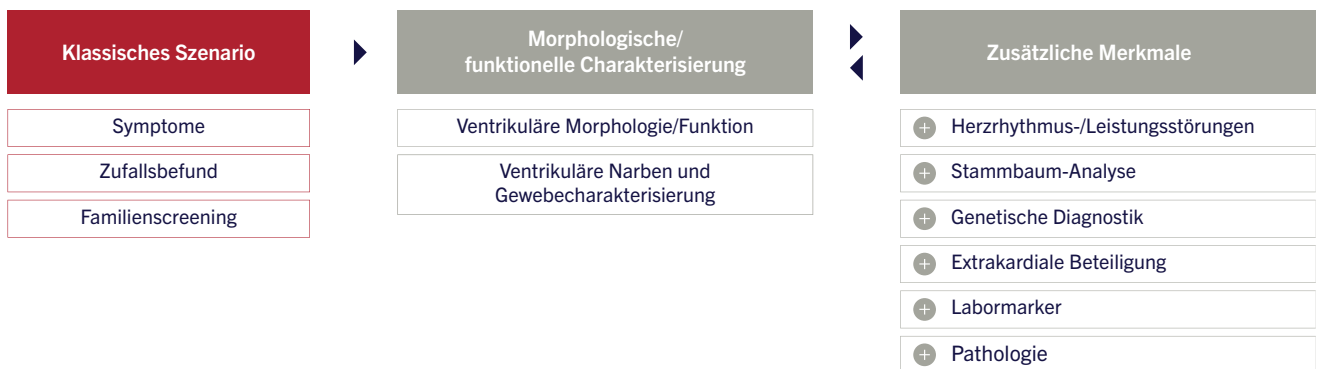


Abbildung 1: Auszug der ESC Pocket Guidelines Kardiomyopathien
Wichtigsten Aspekte bei der Bewertung und Behandlung von Kardiomyopathien, die in der Leitlinie behandelt werden (Quelle: https://leitlinien.dgk.org/files/33_2023_pocket_leitlinien_kardiomyopathien.pdf).

Erbliche (primäre) Hypercholesterinämie

Die erbliche (primäre) Hypercholesterinämie ist eine genetisch bedingte Erkrankung, bei der der Cholesterinspiegel im Blut aufgrund einzelner Varianten in den Genen, die für den Cholesterinmetabolismus verantwortlich sind, chronisch erhöht ist. Diese Form der Hypercholesterinämie wird auch als **familiäre Hypercholesterinämie (FH)** bezeichnet, da sie oft familiär gehäuft auftritt. Die FH ist eine der häufigsten genetischen Erkrankungen weltweit. Die wahrscheinlichsten Ursachen sind erbliche Veränderungen im **LDL-Rezeptor-Gen (LDLR, >90 %)**, im Apolipoprotein B-Gen (APOB) oder im Apolipoprotein E-Gen (APOE, weniger als 1%). Darüber hinaus beeinflussen pathogene Varianten im **PCSK9-Gen** die Menge der Rezeptoren auf den Leberzellen, die LDL-Cholesterin aufnehmen können. Ein zu hoher Spiegel des PCSK9-Proteins führt dazu, dass weniger LDL-Rezeptoren zur Verfügung stehen, was ebenfalls zu einer Hypercholesterinämie führt (ca. 1%).

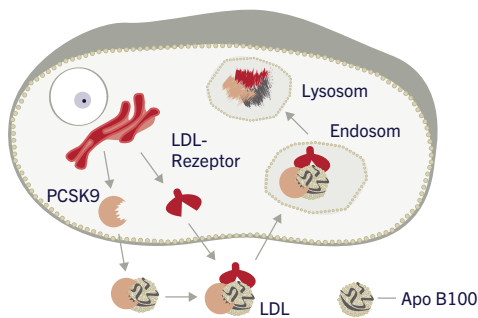


Abbildung 2: Pathophysiologie der Familiären Hypercholesterinämie (Quelle: Schöb et al., 2018; PMID: 30482120.)

Vererbung der Familiären Hypercholesterinämie

- **Autosomal-dominante FH:** Wenn eine Person nur eine defekte Genkopie von einem Elternteil erbt, spricht man von einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie. Diese Form führt zu einem moderat erhöhten Cholesterinspiegel, der jedoch im Laufe des Lebens ein bis zu 20-fach erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit sich bringt.
- **Autosomal-rezessive FH:** In seltenen Fällen erben Menschen von beiden Elternteilen eine defekte Genkopie, was zu einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie führt. In diesem Fall sind die Cholesterinwerte extrem hoch (oft über 500 mg/dl), was zu sehr früh auftretenden und schweren kardiovaskulären Komplikationen führt, oft schon im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter.

Erbliche Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien)

Hereditäre Arrhythmien (AR) sind erbliche Herzerkrankungen, bei denen die Herzfrequenz durch genetische Faktoren gestört wird. Klinische Zeichen sind episodische Tachyarrhythmien und Synkopen bis hin zum plötzlichen Herztod. Die Ursache der Arrhythmien liegt oft in einer Störung der elektrischen Signalübertragung im Herz, ohne dass strukturelle Veränderungen im Herzmuskel sichtbar sind.

Beispielhafte Erkrankungen:

Long-QT-Syndrom (LQTS):

- **Häufigkeit:** Ca. 1 von 2.500 Menschen
- **EKG:** Verlängertes QT-Intervall im EKG, oft mit Störungen der Herzrepolarisierung (T-Wellen-Veränderungen)
- **Symptome:** Tachyarrhythmien, Synkopen, plötzlicher Herztod
- **Genetische Ursache:** In 70–80 % der Fälle nachweisbar
- **Wichtig:** Bei dieser Erkrankung kann der plötzliche Herztod das erste Anzeichen sein. Eine prädiktive genetische Diagnostik für Familienangehörige ist daher sehr wichtig

Brugada-Syndrom:

- **Häufigkeit:** Ca. 1 von 2.000 Menschen
- **Symptome:** EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Hebungen in den rechten Ableitungen) und Symptome wie Ohnmacht, die durch Fieber oder Medikamente ausgelöst werden können
- **Genetische Ursache:** Bei 20 % der Betroffenen wird eine genetische Veränderung im SCN5A-Gen gefunden

Erkrankung	Mutations-Detektionsrate (Sensitivität)	Diagnostische Implikation	Therapeutische/prognostische Implikation
Langes QT-Syndrom (LQTS)	70–80%	+++	+++ / +++
Kurzes QT-Syndrom (SQTS)	25%	+	+ / +
Brugada-Syndrom (BrS)	20–30%	+	+ / ++
Katecholaminerge polymorphe Kammertachykardie (CPVT)	50–60%	+++	++ / +
Idiopathisches Kammerflimmern	10–20%	++	++
Andere Arrhythmie-Formen	< 25%	+	?

Abbildung 3: Hereditäre Arrhythmie-Formen Sensitivität genetischer Diagnostik und klinische Implikationsraten (Quelle: https://leitlinien.dgk.org/files/32_2024_pocket_konsensuspapier_gendiagnostik.pdf)

Kardiomyopathien

Kardiomyopathien sind Erkrankungen des Herzmuskels, die oft eine genetische Grundlage haben. Sie führen zu Veränderungen der Herzstruktur und beeinträchtigen die Pumpleistung des Herzens.

1. Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

- **Häufigkeit:** Zirka 1 von 200 bis 1 von 500 Menschen
- **Symptome:** Das zentrale Merkmal der HCM ist eine pathologische Verdickung des Herzmuskels, insbesondere im Bereich des linken Ventrikels
- **Genetische Ursache:** Die Wahrscheinlichkeit, eine monogenetische Ursache zu finden, variiert je nach Form der Erkrankung zwischen 10 % und 60 %

2. Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

- **Häufigkeit:** Circa 1 von 250 Menschen
- **Symptome:** Die wichtigste Veränderung ist die Erweiterung des linken Ventrikels (Herzkammer), der sich vergrößert und dünnwandig wird
- **Genetische Ursache:** Bei etwa 30 % der Betroffenen wird eine monogenetische Ursache gefunden, vor allem in familiären Fällen

3. Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

- **Häufigkeit:** Etwa 1:1.000 bis 1:5.000 Personen
- **Symptome:** Ersatz von Herzmuskelgewebe durch Fett- und Bindegewebe, was zu einer schwächeren Herzleistung und vermehrten Herzrhythmusstörungen führen kann
- **Genetische Ursache:** In etwa 40–50 % der Fälle nachweisbar

CAVE:
Genetische
Heterogenität,
jedoch hohe
Aufklärungsrate

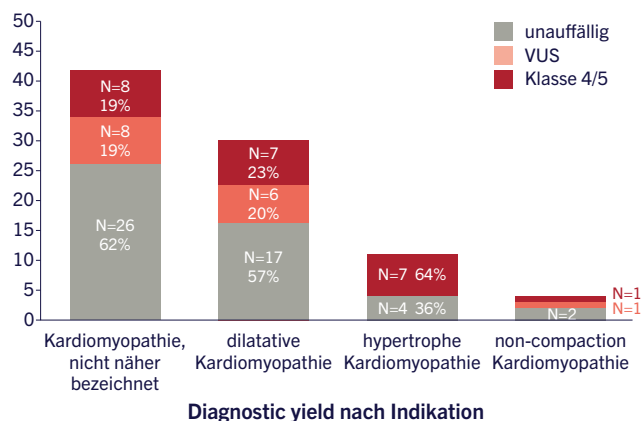


Abbildung 4: Ergebnisse der molekulargenetischen Diagnostik aus eigenen Patientenkollektiv (87 unabhängige Familien)

Medizinische Vorteile einer genetischen Diagnose

Die genetische Untersuchung spielt eine entscheidende Rolle in der Diagnose und Behandlung von erblich bedingten Herzerkrankungen. Sie hilft nicht nur, die richtige Therapie für den betroffenen Patienten zu finden, sondern auch, das Risiko für andere Familienmitglieder zu erkennen und gegebenenfalls rechtzeitig präventive Maßnahmen zu ergreifen.

• Für die familiäre Hypercholesterinämie (FH)

Eine genetische Untersuchung kann dazu beitragen, die Veränderung im LDL-Rezeptor-Gen, APOB-Gen oder PCSK9-Gen nachzuweisen. Diese Testung ist besonders wichtig bei unklaren Fällen und kann helfen, die Diagnose zu bestätigen. Durch eine primärpräventive Statintherapie kann das kardiovaskuläre Risiko erheblich reduziert werden. Bei einigen Patienten ist eine zielgerichtete Therapie mit einem PCSK9-Hemmer sinnvoll.

• Für Arrhythmien (AR)

Eine präzise Diagnose kann Empfehlungen für Vorsorgeintervalle, medikamentöse Behandlungen, Änderungen im Lebensstil oder die Implantation eines Defibrillators (ICD) liefern. Auch eine humangenetische Diagnostik für Familienmitglieder ist wichtig.

• Für Kardiomyopathien (CM)

Eine genetische Diagnose kann helfen, die Therapie zu optimieren und etwaige Indikationen für eine ICD-Implantation zu bestimmen. Für einige Erkrankungen finden bereits internationale Studien zur Wirksamkeit von Gentherapien statt.

• Für angeborene Herzfehler (AHF)

Die Diagnose, ob es sich um einen isolierten oder syndromalen Herzfehler handelt, ist entscheidend für die weitere Behandlung und für die Prognose anderer Organbeteiligungen.

Kardiologische Erkrankungen in der Pädiatrie

In der Pädiatrie sind genetische kardiologische Erkrankungen häufiger als man zunächst erwarten würde. Einige dieser Erkrankungen manifestieren sich schon im Kindesalter, während andere möglicherweise erst später entdeckt werden. Hier sind einige passende Beispiele:

1. Familiäre Hypercholesterinämie (FH)

Etwa 1:200-1:500 Menschen sind von der **heterozygoten familiären Hypercholesterinämie** betroffen, die sich oft bereits im Kindesalter durch hohe Cholesterinwerte bemerkbar macht.

2. Long-QT-Syndrom (LQTS)

Ungefähr 1:2.500 bis 1:5.000 Neugeborene haben eine Form des Long-QT-Syndroms. In einigen Fällen besteht eine Assoziation zum plötzlichen Kindstod.

3. Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

Im Gegensatz zur HCM im Erwachsenenalter, die oft langsam fortschreitet, zeigt die HCM im Kindesalter häufig dynamischere Verläufe. Bei Kindern, die eine HCM vor dem zehnten Lebensjahr entwickeln, sind in einem Großteil der Fälle monogenetische Ursachen nachweisbar.

4. Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Die Manifestation einer ARVC im Kindesalter weist fast immer auf eine monogenetische Ursache hin und ist mit einem schwereren Krankheitsverlauf verbunden als bei Erwachsenen.

5. Kongenitale Herzfehler (AHF)

Etwa 1% der Neugeborenen hat einen angeborenen Herzfehler, wobei ein erheblicher Teil eine monogenetische Ursache hat.

6. Brugada-Syndrom

Auch hier besteht eine Assoziation zum plötzlichen Kindstod. Es wird vor allem bei Kindern mit familiärer Vorgeschichte oder unerklärten Synkopen erkannt, wobei das Risiko ab dem Präpubertätsalter deutlich zunimmt.

Angeborene Herzfehler (AHF)

Angeborene Herzfehler sind die häufigsten Geburtsfehler und können sowohl isoliert als Teil eines Syndroms auftreten.

1. Isolierte Herzfehler

- **Häufigkeit:** Etwa 1 von 100 Geburten
- Beispiele: Pulmonalstenose, Aortenstenose, Ebstein-Anomalie, Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)
- **Genetische Ursache:** In 10 – 20 % der Fälle kann eine monogenetische Ursache nachgewiesen werden

2. Syndromale Herzfehler

- Diese Herzfehler treten in Verbindung mit anderen Entwicklungsstörungen oder genetischen Syndromen auf
- **Genetische Ursachen:** 14 % Chromosomenstörungen, 20 % Mikrodeletions- oder Mikroduplikationssyndrome und etwa 33 % monogene Ursachen

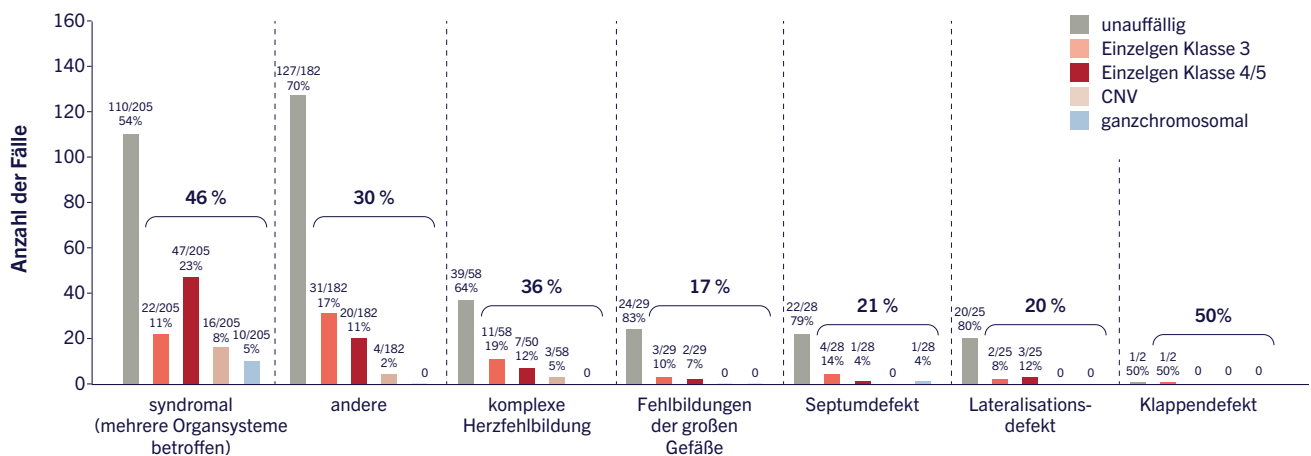


Abbildung 5: Ergebnisse der molekulargenetischen Diagnostik bei fetalen Herzfehlbildungen aus eigenem Patientenkollektiv (06/2018 bis 07/2024: 529 unabhängige Familien)

Die humangenetische Diagnostik

Wir sehen uns als Ihr Partner und möchten Sie bei der Planung von genetischer Diagnostik unterstützen und sicherstellen, dass dieser Prozess reibungslos und effizient verläuft.

1

Anforderung der Diagnostik:

Bei eindeutiger Indikation können Fachärzte die genetische Diagnostik bei uns anfordern. Dies kann in Absprache mit unseren ärztlichen Kollegen erfolgen. Gesetzliche Krankenkassen übernehmen die vollen Kosten der genetischen Diagnostik im ambulanten Bereich bei gegebener Indikation, ohne Ihr Laborbudget zu belasten. Auf Wunsch senden wir ein Probenentnahme-Set und den Probenbegleitschein.

2

Probenentnahme und Versand:

Die Probenentnahme kann in der eigenen Praxis erfolgen. Die Probe wird an unser Labor in München versandt. Wir stellen sicher, dass die Probe ordnungsgemäß ankommt und bearbeitet wird.

3

Ergebnisbereitstellung:

Abschließend erhalten Sie einen Befundbericht über das Ergebnis der angeforderten Diagnostik. Unser erfahrenes Team der Humangenetik steht für Rückfragen zur Verfügung. Bei komplexen Fragestellungen können Patienten zur humangenetischen Sprechstunde überwiesen werden.

**Bitte zögern Sie nicht, sich mit uns in Verbindung zu setzen, wenn Sie Fragen haben.
Unsere Fachärzte für Humangenetik stehen Ihnen gerne zur Verfügung.**

Genetik in der Kardiologie
Ein gemeinsames Ziel –
präzise & sichere Diagnose

Als Eurofins Humangenetik legen wir den Fokus auf die Diagnostik von vererbten Erkrankungen in allen Lebensphasen der Patienten, insbesondere auch bei seltenen Erkrankungen.

Kontaktieren Sie gerne unsere
humangenetischen Experten.
Hotline: +49 (0) 89 130744-22

Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin MVZ GmbH
Friends Tower I
Friedenheimer Brücke 19, 80639 München
Tel. +49 (0) 89 130744-0
Fax +49 (0) 89 130744-99
molekulargenetik@praenatal-medizin.de
www.eurofins-clinical.de/humangenetik