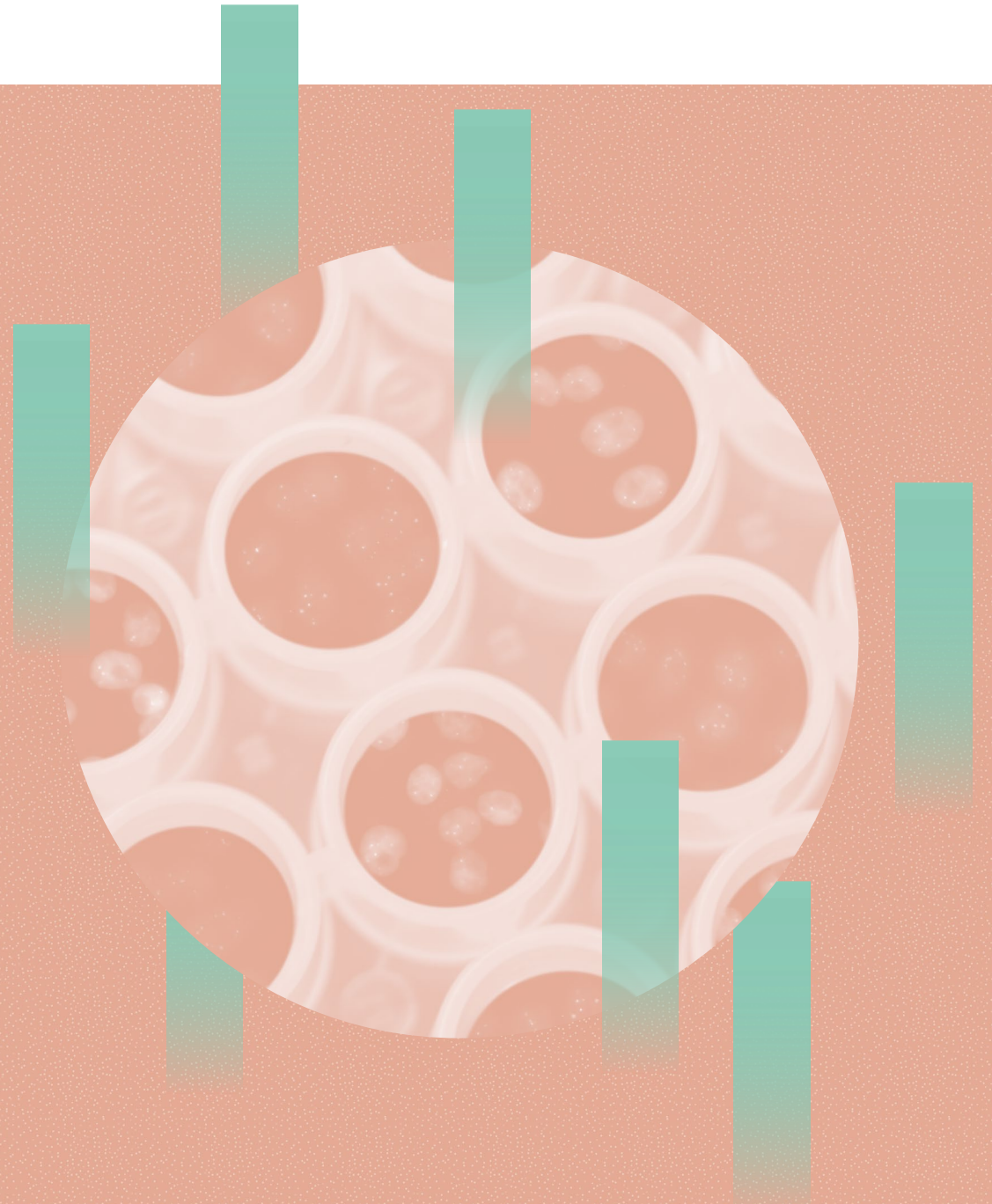


**Molekulargenetische
Diagnostik von
Kardiomyopathien
und Arrhythmien bei
Labor Berlin**





Einleitung



Herzerkrankungen können entweder eine genetisch bedingte Ursache haben oder erworben sein. Erworbene Formen entstehen beispielsweise infolge einer Mykoarditis, durch Stress, toxische Substanzen, hormonelle Dysregulation oder chronische Hypertonie. Unbehandelt kann eine hereditäre Herzerkrankung zum plötzlichen Herztod führen.

Im Rahmen der molekulargenetischen Diagnostik kardiologischer Erkrankungen wird grundsätzlich zwischen strukturellen Veränderungen des Herzmuskels (Kardiomyopathien) und durch Ionenkanaldefekte (sog. Channelopathien) bedingte Arrhythmien unterschieden. Beide Krankheitsgruppen können isoliert auftreten oder Teil syndromaler Erkrankungen, wie z. B. Morbus Fabry oder Amyloidose mit extrakardialer Beteiligung, sein. Bei einem erheblichen Anteil der Personen mit plötzlichem Herzstillstand/Herztod vor dem 40. Lebensjahr lassen sich eine genetische Ursache im Rahmen struktureller Herzerkrankungen oder Arrhythmie-Syndrome nachweisen. Die frühzeitige genetische Diagnostik sowie prädiktive Testungen bei Angehörigen ermöglichen eine gezielte Prävention und rechtzeitige therapeutische Maßnahmen⁶.

Kardiomyopathien & Arrhythmie (-Syndrome)



Kardiomyopathien

Kardiomyopathien sind durch strukturelle Veränderungen des Herzmuskels gekennzeichnet, die zu einer gestörten systolischen und/oder diastolischen Funktion führen. Phänotypisch unterscheidet man gemäß Morphologie und Funktion zwischen hypertropher, dilatativer, restriktiver sowie arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie¹ (Tabelle 1). Zur differenzierten Diagnose und Einordnung wird ergänzend die molekulargenetische Analyse herangezogen.

Die häufigste primäre Form der Kardiomyopathie ist die **hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)** mit einer Prävalenz von 0,2% (1:500) bei Erwachsenen³. Die hereditäre HCM zählt neben der koronaren Herzkrankheit zu den führenden Ursachen für plötzlichen Herztod bei Kindern und jungen Erwachsenen. Etwa 30 % der nicht-syndromalen HCM sind genetisch bedingt^{5,10}. Die häufigsten krankheitsverursachenden Gene kodieren für Proteine des Sarkomers wie die schwere Kette des β -Myosins (*MYH7*) oder das Myosinbindeprotein 3 (*MYBPC3*). In der Regel liegt eine autosomal-dominante Vererbung vor, kann in selteneren Fällen jedoch auch autosomal-rezessiv oder mitochondrial erfolgen.

Arrhythmie (-Syndrome)

Bei den genetisch bedingten Arrhythmien der kardialen Ionenkanalerkrankungen werden aktuell das Long-QT-Syndrom (LQTS), das Short-QT-Syndrom (SQTS), das Brugada-Syndrom (BrS) und die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT) jeweils anhand eines charakteristischen Elektrokardiogramms (EKG) unterschieden⁷(Tabelle 1). Die zugrunde liegenden Veränderungen betreffen überwiegend kardiale Ionenkanäle und Kalziumtransportproteine. Abhängig davon, ob es sich um Funktionsverlust- (LoF) oder Funktionsgewinnmutationen (GoF) handelt, kann ein z-Gen unterschiedliche Phänotypen verursachen (Tabelle 1).

Bei klinischem Verdacht auf LQTS – z. B. QTc-Verlängerung mit oder ohne Arrhythmien – wird eine genetische Testung empfohlen, ebenso bei Angehörigen von Trägern pathogener Varianten. Da die auslösenden Trigger für ventrikuläre Arrhythmien genotypspezifisch sind - z.B. starke körperliche Belastung/Sport bei LQTS1 (*KCNQ1*) oder akustische Reize/Erschrecken bei LQTS2 (*KCNH2*) - , ergeben sich individuell angepasste Präventionsstrategien und Therapieansätze. Zudem sind auch Prognose und Letalität abhängig von dem zugrunde liegenden Gendefekt.

Auch bei der katecholaminergen polymorphen ventrikulären Tachykardie (CPVT) kann die Mortalität durch eine frühzeitige Diagnose und Betablocker Therapie signifikant gesenkt werden. Besonders relevant ist hier die hohe Penetranz pathogener Varianten im *RYR2*-Gen (ca. 80%), die auch eine präventive Behandlung asymptomatischer Träger rechtfertigt^{7,8}.



Molekulargenetische Panel-Diagnostik basierend auf der phänotypischen Einteilung nach aktuellen Leitlinien^{2,8}:

Kardiomyopathien		Arrhythmien	
Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)	- erhöhte LV-Wanddicke ≥ 15 mm (Ausschluss abnormer Belastungsbedingungen, Athletenherz) - Veränderungen in Komponenten des Sarkomers (u.a. <i>MYBPC3</i>, <i>MYH7</i>)	Long-QT-Syndrom (LQTS)	- verlängertes QT-Intervall, Verlängerung T-Welle - Synkopen - Veränderungen in Komponenten von kardialen Kalium- (LoF) und Natriumkanälen (GoF) (u.a. <i>KCNQ1</i>, <i>KCNH2</i>)
Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	- LV-Dilatation, systolische Dysfunktion mit reduzierter LVEF $< 50\%$, (Ausschluss von u.a. Bluthochdruck, Klappenerkrankung, KHK) - Veränderungen in Komponenten des kardialen Zytoskeletts und der Kraftübertragung (u.a. <i>MYH7</i>, <i>LMNA</i>)	Short-QT-Syndrom (SQTS)	- verkürztes QT-Intervall mit spitzen T-Wellen, beschleunigte Repolarisation - Synkopen, Vorhofflimmern - Veränderungen, welche erhöhten Kaliumstrom (GoF) bewirken (u.a. <i>KCNQ1</i>, <i>KCNH2</i>)
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)	- dominierende RV-Dilatation und/oder Dysfunktion bei histologischer Beteiligung und/oder elektrokardiographischen Auffälligkeiten - Veränderungen in Proteinen der Desmosomen (u.a. <i>DSP</i>, <i>DSC2</i>)	Brugada-Syndrom (BrS)	- rechtsventrikuläre Arrhythmien/Leitungsverzögerung mit typischen ST-Segment Anhebungen - häufig reduzierte Ionenkanalaktivität durch LoF Veränderungen im Gen <i>SCN5A</i> (15-30%)
Restriktive Kardiomyopathie (RCM)	- starre Ventrikelwände bei normalem oder reduziertem diastolischen/systolischen Volumen und normaler Ventrikelwanddicke - Veränderungen meist in Sarkomer-Untereinheit (<i>TNNI3</i>)	katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT)	- ventrikuläre Tachykardien, selten auch mit Vorhofflimmern - unregulierte Calcium-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum meist durch GoF-Veränderungen in <i>RYR2</i>

LV-linksventrikulär, RV-rechtsventrikulär, KHK-Koronare Herzkrankheit, LVEF-linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LoF-loss-of-function, GoF-gain-of-function



Diagnostikstrategie: Panelbasierte molekulargenetische Analyse

Die genetische Diagnostik erfolgt mittels **Next-Generation-Sequencing (NGS)** auf Exom-Basis. Dabei werden sowohl Punktmutationen (SNVs), kleine InDels als auch größere Kopienzahlveränderungen (CNVs) erfasst. Die Untersuchung erfolgt panelbasiert entsprechend dem klinischen Phänotyp (Tabelle 1) und den aktuellen Empfehlungen der ClinGen Gene-Disease Validity Classification.

Da die Penetranz und Expressivität genetischer Varianten – auch innerhalb von Familien – stark variieren kann², kommt der **prädiktiven Testung von Familienangehörigen** besondere Bedeutung zu. Sie ermöglicht, Nicht-Träger zu entlasten und Träger gezielt zu überwachen und frühzeitig zu therapieren¹.

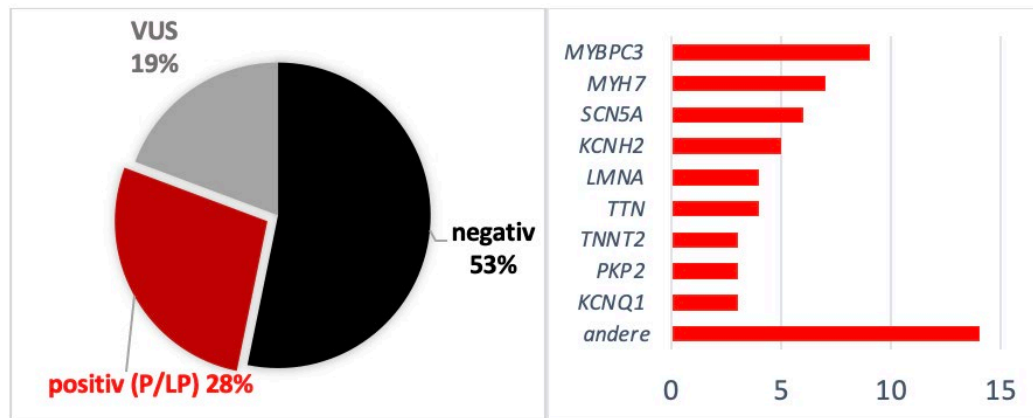
Eine molekulargenetische Diagnose beeinflusst zunehmend direkte therapeutische Entscheidungen, wie z.B. die Indikation zur ICD-Implantation, den Einsatz zielgerichteter Medikamente oder zukünftiger gentherapeutischer Ansätze⁴. Insgesamt wird nach aktuellen Leitlinien daher eine genetische Diagnostik bei Patienten, die die Diagnosekriterien für eine Kardiomyopathie bzw. Arrhythmie erfüllen, empfohlen^{2,8}.

Kardiogenetik bei Labor Berlin

Die genetische Diagnostik der kardiologischen Erkrankungen bei Labor Berlin umfasst aktuell die in Tabelle 1 aufgeführten klinischen Indikationen. Die Varianteneinstufung erfolgt nach den aktuellen ACMG-Kriterien⁹ sowie gegebenenfalls gen-spezifischen Empfehlungen der **Criteria Specification Registry (CSpec)**

(<https://cspec.genome.network>).

Die Diagnostikzahlen aus den Jahren 2023/2024 zeigen, dass die häufigsten Indikationen für molekulargenetische Analysen **HCM**, **DCM** und **LQTS** betreffen. Dies spiegelt sich auch in der Verteilung der nachgewiesenen pathogenen Varianten wider.



VUS- Variante unklarer Signifikanz (ACMG), P-pathogen (ACMG), LP-wahrscheinlich pathogen (ACMG)

In Kürze

1

Kardiologische Erkrankungen werden in **Kardiomyopathien** und **Arrhythmien** differenziert.

2

Die **genetische Abklärung Betroffener** sowie die **prädiktive Testung von Familienangehörigen** sind medizinisch sinnvoll und therapeutisch relevant.

3

Aufgrund der **variablen Penetranz und Expressivität** genetischer Varianten ist das **Kaskadenscreening** innerhalb betroffener Familien essenziell.



Referenzen

1. Meder, B., Eckardt, L., Falk, V. et al. Kommentar zu den Leitlinien 2023 der ESC zum Management von Kardiomyopathien. *Kardiologie* 18, 241–255 (2024).
2. Kardiomyopathien: Leitlinie für das Management von Kardiomyopathien der European Society of Cardiology (ESC) Version 2023, Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK.)
3. Elena Arbelo, Alexandros Protonotarios, Juan R Gimeno, Eloisa Arbustini, Roberto Barriales-Villa, Cristina Basso, Connie R Bezzina, Elena Biagini, Nico A Blom, Rudolf A de Boer, Tim De Winter, Perry M Elliott, Marcus Flather, Pablo Garcia-Pavia, Kristina H Haugaa, Jodie Ingles, Ruxandra Oana Jurcut, Sabine Klaassen, Giuseppe Limongelli, Bart Loeys, Jens Mogensen, Iacopo Olivetto, Antonis Pantazis, Sanjay Sharma, J Peter Van Tintelen, James S Ware, Juan Pablo Kaski, ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3503–3626.
4. Parikh VN, Day SM, Lakdawala NK, Adler ED, Olivetto I, Seidman CE, Ho CY. Advances in the study and treatment of genetic cardiomyopathies. *Cell*. 2025 Feb 20;188(4):901-918.
5. Cirino AL, Channaoui N, Ho C. Nonsyndromic Hypertrophic Cardiomyopathy Overview. 2008 Aug 5 [Updated 2025 Mar 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
6. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(37): 623-34; DOI: 10.3238/arztebl.2011.0623
7. Rieder, M., Castiglione, A., Asatryan, B. et al. Welche Bedeutung hat die Genetik in der Rhythmologie. *Herzschr Elektrophys* 31, 394–400 (2020).
8. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Sepehri Shamloo A, Ackerman MJ, Ashley EA, Sternick Eduardo B, Barajas-Martinez H, Behr ER, Bezzina CR, Breckpot J, Charron P, Chockalingam P, Crotti L, Gollob MH, Lubitz S, Makita N, Ohno S, Ortiz-Genga M, Sacilotto L, Schulze-Bahr E, Shimizu W, Sotoodehnia N, Tadros R, Ware JS, Winlaw DS, Kaufman ES, Aiba T, Bollmann A, Choi JI, Dalal A, Darrieux F, Giudicessi J, Guerchicoff M, Hong K, Krahn AD, Mac Intyre C, Mackall JA, Mont L, Napolitano C, Ochoa Juan P, Peichl P, Pereira AC, Schwartz PJ, Skinner J, Stellbrink C, Tfelt-Hansen J, Deneke T. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *J Arrhythm*. 2022 May 31;38(4):491-553.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24.
10. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, Davis AM, Thompson T, Connell V, Wallace J, Naylor C, Crawford J, Love DR, Hallam L, White J, Lawrence C, Lynch M, Morgan N, James P, du Sart D, Puranik R, Langlois N, Vohra J, Winship I, Atherton J, McGaughran J, Skinner JR, Semsarian C. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2441-52.

Fachbereich Humangenetik

Direktor: Prof. Dr. Malte Spielmann

Leitung NGS: Dr. rer. Nat. Jörg Schuldes
joerg.schuldes@laborberlin.com

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH
Sylter Straße 2
13353 Berlin
www.laborberlin.com



Kontakt:

Koordination und Befundung Kardio-Genetik

Dr. rer. nat. Laura Hildebrand

laura.hildebrand@laborberlin.com

Dr. rer. nat. Susanne Herbst

susanne.herbst@laborberlin.com

Allgemeine Informationen

info-humangenetik@laborberlin.com

Tel.: 030 405026432

Alle Akkreditierungen & Zulassungen unter: **Qualitätsverständnis - Labor Berlin**