

# Molekulargenetische Diagnostik bei seltenen angeborenen Gerinnungsstörungen und arrhythmogenen Herzerkrankungen

## Zusammenfassung

Eine adäquate molekulargenetische Diagnostik bei angeborenen Erkrankungen liefert die Basis für eine individualisierte Diagnose und Therapie. Am Beispiel seltener Gerinnungsstörungen und arrhythmogener Erkrankungen wird die genetische Ursachenforschung angeborener Erkrankungen dargestellt. Einer molekulargenetischen Untersuchung kommt je nach Erkrankung neben der diagnostischen mitunter auch eine therapeutische, präventive und damit auch prognostische Bedeutung zu. Sie erlaubt unter Umständen eine Früherkennung sowie eine Familienberatung.

## Summary

An adequate gene analysis will support individualized diagnostics and therapy in medicine. Molecular research of inherited diseases is exemplified in rare disorders of blood coagulation and congenital cardiac arrhythmia. Molecular diagnostics and genetic testing are helpful in coagulation and cardiovascular diseases and may be useful for therapeutic and preventive decisions in addition to the diagnostic value. In particular, they may allow early detection of disease development and better family counselling.

## EINLEITUNG

Durch die Entschlüsselung des genetischen Codes hat das Wissen über die molekularen Hintergründe von Krankheiten in den letzten beiden Jahrzehnten dramatisch zugenommen. Mit dem Schlagwort der „individualisierten“ oder auch „personalisierten“ Medizin verbindet sich die Hoffnung, auf Basis einer möglichst exakten Kenntnis der individuellen Konstitution, eine maßgeschneiderte Prävention und Therapie zu entwickeln.

Insbesondere für seltene angeborene Erkrankungen gilt, dass die Kenntnis der zugrundeliegenden Genveränderung (Mutation) die Grundlage für die Entwicklung einer passgenauen Behandlung eröffnet. Ein weiteres Beispiel stellt die Pharmakogenomik dar, die den Einfluss des Genoms auf erwünschte und unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln untersucht.

Am Beispiel seltener Genveränderungen bei Gerinnungsstörungen bzw. bei arrhythmogenen Herzerkrankungen soll im vorliegenden Beitrag ein Überblick über den Stand der molekulargenetischen Diagnostik bei den jeweiligen Krankheitsbildern vermittelt werden.

## GENETISCH BEDINGTE ERKRANKUNGEN DER BLUTGERINNUNG

Die Blutgerinnung (Hämostase) stellt ein komplexes Netzwerk von mehr als 70 Proteinen dar, welche einer-

seits die Fließfähigkeit des Blutes und zum anderen eine unmittelbar einsetzende Gerinnung des Blutes bei Gefäßverletzungen sicherstellen. Praktisch alle beteiligten Proteine können von genetischen Veränderungen (Mutationen) betroffen sein, die – je nach Funktion des Proteins – entweder zu einer erblichen Form der Blutungsneigung (Hämorrhagische Diathese) oder der Thromboseneigung (Thrombophilie) führen oder aber die Interaktion mit Medikamenten der Blutgerinnung (Pharmakogenetik) betreffen können.

## HÄMORRHAGISCHE DIATHESEN

Die hämorrhagischen Diathesen gliedern sich in die klassischen monogenen Formen der Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel), der Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel) und der Von-Willebrand-Erkrankung (VWE) sowie die sehr seltenen angeborenen Blutungsneigungen, denen Mangelzustände der Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Faktor II, Faktor V, Faktor VII, Faktor X, Faktor XI oder Faktor XIII zugrunde liegen.

### Hämophilie A

Die Hämophilie A wird X-chromosomal rezessiv vererbt und ist, mit einer Inzidenz von 1:5000 der männlichen Neugeborenen, die häufigste schwere Form einer erblich bedingten Blutungsneigung. Ursächlich für die Erkrankung sind Mutationen im Faktor-VIII-Gen (F8), die zu einer Verminderung oder völligem Fehlen des Gerinnungsfaktors VIII (FVIII) führen. Schweregrad und Häufigkeit der

Blutungen sind abhängig vom Ausmaß der FVIII-Verminderung. Die Therapie erfolgt durch die Gabe von aus Plasma oder gentechnisch hergestelltem FVIII-Konzentrat.

Die häufigste F8-Mutation mit einem Anteil von fast 50 % ist die Intron-22-Inversion. Sie beruht auf einer intragenen Rekombination des FVIII-Gens. Weitere wichtige Mutationstypen mit einem Anteil von jeweils 10–15 % sind Nonsense-Mutationen, Missense-Mutationen und kleine Deletionen oder Insertionen. Bei den weniger schweren Verlaufsformen kommen fast ausschließlich Missense-

Mutationen vor. Alle bisher publizierten Mutationen sind in einem internationalen Mutationsregister aufgeführt (<http://europium.csc.mrc.ac.uk>).

Der Typ der Mutation ist entscheidend für das Risiko der Hemmkörperbildung, welche die schwerste Komplikation der Hämophiliebehandlung darstellt und bei etwa 20–30 % aller schwer betroffenen Patienten auftritt. Die Hemmkörperprävalenzen reichen von 88 %, bei großen, mehrere FVIII-Proteindomänen umfassende Deletionen, bis zu 3 % bei bestimmten Missense-Mutationen.

Erkrankung	Häufigkeit	Protein	Gen	Chromosom	Exone
Afibrinogenämie, Hypofibrinogenämie, Dysfibrinogenämie	1:1 000 000	Fibrinogen α-chain β-chain γ-chain	FGA FGB FGG	4q23-32 4q23-32 4q23-32	5 8 10
Faktor-II-Mangel	1:2 000 000	FII	FII	11	14
Faktor-V-Mangel	1:1 000 000	FV	FV	1q21-25	25
Faktor-VII-Mangel	1:500 000	FVII	FVII	13	8
Faktor-VIII-Mangel (Hämophilie A)	1:5000	FVIII	FVIII	Xq28	26
Faktor-IX-Mangel (Hämophilie B)	1:25 000	FIX	FIX	Xq27	8
Faktor-X-Mangel	1:1 000 000	FX	FX	13q32	8
Faktor-XI-Mangel	1:1 000 000	FXI	FXI	4q35	15
Faktor-XII-Mangel	sehr selten	FXII	FXII	5q33	14
Faktor-XIII-Mangel	1:2 000 000	FXIII A-subunit B-subunit	FXIII A-subunit B-subunit	6p24-25 1q31-32	15 12
Kombinierter FII-/FVII-/FIX-/FX-Mangel (VKCFD)	extrem selten	VKOR, γ-Carboxylase	VKORC1 GGCX	16p11.2 2p11.2	3 15
Kombinierter FV-/FVIII-Mangel (F5F8D)	1:1 000 000		LMAN1 MCFD2	18q21.32 2p21	13 4
Von-Willebrand-Erkrankung	1:100	VWF	VWF	12p	52
Antithrombin-Mangel	1:300 bis 1:500	Antithrombin	Antithrombin	1q22-25	7
Protein-C-Mangel	1:200 bis 1:700	Protein C	Protein C	2q13-14	9
Protein-S-Mangel	1:200 bis 1:500	Protein S	Protein S	3	15

Tabelle 1: Chromosomale Lokalisation und Struktur von Genen der Blutgerinnung

## Hämophilie B

Die Hämophilie B wird ebenfalls X-chromosomal rezessiv vererbt und ist mit einer Inzidenz von 1:25000 der männlichen Neugeborenen seltener als die Hämophilie A. Ursächlich für die Blutungsneigung sind Mutationen des Faktor-IX-Gens (F9), die zu einem Mangel des Gerinnungsfaktors IX (FIX) führen. Das klinische Erscheinungsbild und das therapeutische Prinzip – Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors – unterscheiden sich praktisch nicht von der Hämophilie A.

Im Gegensatz zur Hämophilie A sind die meisten F9-Mutationen Nukleotidaustausche, die zu Missense-Mutationen (68 %) und Nonsense-Mutationen (14 %) führen. Alle anderen Mutationsarten sind selten und weisen Häufigkeiten von unter 5 % auf. Die verschiedenen Mutationen sind in einem internationalen Mutationsregister über das Internet verfügbar (<http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html>).

## Von-Willebrand-Erkrankung

Die Von-Willebrand-Erkrankung (VWE) ist, unter Berücksichtigung der leichten Verlaufsformen, die häufigste erbliche Blutungsneigung mit einer geschätzten Prävalenz von bis zu 1 % in der Bevölkerung. Das klinische Bild dieser Erkrankung ist äußerst heterogen. Die Phänotypen werden in drei Hauptkategorien eingeteilt. Typ 1 und Typ 3 bezeichnen das partielle (Typ 1) oder komplette (Typ 3) Fehlen des vWF-Proteins, während Typ 2 sich durch ein qualitativ verändertes, dysfunktionelles vWF-Protein auszeichnet. Mehr als 80 % der Patienten zeigen eine sehr milde Verlaufsform (VWE Typ 1), 15–20 % haben einen milden bis moderaten Schweregrad und nur eine sehr kleine Gruppe von etwa 1 % der Patienten weist die Symptome einer schweren VWE mit einem nahezu kompletten Fehlen des Von-Willebrand-Faktors (VWF) auf (VWE Typ 3). Entsprechend der Funktion des VWF als Vermittler der Thrombozyten-Gefäßwand-Interaktion und als Transportmolekül des FVIII wird sowohl die primäre als auch die sekundäre Hämostase beeinträchtigt. Besonders häufig treten Schleimhautblutungen wie Epistaxis und Menorrhagie auf. Die Behandlung erfolgt je nach Schweregrad mit Desmopressin und/oder einem VWF-haltigen Gerinnungskonzentrat.

Hauptursache für die Von-Willebrand-Erkrankung sind Mutationen des VWF-Gens. Bis heute konnte eine große Anzahl von Mutationen in allen Domänen des VWF-Gens aufgeklärt und in einer Datenbank zusammengefasst werden (<http://mmg2.im.med.umich.edu/v/VWF/>).

## Seltene hämorrhagische Diathesen durch angeborenen Mangel anderer Gerinnungsfaktoren

Schwerwiegende Mangelzustände anderer Gerinnungsfaktoren sind sehr selten, da es sich um autosomal rezessive Erbgänge handelt und für eine klinische Manifestation beide Allele betroffen sein müssen. Entsprechend weisen diese Hämorrhagien Inzidenzen von 1:500000 bis 1: > 1000000 auf und kommen vorwiegend in Bevölkerungsgruppen vor, in denen konsanguine Ehen verbreitet sind.

### Fibrinogen-Mangel

Der hereditäre Fibrinogen-Mangel ist ein seltener Hämostasedefekt, der als quantitative Form (Hypofibrinogenämie und Afibrinogenämie) mit geringem oder nicht messbarem zirkulierendem Fibrinogen oder als qualitative Form (Dysfibrinogenämie) mit abnormaler Protein-Funktion einhergeht. Eine Kombination aus beiden Formen (Hypodysfibrinogenämie) und selteneren Ausprägungen wie die Amyloidose (AFib) oder die hepatische Speicherkrankheit ERSD (Endoplasmic Reticulum Storage Disease) tragen zu dem äußerst heterogenen klinischen Bild der Erkrankungen bei, das vom asymptomatischen Verlauf, bis hin zu Blutungen, Aborten und Thromboembolien reicht.

Ursächlich für den Fibrinogen-Mangel sind Mutationen in einem der drei Fibrinogen-Gene FGA, FGB oder FGG, die mit einem autosomal dominanten (Dysfibrinogenämie, AFib und ERSD) oder autosomal rezessiven Übertragungsmuster (Afibrinogenämie) assoziiert sind. Bei der Hypofibrinogenämie liegen grundsätzlich die gleichen Veränderungen wie bei der Afibrinogenämie, jedoch in heterozygoter Konstellation, vor. Zur Zeit sind über 200 verschiedene Mutationen in der Online-Datenbank „fibrinogen variants database“ der „Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose“ (GEHT) erfasst.

Die klinisch schwerwiegendste Verlaufsform des angeborenen Fibrinogenmangels, die kongenitale Afibrinogenämie hat in der kaukasischen Bevölkerung eine Inzidenz von 1:1000000. Die klinische Blutungsneigung kann sehr erheblich sein und manifestiert sich häufig bereits in den ersten Lebensstagen durch Nachblutungen aus dem Stumpf der Nabelschnur.

### Faktor-II-, -VII- oder -X-Mangel

Mangelzustände der Vitamin-K-abhängigen Faktoren FII, FVII und FX können als Mangel eines einzelnen Faktors oder als kombinierter Mangel aller Vitamin-K-abhängigen Faktoren auftreten. Der FVII-Mangel ist hierbei, mit einer Inzidenz von 1500000, der am häufigsten auftre-

tende Mangel, während ein schwerer isolierter Mangel von FII oder FX bisher nur in wenigen Familien beschrieben wurde. Die klinische Blutungsneigung ist sehr variabel und reicht von leichten bis hin zu schweren Verlaufsformen mit Gelenkblutungen und auch zerebralen Blutungsmanifestationen.

### Faktor-VII-Mangel

Der hereditäre Faktor-VII-Mangel wird autosomal rezessiv vererbt. Der klinische Verlauf ist bei den Betroffenen sehr variabel, wobei die Blutungsneigung häufig nicht mit der gemessenen FVII-Aktivität korreliert. Da in vivo geringste Mengen von funktionell aktivem Faktor VII zur Initiierung

Diagnose (Gen)	Name der Datenbank	Link zur Datenbank
Antithrombin-Mangel (SERPINC1)	Antithrombin Mutation Database	<a href="http://www1.imperial.ac.uk/medicine/about/divisions/is/haemo/coag/antithrombin/">http://www1.imperial.ac.uk/medicine/about/divisions/is/haemo/coag/antithrombin/</a>
Bernard-Soulier-Syndrom (GP1BA, GP1BB, GP9)	Bernard-Soulier-Syndrome	<a href="http://www.bernardsoulier.org/">http://www.bernardsoulier.org/</a>
Fibrinogen-Mangel (FGA, FGB, FGG)	Fibrinogen Variants Database (GEHT)	<a href="http://www.geht.org/databaseang/fibrinogen">http://www.geht.org/databaseang/fibrinogen</a> oder <a href="http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Base-de-donnees-Fibrinogene/Base-de-donnees/Base-de-donnees-des-variants-du-Fibrinogene_40_.html">http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Base-de-donnees-Fibrinogene/Base-de-donnees/Base-de-donnees-des-variants-du-Fibrinogene_40_.html</a>
FII-Mangel (F2)	ISTH Database Prothrombin	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/Prothrombin.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/Prothrombin.aspx</a>
FV-Mangel (F5)	Database of mutations and polymorphisms in the Factor V gene	<a href="http://www.lumc.nl/4010/research/factor_v_gene.html">www.lumc.nl/4010/research/factor_v_gene.html</a>
FVII-Mangel (F7)	ISTH Database Factor VII	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorVII.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorVII.aspx</a>
FVIII-Mangel (F8)	Haemophilia A Mutation Database HAMSTeRS	<a href="http://europium.csc.mrc.ac.uk/WebPages/Main/main.html">http://europium.csc.mrc.ac.uk/WebPages/Main/main.html</a>
FIX-Mangel (F9)	Haemophilia B Mutation Database	<a href="http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html">http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html</a>
FX-Mangel (F10)	ISTH Database Factor X	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorX.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorX.aspx</a>
FXI-Mangel (F11)	ISTH Database Factor XI	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorXI.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorXI.aspx</a>
FXII-Mangel (F12)	Keine Datenbank	-
FXIII-Mangel (F13A, F13B)	ISTH Database Factor XIII	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorXIII.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorXIII.aspx</a>
Glanzmann Thrombasthenie (ITGA2B, ITGB3)	Glanzmann Thrombasthenia Database	<a href="http://sinaicentral.mssm.edu/intranet/research/glanzmann/menu">http://sinaicentral.mssm.edu/intranet/research/glanzmann/menu</a>
F5F8D (LMAN1, MCFD2)	ISTH Database Combined Factor V and Factor VIII deficiency	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/CombinedFactorVandVIIIdeficiency.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/CombinedFactorVandVIIIdeficiency.aspx</a>
Protein-C-Mangel (PROC)	Keine Datenbank	<a href="http://www.itb.cnr.it/procmd/">http://www.itb.cnr.it/procmd/</a>
Protein S-Mangel (PROS1)	Protein S deficiency: A Database of Mutations	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/ProteinSDeficiency.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/ProteinSDeficiency.aspx</a>

Tabelle 2: Übersicht zu den Mutationsdatenbanken bei angeborenen Gerinnungsstörungen

der plasmatischen Gerinnung ausreichen, treten schwerwiegende und lebensbedrohliche Blutungskomplikationen in der Regel erst bei einer FVII-Aktivität unter 1 % auf. Jedoch zeigen auch einige Patienten mit einer derartigen Verminderung der FVII-Aktivität keine oder allenfalls eine milde Blutungsneigung.

Die hohe Variabilität der klinischen Ausprägung des FVII-Mangels bei Aktivitäten unter 1 % korreliert in vielen Fällen mit der Art des molekularen Defektes im FVII-Gen. So führen Mutationen, die mit einem völligen Fehlen von FVII-Protein einhergehen (so genannte „Null-Mutationen“ auf beiden Allelen des Patienten), immer zu einer schwerwiegenden Blutungsneigung. In-vitro-Methoden zur Bestimmung der FVII-Aktivität sind aufgrund ihrer eingeschränkten Sensitivität nicht geeignet, zwischen Patienten, bei denen FVII vollständig fehlt, und solchen, bei denen geringe Aktivität von FVII unter 1 % vorliegt, zu differenzieren, weshalb die Bestimmung des molekularen Defektes eine wichtige Information liefert. Über 200 verschiedene Mutationen im FVII-Gen (F7), die zur Ausbildung eines FVII-Mangels führen, sind bisher in der Literatur beschrieben und in einer internetbasierten Datenbank zusammengefasst worden (<http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorVII>).

### **Mangel aller Vitamin-K-abhängigen Parameter (VKCFD)**

Der erblich bedingte Mangel aller Vitamin-K-abhängigen Parameter („Vitamin K-dependent Clotting Factor Deficiency“, VKCFD) ist außerordentlich selten. Der Phänotyp dieser Erkrankungen variiert sehr stark in Abhängigkeit von der verbliebenen Restaktivität der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Es kann zu unterschiedlich stark ausgeprägten Blutungsneigungen und in einzelnen Fällen zu Skelettanomalien aufgrund der Beeinträchtigung der für den Knochenstoffwechsel wichtigen Vitamin-K-abhängigen Proteine (Osteocalcin, Matrix Gla-Protein) kommen. Häufig kommt es bereits intrauterin oder perinatal aufgrund des zu diesem Zeitpunkt physiologischerweise bestehenden Vitamin-K-Defizits zu schwersten intrazerebralen Blutungen. Bei einigen Patienten kann der Faktorenmangel durch orale Vitamin-K-Substitution komplett beseitigt werden, in anderen Familien dagegen gelingt dies selbst durch eine hoch dosierte intravenöse Vitamin-K-Gabe nicht.

Als Ursache für eine angeborene Verminderung aller Vitamin-K-abhängigen Parameter kommt ein angeborener Defekt der  $\gamma$ -Carboxylase (GGCX) in Betracht (VKCFD Typ 1). Aufgrund unvollständiger oder ausblei-

bender Carboxylierung der Vitamin-K-abhängigen Proteine kommt es zu deren Funktionseinschränkung.

Weiterhin kann VKCFD durch einen Defekt im Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplex (VKORC1) hervorgerufen werden (VKCFD Typ 2). Hierdurch kann Vitamin-K-Epoxid nicht regeneriert werden und steht für weitere Carboxylierungen nicht zur Verfügung.

### **Faktor-V-Mangel**

Der FV hat im Prothrombinasekomplex bei der Aktivierung von FII durch FXa eine sehr ähnliche Funktion wie der FVIII im Tenasekomplex bei der Aktivierung von FX durch FIXa. Entsprechend weisen Gen- und Proteinstruktur gewisse Homologien auf. Der schwere FV-Mangel ist mit einer Inzidenz von 1:1 000 000 sehr selten. Bisher sind nur wenige Mutationen mit klinisch sehr variablen Phänotyp aufgeklärt. Die therapeutischen Möglichkeiten sind beschränkt, da es kein FV-Konzentrat gibt und Patienten mit diesem Phänotyp ausschließlich mit gefrorenem Frischplasma (GFP) behandelt werden können.

### **Kombinierter Faktor-V- und Faktor-VIII-Mangel (F5F8D)**

Dem angeborenen, kombinierten FV- und FVIII-Mangel (F5F8D) liegen ursächlich Mutationen in einem der beiden Gene LMAN1 („Lectin, Mannose-binding, 1“) oder MCFD2 („multiple coagulation factor deficiency protein 2“) zugrunde. Die entsprechenden Genprodukte gewährleisten als Chaperone den intrazellulären Transport beider Gerinnungsfaktoren. Bei Mutationen kommt es zu einer gleichsinnigen Verminderung der Restaktivität auf Werte von 5–20 %.

Die resultierende Blutungsneigung ist in der Regel mild und korreliert mit den Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren. Eine regelmäßige prophylaktische Faktoren-Substitution ist nicht erforderlich. Betroffene Personen können im Bedarfsfall mit Desmopressin und FFP behandelt werden. Bei den seltenen schweren Verlaufsformen ist eine FVIII-Substitution erforderlich.

### **Faktor-XI-Mangel**

Der FXI ist ein Glykoprotein, das in seiner aktiven Form in der frühen Phase des intrinsischen Systems den FIX aktiviert. Der FXI-Mangel ist in der kaukasischen Bevölkerung sehr selten, kommt aber bei den Ashkenazi-Juden mit einer Frequenz von ca. 8 % häufig vor. Ursächlich hierfür sind insbesondere zwei Mutationen, eine Nonsense-Mutation in Exon 5 und eine Missense-Mutation in Exon 9, die sich durch eine hohe Konsanguinitätsrate innerhalb dieser sehr kleinen Bevölkerungsgruppe als Founder-

Mutationen verbreitet haben. Es sind aber auch andere Mutationen in Familien mit FXI-Mangel beschrieben worden. Das klinische Bild ist äußerst variabel. Die Blutungsneigung lässt sich häufig nicht aus der FXI-Restaktivität ableiten.

### Faktor-XIII-Mangel

Der FXIII vermittelt die kovalente Verknüpfung der Fibrinpolymere und ist damit essentiell für die Festigkeit des Thrombus. FXIII zirkuliert im Blut als Tetramer, das sich aus zwei A- und zwei B-Untereinheiten zusammensetzt. Die A-Untereinheiten katalysieren die kovalente Bindung der Fibrinpolymere, während die B-Untereinheiten als Trägermolekül fungieren. Der schwere FXIII-Mangel ist mit 1:5000000 sehr selten. Der größte Teil der Mutationen ist bisher in der A-Untereinheit gefunden worden. Die Patienten können eine schwere Blutungssymptomatik aufweisen mit Gelenkblutungen und auch intrazerebralen Blutungen. Zudem können in Einzelfällen schwere Wundheilungsstörungen auftreten. Die Therapie besteht in der Substitution von FXIII-Konzentrat. Bei Frauen im gebärfähigen Alter besteht eine Assoziation des FXIII-Mangels zu einer Abortneigung.

### Thrombophilien

Arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse sind im Gegensatz zu den hämorrhagischen Diathesen sehr häufig, wobei die Inzidenz mit dem Alter deutlich zunimmt, im Bereich der venösen Thrombose von 1:100000 im Kin-

desalter auf 1:1000 bei über 60-Jährigen. Die genetischen Ursachen für eine Thromboseneigung lassen sich in zwei unterschiedliche Kategorien einteilen: Zum einen liegen seltene Loss-of-function-Mutationen in einzelnen Genen von Gerinnungsinhibitoren (Antithrombin, Protein C, Protein S) zugrunde. Zum anderen stellen häufige Gain-of-function-Genveränderungen (z.B. Faktor-V-Leiden, Prothrombingenmutation G20210A) Prädispositionsfaktoren für die Entstehung von Thrombosen dar.

### Seltene Mutationen in den Genen für Antithrombin, Protein C und Protein S

Etwa 5 % der familiär auftretenden Thrombophilien sind bedingt durch einen Mangel der klassischen Inhibitoren Antithrombin, Protein C oder Protein S. Der Erbgang ist in der Regel autosomal dominant mit unvollständiger, jedoch deutlich höherer Penetranz als bei den Polymorphismen FV-Leiden bzw. Prothrombin G20210A. Eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen führt entweder zu einem quantitativen Mangel (Typ I) oder zu einer Dysfunktion des Inhibitors (Typ-II-Mangel).

Antithrombin ist der wichtigste direkte Inhibitor einer Reihe von prokoagulatorisch wirkenden Gerinnungsfaktoren (z.B. FII, FIX, FX). Eine große Zahl verschiedener Mutationen ist bisher bei Patienten mit Antithrombin-Mangel und Thrombosemanifestation identifiziert und in einem internationalen Register zusammengeführt worden (<http://www.med.ic.ac.uk/divisions/7/antithrombin/>).



Protein C ist ein Vitamin-K-abhängiges Protein, das in seiner aktiven Form die Gerinnungsfaktoren FV und FVIII inaktiviert. Die Prävalenz von Mutationen im Protein-C-Gen wird in der Normalbevölkerung mit bis zu 1,5 auf 1000 Individuen angegeben. Die Mutationen können praktisch alle Bereiche des Protein-C-Gens betreffen und sind ebenfalls in einem internationalen Register verfügbar (<http://www.itb.cnr.it/procmd/>).

Protein S verstärkt als Cofaktor des Protein C dessen Bindung an Phospholipidoberflächen und damit dessen Funktion bei der Inaktivierung von FV und FVIII. Auch hier ist ein breites Spektrum verschiedener Mutationen bei Patienten mit Protein-S-Mangel und gleichzeitiger Thrombosemanifestation gefunden worden.

## PHARMAKOGENOMIK

Die Pharmakogenomik beschäftigt sich mit den genetisch bedingten Ursachen für Arzneimittelunverträglichkeiten und Therapieresistenzen. Die orale Antikoagulation mit Cumarinderivaten (z. B. Marcumar, Warfarin oder Acenocoumarol) stellt ein mögliches Beispiel dafür dar, wie die DNA-Analyse genetischer Dispositionsfaktoren die Therapie im Sinne einer individualisierten Medizin beeinflussen kann.

Cumarine werden seit mehr als 50 Jahren als orale Antikoagulantien zur Prävention thromboembolischer Ereignissen bei Vorhofflimmern, künstlichen Herzklappen und zur Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien eingesetzt und gehören weltweit zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Obwohl die Cumarine als oral verabreichte Substanzen für die Patienten in Bezug auf Anwendung und Kosten günstig sind, wird die Therapie durch das enge therapeutische Fenster und das damit verbundene Risiko für Blutungen und Rethrombosen kompliziert. So liegt die Inzidenz für tödliche Blutungskomplikationen bei 0,25 % pro Behandlungsjahr. Hauptverantwortlich für die Komplikationen ist die breite inter- und intraindividuelle Variation in der Dosierung, die abhängig ist von einer Reihe erworbener und hereditärer Faktoren. Übliche Kenngrößen für die empirische Berechnung der initialen Dosis sind seit jeher Alter, Geschlecht und Körpergröße. Zusätzlich erfolgt ein häufigeres Monitoring in der Eindosierungsphase, um Dosisadjustierungen vorzunehmen und eine übermäßige Antikoagulation zu vermeiden. Unter- und Überantikoagulation haben wichtige medizinische und ökonomische Konsequenzen. Patienten, die mit der INR („international normalised ratio“) außerhalb der gewünschten Antikoagulationsintensität

liegen, müssen innerhalb kurzer Zeit wieder neu eingestellt werden und benötigen oft einen Dosiswechsel. Dies führt zu zusätzlichen klinischen Visiten und Blutuntersuchungen. Die Beendigung der oralen Antikoagulation bei instabil antikoagulierten Patienten mit exzessiv fluktuierenden INR-Werten bedeutet entweder eine Umstellung auf subkutan verabreichte niedrigmolekulare Heparine oder den Verlust des präventiven Nutzens der Therapie mit konsekutiv erhöhter Morbidität und Mortalität. Vor diesem Hintergrund vermag eine verbesserte Prädiktion der Erhaltungsdosis die Sicherheit und Effektivität der Cumarintherapie zu erhöhen und damit Morbidität und Mortalität sowie assoziierte Kosten zu reduzieren.

Genetische Varianten (Haplotypen) der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKORC1) sind für den Großteil der beobachteten interindividuellen und interethnischen Unterschiede in der Cumarindosis verantwortlich. VKORC1, der molekulare Zielort für Cumarine, recycelt das bei der  $\gamma$ -Carboxylierung von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren kontinuierlich entstehende Vitamin K. Der verbreitete Haplotyp *VKORC1\*2*, welcher mit einer um 50 % gegenüber dem Wildtyp verminderten Transkriptionsrate einhergeht, konnte weltweit in allen untersuchten Kollektiven als maßgeblich für die individuelle Cumarindosis identifiziert werden. Darüber hinaus konnten einige seltene Aminosäureaustausche im VKORC1-Protein bestimmt werden, die zu einer partiellen bis vollständigen Cumarinresistenz führen. Die Kombination dieser neu entdeckten pharmakogenetischen Marker (einschließlich der schon länger bekannten *CYP2C9*-Genotypen, die v. a. für die Dosisvariation mit Warfarin und Acenocoumarol verantwortlich sind) mit Umwelteinflüssen und patientenspezifischen Merkmalen (wie Alter, Geschlecht, Komedikation, Leberfunktion, nutritiver Vitamin-K-Status) erlaubt es, bisherige Dosisalgorithmen zu optimieren.

## ARRHYTHMOGENE HERZERKRANKUNGEN

Zu den arrhythmogenen Erkrankungen des Herzens zählen zum einen die primären Arrhythmiesyndrome, welche überwiegend kardiale Ionenkanäle betreffen (Ionenkanalerkrankungen) und zum anderen die strukturellen Herzerkrankungen mit erhöhtem Arrhythmierisiko.

Die häufigsten Ionenkanalerkrankungen sind die Long-QT-Syndrome (LQTS), die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT), das Brugada-Syndrom (BrS) und das Short-QT-Syndrom (SQTS). Zu den häufigsten strukturellen Erkrankungen zählen die hypertrophe Kar-

diomyopathie (HCM), die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC), die dilatative Kardiomyopathie (DCM) sowie die Non-Compaction-Kardiomyopathie.

Die meisten dieser Krankheitsbilder unterliegen einer autosomal-dominanten Vererbung. Nicht immer schlägt sich der pathologische Genotyp auch phänotypisch nieder (unvollständige Penetranz) und kann auch z.B. innerhalb einer Familie unterschiedliche Ausprägungen haben (variable Expressivität). Die Prävalenz dieser Erkrankungen reicht von 1:500 (HCM) über 1:1000 (ARVC) bis zu 1:2000 (LQTS, CPVT, BrS) bzw. 1:2500 (DCM).

Hypertrophe Kardiomyopathien sind bis zu 90 % familiär bedingt, in 60 % der Fälle wird eine Veränderung in Proteinen des Sarkomers gefunden. Bei 40 % der Patienten mit diagnostizierter ARVC werden Sequenzveränderungen in desmosomalen Genen detektiert. Bei Patienten mit klinisch gesichertem LQTS bzw. CPVT werden in ca. 70 % pathogene Sequenzveränderungen in den fünf am häufigsten betroffenen kardialen Genen gefunden, welche kardiale Kalium- oder Natriumkanäle codieren (LQTS), bzw. den Kalzium-Freisetzungskanal des sarkoplasmatischen kardialen Retikulums (CPVT). Darüber hinaus gibt

es weitere ursächliche Krankheitsgene, die jedoch deutlich seltener betroffen sind. Bei Patienten mit Brugada-Syndrom wird in ca. 25 % eine Mutation im SCN5A-Gen nachgewiesen, welches für den kardialen Natriumkanal codiert. In 5–10 % dieser Patienten liegen Mutationen in weiteren Genen vor, wobei einige Formen sehr selten vorkommen.

Eine genetische Untersuchung wird unter anderem dann angeregt, wenn es einen hinreichenden klinischen Verdacht auf die entsprechende Erkrankung gibt und wenn das Ergebnis der Untersuchung entweder diagnostische bzw. prognostische Informationen liefert oder therapeutischen Nutzen bringt. So gibt es zum Beispiel bei einem dringenden Verdacht auf ein LQTS oder eine CPVT eine klare und eindeutige Empfehlung für eine genetische Diagnostik, da hier prophylaktische Maßnahmen existieren und diese auch bereits bei asymptomatischen Patienten unmittelbar umgesetzt werden sollten (**Tabelle 3**). Ein eindeutiger genetischer Befund ermöglicht zusätzlich ein systematisches Familienscreening, um so weitere Risikopatienten innerhalb der betroffenen Familien zu identifizieren und das Risiko für einen plötzlichen Herztod in dieser Gruppe zu senken.

## Die Autoren



**Dr. Christof Geisen**

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –  
Hessen gemeinnützige GmbH,  
Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie Frankfurt am Main  
cgeisen@blutspende.de



**PD Dr. Silke Kauferstein**

Institut für Rechtsmedizin, Frankfurt  
kauferstein@em.uni-frankfurt.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum  
Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)

ARVC (HRS/EHRA 2011)	H(O)CM (HRS/EHRA 2011; DGK/DGPK 2015)
<p><b>Klasse I (empfohlen):</b> Targetdiagnostik bei Angehörigen, falls familiäre Mutation bekannt</p>	<p><b>Klasse I (empfohlen):</b> MYH7, MYBPC3, TNNT3, TNNT2, (TPM1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei klinischer Diagnose einer H(O)CM</li> <li>• Targetdiagnostik bei Angehörigen, falls familiäre Mutation bekannt. Im Einzelfall kann eine rein klinische Evaluation ausreichend sein. v.a. wenn sich keine unmittelbare therapeutische Konsequenz davon ableitet (DGK/DGPK)</li> </ul>
<p><b>Klasse IIa (kann sinnvoll sein):</b> PKP2, DSP, DSG2, DSC2, ev. JUP, ev. TMEM43</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei klinischer Diagnose nach den TASK-Force-Kriterien</li> </ul>	
<p><b>Klasse IIb (kann erwogen werden):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei möglicher Diagnose nach den TASK-Force-Kriterien</li> </ul>	
<p><b>Klasse III (nicht indiziert):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Vorliegen eines einzelnen Minor-Kriteriums</li> </ul>	<p><b>ARVC (DGK/DGPK 2015)</b></p> <p><b>Klasse I (empfohlen):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bereits bei Verdacht auf eine ARVC</li> <li>• Targetdiagnostik bei Angehörigen, falls familiär Mutation bekannt</li> </ul>
DCM (HRS/EHRA 2011)	DCM (DGK/DGPK 2015)
<p><b>Klasse I (empfohlen):</b> LMNA, SCN5A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei DCM mit Überleitungsstörungen (AV-Block) und/oder positiver Familienanamnese für plötzlichen Herztod</li> <li>• als Targetdiagnostik bei familiär bekannter Mutation</li> </ul>	<p><b>Klasse IIa (kann sinnvoll sein):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei DCM mit Erregungsleitungsstörung und/oder positiver Familienanamnese für DCM</li> <li>• als Targetdiagnostik bei familiär bekannter Mutation</li> </ul>
<p><b>Klasse IIa (kann sinnvoll sein):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei familiärer DCM ohne Überleitungsstörungen (initial nur bei klinisch Betroffenen sinnvoll), eröffnet ggf. die Möglichkeit des Familienscreenings</li> </ul>	
	<p><b>Klasse IIb (kann sinnvoll sein):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei sporadischer DCM im Einzelfall (nur in Spezialabteilung)</li> </ul>
LQTS (HRS/EHRA 2011; DGK/DGPK 2015)	
<p><b>Klasse I (empfohlen):</b> KCNQ1, KCNH2, SCN5A-Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei dringendem klinischen Verdacht (Anamnese, Familienanamnese, EKG)</li> <li>• bei asymptomatischen Pat. mit QTc &gt; 480 ms (präpubertär) bzw. &gt; 500 ms bei Erwachsenen ohne andere Erklärung für QTc-Verlängerung</li> <li>• Targetdiagnostik bei Angehörigen, sofern familiäre Mutation bereits bekannt</li> </ul>	
<p><b>Klasse IIb (kann erwogen werden):</b> KCNQ1, KCNH2, SCN5A-Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei idiopathischer QTc &gt; 460 ms (präpubertär), bzw. &gt; 480 ms (Erwachsene) in wiederholten EKGs</li> </ul>	
Brugada-Syndrom (HRS/EHRA 2011; DGK/DGPK 2015)	
<p><b>Klasse I (empfohlen):</b> Targetdiagnostik bei Angehörigen, sofern eindeutig krankheitsverursachende Mutation bekannt</p>	
<p><b>Klasse IIa (kann sinnvoll sein):</b> SCN5A-Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei dringendem klinischen Verdacht (Anamnese, EKG, Familienanamnese, Ajmalintest, Erregungsleitungsstörung)</li> </ul>	
<p><b>Klasse III (nicht indiziert):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei isoliertem Brugada Typ II- oder III-EKG</li> </ul>	
Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (HRS/EHRA 2011; DGK/DGPK 2015)	
<p><b>Klasse I (empfohlen):</b> RYR2, evtl. CASQ2-Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei dringendem klinischen Verdacht</li> <li>• Targetdiagnostik bei Angehörigen, falls familiäre Mutation bekannt</li> </ul>	

**Tabelle 3: Empfehlungen zur genetischen Diagnostik bei arrhythmogenen Herzerkrankungen nach Konsensuserklärungen der Heart Rhythm Society (HRS) und der European Heart Rhythm Association (EHRA) sowie Positionspapier zur Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)**

(Britt-Maria Beckmann, Stefan Kääh. Arrhythmogene Herzerkrankungen: Genetische Diagnostik. Herzmedizin Heft 5/September 2015)