

Angeborene Herzfehler und die Genetik

Dr. Ekkehart Lausch

Freiburg, 22.06.2013

Ihre Fragen?

- **WARUM** hat mein Kind einen Herzfehler?
- **WAS** bedeutet eine genetische Ursache für meine Familie?
- **WOZU** braucht man genetische Diagnostik?
- **WOHIN** führt die genetische Aufklärung von Herzfehlern?

- **WIE LANGE** dauert dieser Vortrag??



Ziele dieses Vortrags: Antworten...

Verständnis von (oder für):

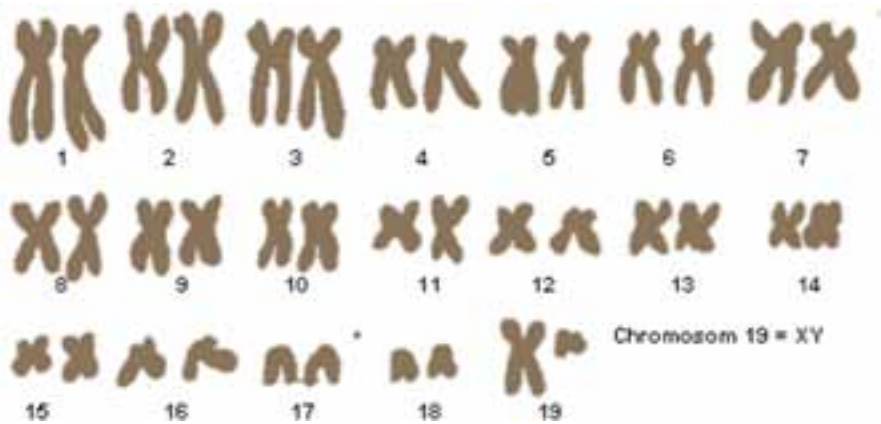
- Grundlagen der Genetik (wenigstens ein bisschen)¹
- wann und warum genetische Diagnostik für Herzfehler gebraucht wird
- genetische Analyseverfahren, ihre Möglichkeiten und Grenzen
- die Interpretation von genetischen Befunden und ihre Konsequenzen
- den Umgang mit genetischen Befunden gemäß Gendiagnostik-Gesetz



Was Sie erwartet:

- Grundlagen der Genetik und der genetischen Diagnostik
- eine Prise Herzentwicklung
- Fallbeispiele: Diagnostik, Beratung, Therapie
- ein kurzer Ausflug ins GenDG

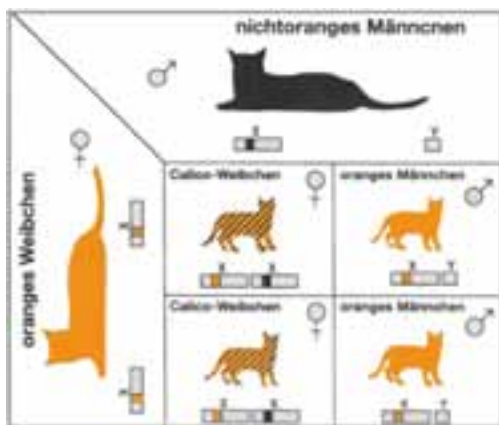
Wieviele Chromosomen hat man normalerweise?



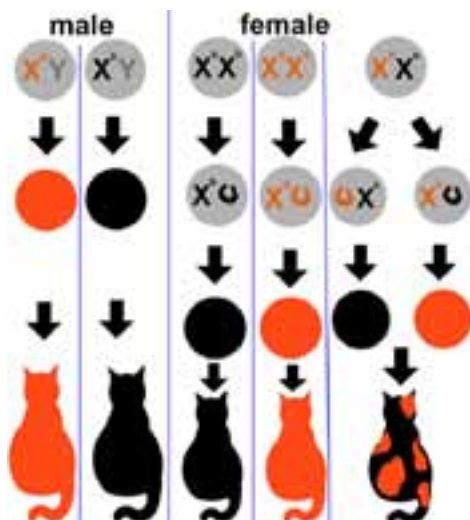
Chromosomen tragen Gene



Gene bestimmen Eigenschaften und Vererbung



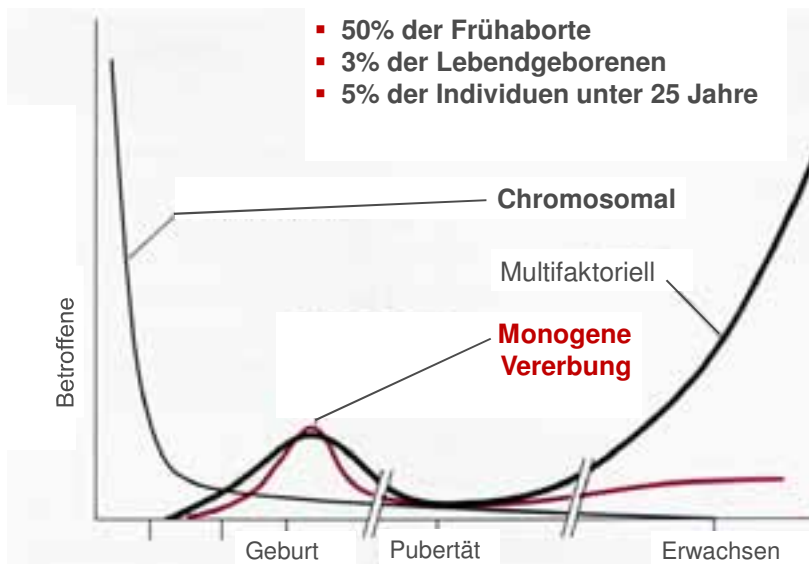
Gene bestimmen Eigenschaften und Vererbung



3 Milliarden Basenpaare, etwa 23.000 Gene



Altersverteilung genetischer Erkrankungen



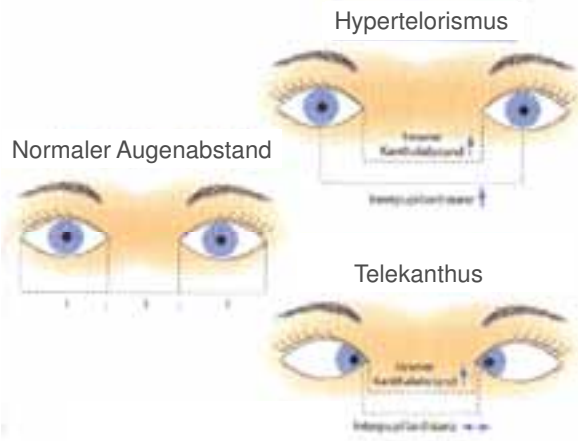
Große Fehlbildungen

Große angeborene Entwicklungsstörungen sind definiert als strukturelle Defekte des Körpers und / oder der Organe, die die Lebensfähigkeit beeinträchtigen und interventionsbedürftig sind.

Kleine Fehlbildungen

Kleine morphogenetische Fehler sind kleine strukturelle Entwicklungsstörungen, die die Lebensfähigkeit nicht beeinträchtigen und keiner Behandlung bedürfen.

Kleine Fehlbildungen



Phänotyp-Genotyp

Erscheinungsbild

Normale Variation

Intrafamiliäre Variation



Entwicklungsstörungen: Angeborene (große) Fehlbildungen (*birth defects*)

Ursachen:

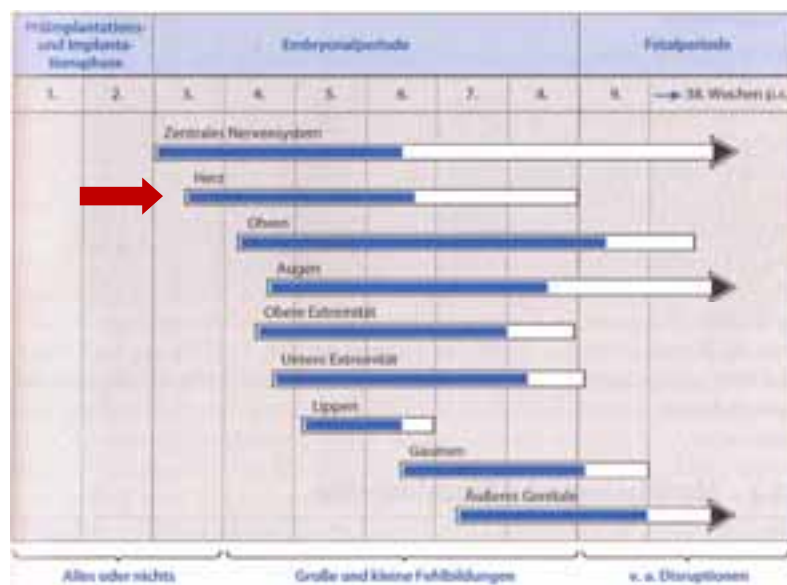
- Multifaktoriell (genetisch): 20-30%
- Einzeldefekte: 10-20%
- Chromosomal: 15%
- Infektion: 2.5%
- Diabetes der Mutter: 1.5%
- Mütterliche Medikamenteneinnahme: 1-2%
- Rest unbekannt



Inzidenz: 3% - (7%)

Große Fehlbildungen

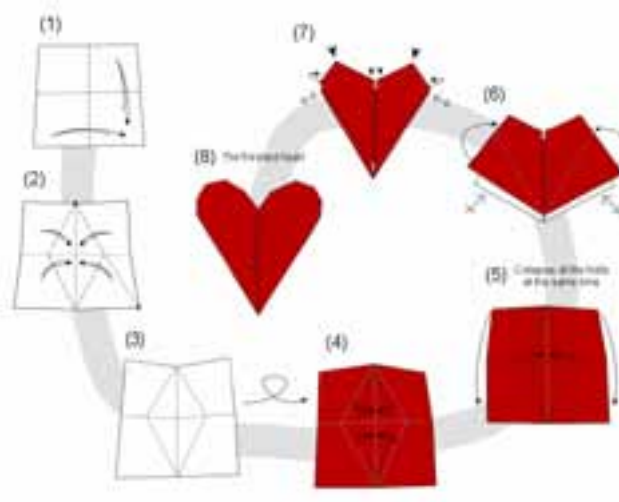
- **Singuläre Fehlbildungen**
- **Kombinationsfehlbildungen** (in einer Organkategorie)
- **Multiple Fehlbildungen** (in unterschiedlicher Organsystemen)
- **Syndrom**: Kombination von Entwicklungsdefekten einheitlicher ätiologischer Ursache.
- **Sequenz**: Entwicklungsstörungen, als Kaskade von Ereignissen ausgehend von einem morphologischen Primärdefekt.
- **Assoziation**: nichtzufällige Kombination von Defekten unklarer Ätiologie, deren Erblichkeit nicht erkennbar ist.

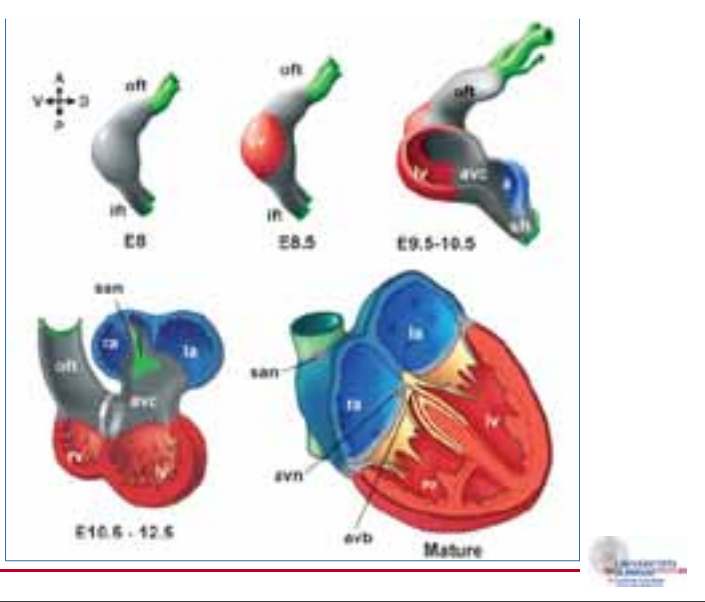


Angeborene Herzfehler sind häufig



Herzentwicklung ist kompliziert





Klinisch-genetische Diagnostik

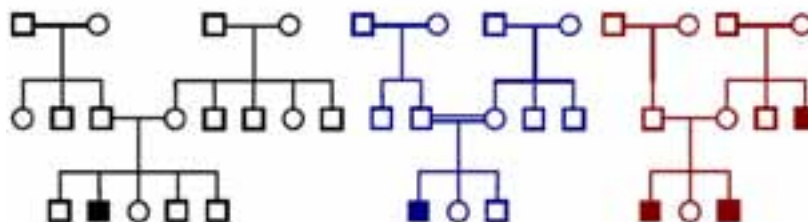
Diagnosefindung in der klinischen Genetik anhand von:

Anamnese / **Stammbaum**

Klinische Untersuchung und Beobachtung auf der Suche nach:

- Morphologischen Auffälligkeiten
- spezifischen / unspezifischen Symptomen
- **Leitsymptomen**

genetisch - vererbt



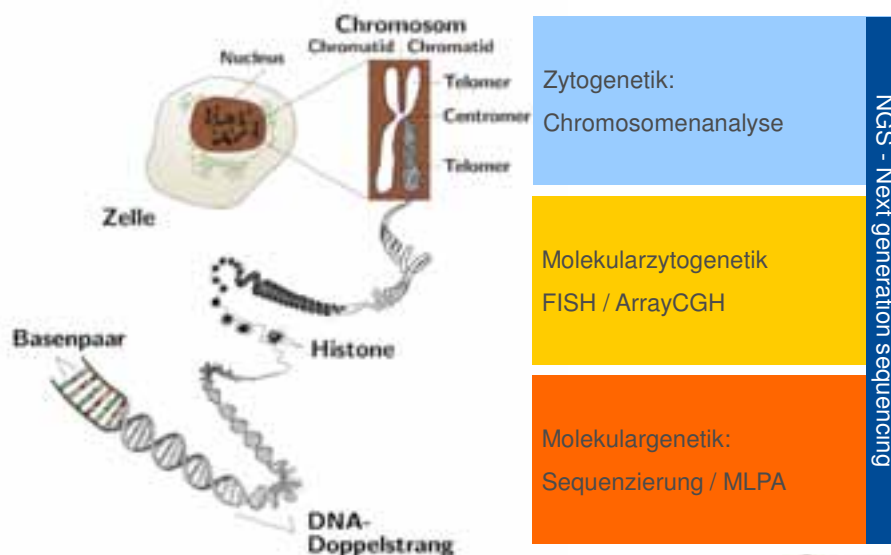
- nicht vererbt, vielleicht trotzdem genetisch
- **vermutlich vererbt**
- **vererbt**

Hinweise auf genetische Ursachen bei Herzfehlern

- Assoziierte Fehlbildungen/Erkrankungen
- Äußere Auffälligkeiten (kleine Anomalien)
- Nicht anderweitig erklärbare Entwicklungsstörungen
- Wiederholtes Auftreten in der Familie



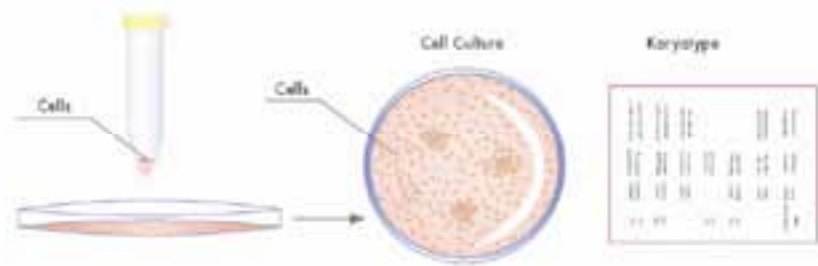
Genetische Analysemethoden im Überblick



**Zytogenetik:
Chromosomenanalyse**

Zytogenetik-Methode: Chromosomenanalyse

Voraussetzung für die Chromosomenanalyse ist das Ansetzen einer Zellkultur (> Mitose > Metaphase)



Li-Heparin-Blut 1-3 ml, nicht älter als 3 Tage
Lagerung bei Raumtemperatur



Wann braucht man eine Chromosomenanalyse?

- angeborene Fehlbildungen
- Wachstumsstörungen
- Dysmorphien
- psychomotorische Retardierung
- phänotypisch unklares Geschlecht



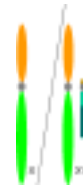


37. SSW, GG: 2700g, GL 46cm
Nackenfalten, Pterygium
Fußrücken-Ödeme



Chromosomenbefund:

45,X / 46,XY im Verhältnis 4:1



Ullrich-Turner-Syndrom Klinisches Bild – Genetischer Befund

45,X / 46,XY: Mosaik mit männl. Chromosomenbefund
oder

Nachweis von Y-Chr.-Material (ca. 6% der Fälle).

Gefahr der malignen Entartung der Stranggonaden mit
Gonadoblastom-Entwicklung.

Therapie:

Frühzeitige Entfernung
der Gonaden.



Ullrich-Turner-Syndrom

Häufigkeit: 1 von 2500 Mädchen

Kleinwuchs

Lymphödem an Hand- und Fußrücken bei Geburt

Gonadendysgenese (Stranggonaden)

Ausbleibende/gestörte Pubertät / Infertilität

Angeb. Herzfehler (Aortenisthmusstenose, VSD)

Nierenfehlbildungen

Normale Intelligenz, kleine Perzeptionsschwächen

Kleine morphologische Besonderheiten:

- Ptosis, nach lat. abfallende Lidachse, Epikanthus
- Pterygium colli, tiefer Haaransatz, kurzer Hals
- Schildthorax, weiter Mamillenabstand



Aussagekraft und Grenzen: Chromosomenanalyse

Molekularzytogenetik: FISH / ArrayCGH

Die **postnatale Array-CGH-Analyse** - eine Methode zum Nachweis chromosomaler Mikroaberrationen: Mittels Array CGH lassen sich Chromosomenveränderungen nachweisen, die so klein sind, dass sie in der konventionellen Chromosomenanalyse nicht mehr erkannt werden können. Solche Mikroaberrationen treten recht häufig auf. Einige Mikroaberrations-Syndrome sind relativ häufig und sehr gut beschrieben, wie zum Beispiel das **DiGeorge-Syndrom** oder das **Williams-Beuren-Syndrom**.

Die Methode

Für die Untersuchung wird mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markierte DNA des Patienten und der Kontrolle im gleichen Verhältnis gemischt und auf einen „DNA-Chip“ (meist ein speziell präparierter Objektträger) aufgebracht. Auf dem DNA-Chip, auch Array genannt, sind in hoher Dichte tausende von DNA-Sonden aufgebracht, die mit dem DNA-Gemisch hybridisieren. Die computergestützte Bearbeitung der Fluoreszenzsignale ermöglicht die Detektion chromosomaler Bereiche, die in der Patienten-DNA im Vergleich zur Kontroll-DNA vermindert bzw. vermehrt vorliegen.

Methodisch bedingt können keine Veränderungen erfasst werden, bei denen chromosomales Material nur die Position verändert hat, es aber zu keinem Verlust oder Zugewinn von DNA gekommen ist.

Indikationen

Nach EBM kann die Durchführung einer Array-CGH nur erfolgen, wenn bestimmte Indikationskriterien erfüllt sind. Die Durchführung einer Array-CGH-Analyse kann veranlasst werden bei Kindern und Erwachsenen mit

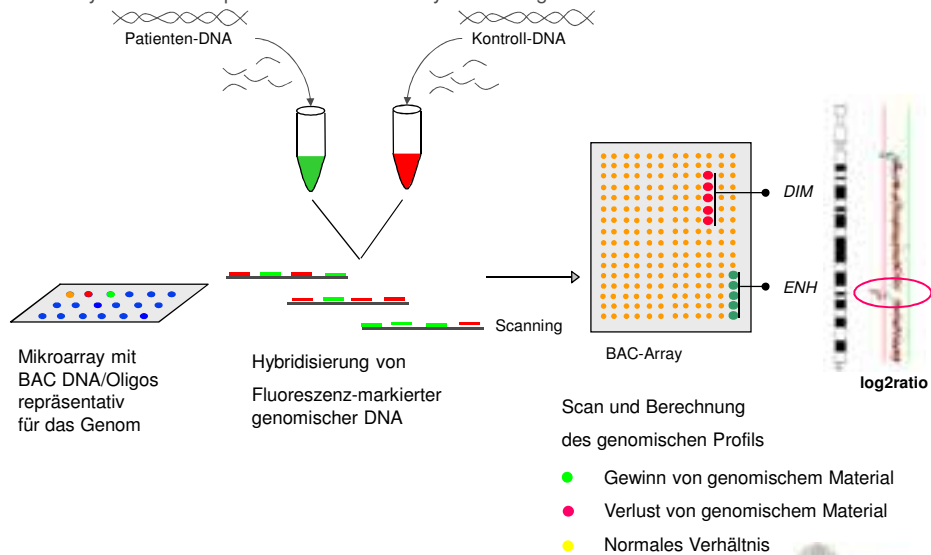
- isolierter Intelligenzminderung mit einem IQ kleiner 70
- einer geistigen Behinderung jeglicher Schwere / Milde und dysmorphologischen Merkmalen
- schwerer Gehirnehlbildung
- Erkrankung des Autismus-Formenkreises
- multiplen Fehlbildungen
- multiple Dysmorphien

bei unspezifischem Syndromverdacht: ArrayCGH



ArrayCGH: hochauflösende Chromosomenanalyse

Mikroarray-basierte Comparative Genomische Hybridisierung



ArrayCGH: Verteilung der Oligonukleotid-Sonden



Auflösung

bekannte klinisch relevante Regionen ~20 kb

25-75 kb Intervalle ~200 kb



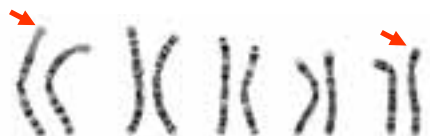
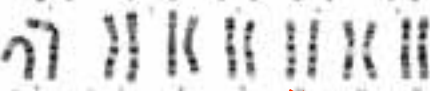

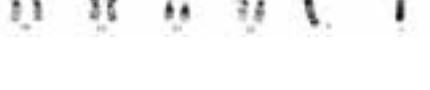
bei spezifischem Syndromverdacht: FISH


Eine Spezialmethode in der Pränataldiagnostik ist der sog. FISH-Schnelltest. Mittels FISH können innerhalb eines Tages unkultivierte Amnionzellen auf numerische Aberrationen der Chromosomen 13, 18, 21, X und Y untersucht werden.

FISH-Techniken

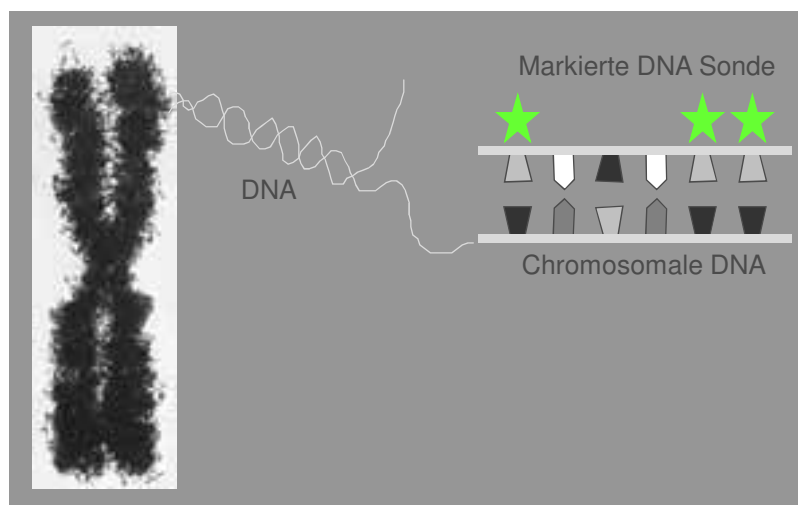
Bei der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) werden fluoreszenzmarkierte DNA-Sonden direkt auf das Chromosomenpräparat hybridisiert. Es gibt Sonden für die Zentromere jedes Chromosoms, Painting-Sonden, die spezifisch ein ganzes Chromosom anfärben und lokusspezifische Sonden, die gezielt ausgewählte DNA-Abschnitte markieren.

Beispiele für strukturelle Chromosomopathien

Chromosom	Syndrom
	Monosomie 1p36 del 1p36
	Wolf-Hirschhorn Syndrom del 4p/del 4p16.3
	Prader-Willi-Syndrom del 15q11q13
	Miller-Dieker Syndrom del 17p13.3



Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)



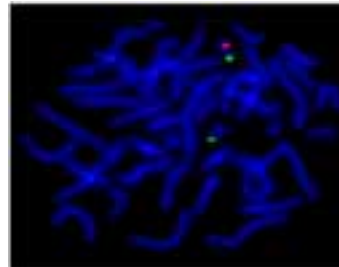


- Unauff. SS, zuletzt aber intrauteriner Wachstumsrückstand.
- Bei Geburt i.d. 37. SSW GG 2300g, GL 48cm, Gaumenspalte, VSD, Ohrmuscheldeformität.
- Als Säugling und später als Kleinkind muskuläre Hypotonie, Sprachentwicklungsverzögerung, Hypokalzämie, Hypoparathyreoidismus, gesteigerte Infektanfälligkeit.



Befundinterpretation

FISH am Interphasekern FISH an Metaphasechromosomen



Mikrodeletion 22q11.2

ish del(22)(q11.2q11.2)(TUPLE1,D22S553,D22S609,D22S942)-

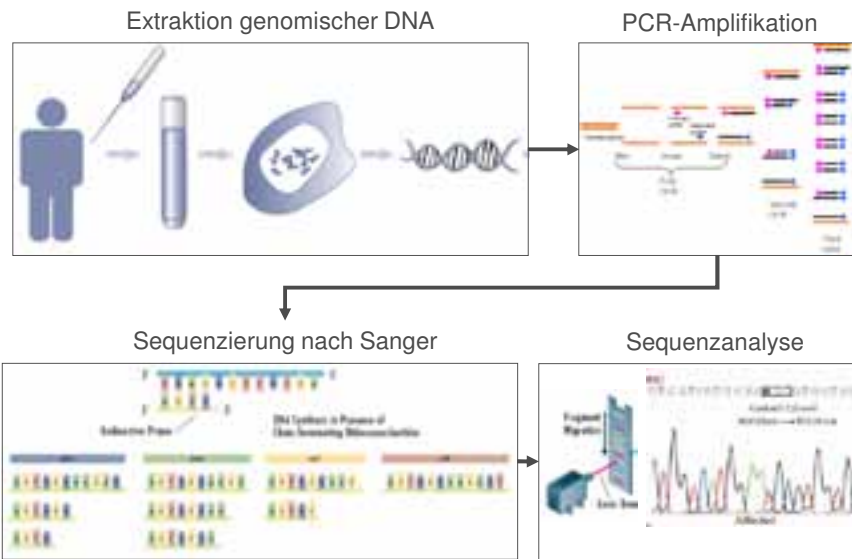


Aussagekraft und Grenzen: ArrayCGH

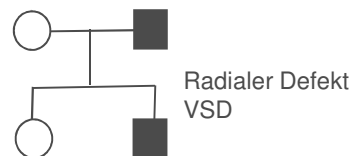


**Molekulargenetik:
Sequenzierung / MLPA**

Direkte Gensequenzierung



- Radiale Reduktionsfehlbildung
- Herzfehler (ASD, VSD)
- Autosomal dominanter Erbgang



Holt-Oram-Syndrom



- triphalangeale Daumen
- hypoplastische 'fingerartige' Daumen
- Radiale Klumbhände

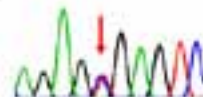


Neugeborenes
mit hochsitzendem VSD

Holt-Oram-Syndrom

Häufigkeit 1:30000

Diagnose: gezielte
Analyse des *TBX5*-Gens



Plötzlicher Tod
Im 5. Lebensjahrzehnt

Tod mit 45 Jahren
Aortenruptur

Hochwuchs
Linsendislokation

Hochwuchs
Trichterbrust
Dilatation der Aorta

Murdoch-Zeichen

Steinberg-Zeichen

UNIVERSITÄT
WÜRZBURG

Marfan-Syndrom

- Hochwuchs, schlanker Körperbau
- Linsenluxation
- hoher Gaumen
- Arachnodaktylie
- Kielbrust, Trichterbrust
- Mitralprolaps, Aortenaneurysma
- autosomal dominante Vererbung

UNIVERSITÄT
WÜRZBURG

A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in *TGFBR1* or *TGFBR2*

Bart L. Levy¹, Sanjiv Chak^{2,3}, Eyal E. Noyman¹, David P. Judge⁴, Miguel Podowski Jennifer Messier^{1,2}, Carmen C. Leitch¹, Nicholas Katsanis¹, Neela Mani^{1,2,3}, F. Laura Philip J. Sporek⁵, Duke E. Cameron⁶, Julia De Backer⁷, Jan Hollmann⁸, Sun Chae⁹, Catherine L. Webb¹⁰, William Kym¹¹, Paul Goad⁷, David B. Rifkin¹², Anne M. D. Henry C. Dietz^{1,2}



TGFbeta-Rezeptoren und das "Loeys-Dietz-Syndrom"

TGF-beta Signalweg über Fibrillin, TGFbeta und TGFbeta-Rezeptoren

Antikörper gegen TGFbeta?

Kinase-Inhibitoren?

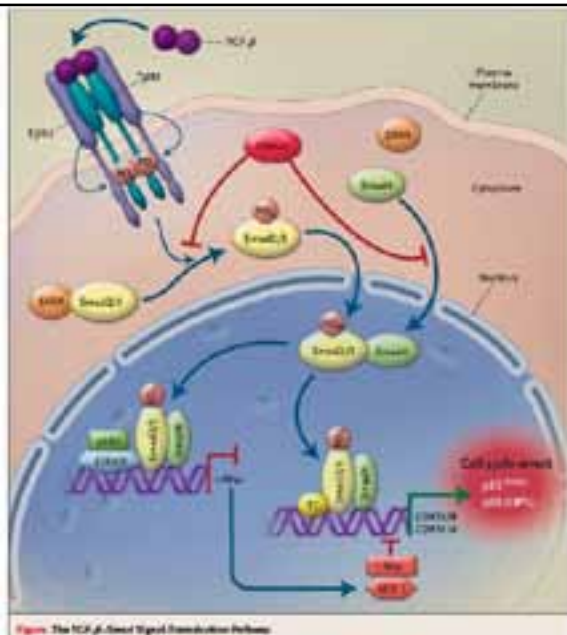


Figure: The TGF-beta Signaling Transduction Pathway

Losartan als TGFbeta-Hemmer bei Marfan-Syndrom: Wirkung auf die Aortendilatation im Mausmodell...

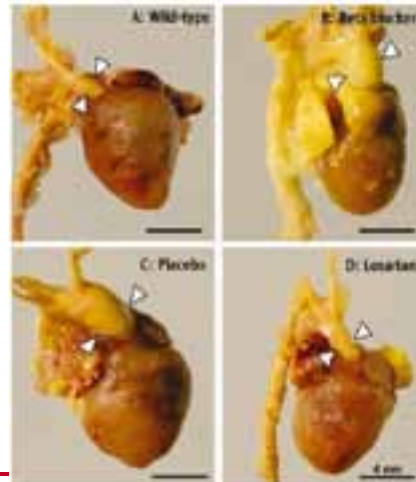
Losartan, an AT1 Antagonist, Prevents Aortic Aneurysm in a Mouse Model of Marfan Syndrome

Jennifer P. Habashi,^{1,2} Daniel P. Judge,^{1,2} Tammy N. Wells,¹ Ronald D. Cohn,³ Bart L. Loeys,¹ Timothy B. Lincoln,^{1,2} Jennifer Ryan,¹ Eric C. Rhein,¹ Guosheng Guo,¹ Carlo Colla,¹ Megan Padgett,¹ Erik B. Sorenson,¹ Marc S. Kozakida,¹ Daniela Berda,¹ Nathaniel Gulerstein,¹ Daniel S. Adams,¹ Luca Corici,¹ Francisco Ramirez,⁴ David L. Rhee,⁵ Harry C. Dietz^{1,2,4}

7 APRIL 2006 VOL 312 SCIENCE www.sciencemag.org
Published by AAAS

MEDICINE

Old Drug, New Hope for Marfan Syndrome



... und beim Menschen

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome

Benjamin S. Brooke, M.D., Jennifer P. Habashi, M.D., Daniel P. Judge, M.D., Nishant Patel, B.A., Bart Loeys, M.D., Ph.D., and Harry C. Dietz III, M.D.

CONCLUSIONS

In a small cohort study, the use of ARB therapy in patients with Marfan's syndrome significantly slowed the rate of progressive aortic-root dilation. These findings require confirmation in a randomized trial.

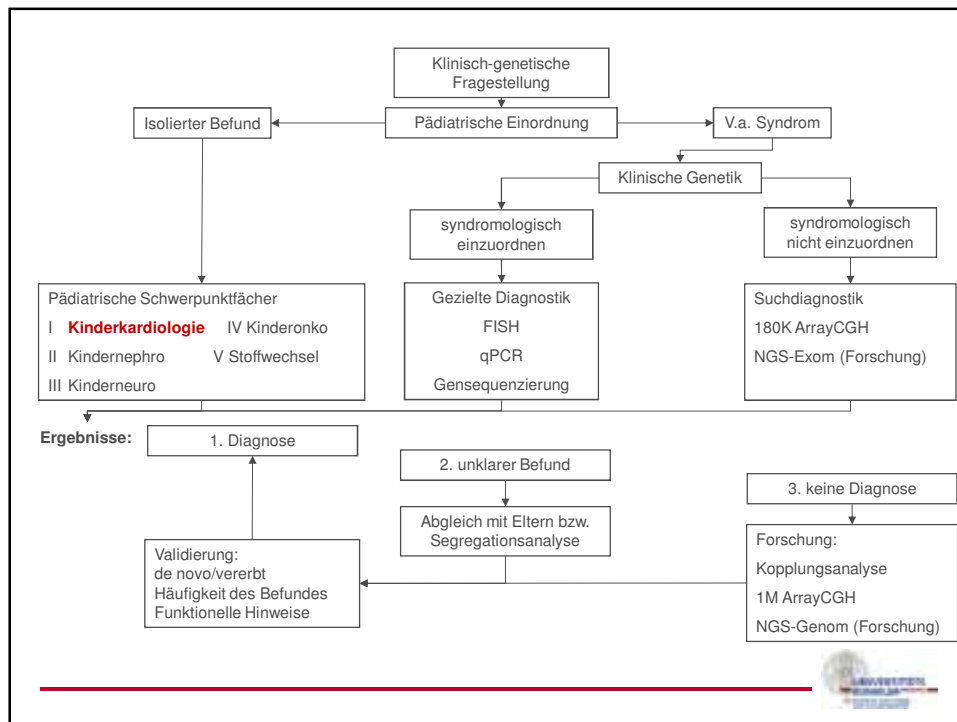
N Engl J Med 2008;358:2787-95.
Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society



Aussagekraft und Grenzen: Genanalyse

Zusammenfassung:

- Angeborene Herzfehler sind relativ häufig, eine chromosomale oder monogene Ursache aber selten.
- Klinisch-genetische und molekulare Diagnostik sind wichtig für Prognose, Prävention und (leider weniger oft) Therapie.
- Genetische Labordiagnostik ist gesetzlich streng reglementiert.



Umgang mit genetischer Diagnostik gemäß GenDGesetz

Aufklärung und Einwilligung

Aufklärung vor genetischer Untersuchung

- im diagnostischen Kontext durch Ärztin/Arzt
- bei prädiktiver Diagnostik durch FÄ Humangenetik bzw. fachgebunden qualifizierte FÄ
- über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft
- über Behandlungs- und Vorbeugemaßnahmen
- über gesundheitliche Risiken, die aus Ergebnis folgen können, inklusive Risiken aus pränataler Diagnostik
- über vorgesehene Verwendung des Ergebnisses
- über Widerrufsrecht und Recht auf Nichtwissen
- Inhalt ist zu dokumentieren

Einwilligung in genetische Untersuchung

- angemessene Bedenkzeit vor Einwilligung einzuräumen
- erst nach ausdrücklicher und schriftlicher Einwilligung kann die Probe entnommen und analysiert werden
- beinhaltet Entscheidung
 - über den Umfang der genetischen Untersuchung
 - ob und inwieweit das Ergebnis zur Kenntnis zu geben oder zu vernichten ist
- beauftragte Person oder Einrichtung darf die genetische Analyse nur vornehmen, wenn Nachweis der Einwilligung vorliegt

Ergebnismitteilung

- Nur an untersuchte Person durch verantwortlichen Arzt oder den Arzt, der die genetische Beratung durchgeführt hat.
- Analysierende Einrichtung/Person darf Ergebnis nur an anfordernenden Arzt mitteilen
- Mitteilung an andere nur mit ausdrücklichem schriftlichen Einverständnis
- Mitteilung nicht erlaubt, wenn Einverständnis widerrufen
- Aufbewahrung des Ergebnis mindestens 10 Jahre



Genetische Beratung

- Diagnostische Untersuchungen
 - soll zur Befundmitteilung angeboten werden
 - bei nicht behandelbaren Erkrankungen verpflichtend anzubieten
- Prädiktive Untersuchungen
 - vor und nach Untersuchung verpflichtend anzubieten
- Ansprüche an Beratung
 - ergebnisoffen
 - medizinische, psychische und soziale Aspekte
 - ggf. auch Empfehlung einer Beratung für Angehörige
- Inhalte sind zu dokumentieren





bearbeitet: Petra Huth, August 2013

Mit herzlichem Dank an Herrn Dr. Lausch für seinen inspirierenden und fesselnden Vortrag!