

# ARVC / ARVD PRÄIMPLANTATIONS DIAGNOSTIK

2. Treffen ARVC Selbsthilfe  
30. Januar 2016



Teresa Neuhanh – MGZ München

## *Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie / Kardiomyopathie*

### *ARVD/C*

#### – Klinik

- Progressiver Ersatz des Herzmuskels durch Binde-/Fettgewebe
- Prädisposition für ventrikuläre Tachykardien und plötzlichen Hertod
- Symptome und Manifestation hoch variabel auch innerhalb einer Familie
- Mittleres Alter bei Diagnosestellung 31 Jahre

#### – Genetik:

- Sehr heterogen
- 12 Gene / Loci
- Unterschiedliche Erbgänge
  - » Autosomal dominant
  - » Autosomal rezessiv
  - » Digen?

## *Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie / Kardiomyopathie*

### *ARVD/C*

#### – Klinik

- Progressiver Ersatz des Herzmuskels durch Binde-/Fettgewebe
- Prädisposition für ventrikuläre Tachykardien und plötzlichen Herztod
- Symptome und Manifestation hoch variabel auch innerhalb einer Familie
- Mittleres Alter bei Diagnosestellung 31 Jahre

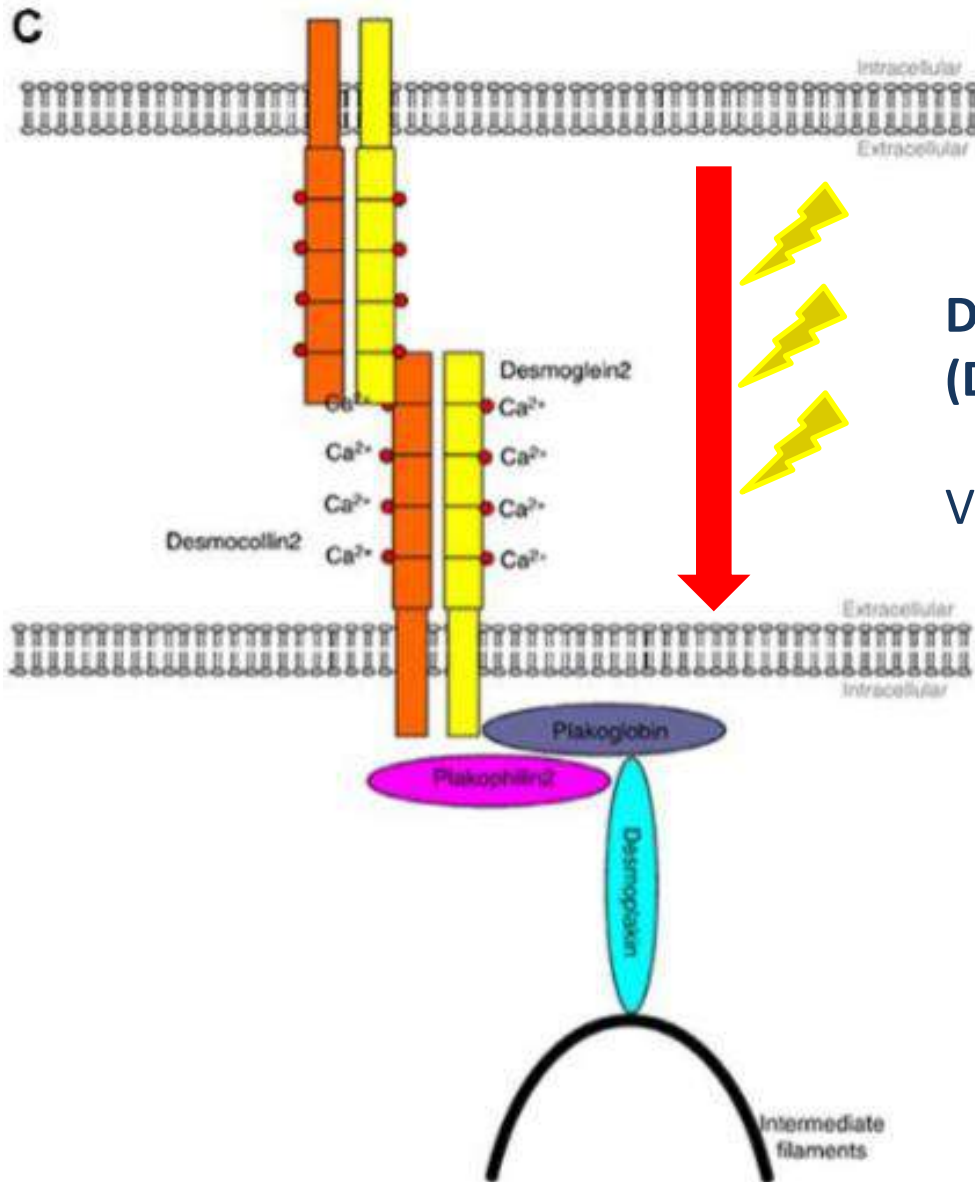
#### – Genetik:

- Sehr heterogen
- 12 Gene / Loci
- Unterschiedliche Erbgänge
  - » Autosomal dominant
  - » Autosomal rezessiv
  - » Digen?

TABLE I. Types of ARVC/D With Specific Defects and Inheritance [Azaouagh et al., 2011]

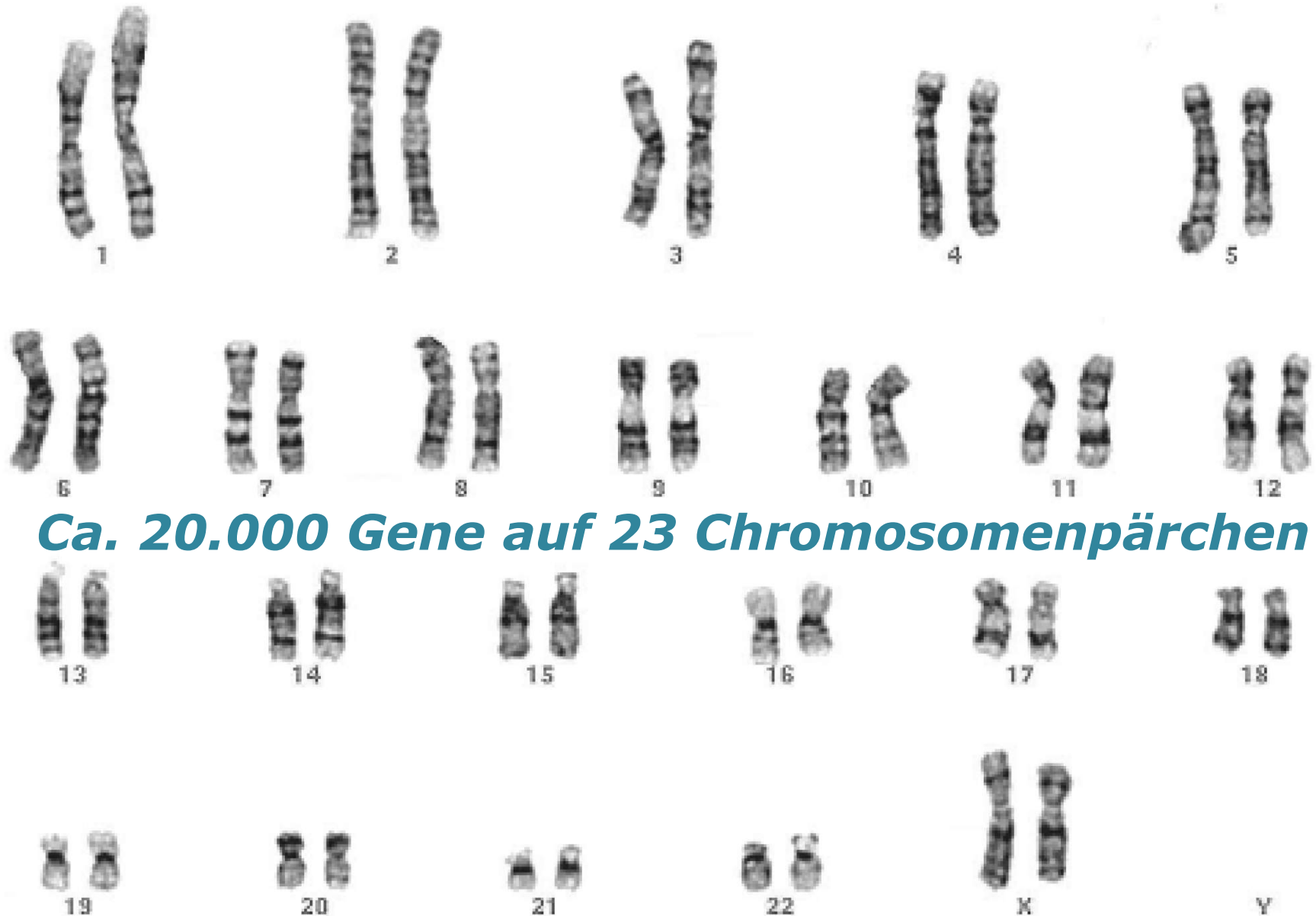
ARVC/D type	Chromosome/locus	Gene codes	Mode of transmission
ARVC/D 1	14q23-q24	TGF $\beta$ -3	Autosomal dominant
ARVC/D 2	1q42-q43	RyR2	Autosomal dominant
ARVC/D 3	14q12-q22		Autosomal dominant
ARVC/D 4	2q32		Autosomal dominant
ARVC/D 5	3p23	Transmembrane protein 43	Autosomal dominant
ARVC/D 6	10p12-p14		Autosomal dominant
ARVC/D 7	10q22		Autosomal dominant
ARVC/D 8	6p24	Desmoplakin (DSP)	Autosomal dominant
ARVC/D 9	12p11	Plakophilin-2 (PKP2)	Autosomal dominant
ARVC/D 10	18q12.1	Desmoglein-2 (DSG2)	Autosomal dominant
ARVC/D 11	18q12.1	Desmocollin-2 (DSC2)	Autosomal dominant
ARVC/D 12	17q21	Plakoglobin (JUP)	Autosomal dominant
Naxos disease	17q21	Plakoglobin (JUP)	Autosomal recessive

Note: Homozygous recessive mutations in *DSP* cause Carvajal syndrome; homozygous recessive mutations in *DSC2* cause woolly hair and mild palmoplantar keratoderma in addition to ARVC/D.

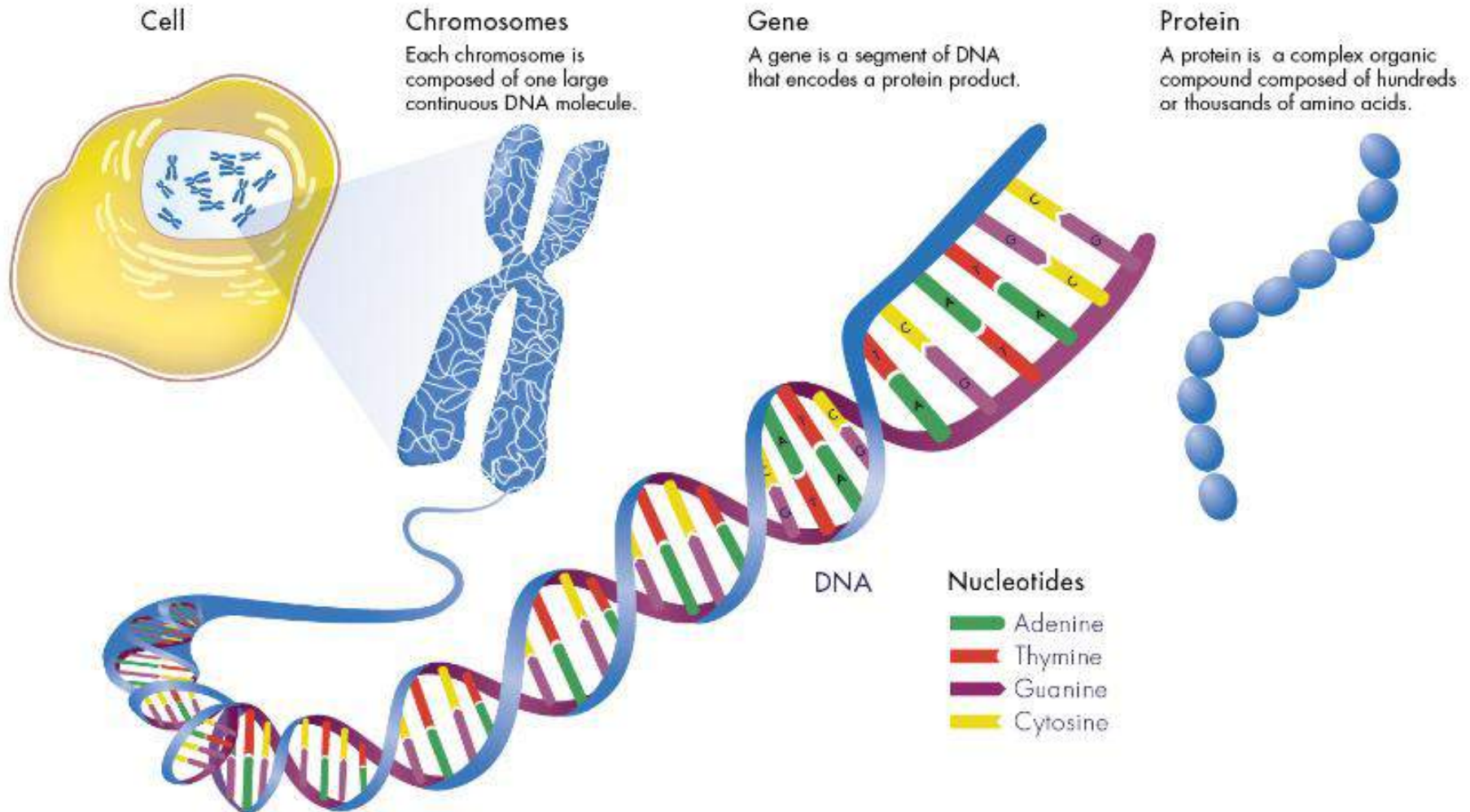


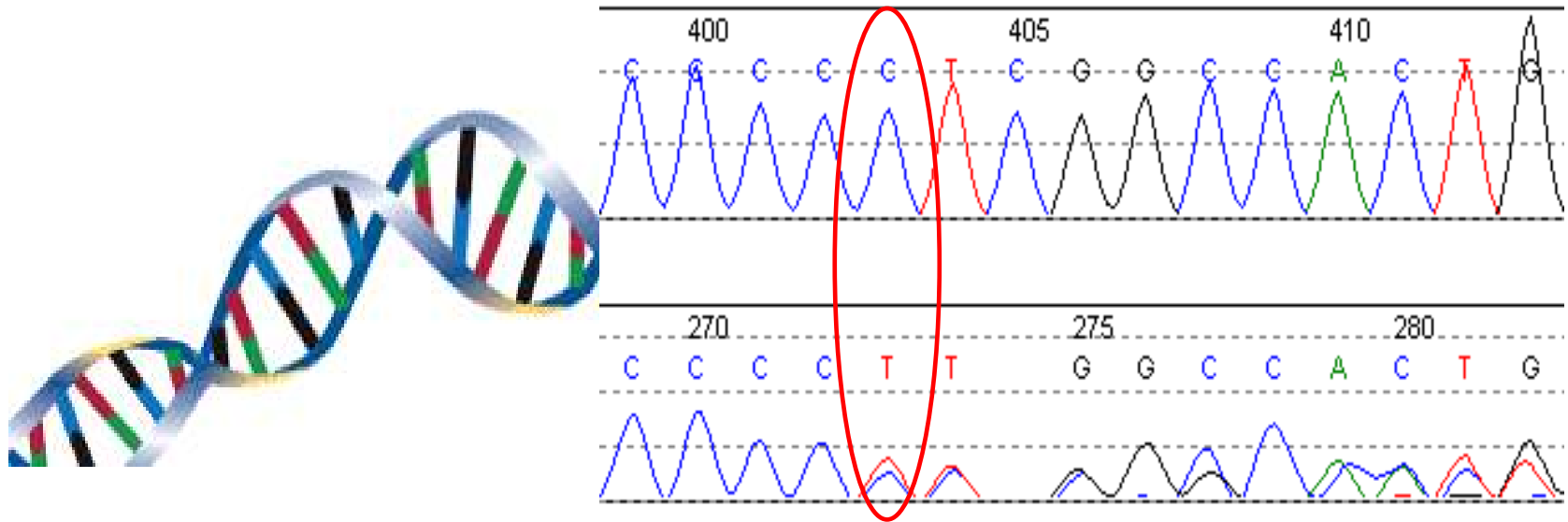
**Defekte der Zell-Zell-Verbindungen  
(Desmosomen-Strukturproteine)**

Veränderungen im Kalzium-Haushalt



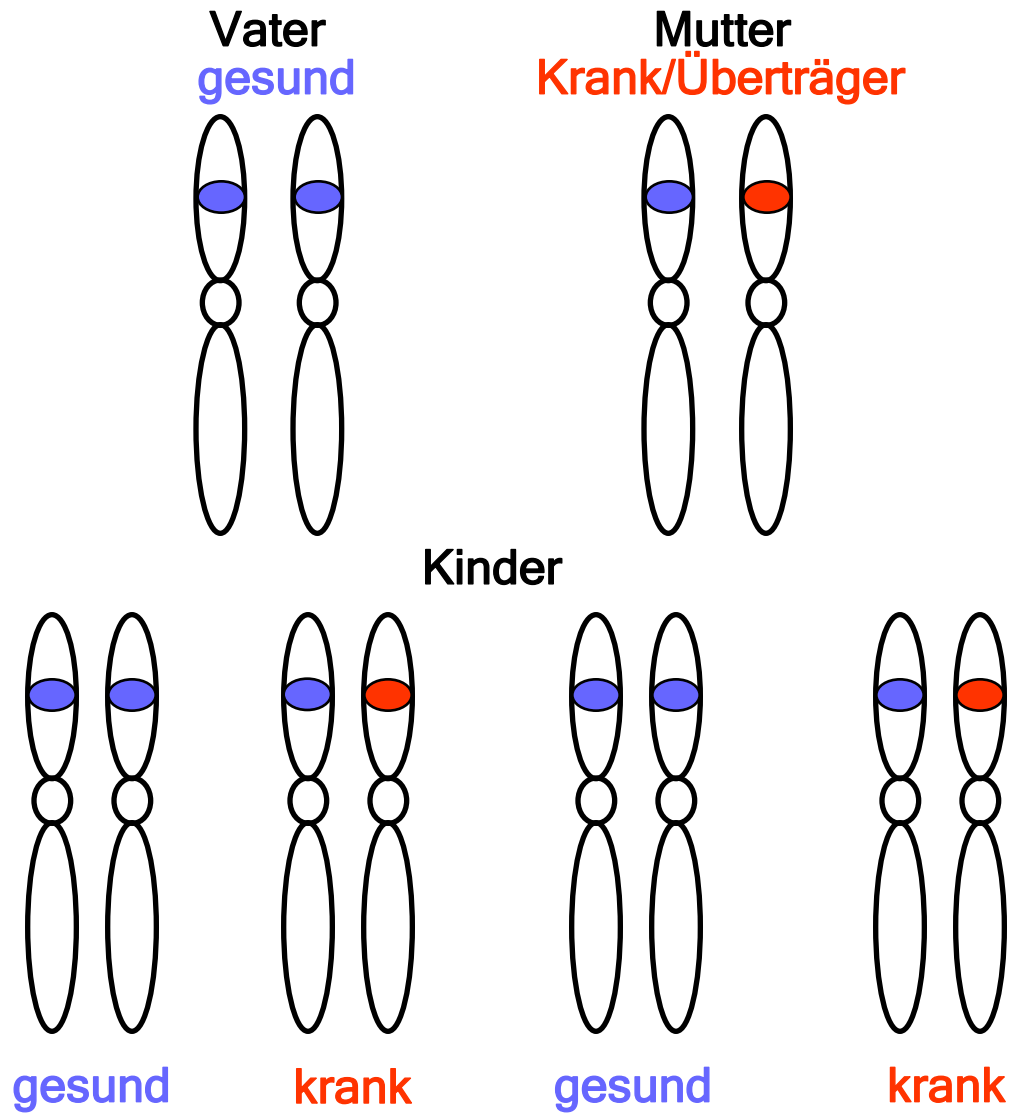
***Ca. 20.000 Gene auf 23 Chromosomenpärchen***



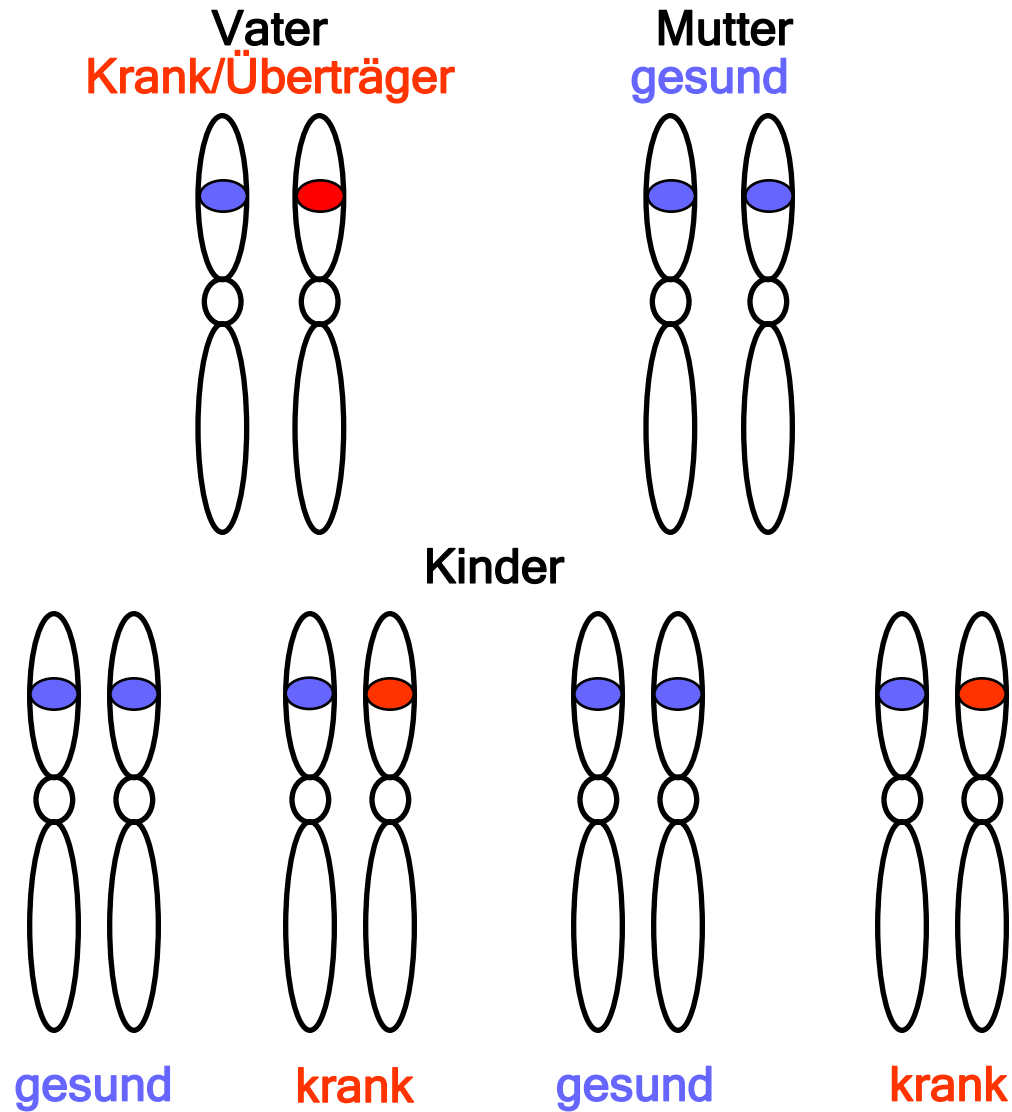




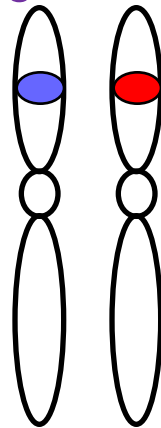
# Autosomal dominanter Erbgang



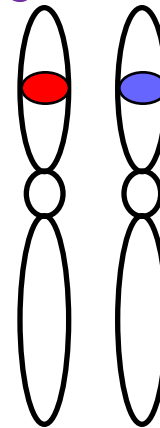
# Autosomal dominanter Erbgang



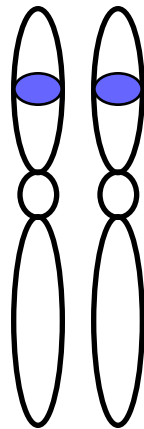
**Vater**  
Anlageträger,  
gesund



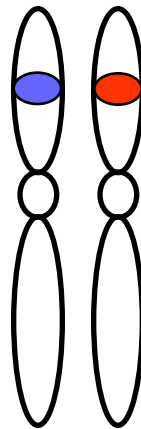
**Mutter**  
Anlageträgerin,  
gesund



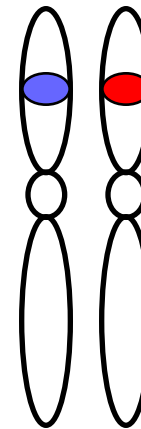
**Kinder**



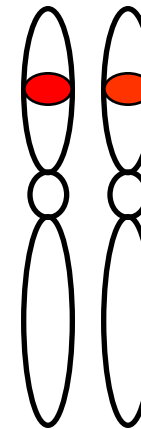
gesund



gesund

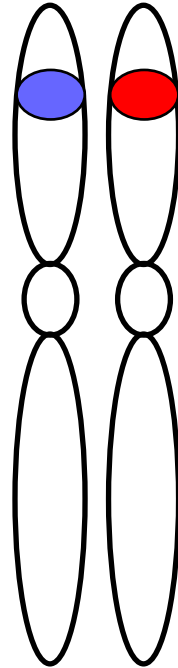


gesund

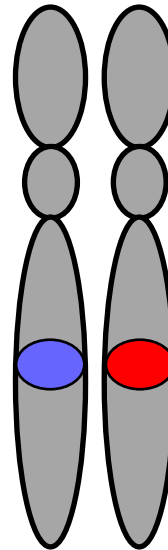


krank

Chromosom 1



Chromosom 6



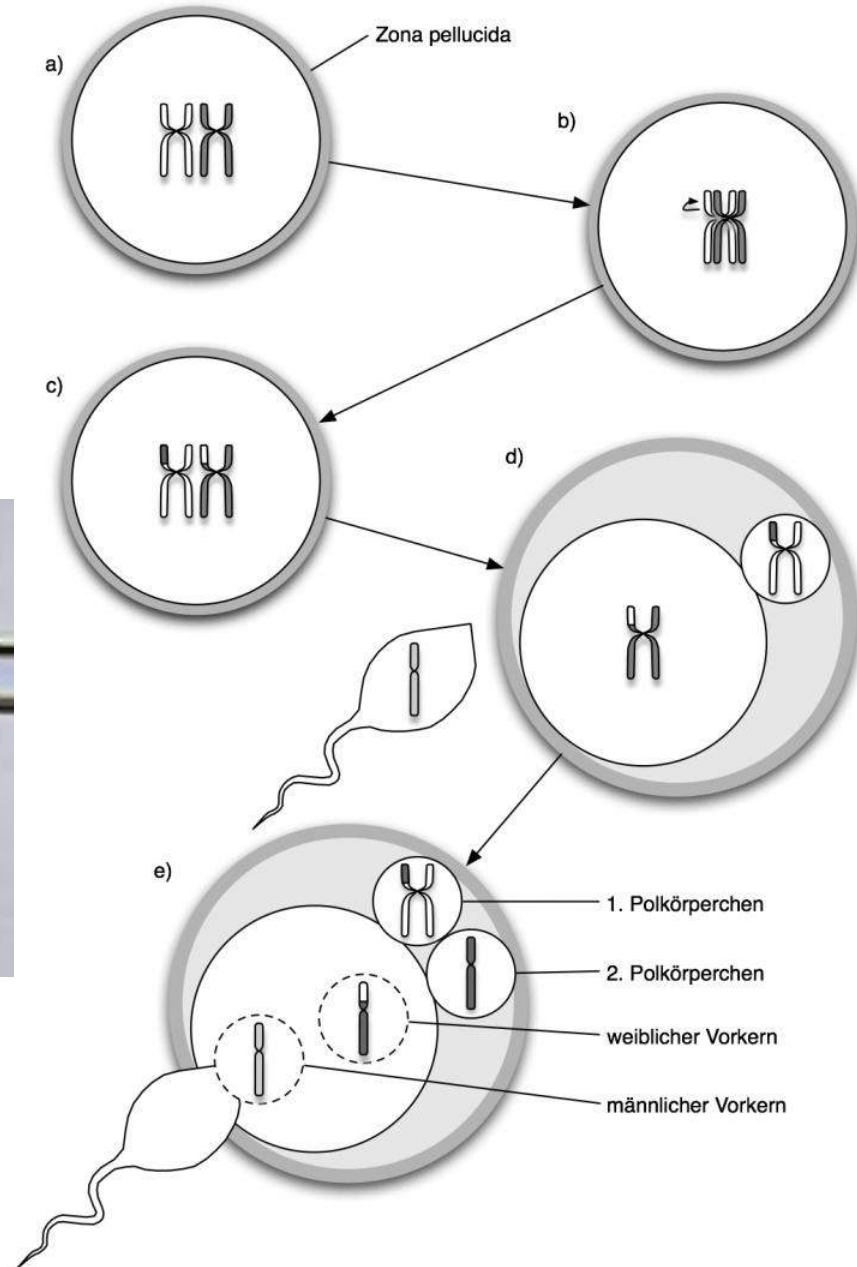
## *Polkörperanalyse*

- Indirekte Untersuchung der Eizellen
- Genetische Veränderung muss bei der Frau vorliegen

## *Trophektodermbiopsie (PID)*

- Untersuchung des Embryos
- Genetische Veränderung von Mann und / oder Frau

# Eizellentstehung - Oogenese



## *Polkörperanalyse*

- Indirekte Untersuchung der Eizellen
- Genetische Veränderung muss bei der Frau vorliegen

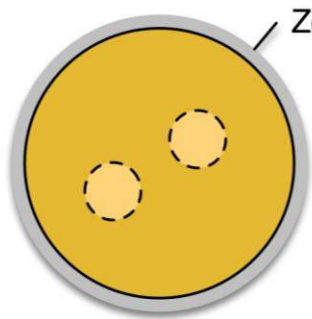
## *Trophektermbiopsie (PID)*

- Untersuchung des Embryos
- Genetische Veränderung von Mann und / oder Frau

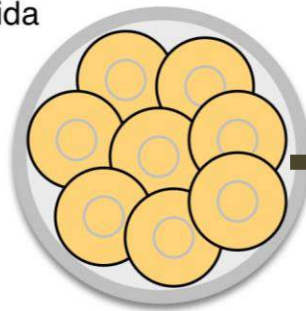
„Als **Präimplantationsdiagnostik (PID)** bezeichnet man die genetische Untersuchung von Zellen eines nach künstlicher Befruchtung gezeugten **Embryos** in vitro vor seiner Übertragung in die Gebärmutter. Dazu werden dem Embryo zu einem sehr frühen Zeitpunkt **einzelne Zellen** entnommen, die dann auf das Vorliegen bestimmter Erkrankungen (...) hin untersucht werden.“

Quelle: Bundesministerium für Gesundheit  
([www.bmg.bund.de](http://www.bmg.bund.de))

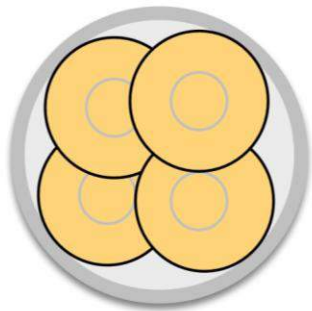




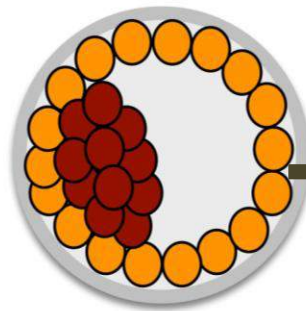
Zygote  
Vorkernstadium



8-Zell-Stadium  
3. Tag



4-Zell-Stadium  
nach ca. 40 Stunden



Blastozyste  
5.-6. Tag

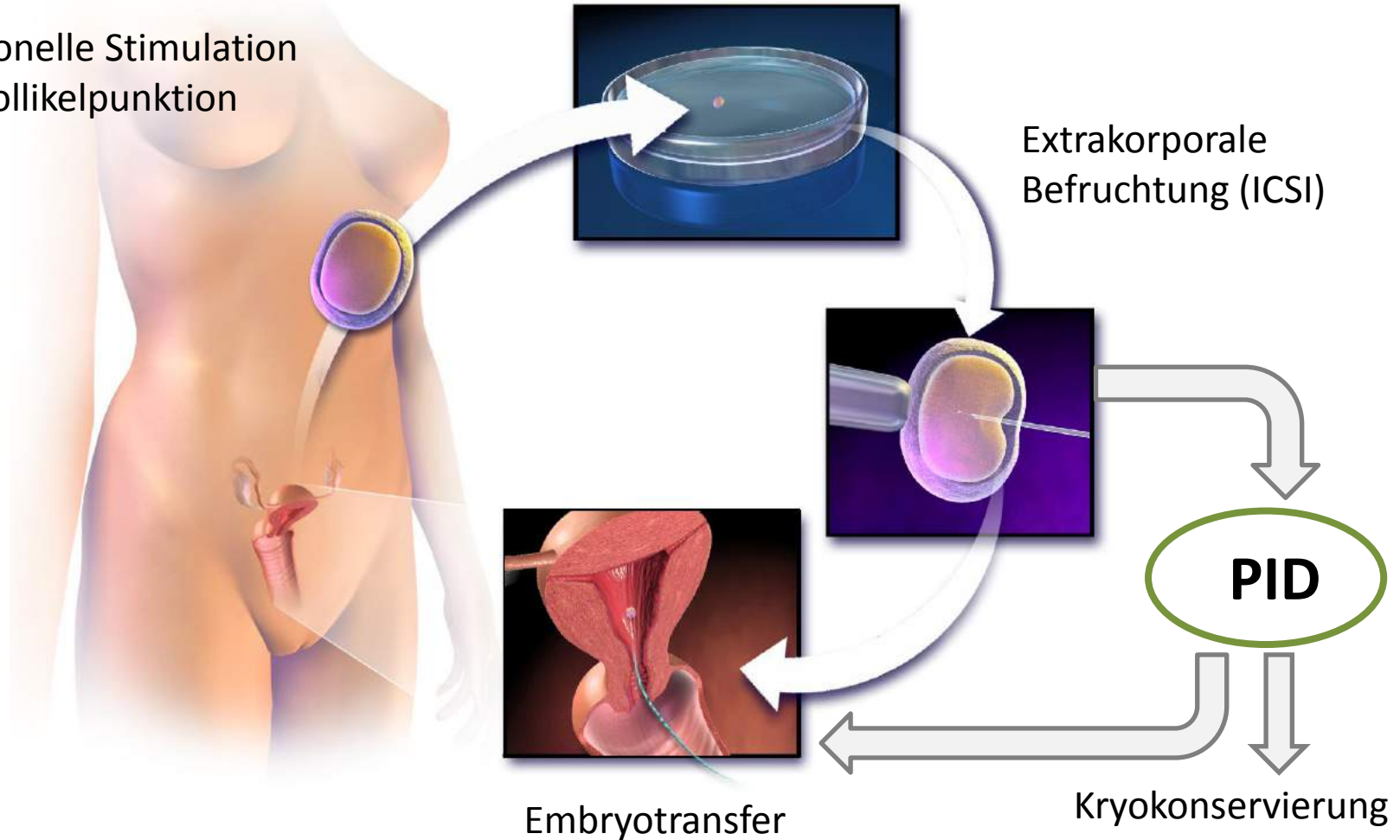
## ~~Blastomerenbiopsie~~

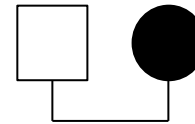
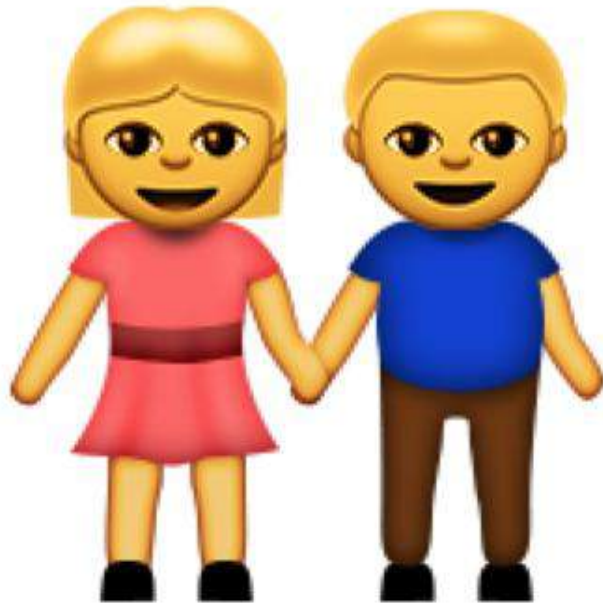


## Blastozystenbiopsie



Hormonelle Stimulation  
und Follikelpunktion





ARVC  
*DSC2*-Mutation

## § 10 – GenDG Genetische Beratung

(3) Die genetische Beratung erfolgt in **allgemein verständlicher** Form und **ergebnisoffen**. Sie umfasst insbesondere die eingehende Erörterung der möglichen **medizinischen, psychischen und sozialen Fragen** im Zusammenhang mit einer Vornahme oder Nichtvornahme der genetischen Untersuchung und ihren vorliegenden oder möglichen Untersuchungsergebnissen sowie der Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen der betroffenen Person durch die Untersuchung und ihr Ergebnis. [...] Soll die genetische Untersuchung bei einem Embryo oder Fötus vorgenommen werden, gilt Satz 4 entsprechend.

- Bis **Juli 2010**: Verbot aus Embryonenschutzgesetz (ESchG) abgeleitet
- **September 2011**: Gesetzentwurf zur Zulassung der  
Präimplantationsdiagnostik (PräimpG) angenommen
  - Geänderter **§3 im ESchG**
  - Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (**PIDV**)
  - Genaue Umsetzung auf Länderebene geregelt (in Bayern Gesetz zur Ausführung der Präimplantationsdiagnostikverordnung - **BayAGPIDV**)

## *PID nicht rechtswidrig*

- Wenn „auf Grund der genetischen Disposition der Frau [...] oder des Mannes [...] das **hohe Risiko einer schwerwiegenden Erbkrankheit**“ besteht
- Zur „Feststellung einer **schwerwiegenden Schädigung des Embryos** [...], die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Tot- oder Fehlgeburt führen wird“

## *Voraussetzungen:*

1. **Aufklärung und Beratung** zu den medizinischen, psychischen und sozialen Folgen der von der Frau gewünschten genetischen Untersuchung
2. Prüfung der Voraussetzung und zustimmende Bewertung durch interdisziplinär zusammengesetzte **Ethikkommission**
3. Durchführung durch qualifizierten Arzt in für die Präimplantationsdiagnostik **zugelassenen Zentren**

Der Begriff „schwerwiegende Erbkrankheit“ des Kindes nimmt auf eine vom ESchG bereits in § 3 Satz 2 verwendete Formulierung Bezug. Unter „Erbkrankheiten“ sind nach derzeitigem Kenntnisstand der Gendiagnostik monogen bedingte Erkrankungen und Chromosomenstörungen zu verstehen. **„Schwerwiegend“ sind diese insbesondere, wenn sie sich durch eine geringe Lebenserwartung oder Schwere des Krankheitsbildes und schlechte Behandelbarkeit von anderen Erbkrankheiten wesentlich unterscheiden.**

Bezüglich der betreffenden Krankheit muss bei dem zu behandelnden Paar ein „hohes genetisches Risiko“ vorliegen. Dies ist eine hohe Wahrscheinlichkeit, die vom üblichen Risiko der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland wesentlich abweicht. Zum anderen ist die Eintrittswahrscheinlichkeit nach den Gesetzmäßigkeiten der Übertragbarkeit und Kombination erblicher Anlagen genetisch einzuschätzen: Eine Wahrscheinlichkeit von 25 bis 50 Prozent wird als hohes Risiko bezeichnet. Das „Risiko des Paares“ muss nicht auf einer Belastung beider Partner beruhen, sondern kann sich auch bei nur einem Partner ergeben.

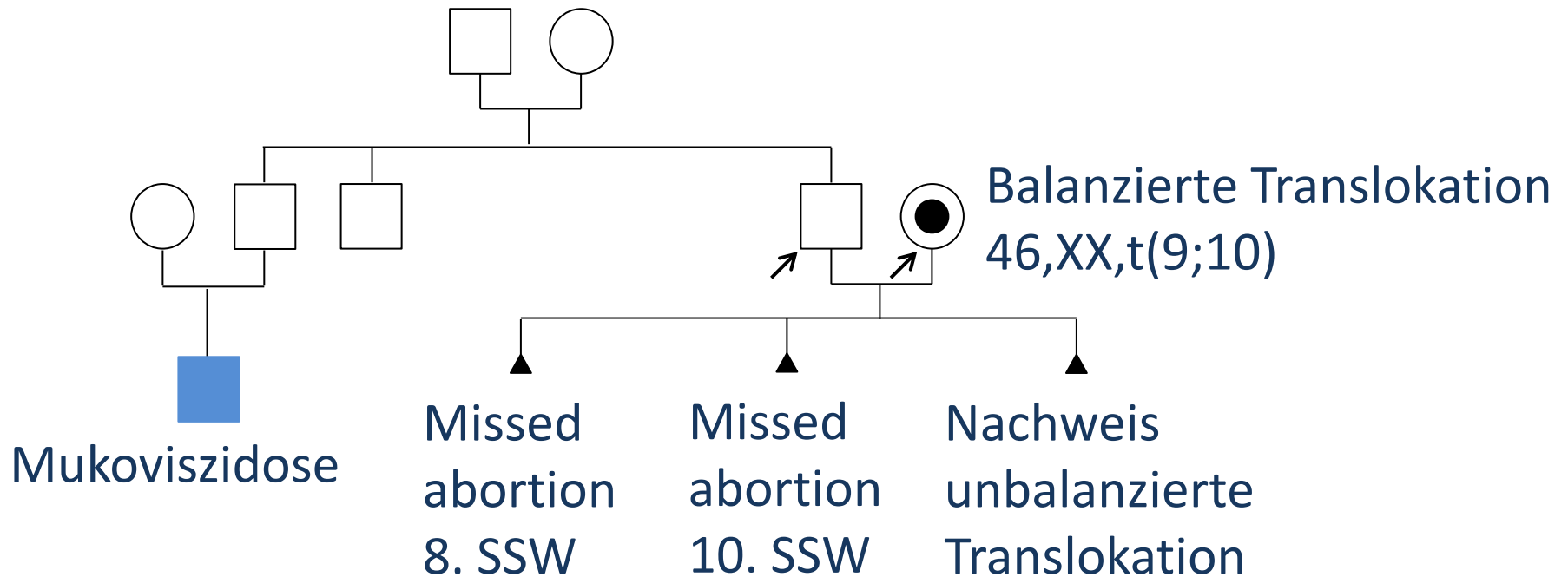


Der Begriff „schwerwiegende Erbkrankheit“ des Kindes nimmt auf eine vom ESchG bereits in § 3 Satz 2 verwendete Formulierung Bezug. Unter „Erbkrankheiten“ sind nach derzeitigem Kenntnisstand der Gendiagnostik monogen bedingte Erkrankungen und Chromosomenstörungen zu verstehen. „Schwerwiegend“ sind diese insbesondere, wenn sie sich durch eine geringe Lebenserwartung oder Schwere des Krankheitsbildes und schlechte Behandelbarkeit von anderen Erbkrankheiten wesentlich unterscheiden.

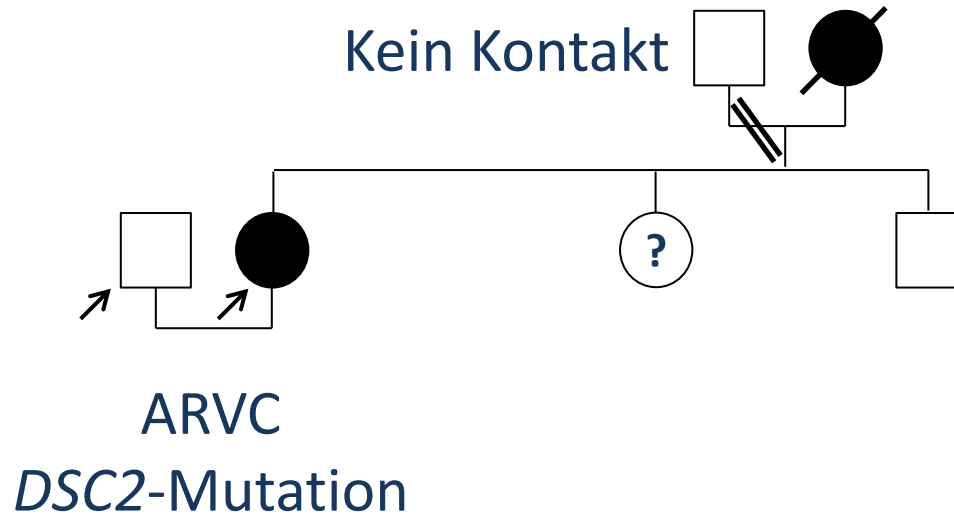
Bezüglich der betreffenden Krankheit muss bei dem zu behandelnden Paar ein „**hohes genetisches Risiko**“ vorliegen. Dies ist eine hohe Wahrscheinlichkeit, die vom üblichen Risiko der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland wesentlich abweicht. Zum anderen ist die Eintrittswahrscheinlichkeit nach den Gesetzmäßigkeiten der Übertragbarkeit und Kombination erblicher Anlagen genetisch einzuschätzen: **Eine Wahrscheinlichkeit von 25 bis 50 Prozent** wird als hohes Risiko bezeichnet. Das „Risiko des Paares“ muss nicht auf einer Belastung beider Partner beruhen, sondern **kann sich auch bei nur einem Partner ergeben.**



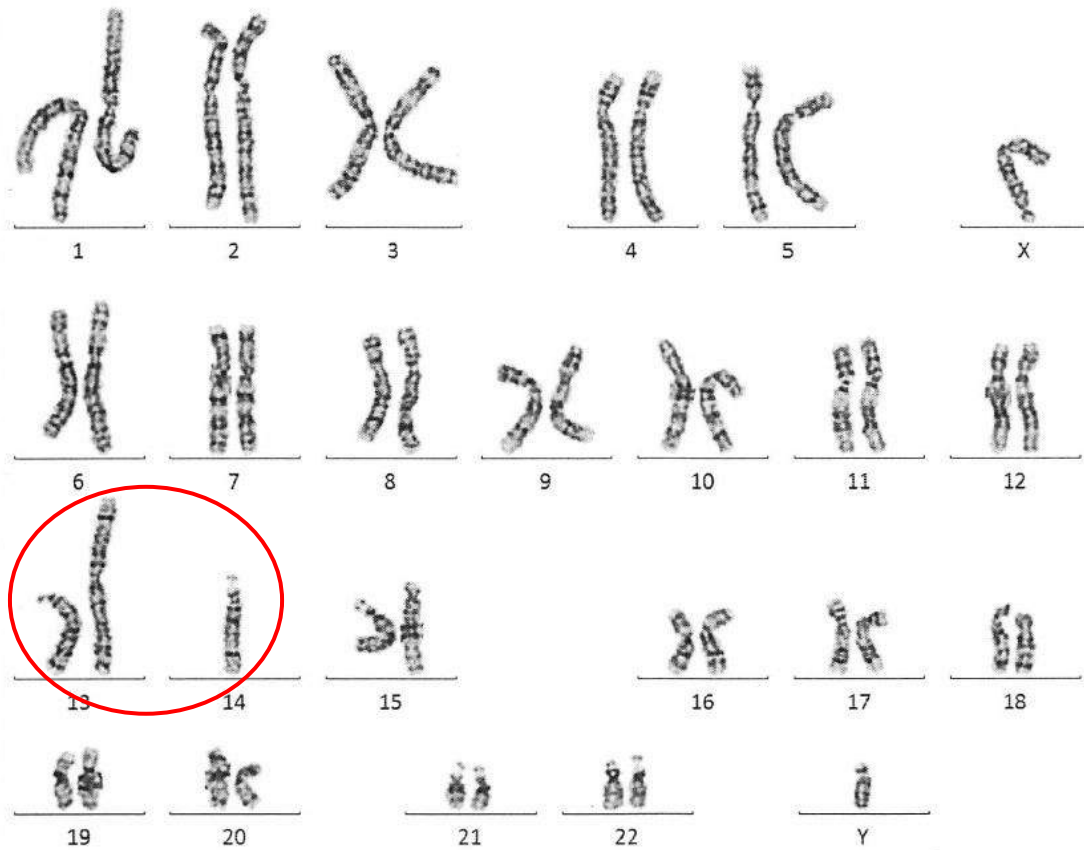
- Anamnese und Stammbaum
- Genetische Untersuchungen, Voruntersuchungen
- Ethikantrag
- Kosten
- Zeitrahmen
- Vermittlung von Kontakten (z.B. psychosoziale Beratung)



 Anlageträgerschaftsdiagnostik ergänzen?



 Etablierung möglich?



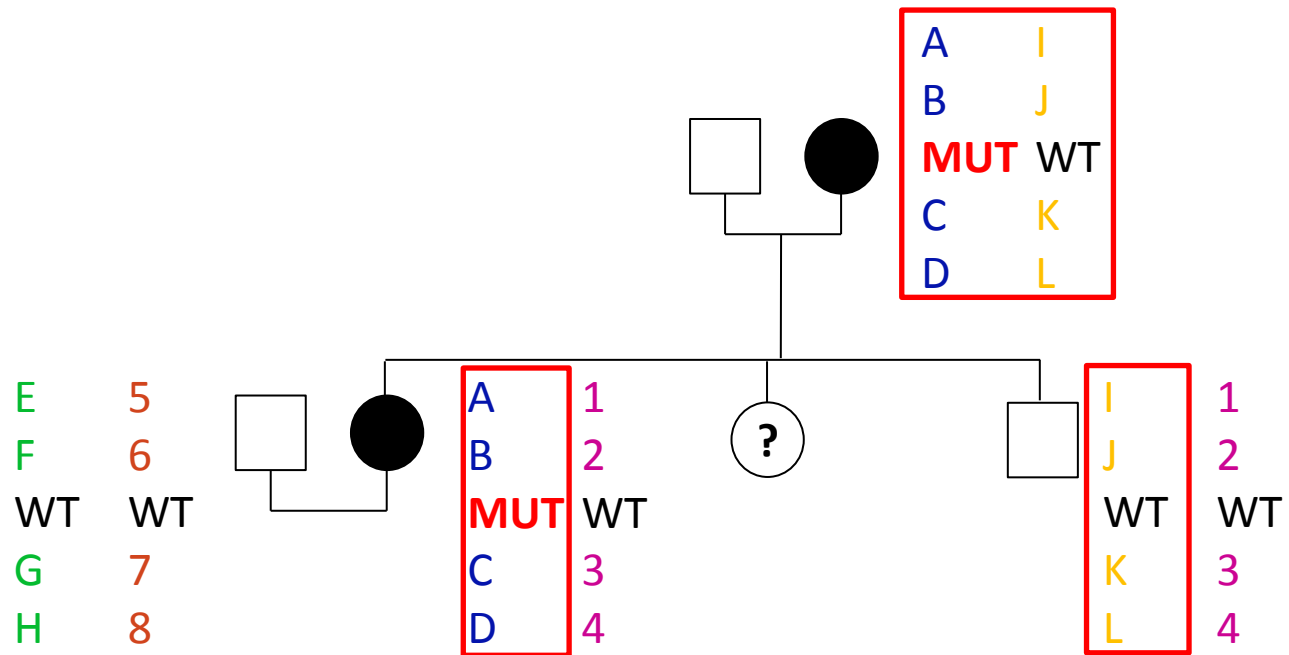
Chromosomenanalyse

Ausschluß Translokation

Frequenz 1:650

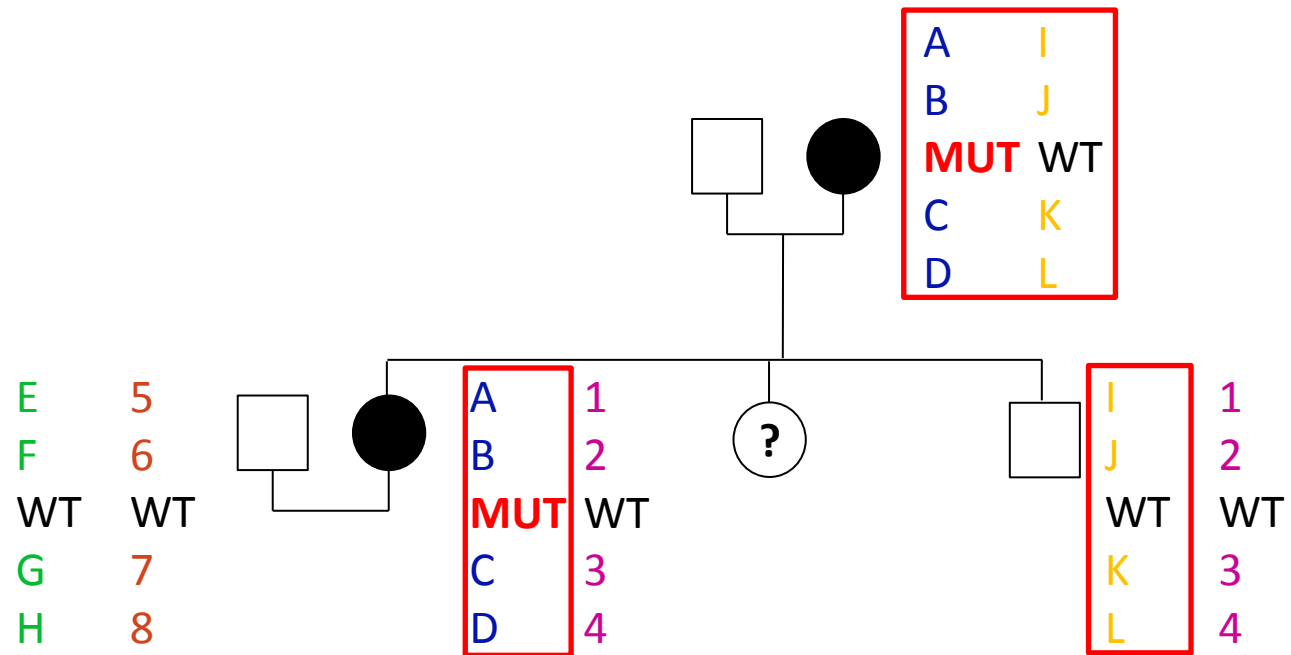
Robertsonsche Translokation

## Monogen



➔ ggf. weitere Familienangehörige nötig

## Monogen



➔ Direkter vs. Indirekter Mutationsnachweis  
manche Mutationen nicht direkt analysierbar

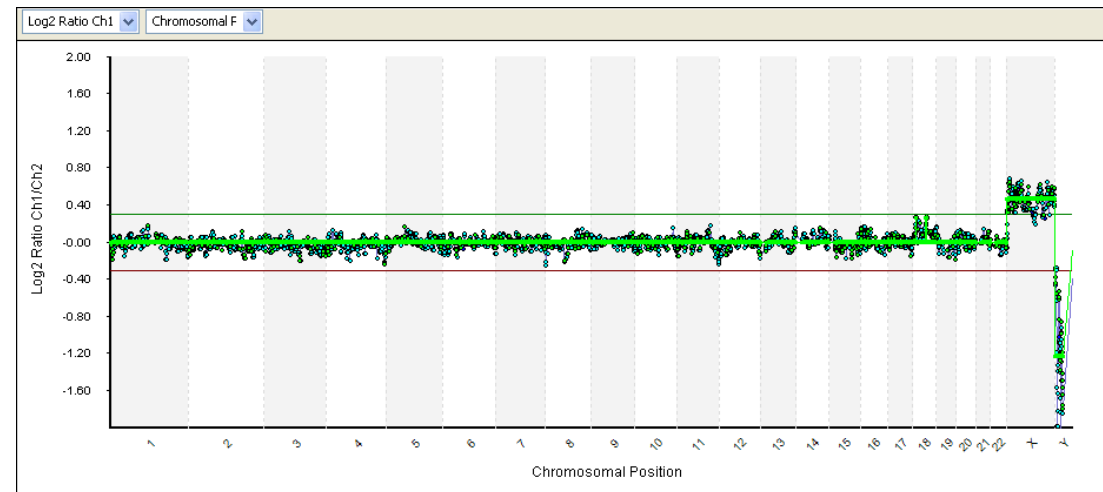
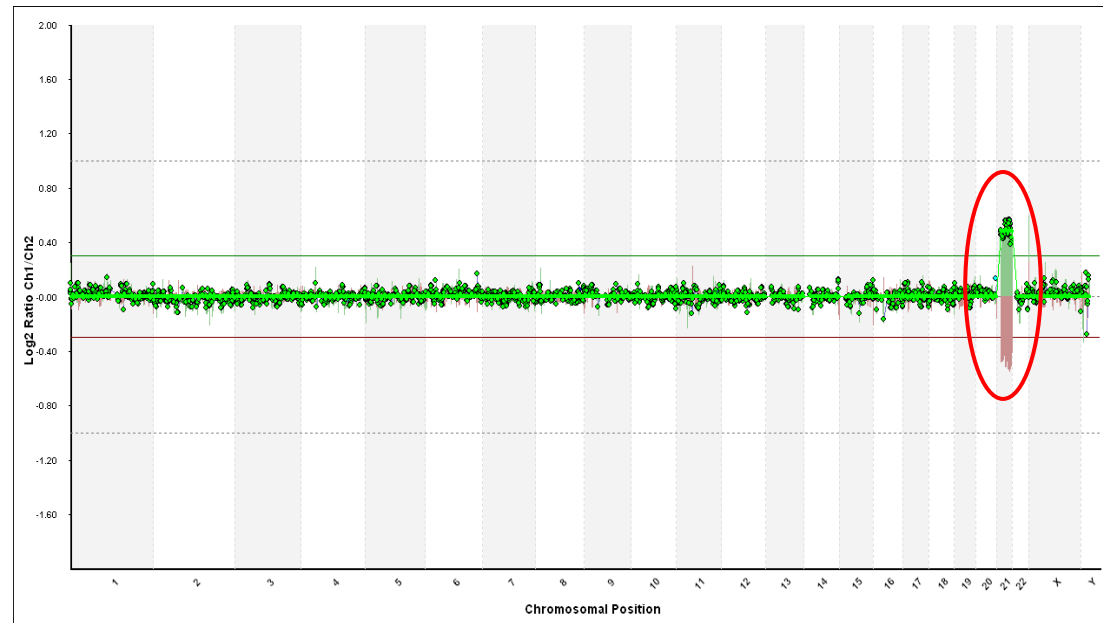
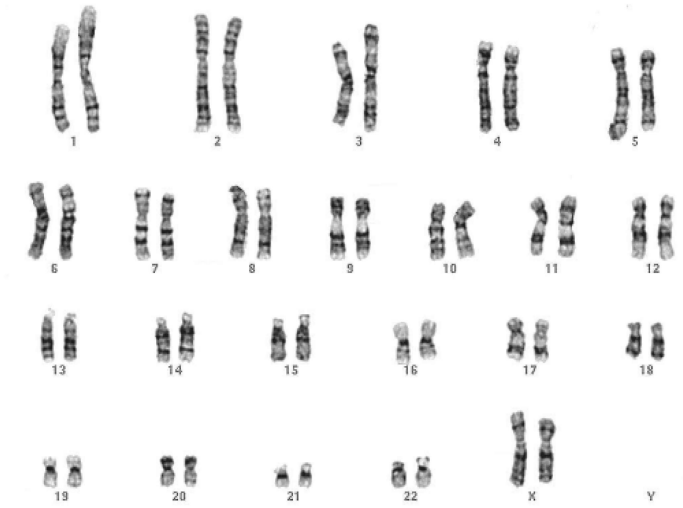
Beispiele: Repeatexpansionen, Deletionen / Duplikationen

## Monogen



- ➔ Immer individuelle Etablierung der Diagnostik ggf. unter Einbeziehung weiterer Familienangehöriger
- ➔ Immer auswärtige Befunde im Labor noch einmal bestätigen (Chromosomen und monogen) **und ggf. ergänzen (digen)!**

## Chromosomen



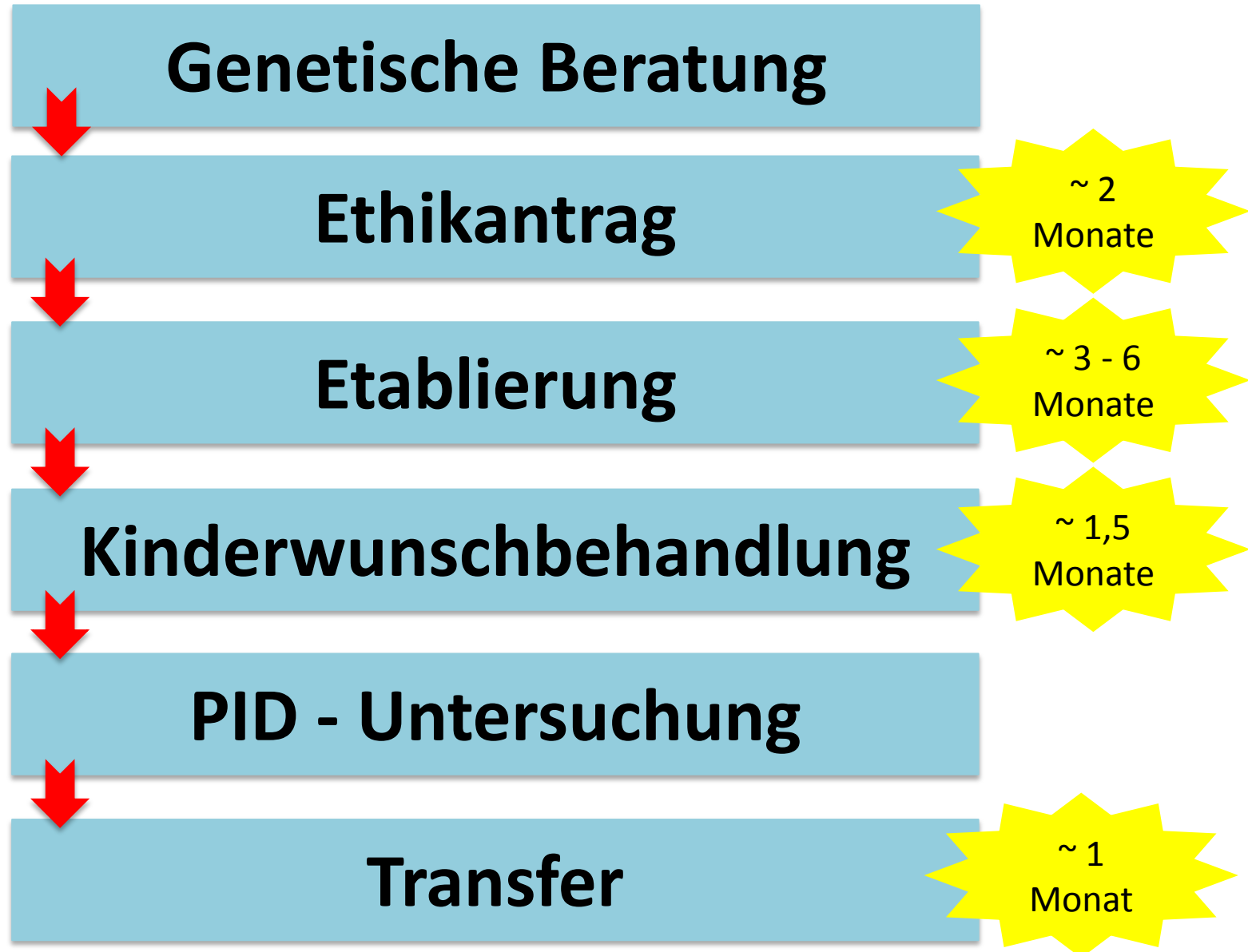
**Andere  
Untersuchungsmethode!**



- Formular zum Antrag bei der Bayerischen Ethikkommission auf Durchführung einer PID
- Humangenetisches Gutachten  
(= Anlagen 1A und/oder 1B des Antrags)
- Bestätigung der unabhängigen psychosozialen Beratung  
(= Anlage 2 des Antrags)
- Datenschutzerklärungen  
(= Anlagen 3A und 3B des Antrags)
- Bestätigung des PID-Zentrums  
(= Anlage 4 des Antrags)

- **Ethikantrag**
  - Individuell ?
  - Theoretisch 100 – 5000€
- **Monogen**
  - Etablierung ca. 3000 €
  - Pro Zyklus ca. 2000€
- **Mikroarray-Analyse**
  - Erste Analyse ca. 1000€
  - Jede weitere Analyse ca. 500€
- **Kinderwunschbehandlung**
  - Individuell ?

***Bisher in aller Regel keine Kostenübernahme für genetischen Untersuchungen und Ethikantrag durch Krankenkassen***



***Vielen Dank!***

