



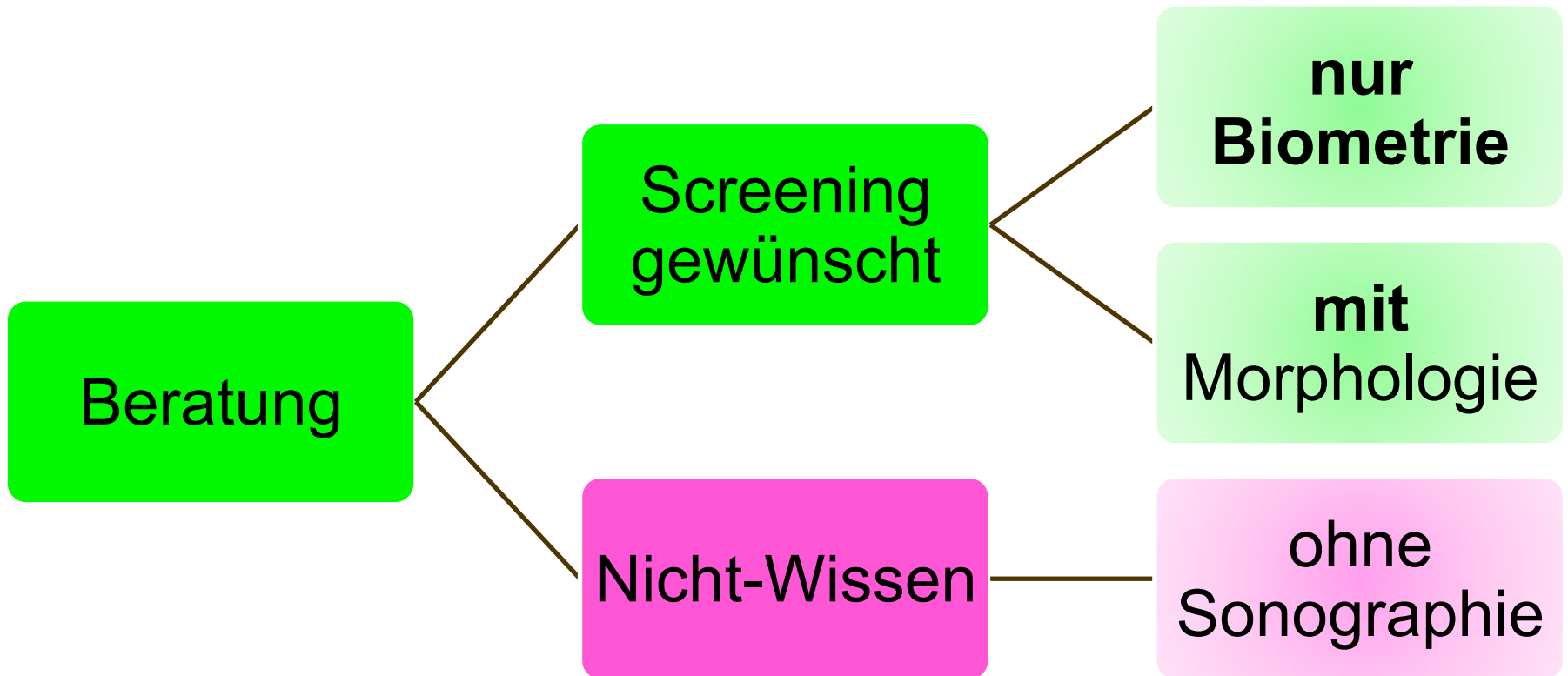
praenatal.de

Seminar Pränatalmedizin

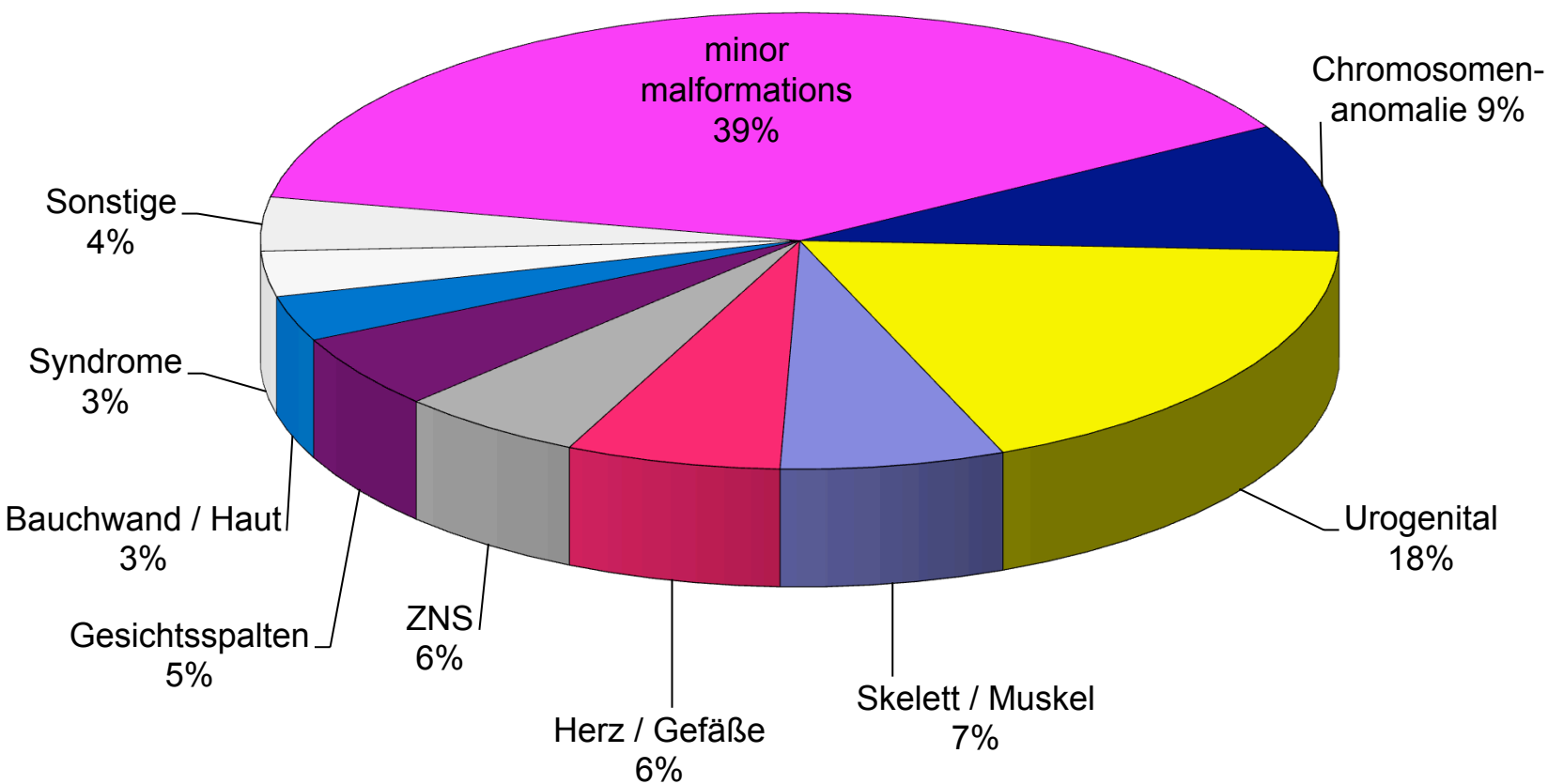
Peter Kozlowski
praenatal.de

Kinderklinik HHU 14. November 2016

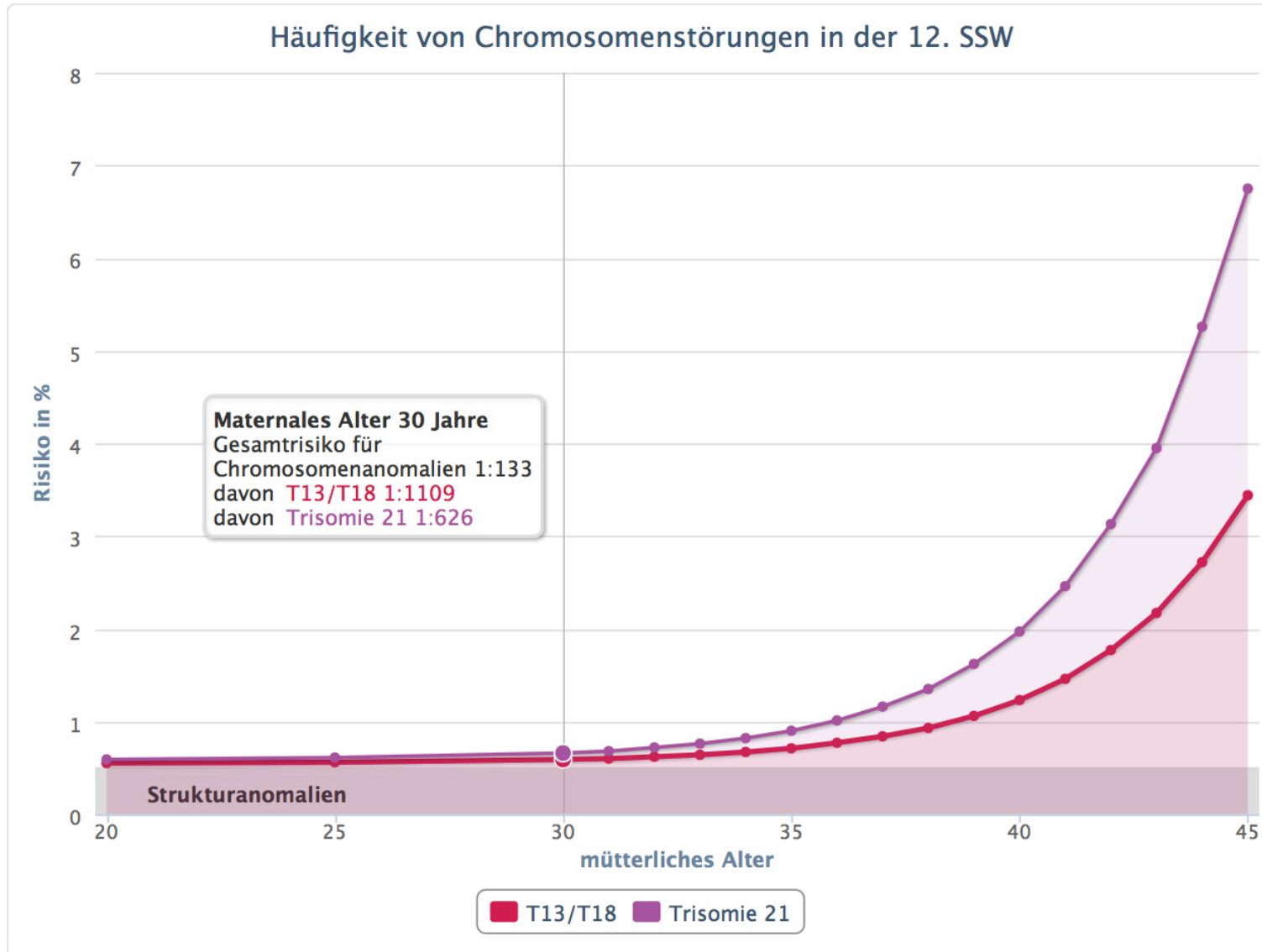
Beratung über optionale Angebote



3 - 4% Basisrisiko fetaler Störungen



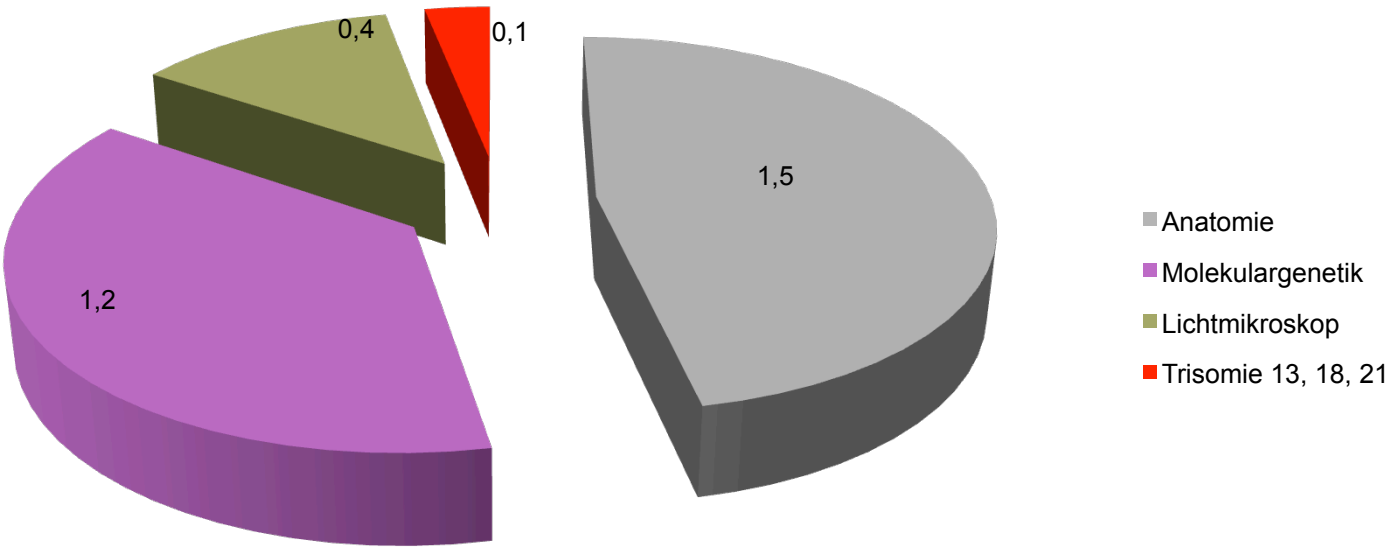
Risiken für Chromosomenstörungen



Genetik + Strukturanomalien

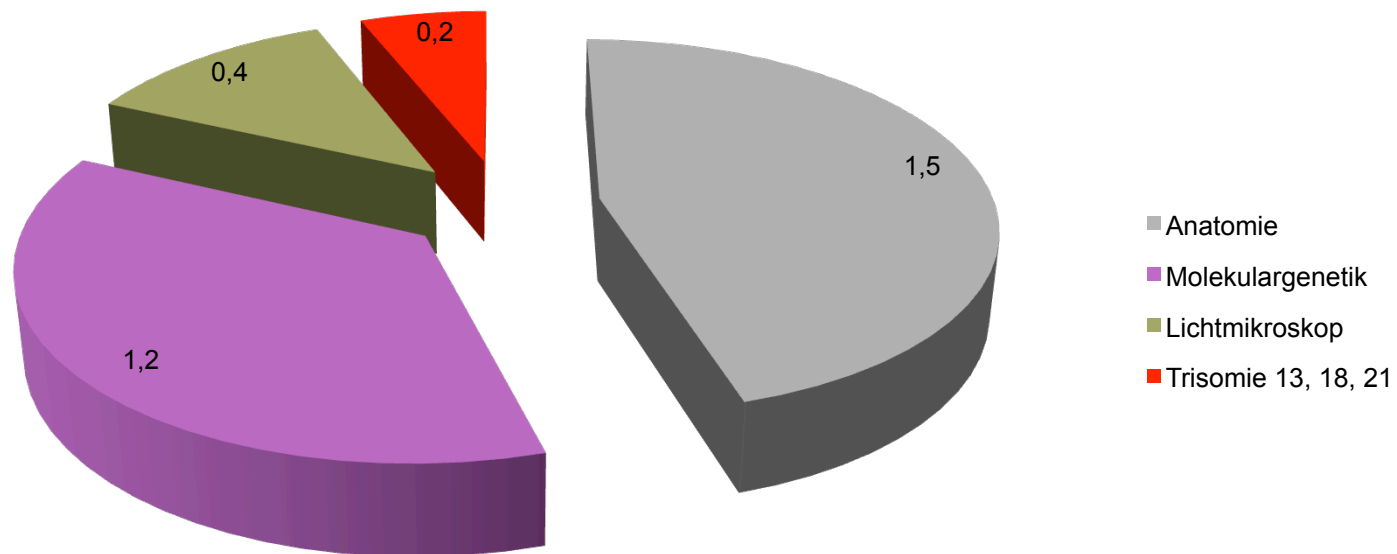


25 Jahre 3,2 %



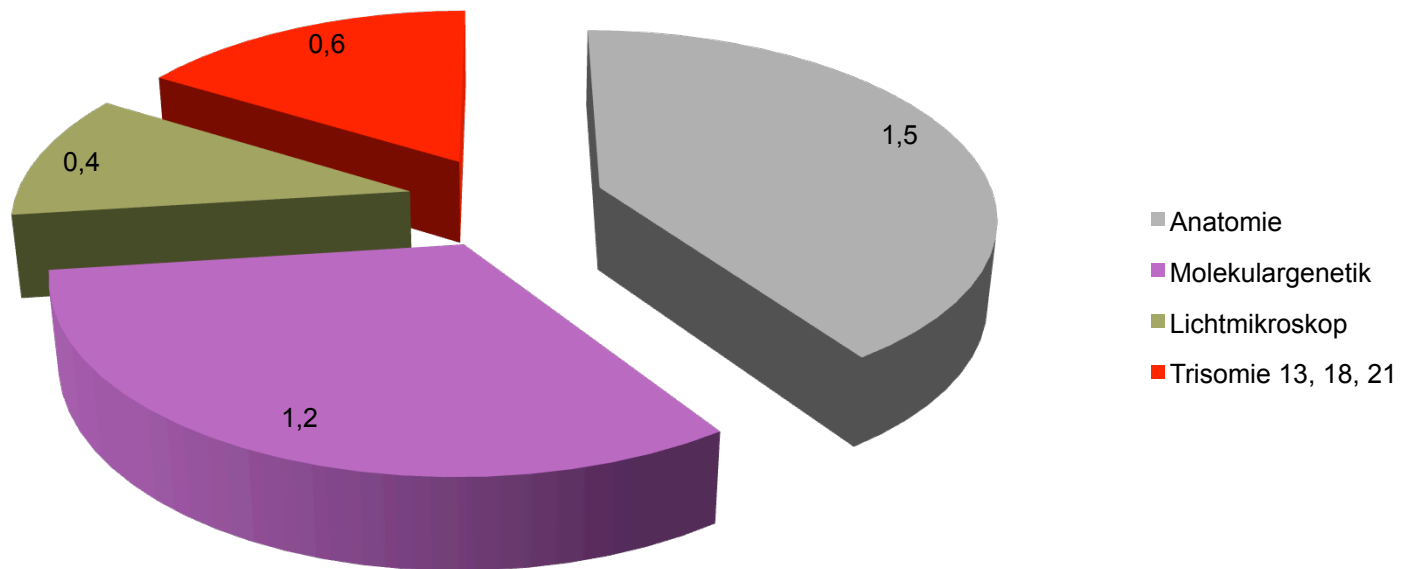
Genetik + Strukturanomalien

30 Jahre 3,3%



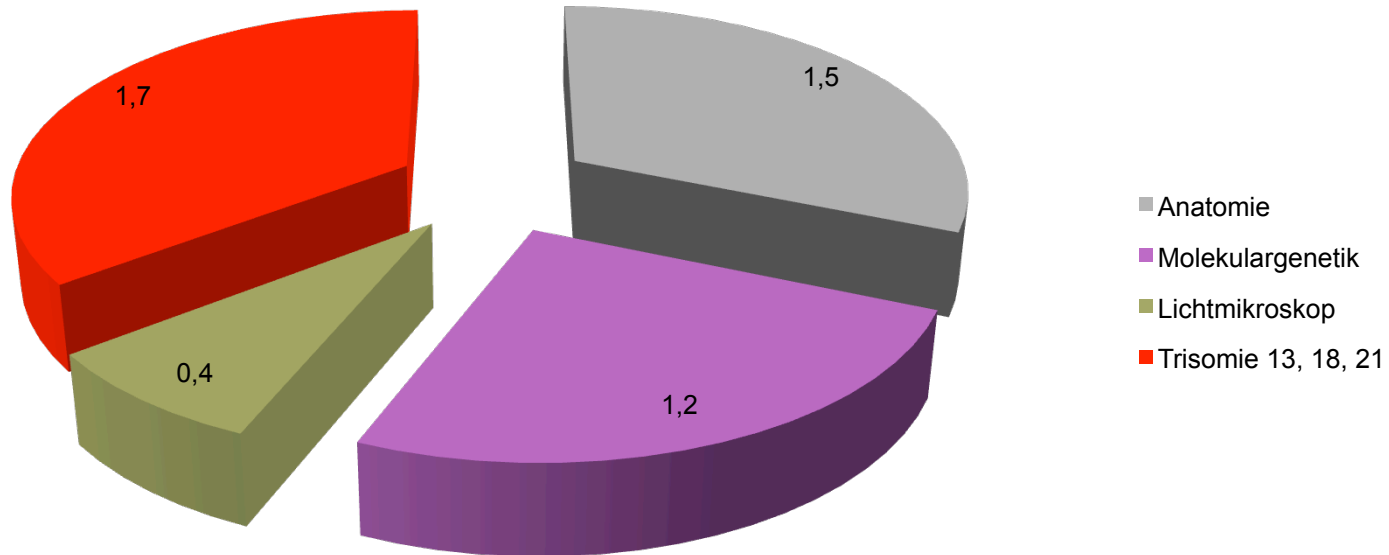
Genetik + Strukturanomalien

35 Jahre 3,7%



Genetik + Strukturanomalien

40 Jahre 4,8%





prae natal.de



Je jünger die Schwangere, desto geringer der Anteil der im Trisomie-Screening erfassten Störungen.

Zusatzuntersuchungen	Screening nach Mutterschaftsrichtlinien	additives Screening (auf Wunsch)
Risikoanamnese Risikobefund auffälliger US	Beratung über Screening nach Mutterschaftsrichtlinien	opportunistisches (unorganisiertes) Screening
Feindiagnostik 1. Trimenon	US-Screening 1 8+0 bis 11+6	Feindiagnostik 11+6 bis 13+0
		Aneuploidie PE-Screening
		freies β-HCG PAPP-A PLGF
CVS AC		> 1:100 oder auffällig inter- mediär < 1: 1000
Feindiagnostik 2. Trimenon	US-Screening 2/2b 18+0 bis 21+6	NIPT
	US-Screening 3 28+0 bis 31+6	Feindiagnostik 20+0 bis 21+6

Abb. 1 Übersicht über sonografische Untersuchungen, genetisches Screening und diagnostische Punktionen im 1. und 2./3. Trimenon. AC: Amniozentese, CVS: Chorionzottenbiopsie, NIPT: Nicht invasiver pränataler Test, US: Ultraschall, PE-Screening: Screening auf Praeeklampsie.



prae natal.de

8+1 -12+0

18+1 - 22+0

11+1 -15+0

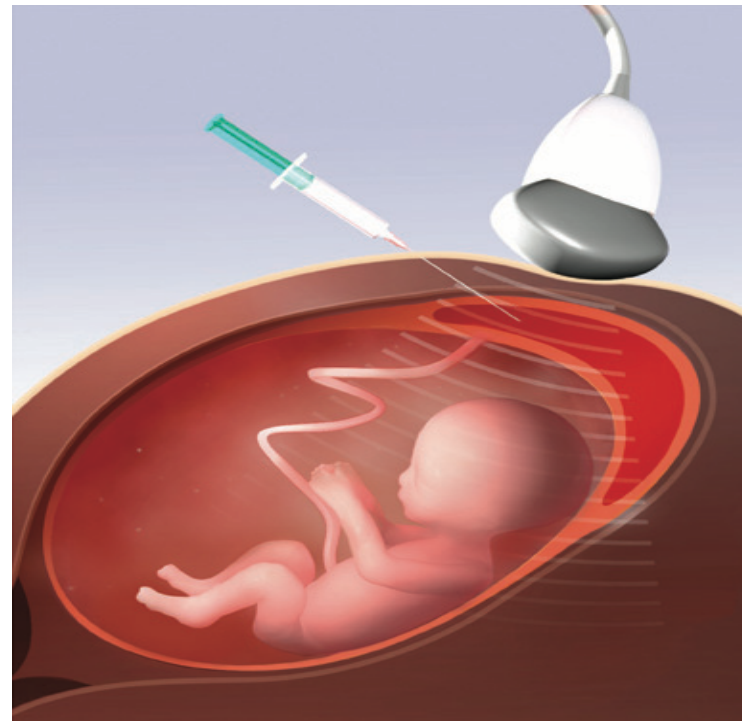
15+1 - 18+0

17+1 -20+0

20+1 - 22+0



Chorionzottenbiopsie (CVS)
Invasive Diagnostik
incl. gezielter US-Diagnostik





prae natal.de

8+1 - 12+0

18+1 - 22+0

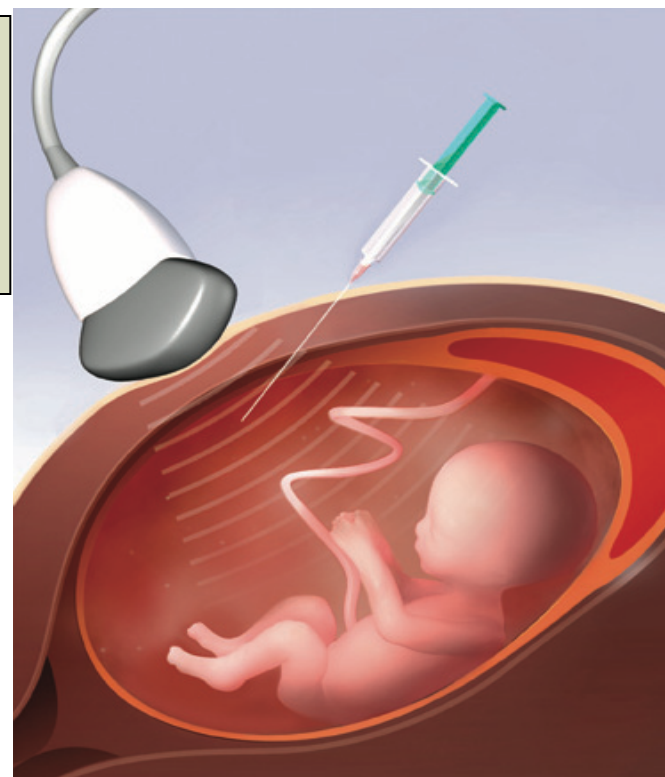
11+1 - 15+0

15+1 - 18+0

17+1 - 20+0

20+1 - 22+0

Amniozentese (AC)
Invasive Diagnostik
incl. gezielter US-Diagnostik





prae natal.de

8+1 -12+0

18+1 - 22+0

11+1 – 15+0

15+1 - 18+0

17+1 -20+0

20+1 - 22+0

17+1 -40+0



Nabelschnurpunktion (NSP, FBS)

Invasive Diagnostik

incl. gezielter US-Diagnostik



12+ 3 SSW



prænatal.de



ETS 13+6 SSW



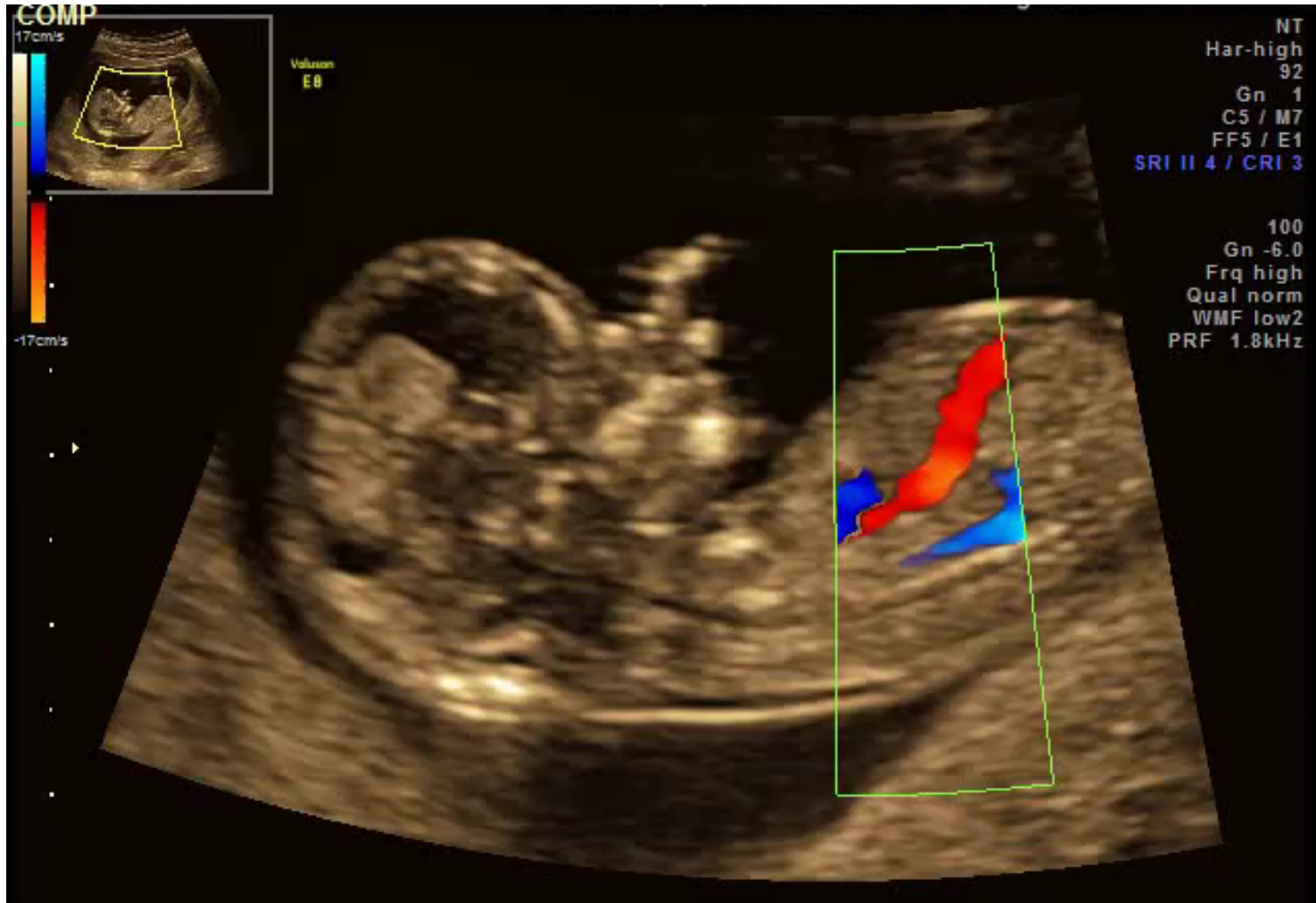
prænatal.de



Ductus venosus 13 SSW



prænatal.de



12+5 SSW



prae natal.de



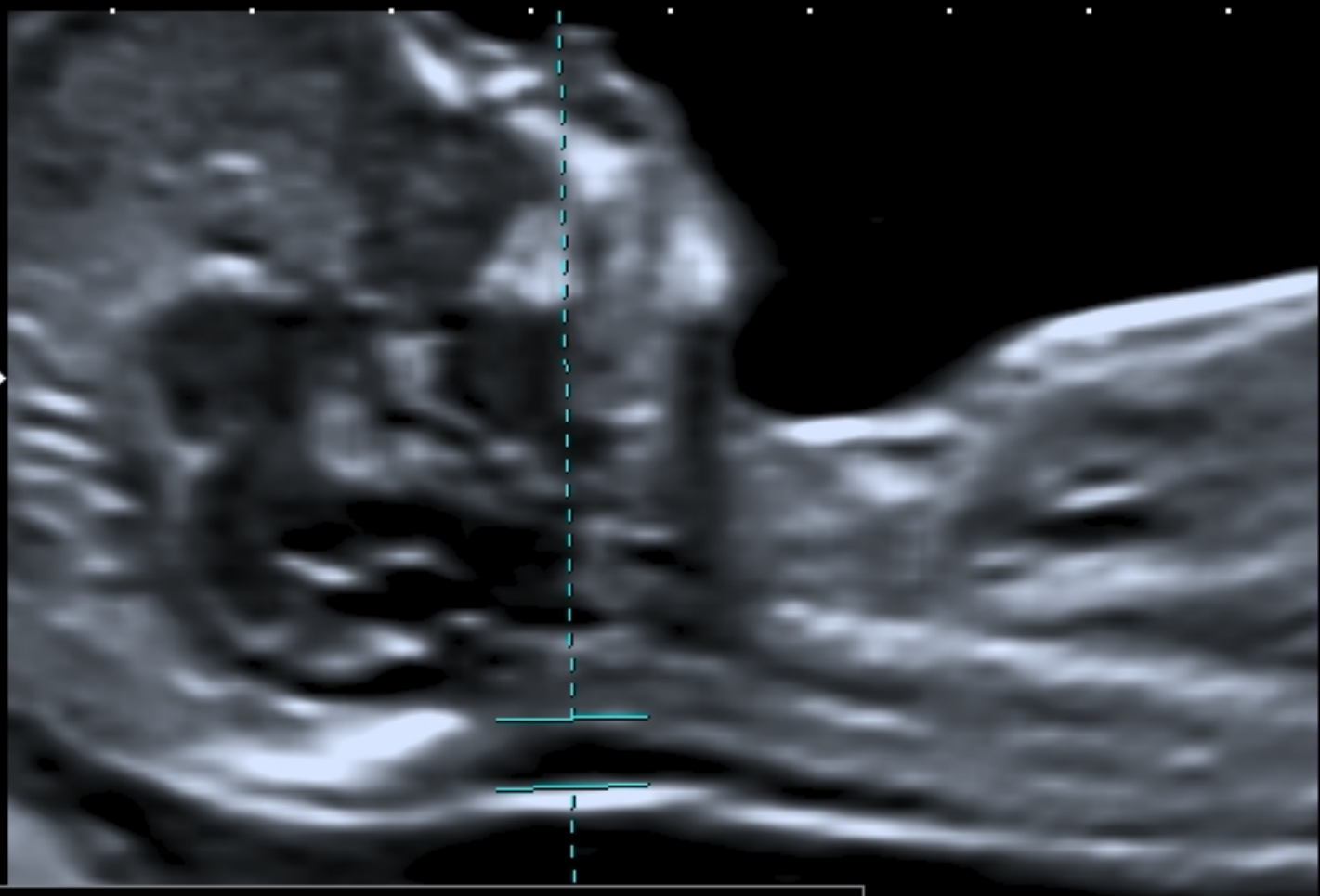
11+6 SSW



Precision Pure+

T
















3
4
5
10C3
diffT6.0
24 fps



MI: (1.5)
2DG
67
DR
60

Fetus A			
BPD	24.6 mm	(Hadlock)	14 w 1 d
HC	81.6 mm	(Hadlock)	13 w 3 d
AC	63.1 mm	(Hadlock)	13 w 0 d
FL	8.9 mm	(Hadlock)	12 w 5 d
NT	2.5 mm		

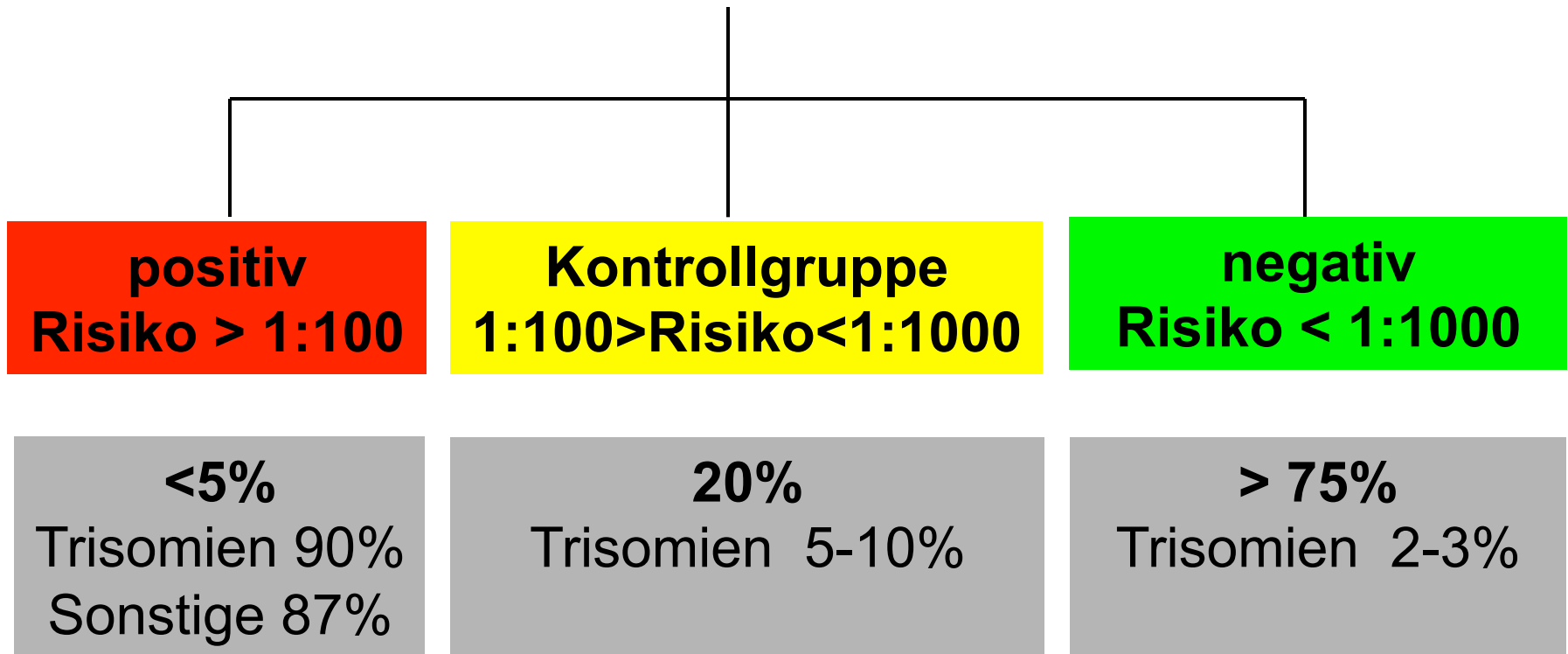
Prädiktion Biochemie und NT

PAPP-A	β -HCG	NT	Risiko
			Trisomie 21
			Trisomie 13,18
			patern. Triploidie
			matern. Triploidie
			Praeeklampsie

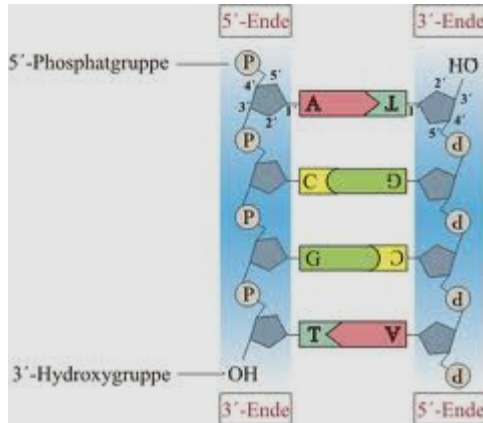
Combined test



Combined Screening Alter, NT, FHR, β -HCG, PAPP-A

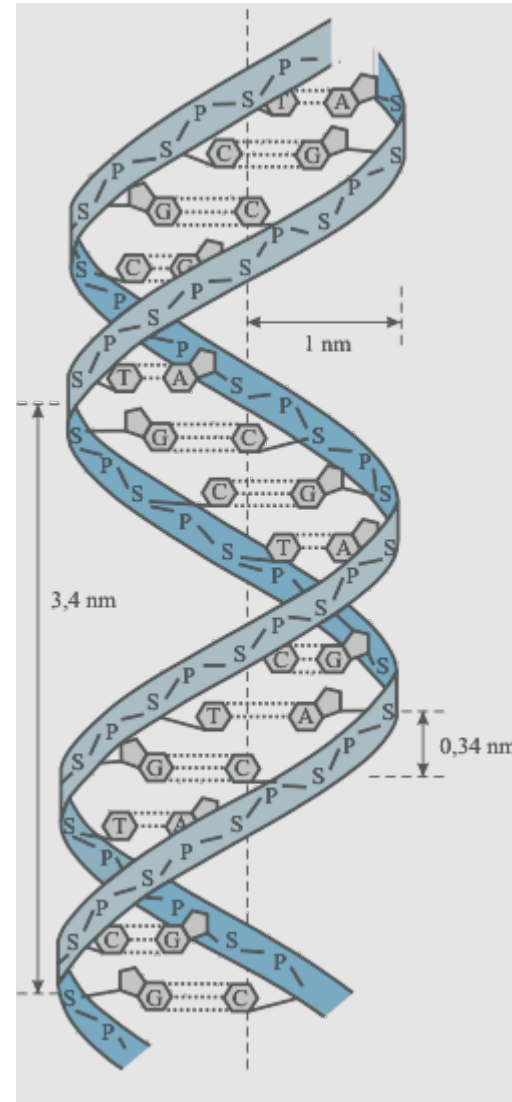


Menschliche DNA



Adenin - Thymin
Guanin - Cytosin

3 Milliarden Basen
20.000 Gene
10 Millionen Stellen
möglicher Variationen





Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum

Y M Dennis Lo, Noemi Corbetta, Paul F Chamberlain, Vik Rai, Ian L Sargent, Christopher W G Redman, James S Wainscoat

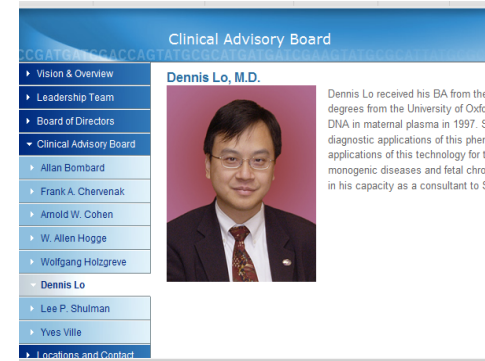
1997 Entdeckung von zellfreier fetaler DNA im maternalen Plasma

Lo Lancet 1997

Hoher maternaler Hintergrund

Anteil zellfreier fetaler (cf) DNA 5-10%

Lo Am J Hum Genet 1998, Lun Clin Chem 2008



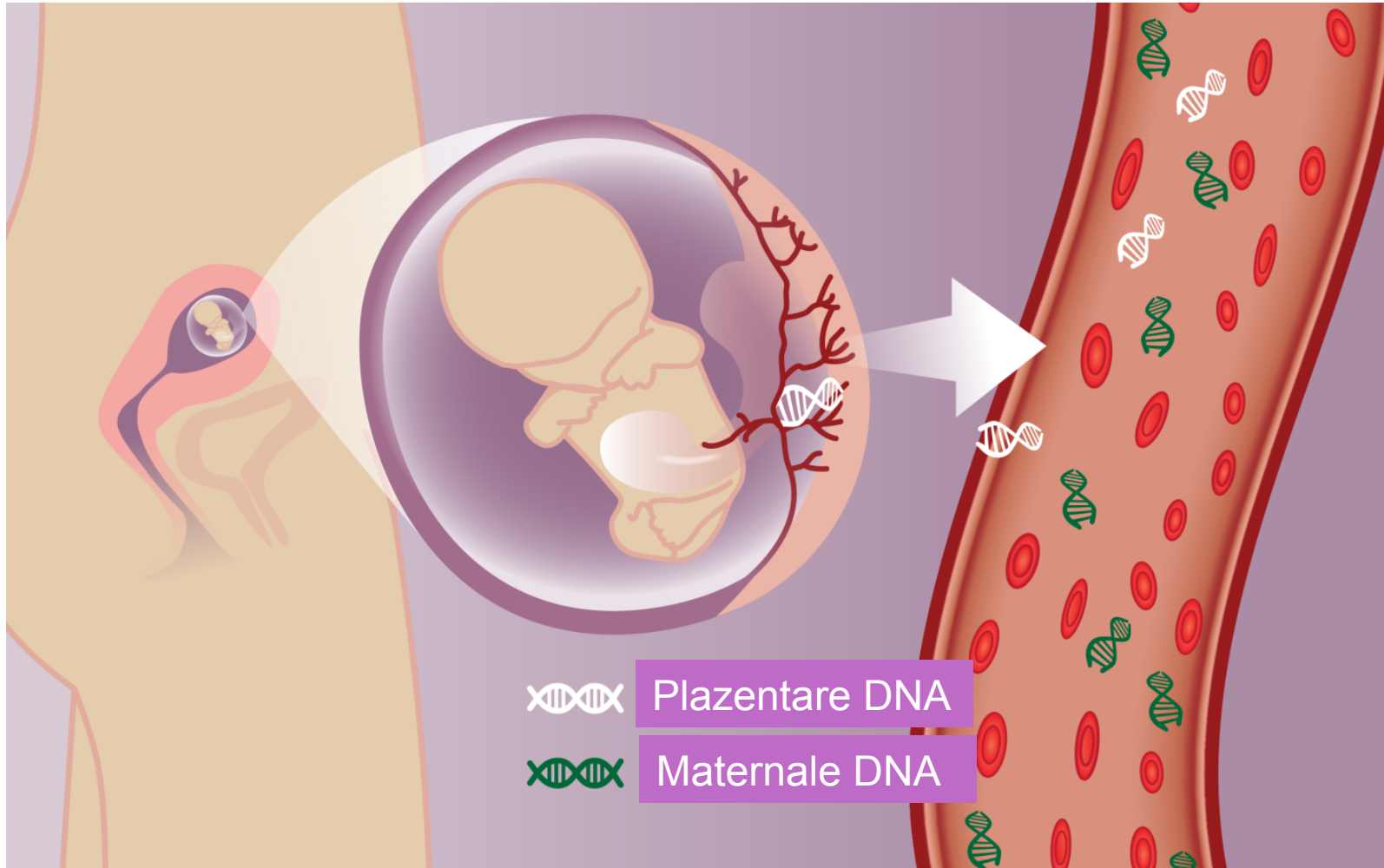
Zellfreie fetale DNA ist stark fragmentiert (ca. 140bp)

Lo Sci Transl Med 2010

Zellfreie fetale DNA stammt aus degradierten Zellen der Plazenta

Bianchi Placenta 2004

Nicht invasive pränatale Tests





prae natal.de

Erkennung
(DR %)

„Falsch“
positiv
(FPR %)

Trisomie 21

99,2

0,09

Trisomie 18

96,3

0,13

Trisomie 13

91,0

0,13

Monosomie
x

90,3

0,23

47,XXY
47,XXX
47,XYY

93,0

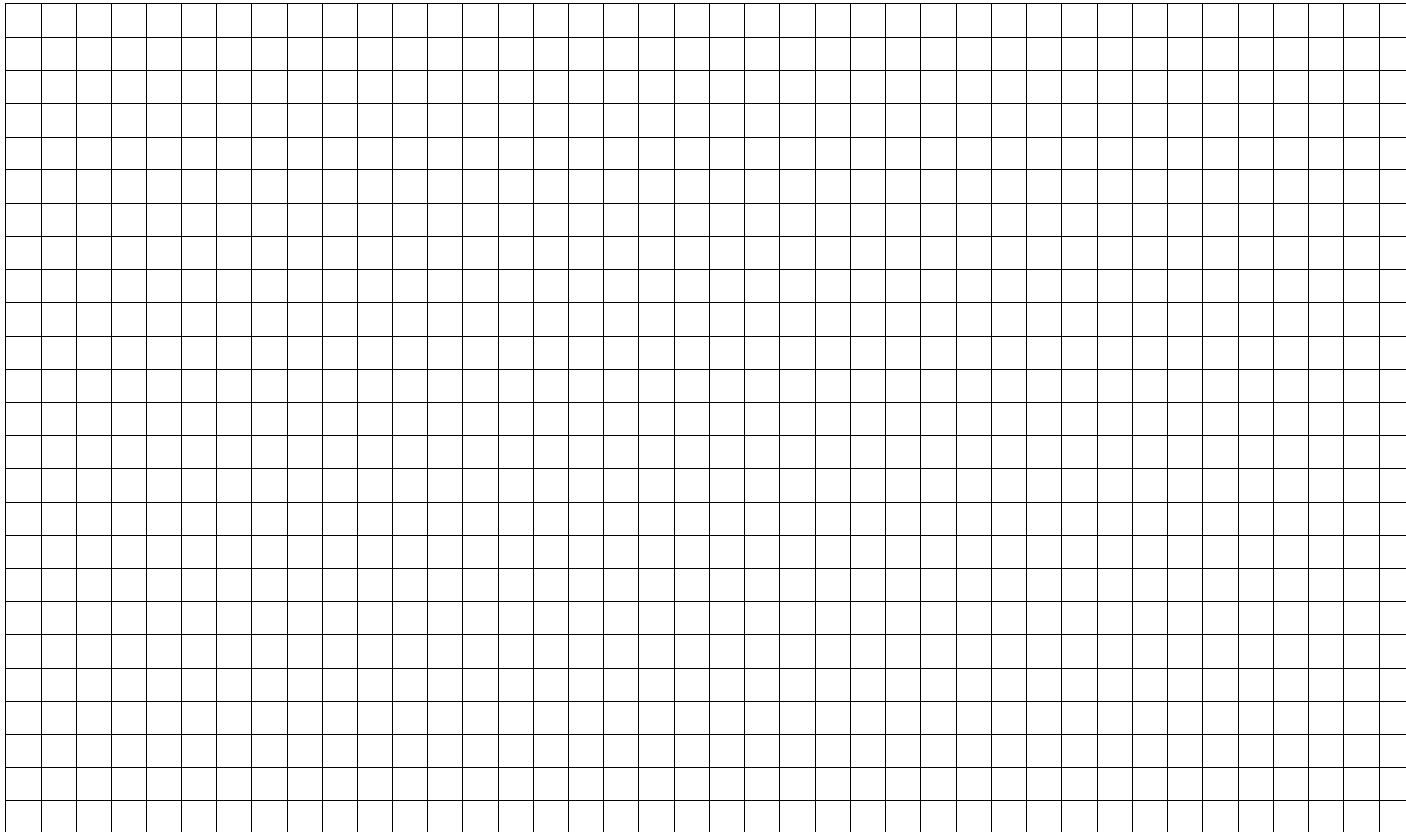
0,14

Gil 2015 UOG

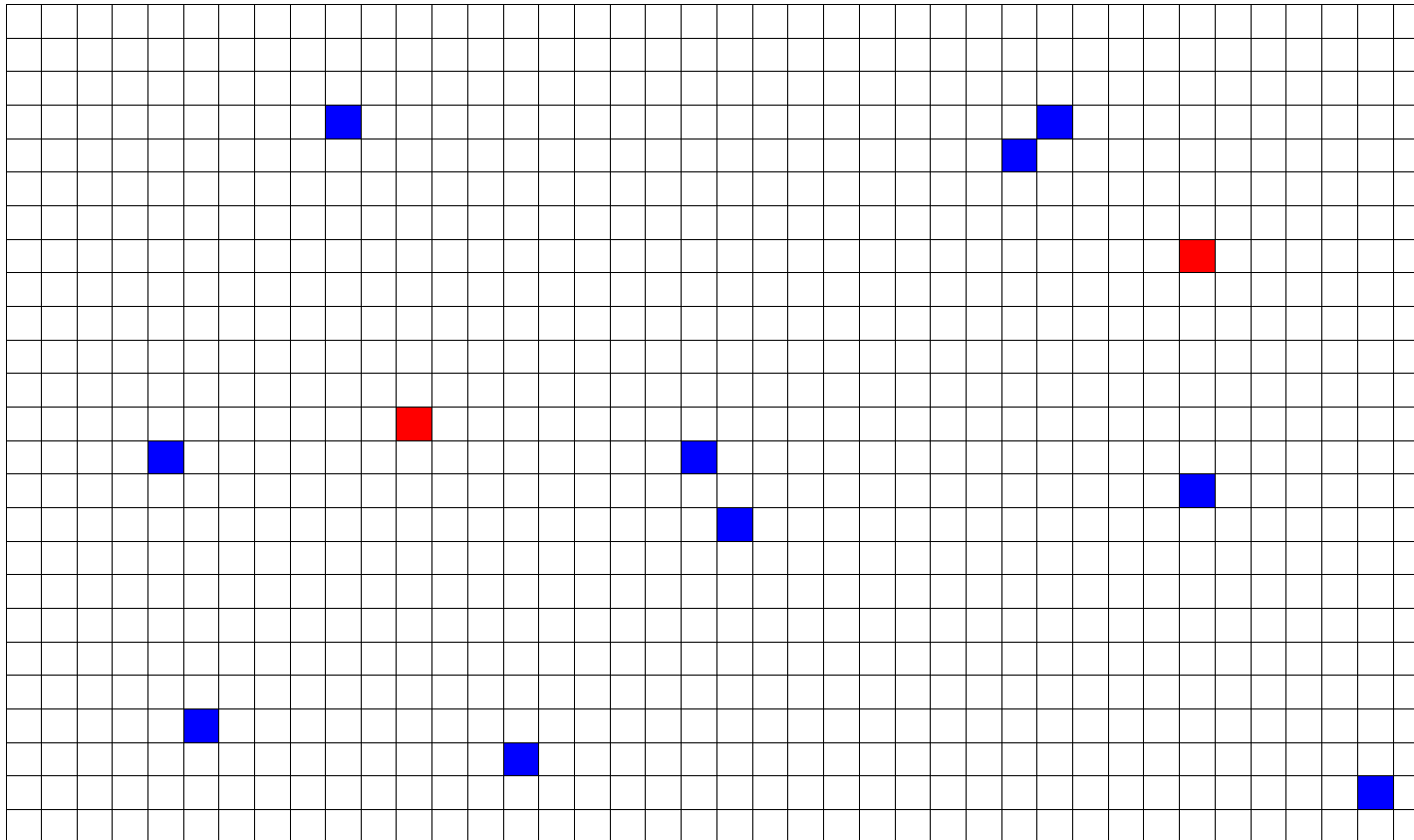
**FPR
Summe
0,72%**

**1:140
falsch
positiv**

1000 Screening-Tests



Positiver prädiktiver Wert

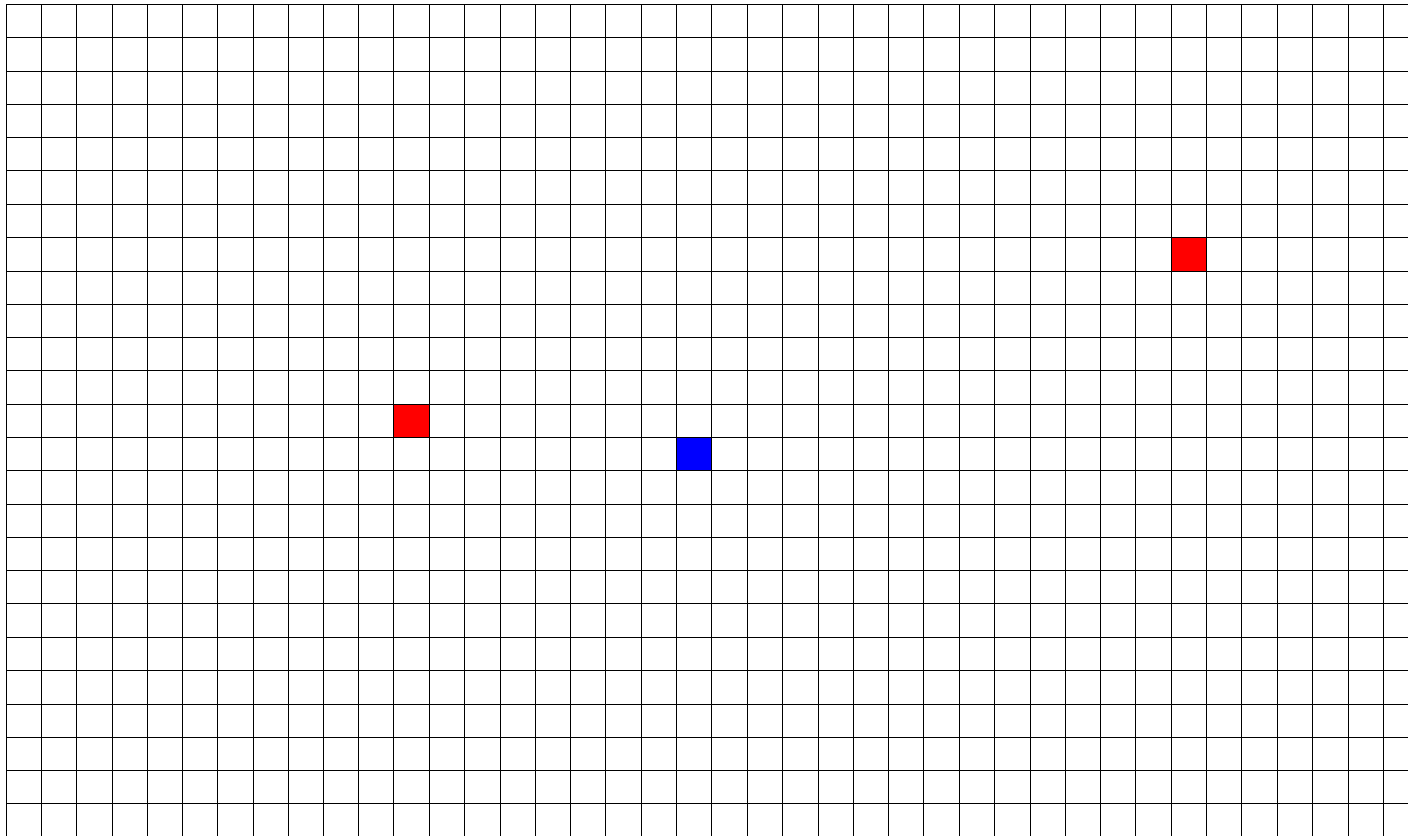


DR 99,0%
FPR 99,8%

Prävalenz
1:100

PPV=83%

Positiver prädiktiver Wert

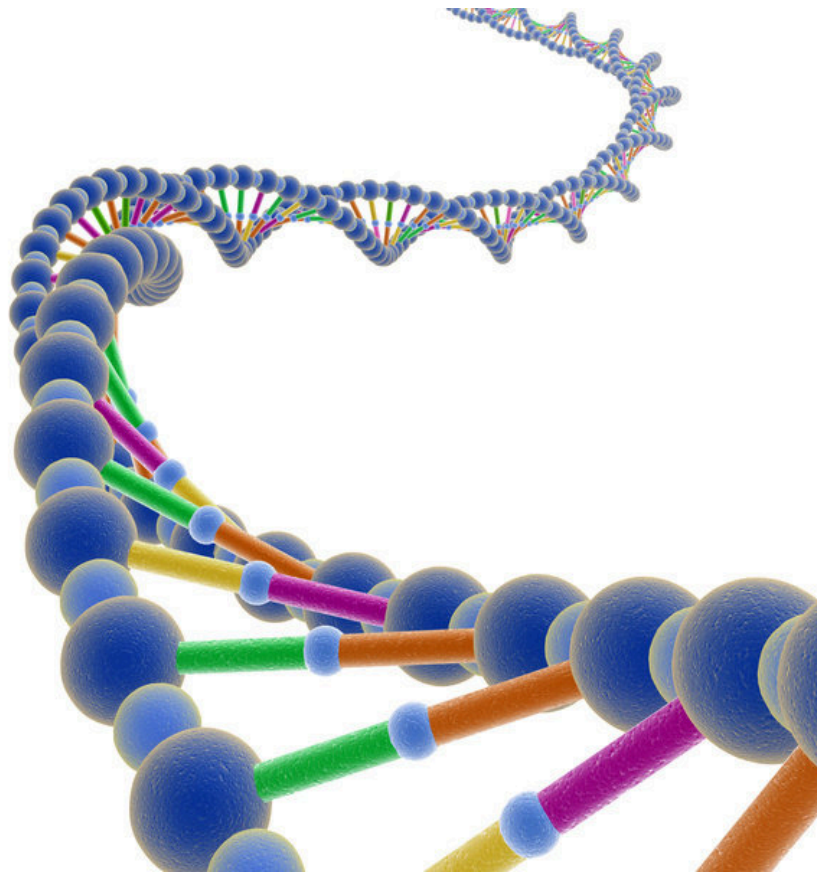


DR 99,0%
FPR 99,8%
















Prävalenz
1:1.000

PPV=33%

Klassische Zytogenetik: Grenze 7 Mb



Prädiktion Biochemie und NT

PAPP-A	β -HCG	NT	Risiko
			Trisomie 21
			Trisomie 13,18
			patern. Triploidie
			matern. Triploidie
			Praeeklampsie

PAPP-A < 0,3 MoM

Wahrscheinlichkeit von

- Praeeklampsie
- FGR < p5
- Intrauteriner Tod
- Vorzeitige Plazentalösung
- Entbindung < 34 SSW

5-fach erhöht

Praeeklampsie-Screening

**early onset
PE**

0,5 %

Entbindung < 34 SSW

**late onset
PE**

1,5 %

> 33 SSW

Häufigste Schwangerschaftskomplikation
25% der maternofetalen Mortalität

Zusatzuntersuchungen	Screening nach Mutterschaftsrichtlinien	additives Screening (auf Wunsch)
Risikoanamnese Risikobefund auffälliger US	Beratung über Screening nach Mutterschaftsrichtlinien	opportunistisches (unorganisiertes) Screening
Feindiagnostik 1. Trimenon	US-Screening 1 8+0 bis 11+6	Feindiagnostik 11+6 bis 13+0
		Aneuploidie
		PE-Screening
		freies β -HCG
		PAPP-A PLGF
CVS		> 1:100 oder auffällig
AC		inter- mediär
		< 1: 1000
		NIPT
Feindiagnostik 2. Trimenon	US-Screening 2/2b 18+0 bis 21+6	
	US-Screening 3 28+0 bis 31+6	Feindiagnostik 20+0 bis 21+6

Abb. 1 Übersicht über sonografische Untersuchungen, genetisches Screening und diagnostische Punktionen im 1. und 2./3. Trimenon. AC: Amniozentese, CVS: Chorionzottenbiopsie, NIPT: Nicht invasiver pränataler Test, US: Ultraschall, PE-Screening: Screening auf Praeeklampsie.

DEGUM fordert Aufnahme der „Feindiagnostik“ in die Mutterschaftsrichtlinien

11.08.2016 | Pressemitteilungen 2016

Routine-Ultraschall in der Schwangerschaft unzureichend



Um sicher festzustellen, dass beim Baby anatomisch alles in Ordnung ist, sollte eine Ultraschalluntersuchung zur „Feindiagnostik“ in der 22ten bis 24ten Schwangerschaftswoche als Regelleistung in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen werden, fordert die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM). Die Fachgesellschaft reagiert damit auf eine Bewertung des „IGeL-Monitors“ des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS). Dieser hatte ergänzende Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft, die

werdende Mütter derzeit selbst zahlen müssen, als weder schädlich noch nützlich eingestuft. Die Bewertung lasse sinnvolle Untersuchungen wie die „Feindiagnostik“ außer Acht, bemängelt die DEGUM.

Bei der Feindiagnostik untersuchen zertifizierte Ultraschall-Experten (DEGUM-Stufen II oder III) nach höchsten Qualitätsstandards die Organe des Kindes auf Fehlbildungen. „Damit können wir bis zu 95 Prozent aller organischen Anomalien ausschließen“, betont DEGUM-Vorstand Privatdozent Dr. med. Kai-Sven Heling aus Berlin. Die Neufassung der Mutterschaftsrichtlinien von 2013 beschreibt diese Untersuchung explizit als eine

Untersuchung in der Frühschwangerschaft

18.10.2016 | Pressemitteilungen 2016

Gute Beratung der werdenden Mutter erforderlich



prae natal.de



Mit dem sogenannten Ersttrimester-Screening können Frauenärzte bereits am Ende des ersten Schwangerschaftsdrittels, zwischen Beginn der 12. und dem Ende der 14. Schwangerschaftswoche, Fehlbildungen, bestimmte erbliche Erkrankungen des Ungeborenen und auch Krankheiten der Mutter erkennen. Seit 2012 stehen in Deutschland nun auch DNA-Bluttests zur Verfügung, die einen Hinweis auf Trisomie 21, 18 und 13 des Fötus geben können. Auf einer Pressekonferenz, im Rahmen des Dreiländertreffens (DLT) in Leipzig, empfehlen Experten der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), einen Bluttest auf Trisomie erst

nach einer Ultraschalluntersuchung des Ungeborenen – bestenfalls in der 12. Schwangerschaftswoche – durchführen zu lassen. Wichtig sei vorher auch eine qualifizierte und individuelle Beratung jeder Schwangeren. Weder das Ersttrimester-Screening noch die Bluttests sind derzeit in den Mutterschaftsrichtlinien enthalten und müssen daher von der werdenden Mutter meist selbst finanziert werden.

„Vielen Eltern könnten durch das Ersttrimester-Screening bereits in der frühen Phase der Schwangerschaft viele Sorgen genommen werden“, erklärt Professor Dr. med. Peter Kozlowski, Vorstandsmitglied der DEGUM. „Denn diese Untersuchung gibt Hinweise auf mögliche genetische Störungen des Ungeborenen oder auch weitere Probleme im Verlauf der Schwangerschaft.“ Dabei untersuchen Gynäkologen die Organe des Feten mittels Ultraschall und messen die Nackentransparenz, deren Breite Hinweise auf Trisomie 21 und andere angeborenen Erkrankungen geben kann. Zudem finden Bluttests auf das Schwangerschaftshormon β -HCG, das Protein PAPP-A und den Plazenta-Wachstumsfaktor PIGF statt.

In Deutschland stehen darüber hinaus seit vier Jahren sogenannte cfDNA-Tests zur Verfügung, die ein Screening auf Trisomien 21, 18 und 13, sowie die Anzahl der Geschlechtschromosome des Ungeborenen erlauben. Mithilfe dieser nicht-invasiven Pränataltests (NIPT) untersuchen Mediziner das Blutplasma der Schwangeren, in dem sich nicht nur Teilstücke des eigenen Erbmaterials befinden, sondern auch zehn Prozent

DEGUM Deutsche Gesellschaft für
Ultraschall in der Medizin e.V.

Whole Genome Sequencing

FULL-TEXT HTML

Prev. | Next

Prenatal Diagnosis Innovation: Genome Sequencing of Maternal Plasma

Annual Review of Medicine

Vol. 67: 419-432 (Volume publication date January 2016)

First published online as a Review in Advance on October 15, 2015

DOI: 10.1146/annurev-med-091014-115715

Felix C.K. Wong^{1,2} and Y.M. Dennis Lo^{1,2}

¹Centre for Research into Circulating Fetal Nucleic Acids, Li Ka Shing Institute of Health Sciences, and

²Department of Chemical Pathology, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, New Territories, Hong Kong SAR, China; email: loym@cuhk.edu.hk, felix@cuhk.edu.hk

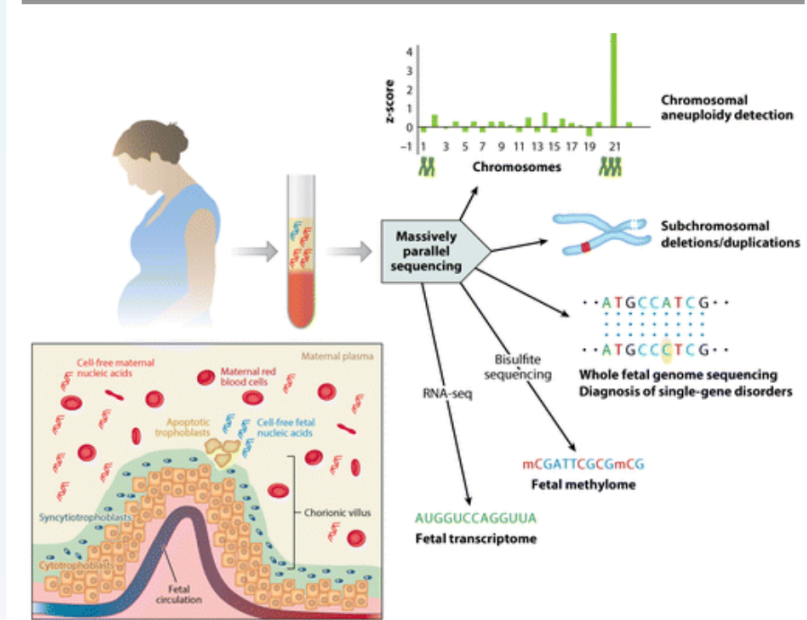
FULL-TEXT | PDF (490 KB) | Permissions | Reprints

Citation: PubMed | Web of Science® | Download | Email notification |

Web of Science®: Related Records® | Times Cited: 3

ABSTRACT

Noninvasive prenatal testing (NIPT) is accomplished by analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids in maternal plasma. The advent of massively parallel sequencing (MPS) has enabled NIPT of chromosomal aneuploidies with unprecedented robustness, and these tests are now widely available for clinical use. Moreover, MPS-based NIPT of subchromosomal deletions/duplications and single-gene disorders has also been achieved, and the number of applications is growing. In addition to specific fetal genetic disorders, the whole fetal genome, transcriptome, and methylome have been revealed by deep sequencing of maternal plasma. The analysis of the fetal transcriptome and methylome may yield valuable information on fetal and maternal health. With continued improvement in sequencing technology and reduction in sequencing costs, the analysis of cell-free nucleic acids would play an increasingly important role in prenatal screening, diagnosis, monitoring, and risk stratification of fetal as well as maternal conditions.



Wong FCK, Lo YMD. 2016.
Annu. Rev. Med. 67:419-32

FIGURE CAPTION

FIGURE LOCATIONS

Enlarge

PowerPoint

Figure 1 An overview of the currently available applications of MPS-based NIPT. By MPS of cell-free fetal nucleic acids (DNA and RNA) in maternal plasma which likely originate from apoptotic trophoblasts, the fetal genome (from chromosomal to subchromosomal to single-gene levels), methylome and transcriptome may be decoded. Abbreviations: RNA-seq, RNA sequencing; mC, methylated cytosine; MPS, massively parallel sequencing;



prae natal.de

kozlowski@prae natal.de