



Pränataldiagnostik im 1. Trimenon

Mehrlingsgraviditäten

Peter Kozlowski
praenatal.de

HHU 22. April 2020

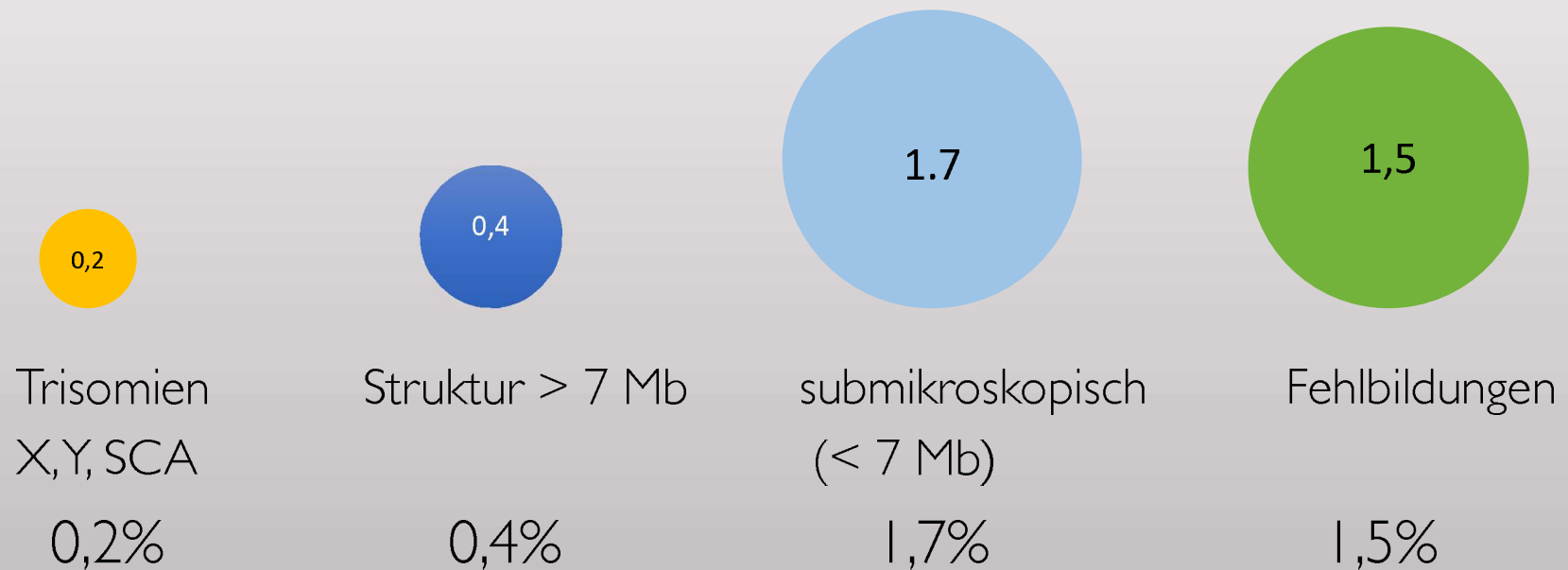


12⁺³ w

Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW



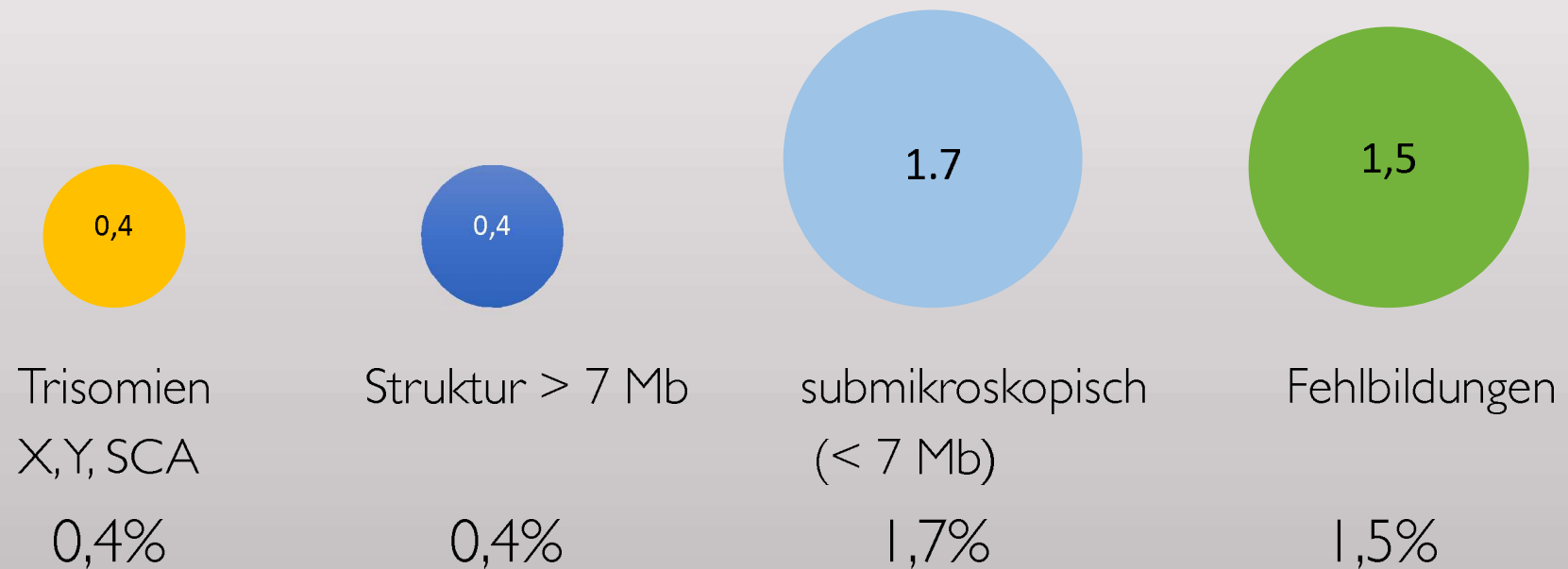
Lebensalter 25 Jahre



Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW



Lebensalter 30 Jahre



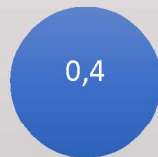
Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW



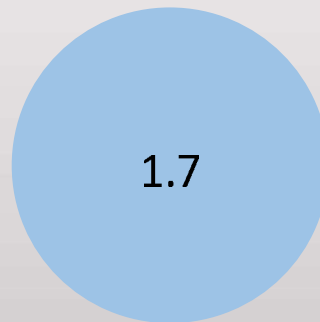
Lebensalter 35 Jahre



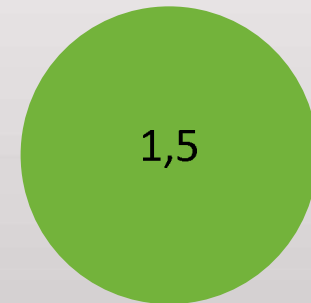
Trisomien
X,Y, SCA
0,7%



Struktur > 7 Mb
0,4%



submikroskopisch
(< 7 Mb)
1,7%

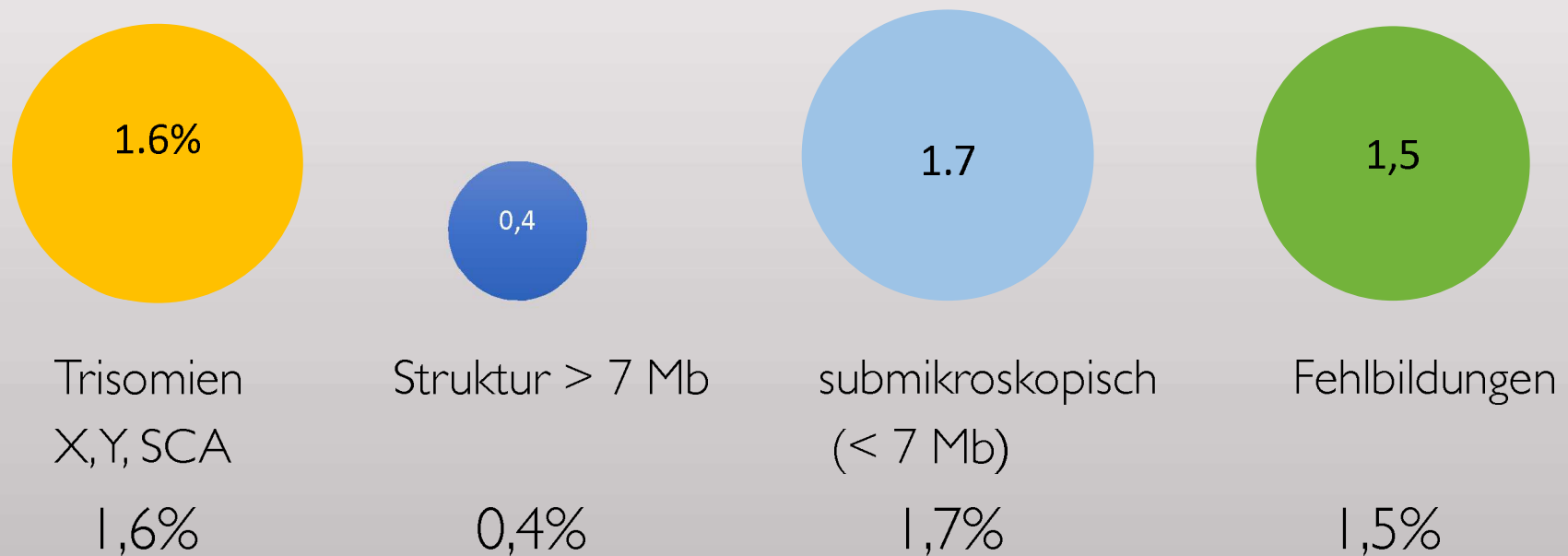


Fehlbildungen
1,5%

Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW

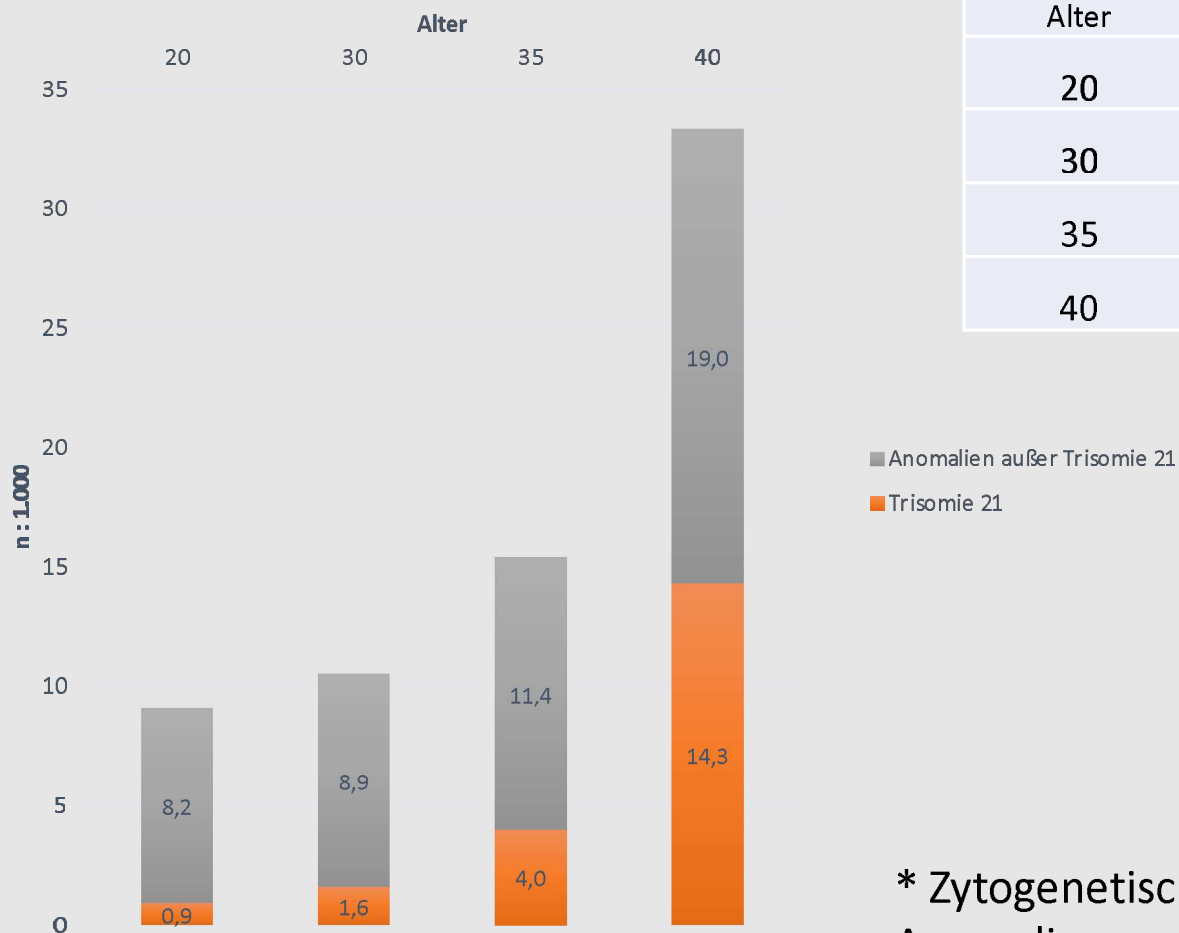


Lebensalter 40 Jahre





Alter und genetische Anomalien*



Alter	Anteil Tr 21
20	10%
30	15%
35	26%
40	43%

* Zytogenetisch erfassbare Anomalien

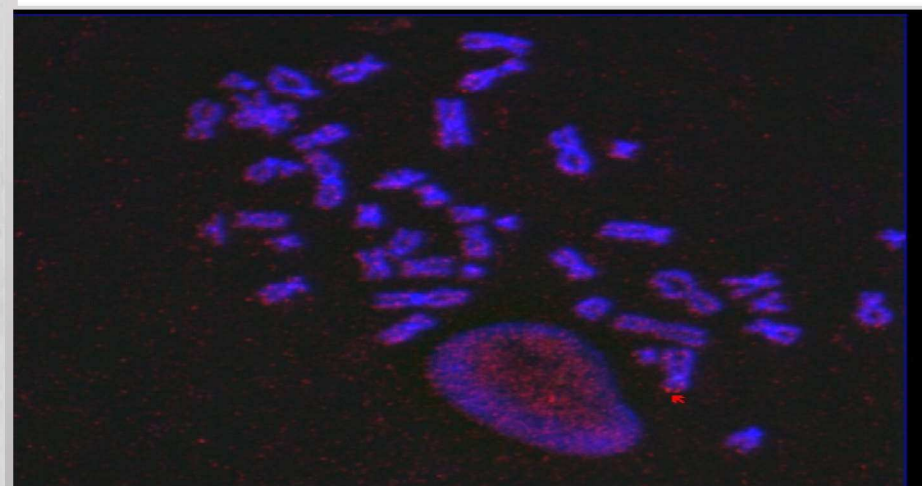
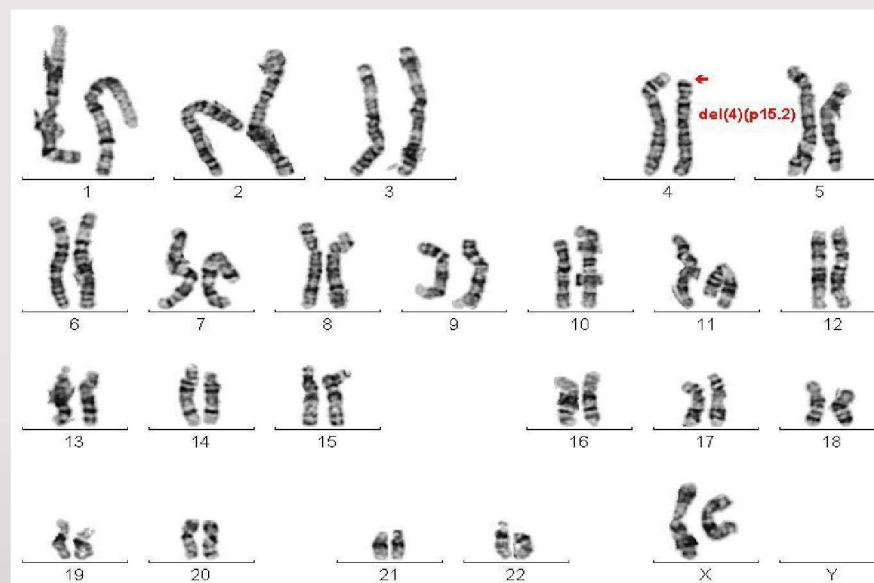
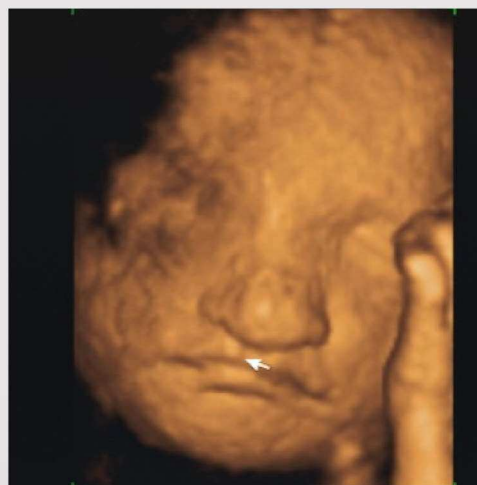


Anomalien jenseits von Trisomie 21,18,13

- SCA – Gonosomale Trisomien, Monosomie X
Klinefelter-S., Turner-Syndrom.S.
- Deletionen und Duplikationen
Wolf-Hirschhorn-S. (4p), Cri-du-chat-S. (5p), 22q
- RATs – Seltene autosomale Trisomien
Trisomie 16
- Monogene Erkrankungen
Noonan-S., Achondroplasie
- Heterozygote Konstellationen
Cystische Fibrose, Spinale Muskelatrophie



Wolf-Hirschhorn-Syndrom (del 4p)





del 4p16.3, Wolf-Hirschhorn-Syndrom



Mikrocephalie
parallele Nasenflügel, flache Wurzel
Hypotonie (30% Tod im ersten Jahr)
schwere geistige Retardierung





Beratung über
Screening

US-Screening **1**
8⁺⁰ bis 11⁺⁶

Organdiagnostik
11⁺⁰ bis 13⁺⁶

Screening **2/2b**
18⁺⁰ bis 21⁺⁶

Feindiagnostik
20⁺⁰ bis 22⁺⁰

Screening **3**
28⁺⁰ bis 31⁺⁶

Risiko
Genetik

β-HCG

PAPP-A

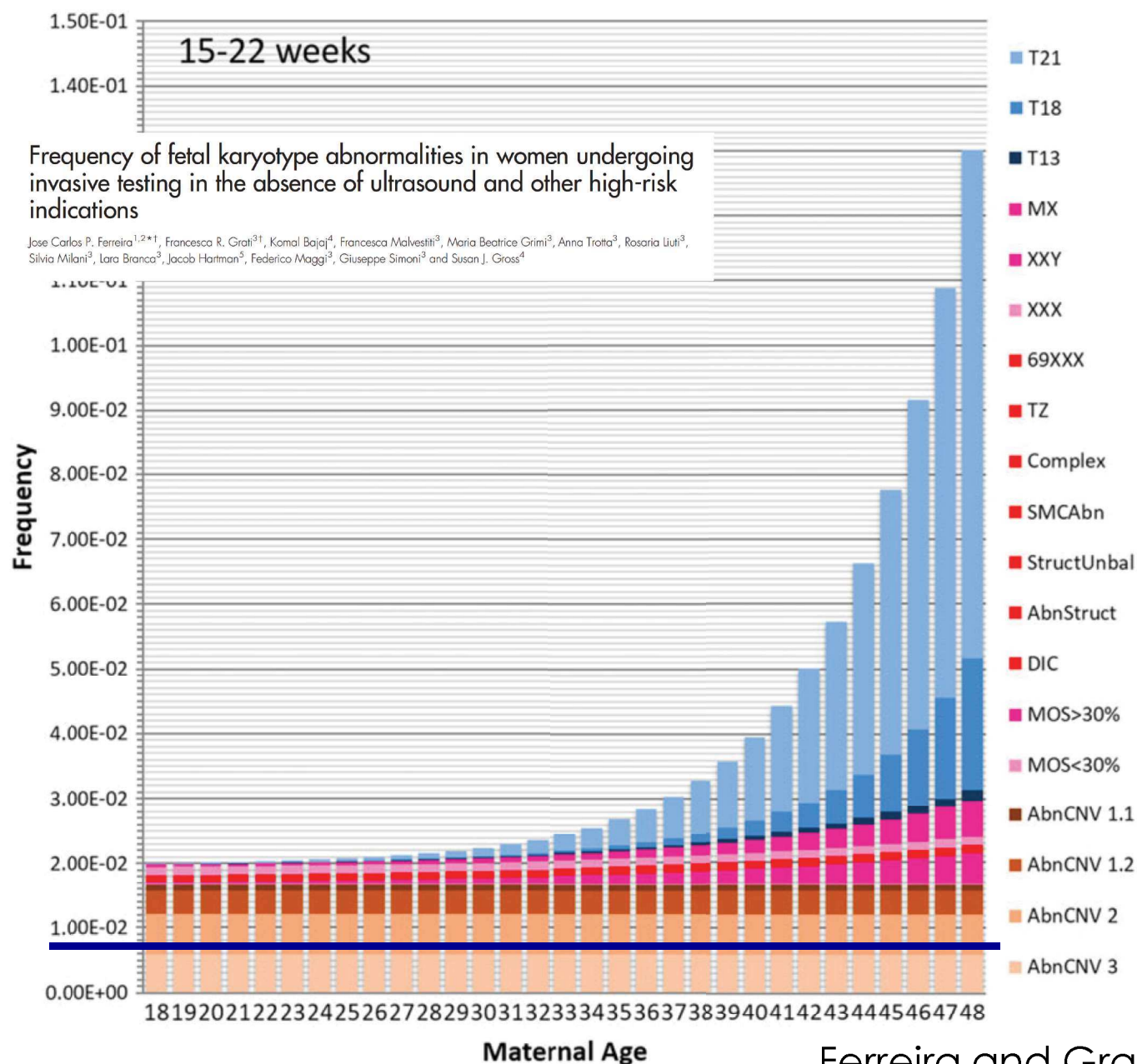
Prae-
eklampsie

PL GF

CVS
ab 11⁺¹

AC
ab 15⁺¹

NIPT
ab ?



Data on ~90,000 amniocentesis and CMA of 3,297 fetuses without ab

Ferreira and Grati 2016 Prenat Diagn
Wapner 2012 N Engl J Med



Pränatale Beratung

Alter	Gesamt	Trisomie 21	Strukturdefekte mikroskopisch erkennbar*	Strukturdefekte nur durch CMA erkennbar**
20	1:179	1:2000	1:555	1:270
30	1:159	1:1111	1:384	1:270
35	1:108	1:400	1:178	1:270
40	1:51	1:117	1:63	1:270
45	1:17	1:35	1:19	1:270

Häufigkeit der Lebendgeburten mit genetischer Anomalie

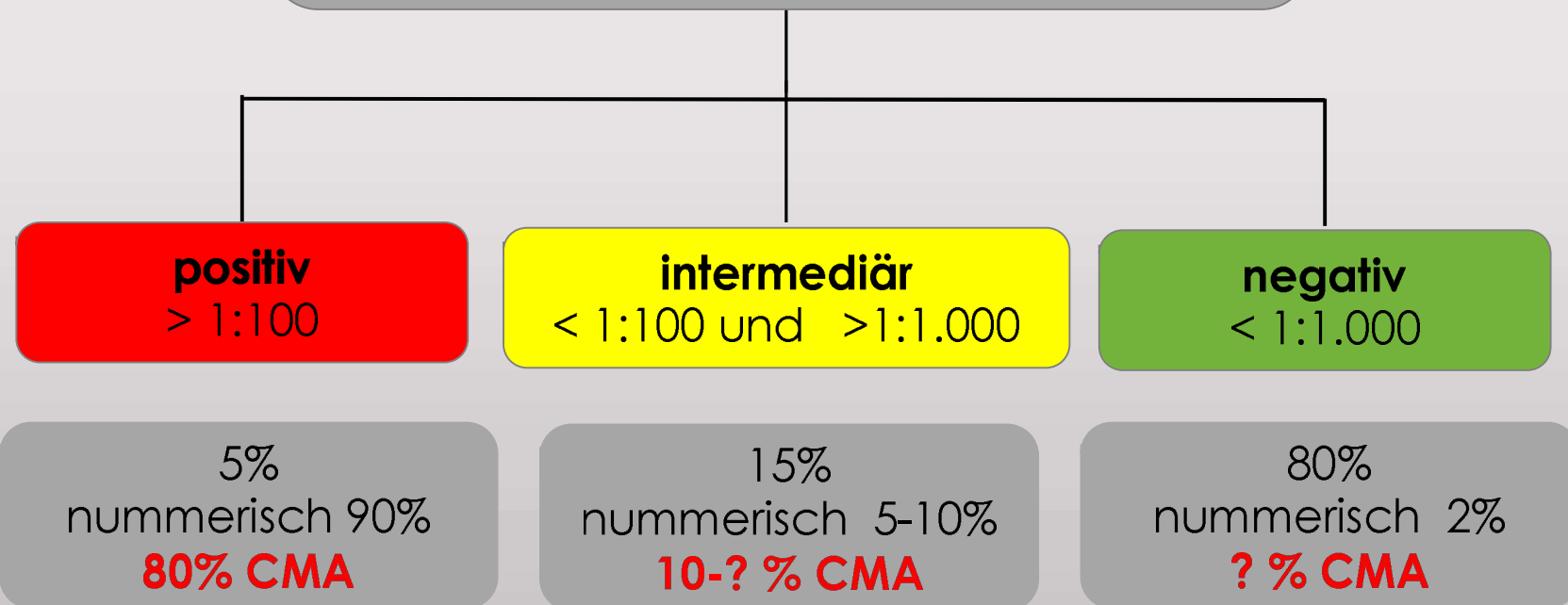
* Mikroskopisch mit klinischer Relevanz

** Submikroskopisch bei frühmanifestierender Erkrankung

Ersttrimester-Screening 2020



Beratung, maternale Faktoren,
frühe Organdiagnostik,
Alter, β -HCG, PAPP-A, (PIGF)





Quality Requirements for Ultrasound Examination in Early Pregnancy (DEGUM Level I) between 4+0 and 13+6 Weeks of Gestation

DEGUM Level III Group Recommendations of the Section Obstetrics and Gynecology, Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)

Qualitätsanforderungen an die Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft (DEGUM-Stufe I) zwischen 4+0 und 13+6 Schwangerschaftswochen

Empfehlung der DEGUM-Stufe III der Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

Authors

A. Rempen¹, R. Chaoui², M. Häusler³, K.-O. Kagan⁴, P. Kozłowski⁵, C. von Kaisenberg⁶, J. Wisser⁷

Affiliations

Affiliation addresses are listed at the end of the article.

- Fixierung des Gestationsalters
- Chorionizität bei Mehrlingen
- Vier Extremitäten(-knospen)
- Ausschluss Hautödem
- Schädelkontur
- Ausschluss intraabdominaler Zysten >10mm



Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (DEGUM-Stufen II und III) im Zeitraum 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen

Quality Requirements for early Fetal Ultrasound Assessment at 11–13⁺⁶ Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III)

Authors

C. von Kaisenberg¹, R. Chaoui², M. Häusler³, K. O. Kagan⁴, P. Kozłowski⁵, E. Merz⁶, A. Rempen⁷, H. Steiner⁸, S. Tercanli⁹, J. Wisser¹⁰, K. S. Heling²

Affiliations

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

v Kaisenberg UIM 2016

Tab. 3 Sonografische Standardbiometrie- und optionale Parameter.

Standardparameter	optionale Parameter
Scheitel-Steiß-Länge (SSL)	
biparietaler Durchmesser (BPD)	Kopf- und Abdomenumfang (KU, AU), Femurlänge (FL)
Nackentransparenz (NT) ¹	Nasenbein (NB) ¹
	intrakranielle Transparenz (IT)/Hirnstamm
	Herzfrequenz (FHR)
	Trikuspidalklappenfluss (TR) ¹
	Ductus venosus Fluss (DV) ¹
	Aa. uterinae beidseits (Aa. ut.) ¹
	Cervixlänge (Cx) ¹

¹ Nach Aufklärung und Einwilligung (GenDG)/Zertifizierung durch die FMF: NT, NB, DV, Aa uterinae, Cx.

Tab. 4 Sonografische Standardeinstellungen der fetalen Anatomie- und optionale Parameter [42 – 45].

Standardparameter	optionale Parameter
Schädel/ Gehirn	Kalotte, Falx cerebri, Plexus chorioidei
Gesicht	Profil
Nacken	Nackentransparenz (NT) ¹
Wirbel- säule	Kontur
Herz/ Thorax	Lage, Kontur Vierkammerblick Lungen
Abdo- men	Magen Bauchwand
Extremi- täten	Arme und Beine
Urogeni- taltrakt	Harnblase
Plazenta	Chorionizität, Amnionizi- tät (Mehrlinge), Struktur
	Intrakranielle Transparenz IT Hirnstamm Augen, Kiefer, Lippen Nasenbein (NB) ¹ Ausflusstrakte in Farbe Drei-Gefäß-Trachea-Blick Trikuspidalklappenfluss (TR) ¹ Zwerchfell Ductus venosus Fluss (DV) ¹ NS Arterien bds. der Harnblase Hände und Füße (Femur Tibia Fibula Humerus Radius Ulna) Nieren Lage, Ansatz der Nabelschnur Aa. uterinae ¹

¹ Nach Aufklärung und Einwilligung (GenDG)/Zertifizierung durch die FMF: NT, NB, TR, DV, Aa uterinae, Cx.



Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (DEGUM-Stufen II und III) im Zeitraum 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen

Quality Requirements for early Fetal Ultrasound Assessment at 11–13⁺⁶ Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III)

Tab. 2 FMF-Protokoll zur Messung der fetalen Nackentransparenz (NT) (Abb. 1).

- 11⁺⁰ – 13⁺⁶ Schwangerschaftswochen
- Scheitel-Steiß-Länge 45 – 84 mm
- Vergrößerung: der fetale Kopf und Thorax nehmen den ganzen Bildschirm ein
- Median sagittale Ebene: anterior die Nasenspitze und rechteckige Form des Gaumens, das translucente Diencephalon in der Mitte und die Nackenhaut posterior¹
- neutrale Position
- unterscheide zwischen der fetalen Haut und dem Amnion
- messe die breiteste Stelle der NT
- Platzierung der Caliper: diese sollten auf den beiden Linien liegen, welche die Nackentransparenz begrenzen, so nah wie möglich zu dem schwarzen Bereich ohne jedoch in die Nackentransparenz zu liegen.
- drehe das Gain herunter wenn das Bild vergrößert wird
- mache mehr als ein Bild, speichere das mit dem größten Messwert in der Datenbank welches alle obigen Kriterien erfüllt
- semiautomatisierte Technik: kann verwendet werden
- nuchal cord: verwende den Mittelwert der NT ober und unterhalb der Nabelschnur

¹ Kleine Abweichungen von der exakten Mittellinie würden bedeuten, dass die Nasenspitze nicht sichtbar ist und der Prozessus Zygomaticus der Maxilla erscheint.

Frühe
Organdiagnostik
11⁺⁰ bis 13⁺⁶



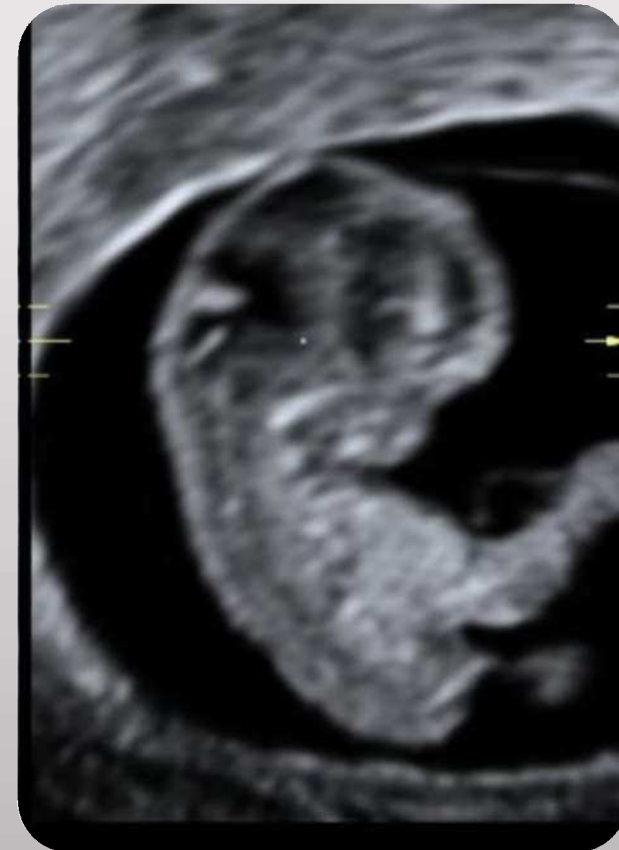


Physiologische Herniation

physiologisch bis 11⁺⁰w (SSL 45 mm)

maximal 7 mm

enthält nie Leber





► **Tab.2** Kategorien der Erkennbarkeit wichtiger Fehlbildungen bei 11⁺⁰ – 13⁺⁶ Wochen.

(fast) immer erkennbar	potentiell erkennbar	selten oder nie erkennbar
An-/Exencephalie Holoprosencephalie Omphalocele Gastroschisis Body-Stalk-Anomalie Megazystis	Hand- und Fußfehlbildungen Zwerchfellhernie letale Skelettdysplasie schwere Herzfehler Spina bifida aperta Gesichtsspalten	Mikrocephalie Balkenfehlanlage Ventrikulomegalie Tumoren Ovarialzysten Lungenläsionen gastrointestinale Obstruktionen

- > 50% der schweren Fehlbildungen werden erkannt
- weiterführende Diagnostik wird früh initiiert
- transportiert pränatalmedizinische Beratung
- „Zentrale“ der Entscheidung über weiteres Vorgehen



NT und Schwangerschaftsausgang

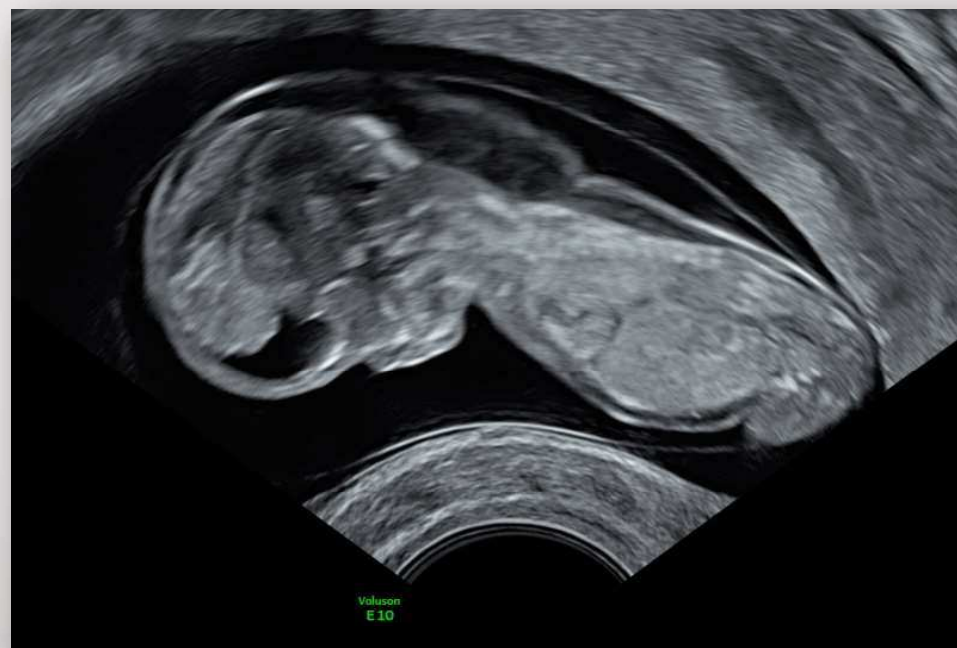
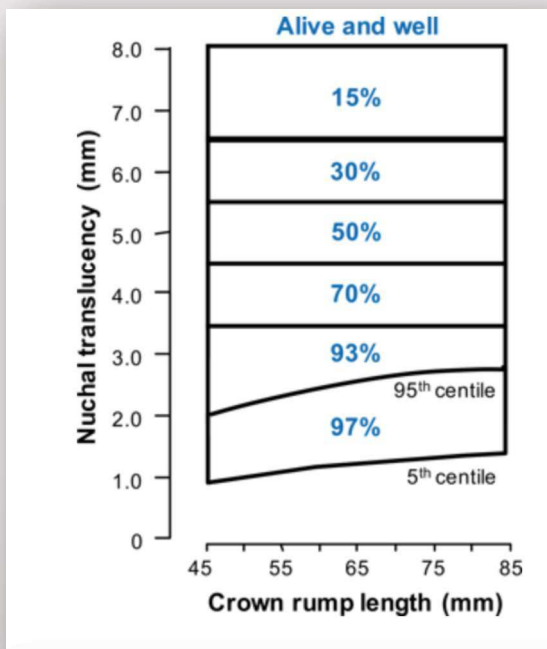
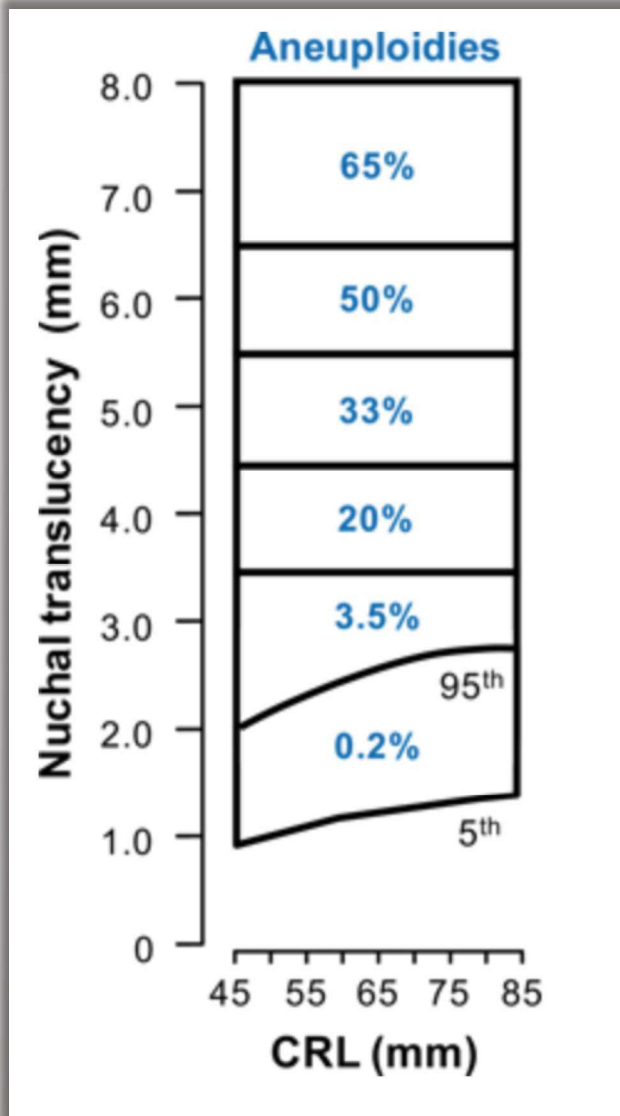


Table I Relation between nuchal translucency thickness and prevalence of chromosomal defects, miscarriage, or fetal death and major fetal abnormalities

Nuchal translucency	Chromosomal defects ²	Fetal death ⁸⁻¹⁰	Major fetal abnormalities ⁸⁻¹⁰	Alive and well
< 95th centile	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95th-99th centiles	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5-4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%
4.5-5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5-6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
> 6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%

In the last column is the estimated prevalence of delivery of a healthy baby with no major abnormalities.

NT: Aneuploidien und Herzfehler



PRENATAL DIAGNOSIS
Prenat Diagn 2009; **29**: 739–748.
 Published online 27 April 2009 in Wiley InterScience
 (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/pd.2281

REVIEW

The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review

S. A. Clur^{1,2*}, J. Ottenkamp^{1,2} and C. M. Bilardo³

¹Department of Pediatric Cardiology of the Emma Children's Hospital, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

²The Centre for Congenital Heart Anomalies Amsterdam-Leiden (CAHAL), The Netherlands

³Department of Obstetrics and Gynecology, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

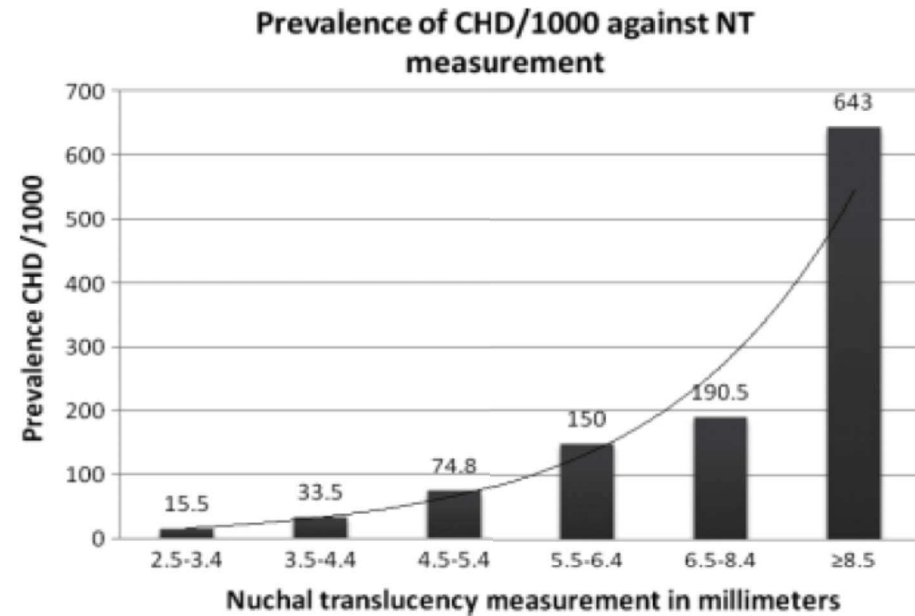


Figure 1—Prevalence of congenital heart defects/1000 related to NT measurement.



Pränatale Tests 4.0

Biochemie

β -HCG
PAPP-A
PIGF

Screening
an
zellfreier
DNA

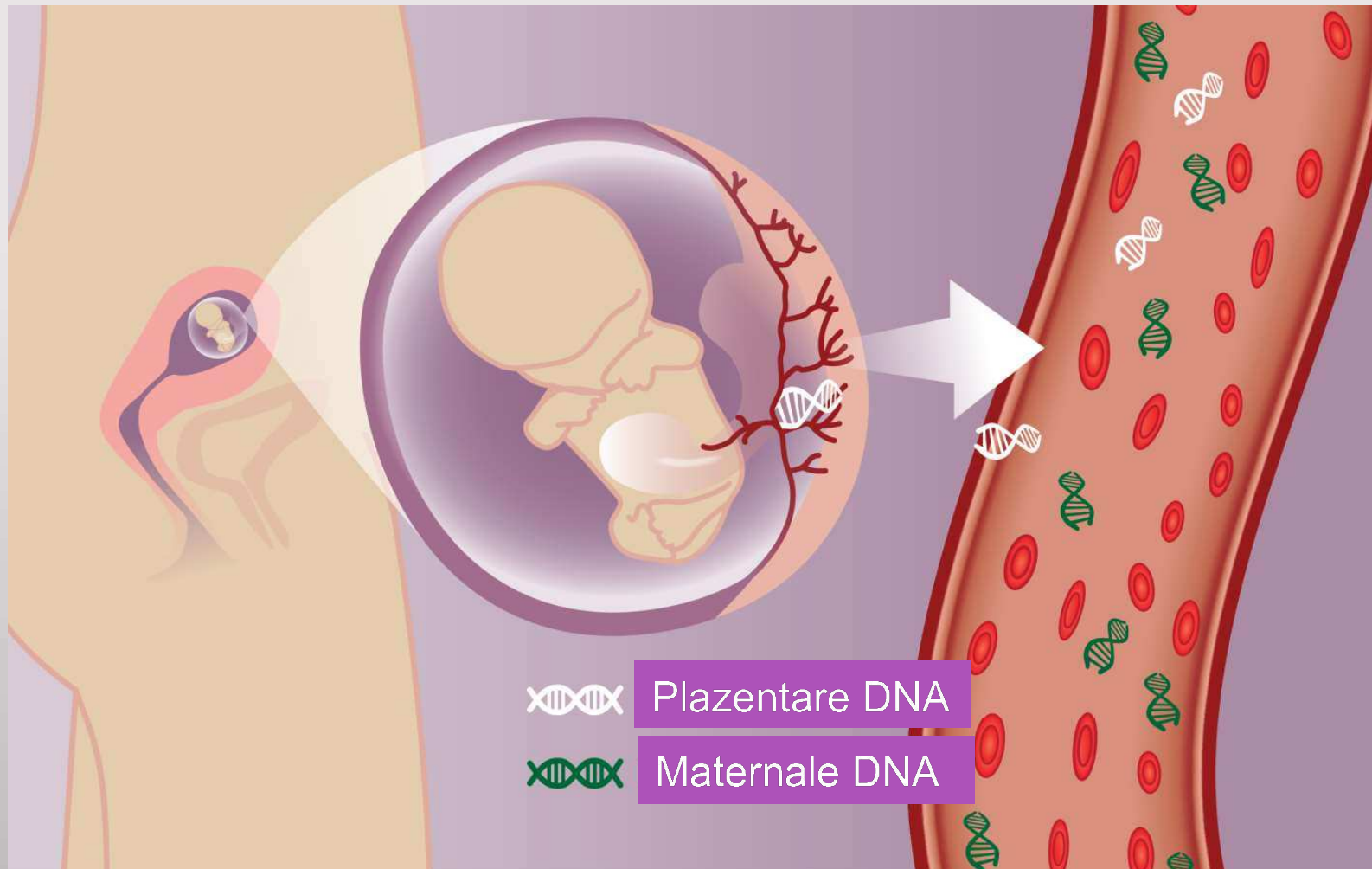
Frühe
Organ-
Diagnostik
11⁺⁰ bis 13⁺⁶

Zytogenetik

FisH

CMA
Array-CGH
SNP
Genpanels
Exom

Nicht invasive pränatale Tests





Test	Hersteller Anbieter	Prinzip	Screeningparameter außer 21,18,13,X,Y	€
fetalis	amedes VeriSeq NIPT Illumina (modif.)	targeted paired-end	45,X keine SCA	269
harmony	Roche cenata	targeted SNP für FF	nur 21 +18,13 +SCA 22q11.2	199 229 299 +35
NIPT	MGZ VeriSeq NIPT Illumina		nur 21 +18,13 +SCA <i>+Struktur >7Mb</i>	269 269 299 <i>+50</i>
Panorama	Natera	SNP	Triploidie SCA, Triploidie, mo/di 22q11 1p36, 5p, PWS/AS	269 329 379 479
PraenaTest	LifeCodexx	qPCR random MPS	nur 21 +18,13 <i>+RAT</i> +18,13,SCA <i>+RAT</i> 22q11.2	129 249 <i>+150</i> 299 <i>+150</i> +39
Previa	Eluthia NIFTY (BGI) NIFTY pro	MPS PCR	SCA microdel	199 249 349
Veracity	NIPD Genetics medicover	Target capture enrichment	SCA 22q11,1p36, 17p11.2, 4p16.3	229 269 299



Ursachen diskrepanter Befunde

niedrige placentare (fetale) Fraktion

begrenzte placentare Mosaik

fetoplacentare Mosaik

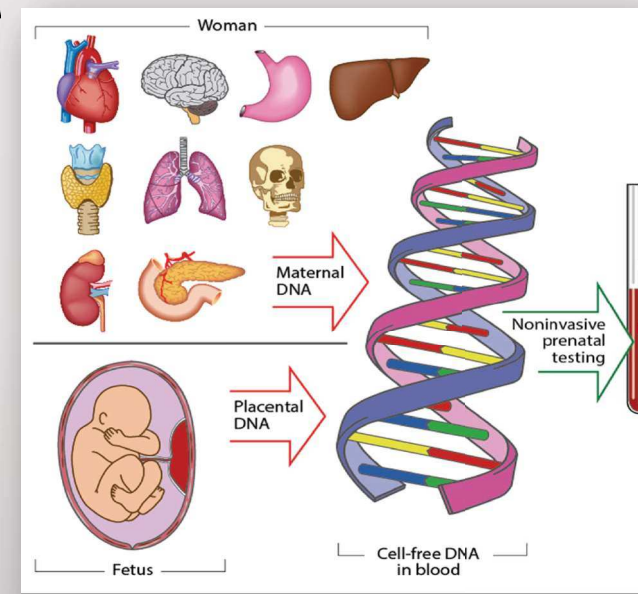
Sequenziertiefe

vanishing twin

maternale Anomalie des Karyotyps

okkultes maternales Malignom

Mutter und Plazenta werden gescreent





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
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.

INFO

Indikationen für zusätzliche Ultraschalldiagnostik [1]:

- ▶ Auffälligkeiten im primären Screening, die hinweisend auf Entwicklungsstörungen oder Fehlbildungen sein können
- ▶ mütterliche Infektionen (Cytomegalie, Parvovirus B19, Toxoplasmose u.a.)
- ▶ potenziell teratogene Substanzen
- ▶ anamnestische Belastung
- ▶ mütterliche Erkrankungen mit erhöhtem Risiko einer fetalen Entwicklungsstörung oder Fehlbildung
- ▶ als Alternative zu diagnostischen Punktionen

... schließen die Mehrzahl der Schwangeren vom Ersttrimester-Screening und von einer weiterführenden Diagnostik aus.



PE-Risikofaktoren: Anamnese

x 9

Antiphospholipid-Syndrom
Autoimmunerkrankungen

x 7

PE in Eigenanamnese

x 5

BMI > 30
Präexistenter Diabetes mellitus
RR diastol > 110 mm Hg vor 20 w

x 3

PE bei Mutter der Schwangeren
Präexistente Nierenerkrankung
Chronische Hypertonie plus weiterer Faktor

x 2

Erstparität
Alter > 40 Jahre
Afroamerikanische Ethnizität



PE-Risikofaktoren: Aktuelle Gravidität

x 7

Bilaterales Notching / Widerstand Ut A (> 90. Perzentile)
persistierend nach 24⁺⁰ w

x 3

Mehrlingsschwangerschaft

Artefizielle Reproduktion

Gestationsdiabetes

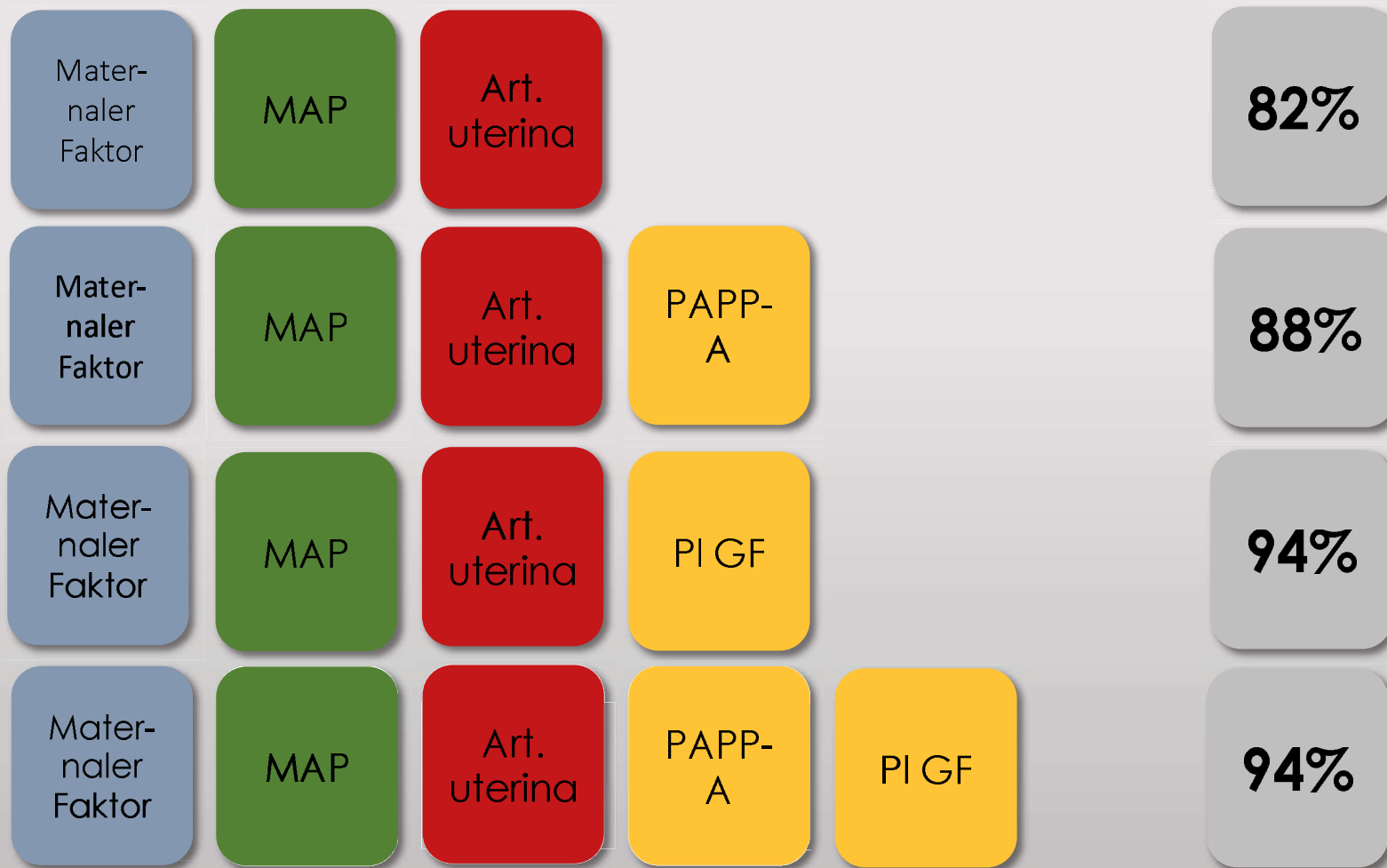
x ?

Hydrops fetalis

Trisomien

Blasenmole

Detektionsrate PE < 32 SSW (5% FPR)







Follikelzahl und Alter

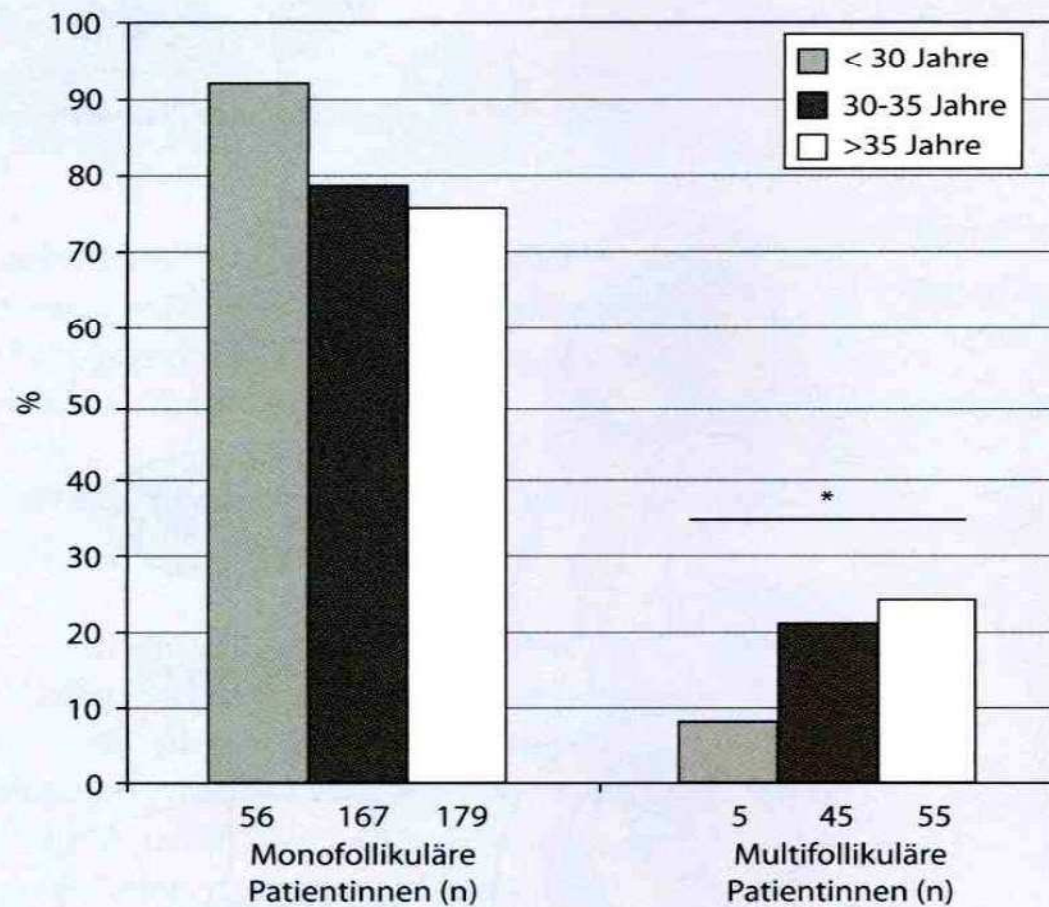
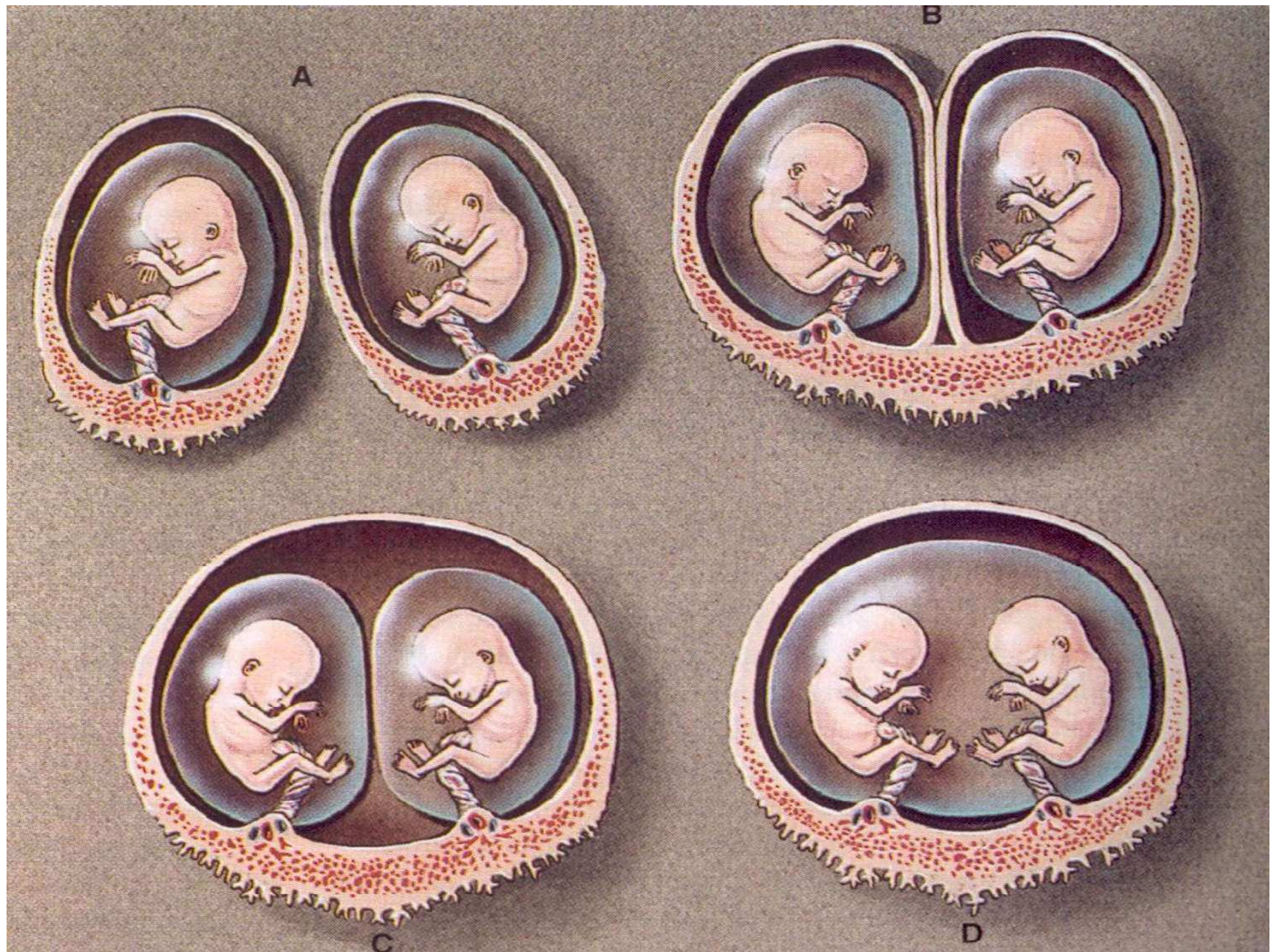


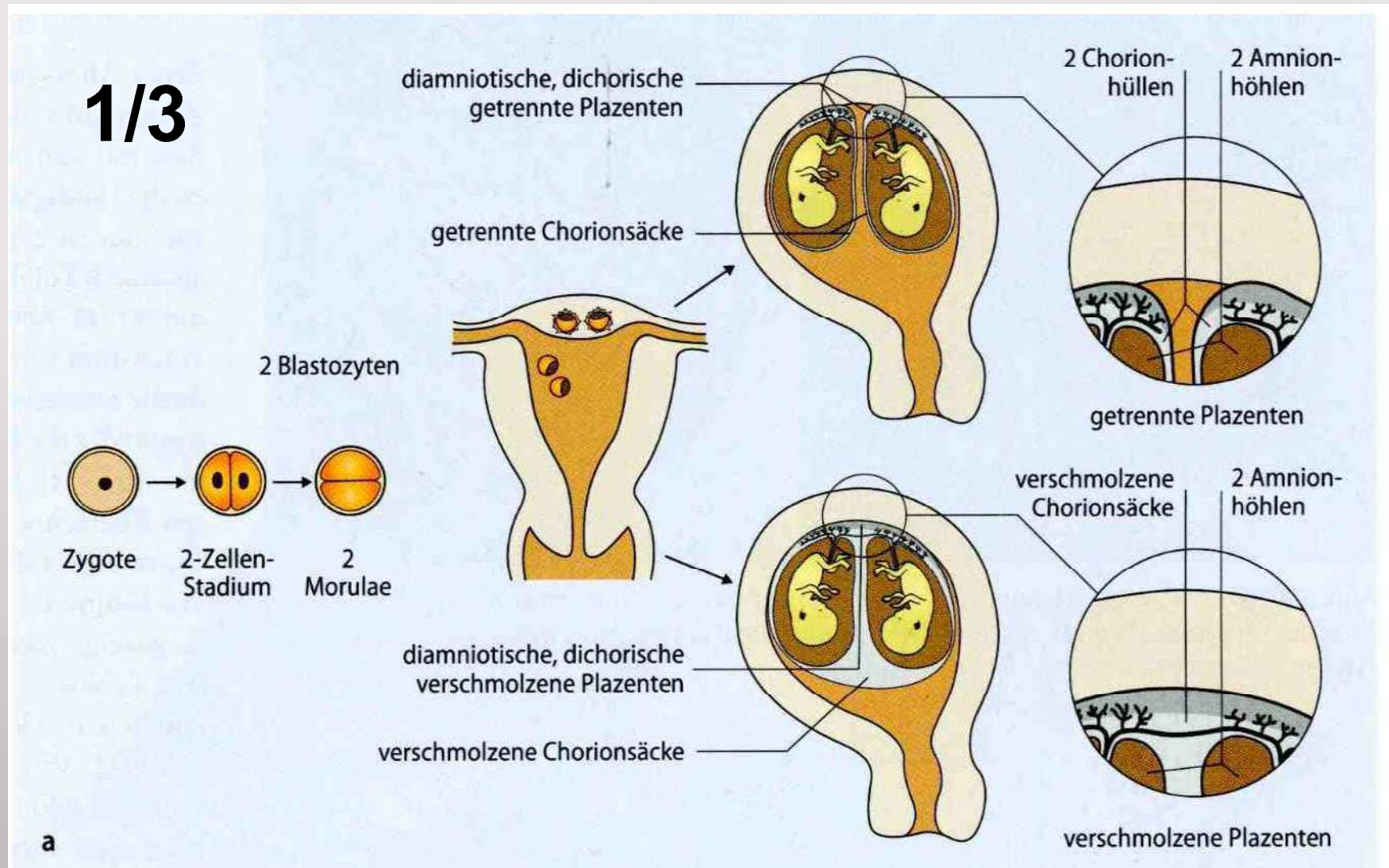
Abb. 6 ◀ Auftreten multifollikulären Wachstums in spontanen Zyklen abhängig vom Alter der Frauen.





Monozygot, dichorial, diamnial

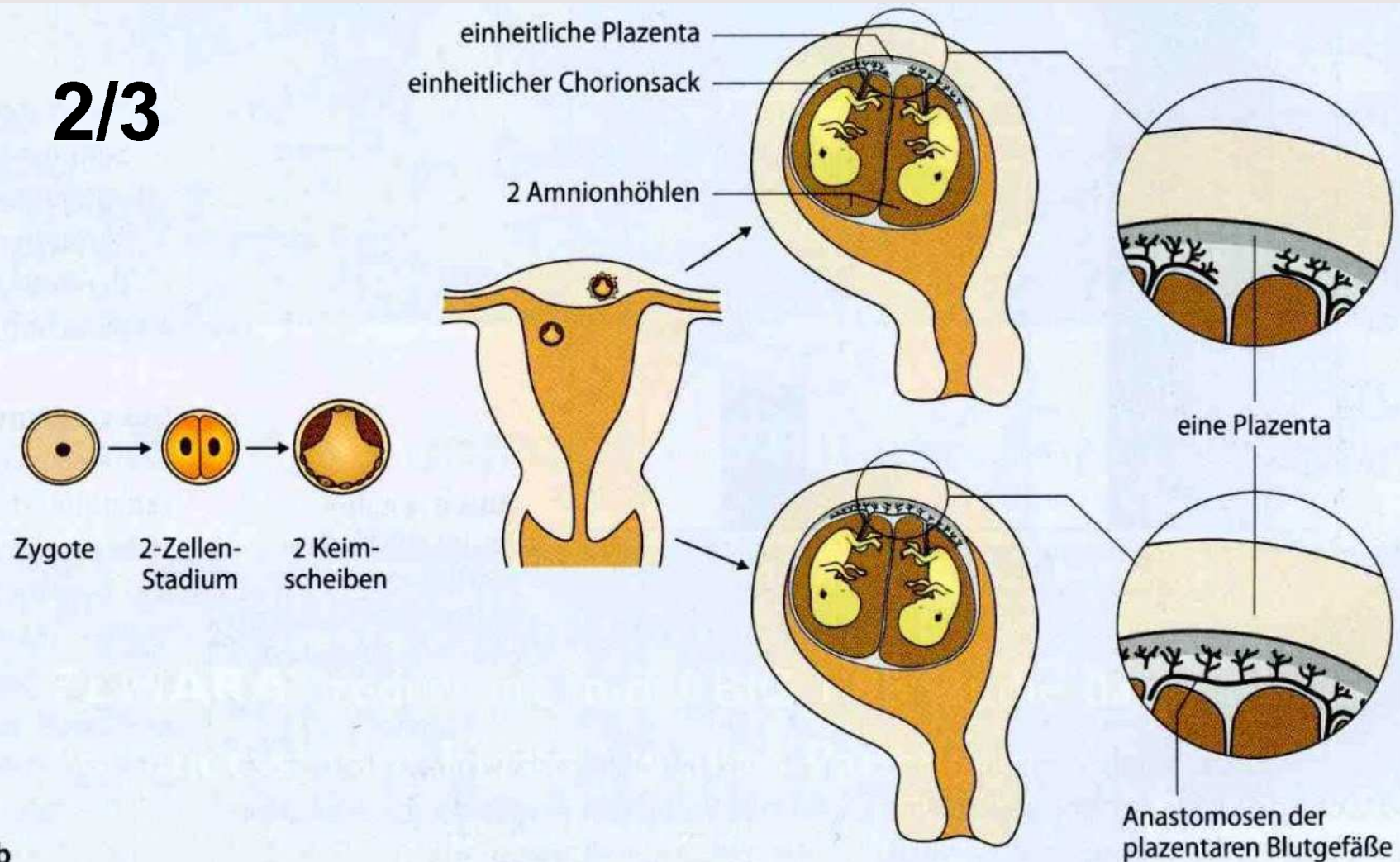
1/3





Monozygot, monochorial, diamnial

2/3



Dizygote Gemini

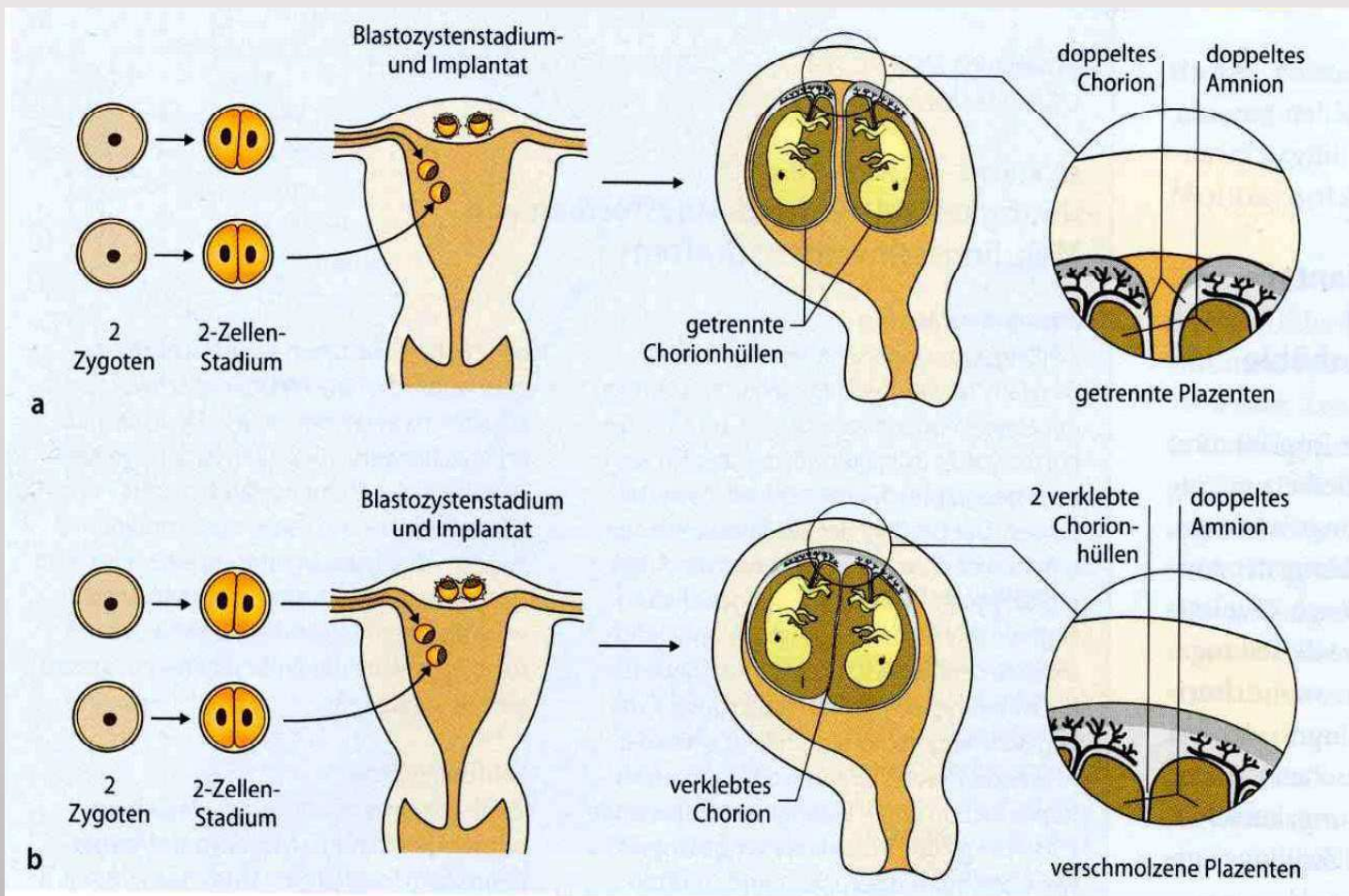
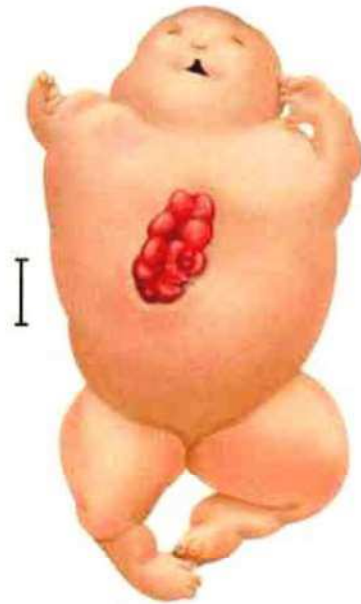


Abb. 3 ◀ Dizygote Zwillinge mit (a) räumlich getrennter Implantation und (b) direkt benachbarter Implantation. In beiden Fällen sind zwei Amnionhöhlen und zwei Chorionsäcke vorhanden, wobei sich in (b) ein verschmolzenes Chorion darstellt.



A



B



C



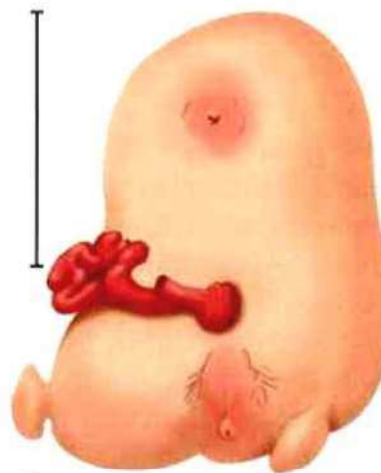
D



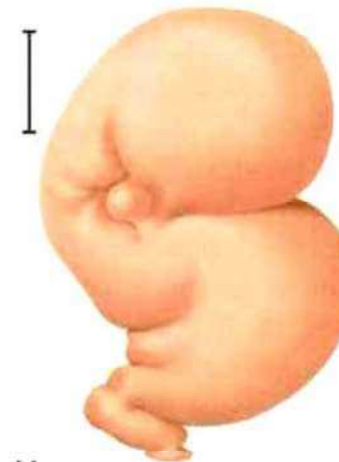
E



F



G



H

Quelle: Bianchi, Fetology, Mc Graw Hill 2010



Chorion und Mortalität

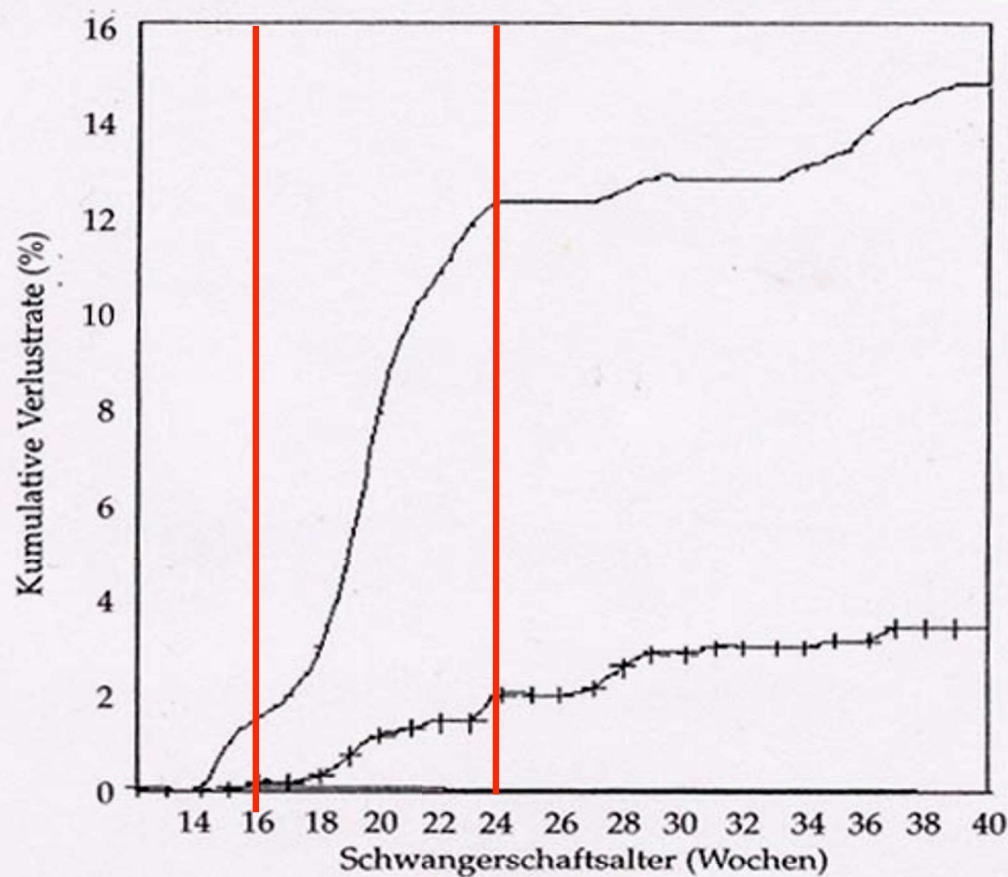


Abbildung 5 Kumulative fetale Verlustrate bei monozygoten (durchgehende Line) und dizygoten (gekreuzte Line) Zwillingschwangerschaften ab der 12. Schwangerschaftswoche²⁰



Monochoriale Gemini

Lage der Nabelschnuransätze

Verteilung der Plazentaanteile

Anastomosen

arterio-venös (unidirektional)

arterio-arteriell (bidirektional)

veno-venös (bidirektional)

FFTS





Monochoriale Gemini: Risiken

FFTS	Feto-fetales Transfusionssyndrom	10%
sIUGR	Selektive Wachstumsrestriktion	15%
TAPS	Twin anemia polycythemia sequence	5%

Erhöhte Rate intrauteriner Tode
Häufiger Fehlgeburten < 24 SSW
Fehlbildungsrate dreifach erhöht

Überlebensraten nach FFTS-Stadien

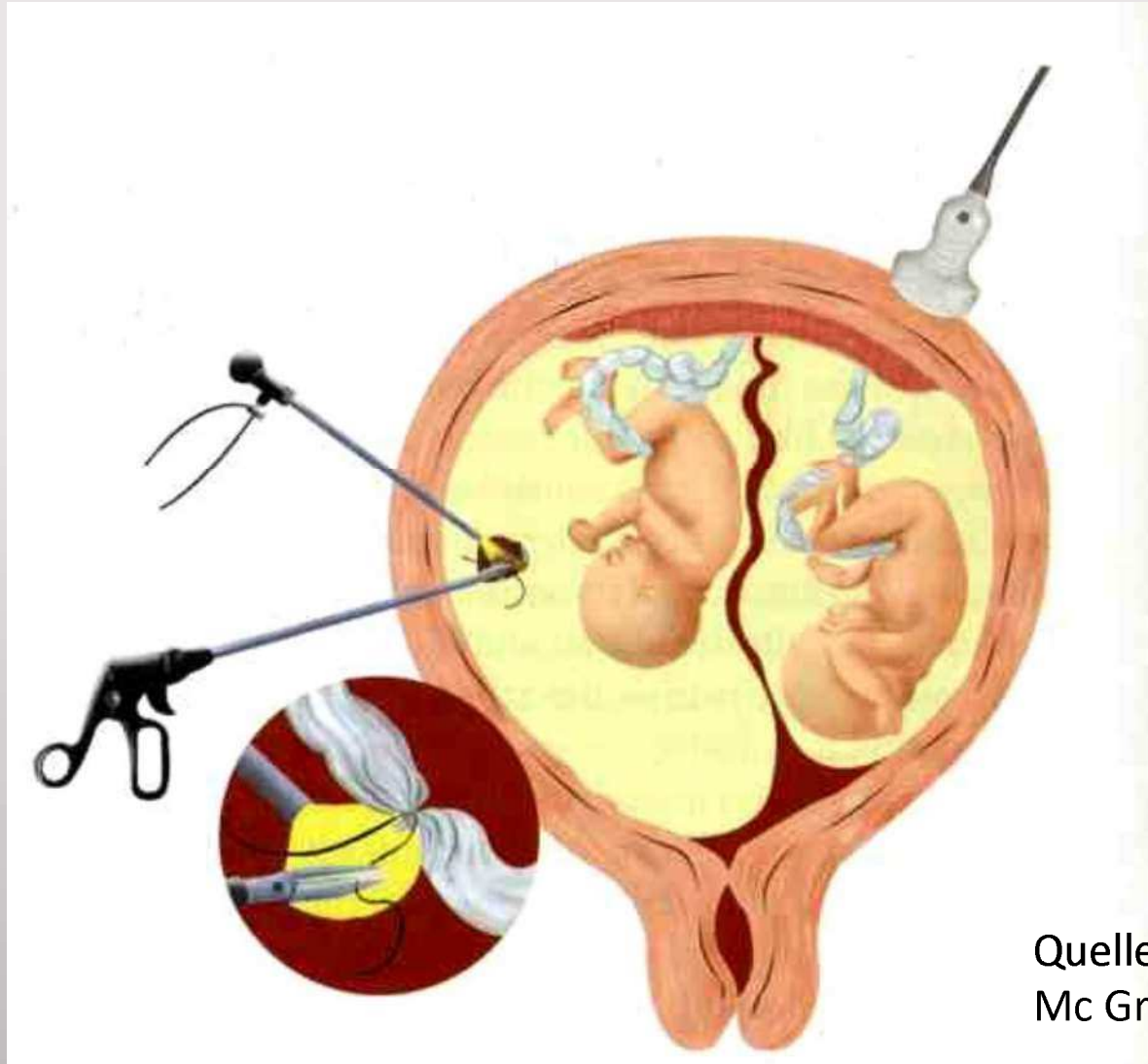


Stadium	I	II	III	IV
0 Überlebende	7	17	18	30
1 Überlebender	17	22	29	20
2 Überlebende	76	61	54	50
Gesamtanteil	85	72	68	60

Angaben in Prozent

UK HH-Eppendorf 2015

Selektive Okklusion



Quelle: Bianchi, Fetology,
Mc Graw Hill 2010



Two Peas + One Pod = High Risk?



Two peas in one pod is never a problem, but two fetuses sharing one placenta can be. It can put a pregnancy at risk for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), a potentially fatal condition occurring in 10% of monochorionic diamniotic pregnancies, causing an uneven flow of blood. Amniotic fluid levels need to be frequently measured in these pregnancies. If a significant difference between the twins is noted, an emergent referral should be considered.

Shana and Chad Elliott's OBGYN watched their identical twins closely when he saw they shared a single placenta. At 18 ½ weeks, he diagnosed TTTS and referred the twins immediately to Texas Children's Fetal Center. That same day they received placental laser ablation, a lifesaving procedure that stopped the uneven blood exchange.

Accomplishing the remarkable is common at Texas Children's Fetal Center, a leading comprehensive center for fetal care and the only one in the Southwest. More and more OBGYNs and MFMs are partnering with us to ensure the best possible outcomes for their patients.

When you have concerns, turn to us. We're known for delivering.

Learn more: www.fetalcases.texaschildrens.org or 1-877-FetalRx

©2010 Texas Children's Hospital. All rights reserved.



Above: Emergent TTTS, where the recipient twin is much larger than the donor twin.
Below: The Elliott twins at 10 months.



Texas Children's®
Fetal Center



Konkordanz bei Monozygoten

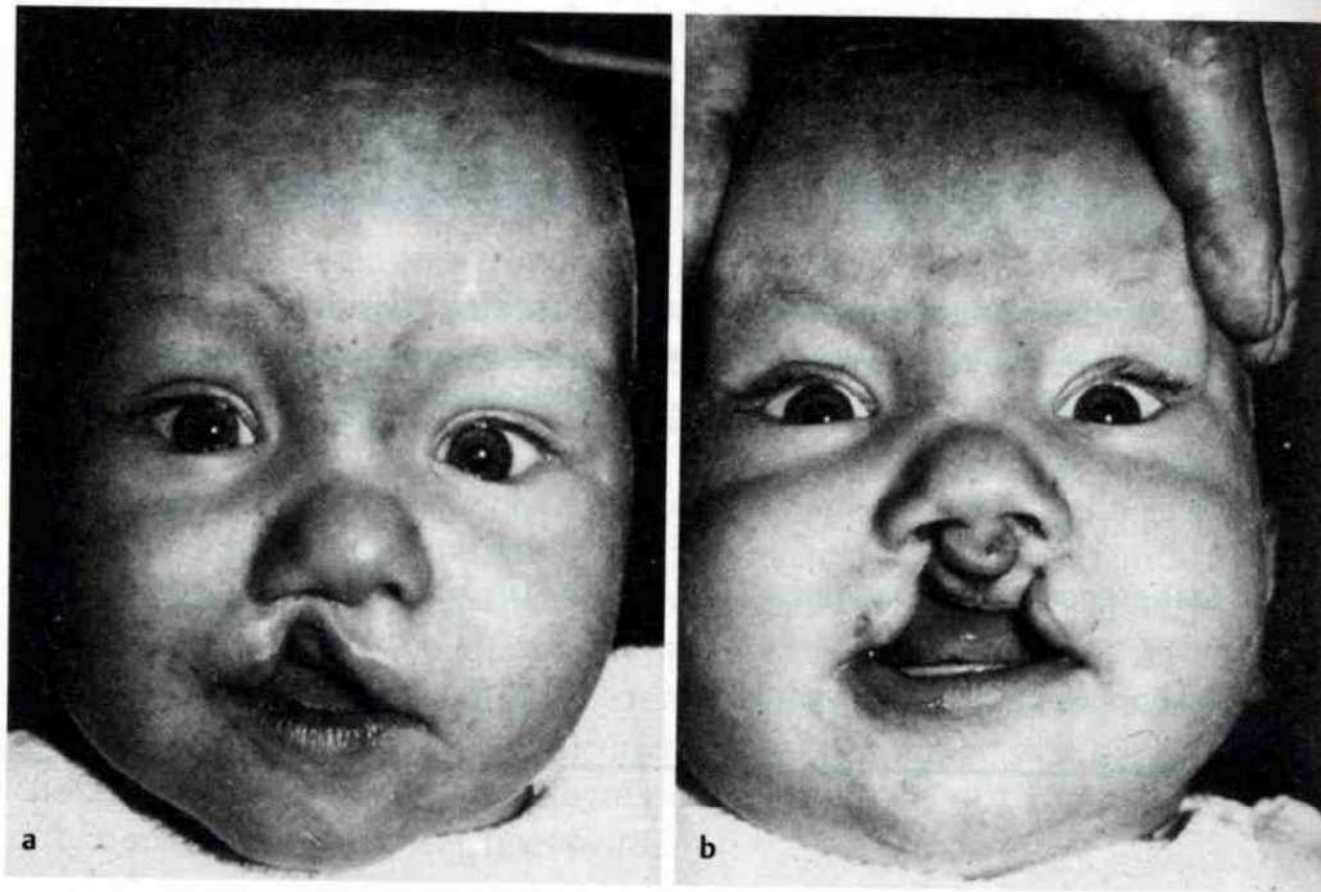
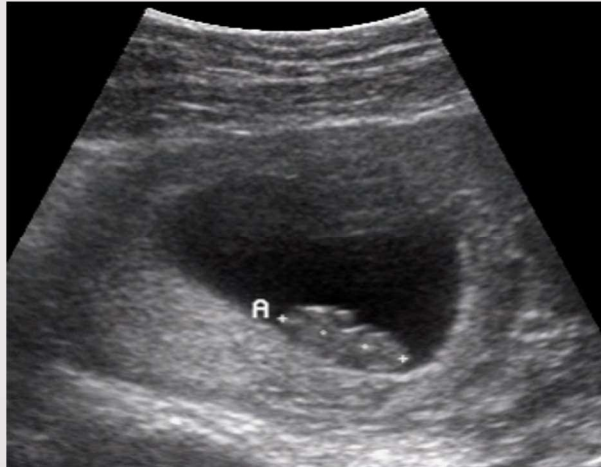


Abb. 4.9 Eineiige Zwillinge, konkordant für Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte.



Intrauteriner Tod eines Geminus



1. Trimenon: vanishing twin (10%)

2. und 3. Trimenon:

Encephalomalazie, MRT nach 2-3 Wochen

Frühgeburtslichkeit verdoppelt

Klinisches Koagulopathierisiko nicht erhöht



Mehrlinge: Zervixlänge 23+ SSW

Frühgeburt < 32 SSW

> 46 mm	2,9 %
36-45 mm	4,3 %
26-35 mm	6,7 %
16-25 mm	31 %
≤ 15 mm	66 %



kozlowski@praenatal.de