



Pränataldiagnostik im 1. Trimenon

Mehrlingsgraviditäten

Peter Kozlowski
praenatal.de

HHU 28. Oktober 2020

**Alle Datenfolien
ab 9. November 2020
aktuell auf praenatal.de
„Ärzte/Vorträge“**



12⁺³ w



Screening und Diagnostik 2020

Morphologie der DNA

- Next Generation S.
- Array CGH
- Panels
- Einzelgenanalyse
- Whole Exome S.

Morphologie des Feten

- Frühe Organdiagnostik
- impliziert NT-Screening
- Risikoklassifizierung

Maternofetale Risiken

- Maternale Faktoren
- Biochemie
- Doppler



Pränatal Paradigmenwechsel

- Rückgang der diagnostischen Punktionen um über 80% in zehn Jahren (80.000 auf <12.000)
- Indikationen sind überwiegend pathologische oder suspekte Befunde
- Filterfunktion der frühen Organdiagnostik und der biochemischen Parameter
- Relevanz qualifizierter Beratung

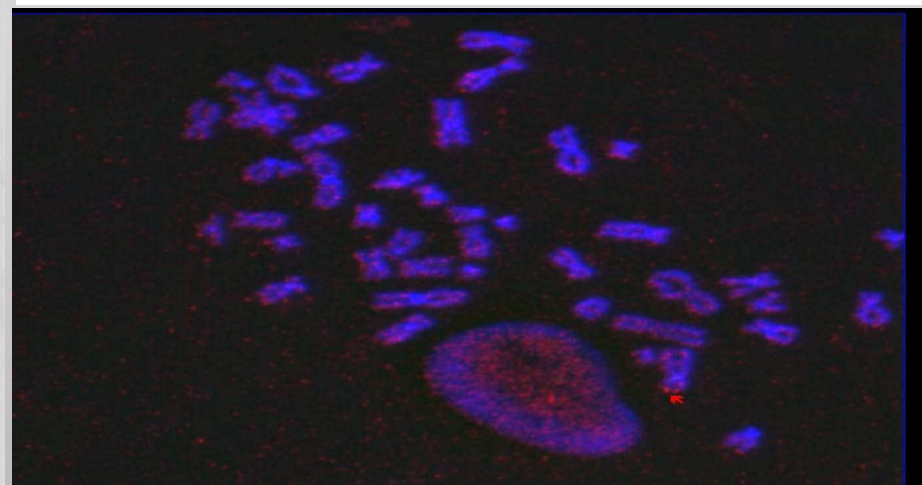
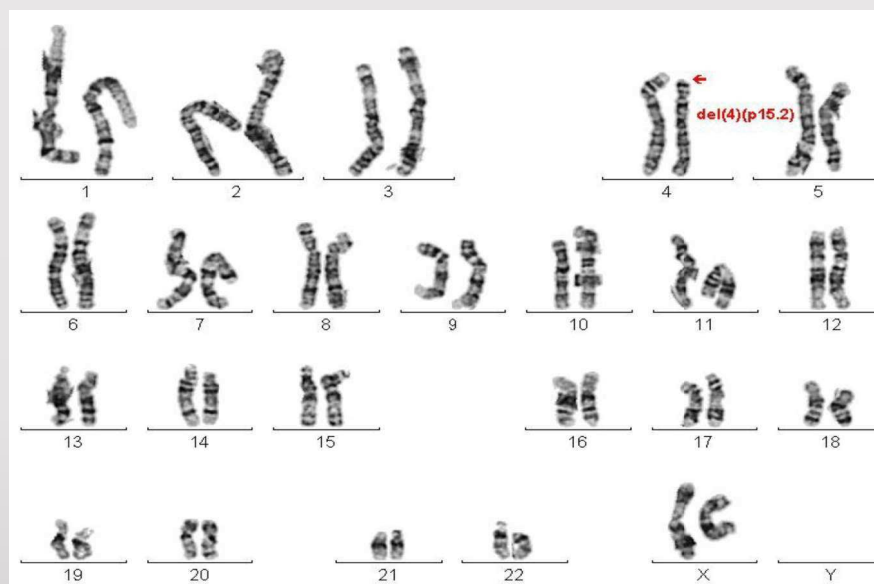
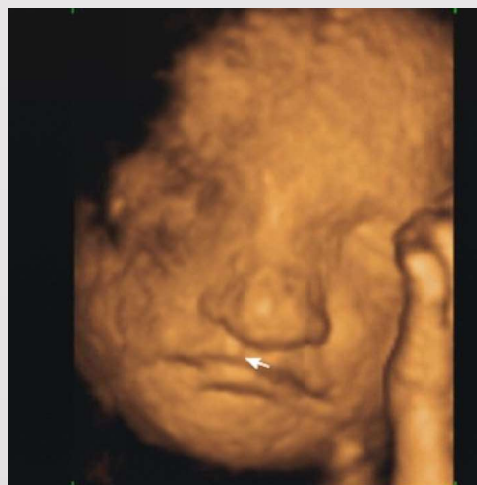


Anomalien jenseits von Trisomie 21, 18, 13

- SCA – Gonosomale Trisomien, Monosomie X
Klinefelter-S., Turner-S.
- Deletionen und Duplikationen
Wolf-Hirschhorn-S. (4p), Cri-du-chat-S. (5p), 22q
- RATs – Seltene autosomale Trisomien
Trisomie 16, 22
- 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





Anomalien auf 10.000 Graviditäten

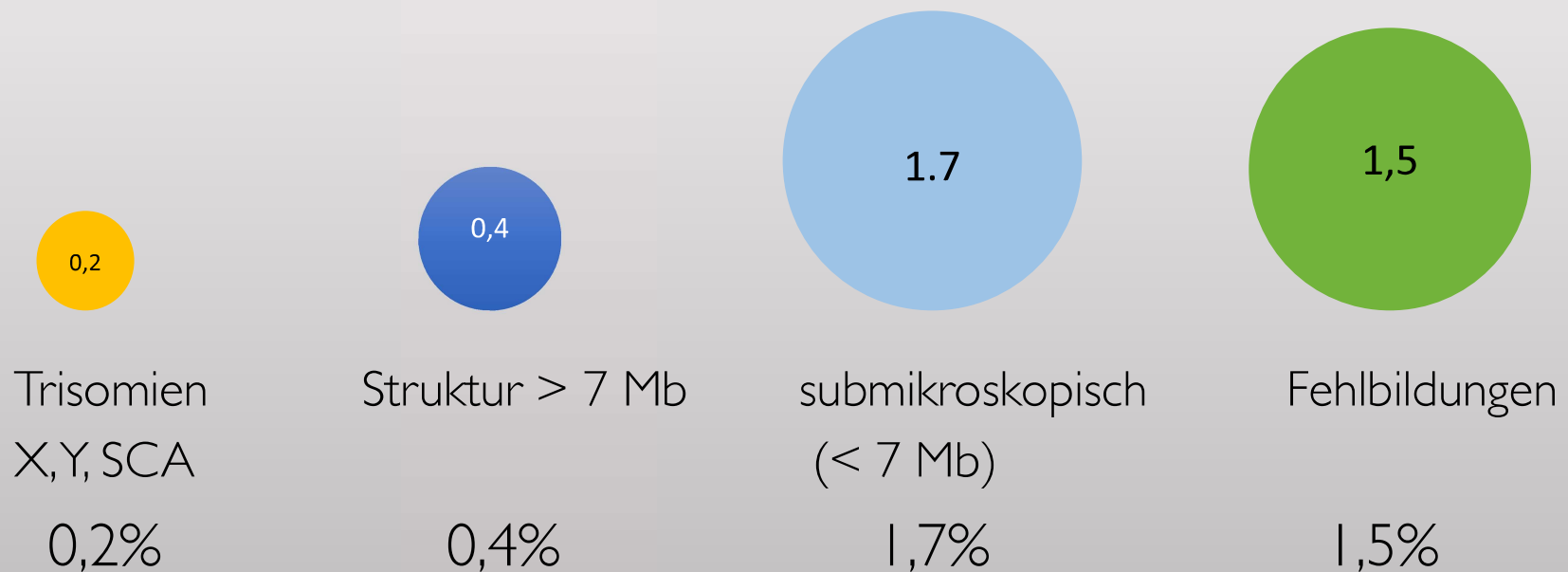
ACOG 2020, DEGUM 2019

Alter	Trisomie 21	Trisomie 18,13	SCA	Seltene oder Array	Genetik gesamt	Ultra-schall
20	8 1:1250	3 1:3300	34 1:300	37 1:270	82 1:122	150 1:67
25	10 1:1000	3 1:3300	34 1:300	37 1:270	84 1:119	150 1:67
30	14 1:714	6 1:1600	34 1:300	37 1:270	91 1:110	150 1:67
35	34 1:294	13 1:770	35 1:290	37 1:270	119 1:84	150 1:67
40	116 1:86	44 1:230	51 1:200	37 1:270	248 1:40	150 1:67

Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW



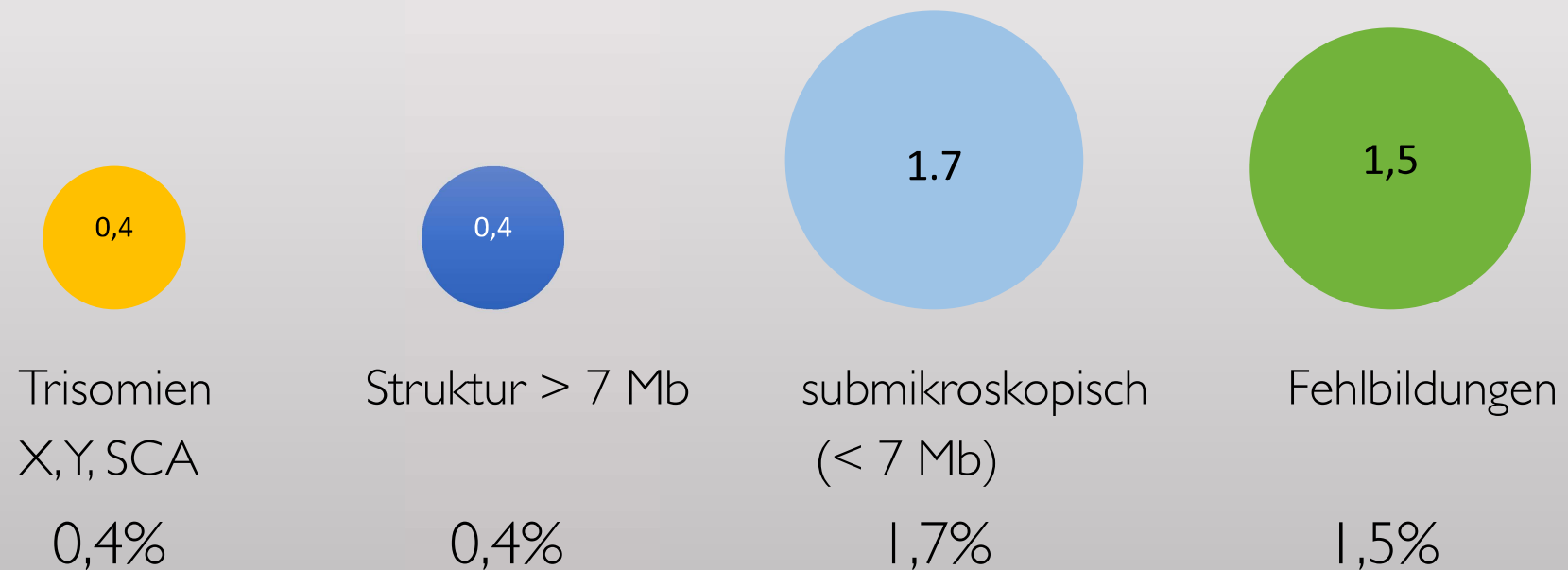
Lebensalter 25 Jahre



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%

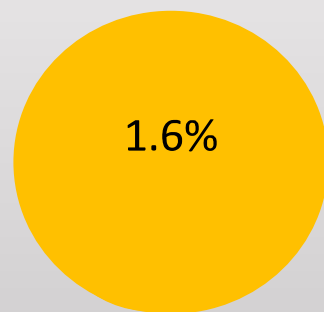


Fehlbildungen
1,5%

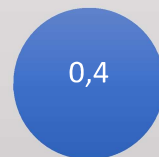
Prävalenz kongenitaler Anomalien bei intakter Gravidität 12 SSW



Lebensalter 40 Jahre



Trisomien
X,Y,SCA
1,6%



Struktur > 7 Mb
0,4%



submikroskopisch
(< 7 Mb)
1,7%



Fehlbildungen
1,5%



Informed consent

Ist das Spektrum genetischer Anomalien und der diagnostischen Möglichkeiten vor einem Screening vermittelt und verstanden worden?

„Ich will keine genetische Untersuchung“

heißt übersetzt oft

„Ich würde ein Kind mit Down-S. annehmen“

heißt aber nicht zwangsläufig

„Ich akzeptiere auch ein Kind mit 4p- Syndrom“

TOSHIBA

209139

38 F

praenatal.de Duesseldorf - -

OB 6 K

Precision APure+

T

3

4

5

10C3
diffT6.0

24 fps

MI: (1.5)

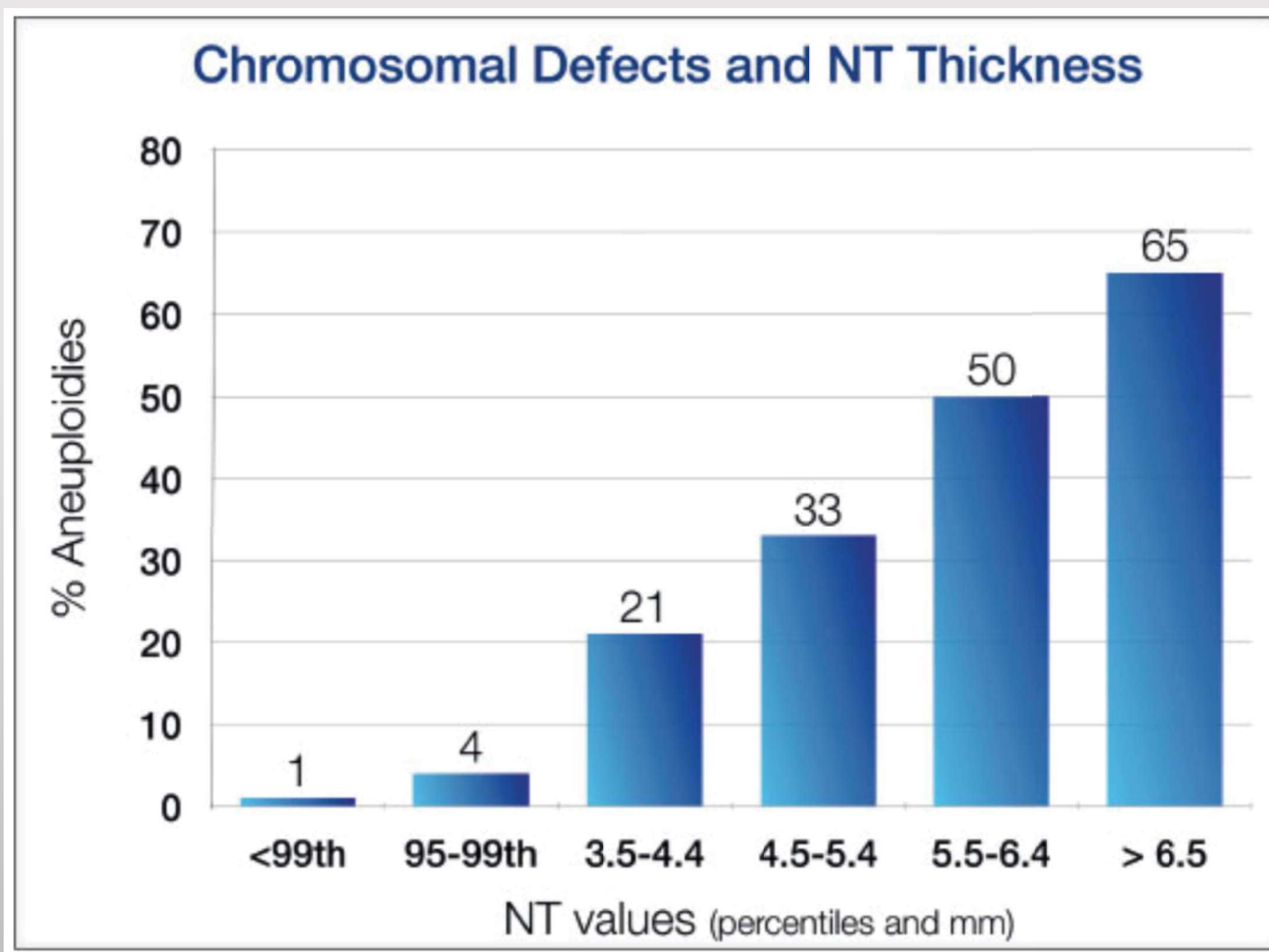
2DG
67DR
60

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		



Prognoseparameter NT

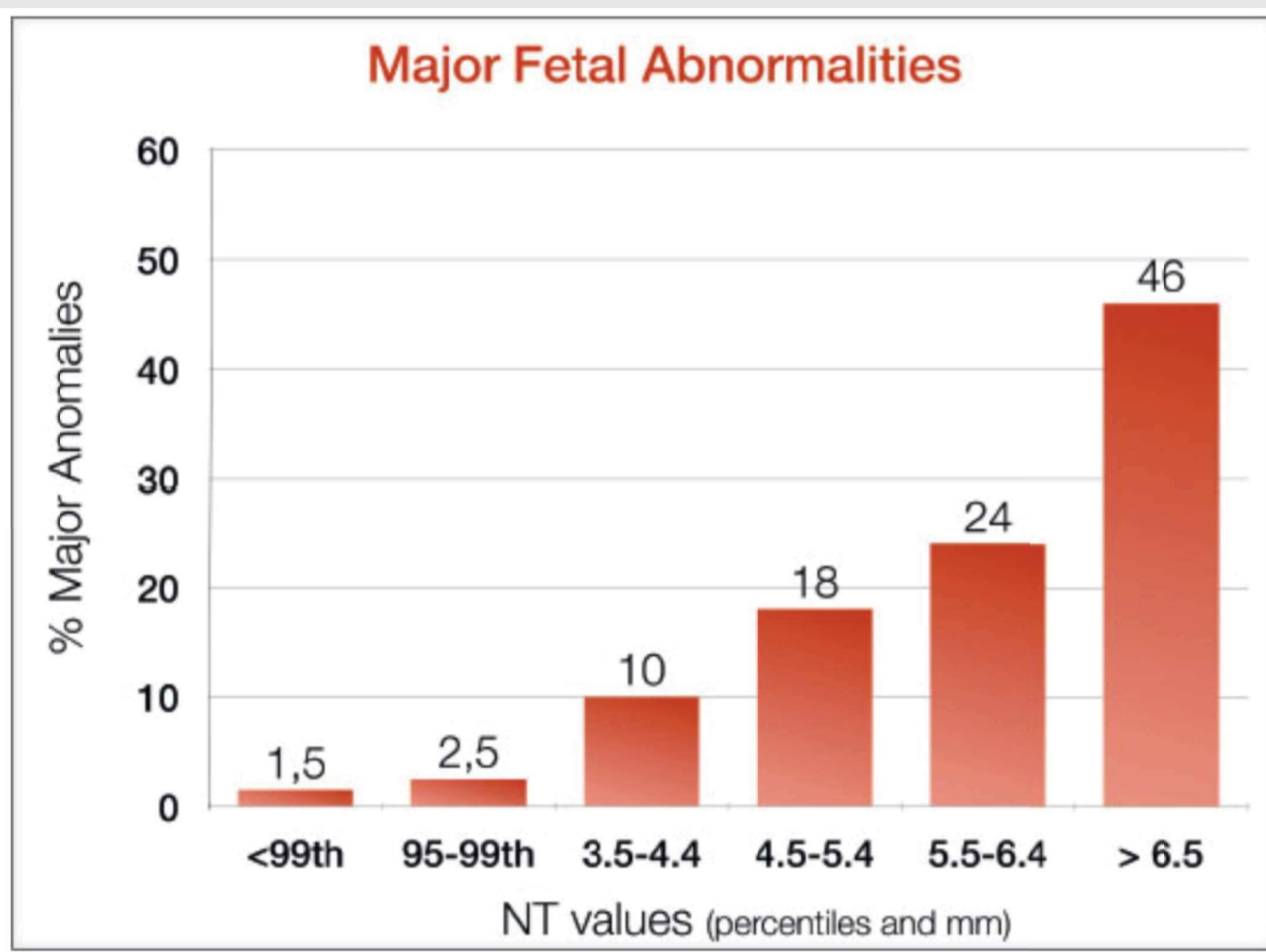


Abuhamad &
Chaoui

Daten
Souka 2005
AJOG



Prognoseparameter NT

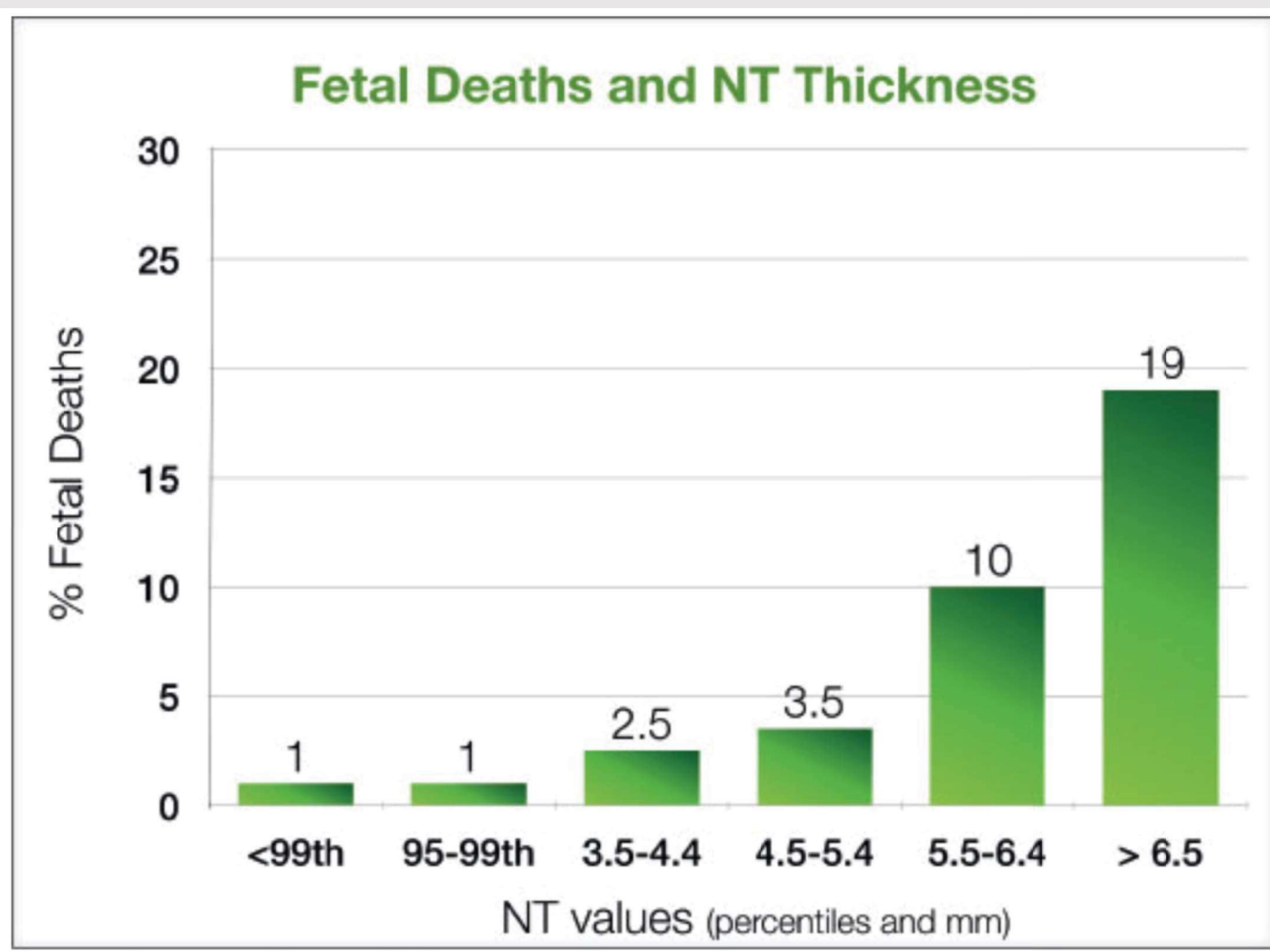


Abuhamad &
Chaoui

Daten
Souka 2005
AJOG



Prognoseparameter NT

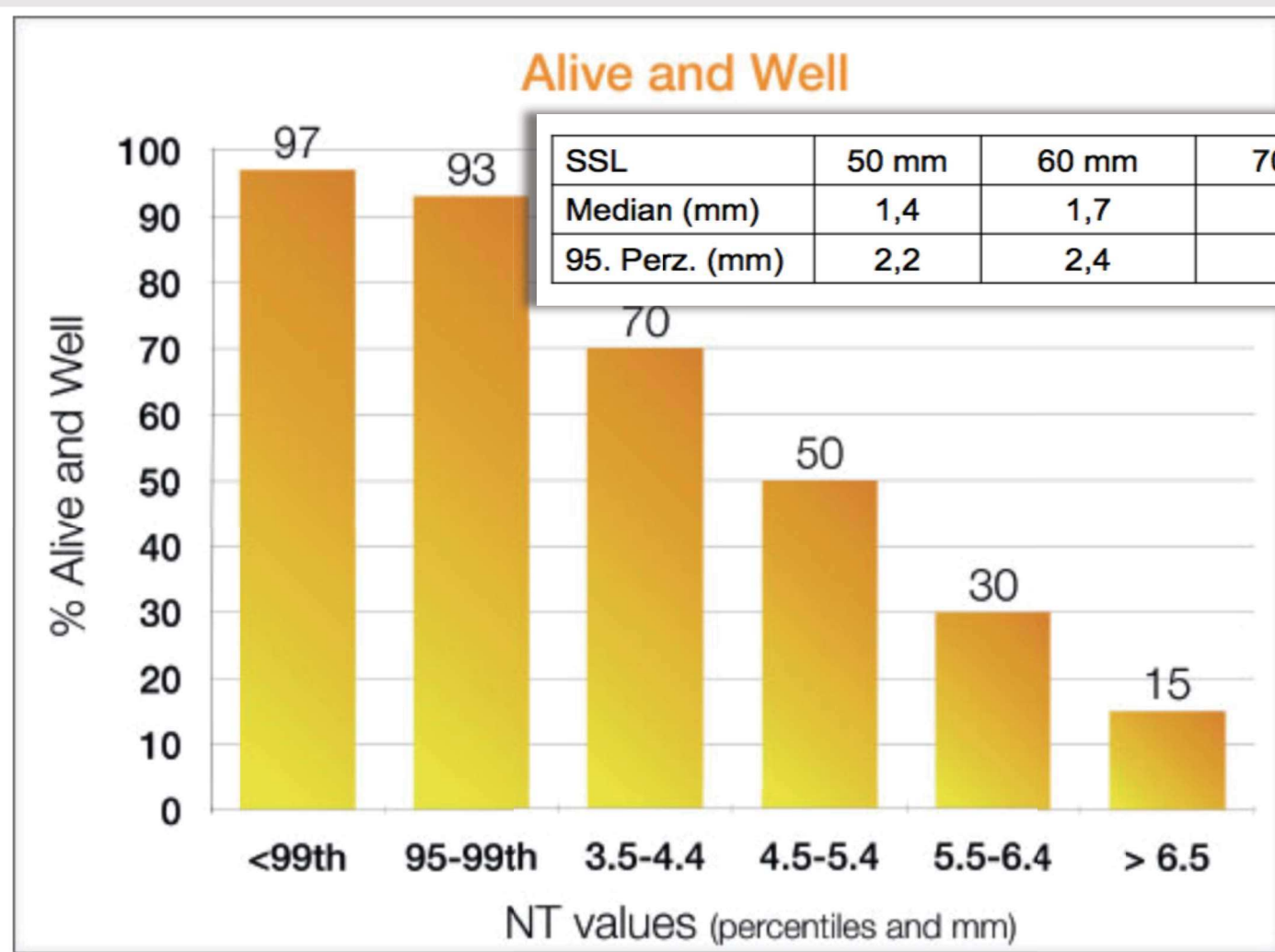


Abuhamad &
Chaoui

Daten
Souka 2005
AJOG



Prognoseparameter NT



SSL	50 mm	60 mm	70 mm	80 mm
Median (mm)	1,4	1,7	1,9	2,0
95. Perz. (mm)	2,2	2,4	2,6	2,8

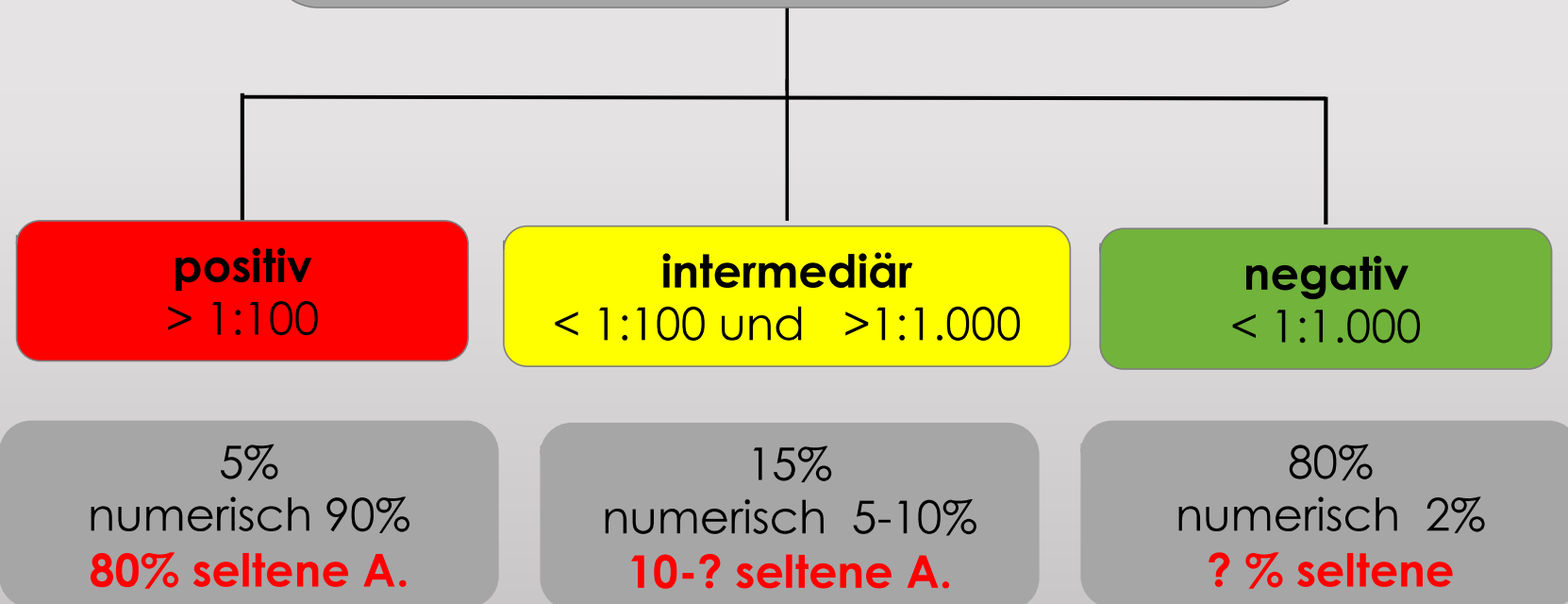
Abuhamad &
Chaoui

Daten
Souka 2005
AJOG

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



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

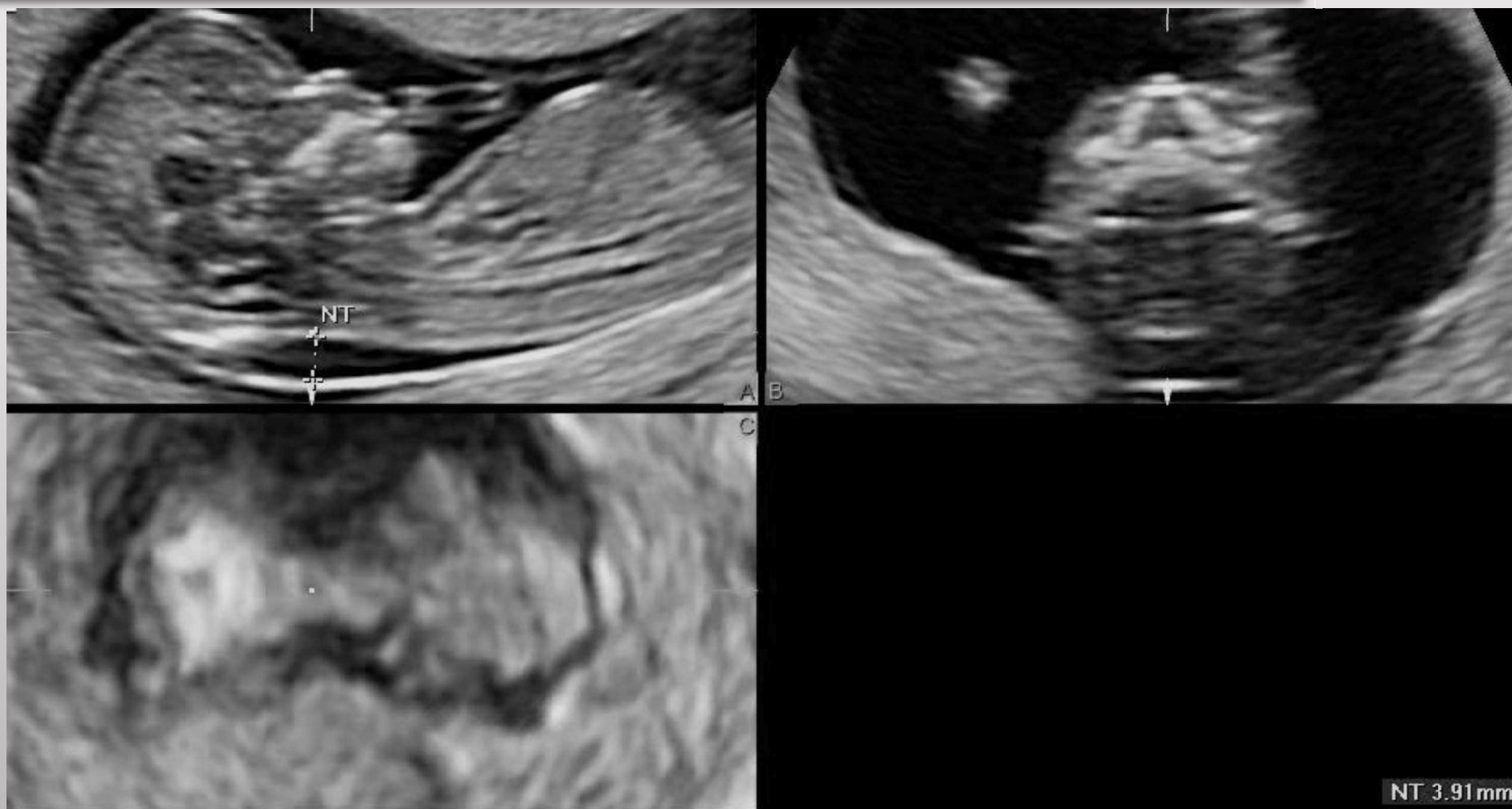
(fast) immer erkennbar	potentiell erkennbar	selten oder nie erkennbar
An-/Exencephalie Holoprosencephalie Omphalocele Gastroschisis Body-Stalk-Anomalie Megazystis	Hand- und Fußfehlbildungen Zwerchfellhernie letale Skelettdysplasie schwere Herzfehler Spina bifida aperta Gesichtsspalten	Mikrocephalie Balkenfehlanlage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

- > 70% der schweren Fehlbildungen werden erkannt
- weiterführende Diagnostik wird früh initiiert
- transportiert pränatalmedizinische Beratung
- „Zentrale“ der Entscheidung über weiteres Vorgehen

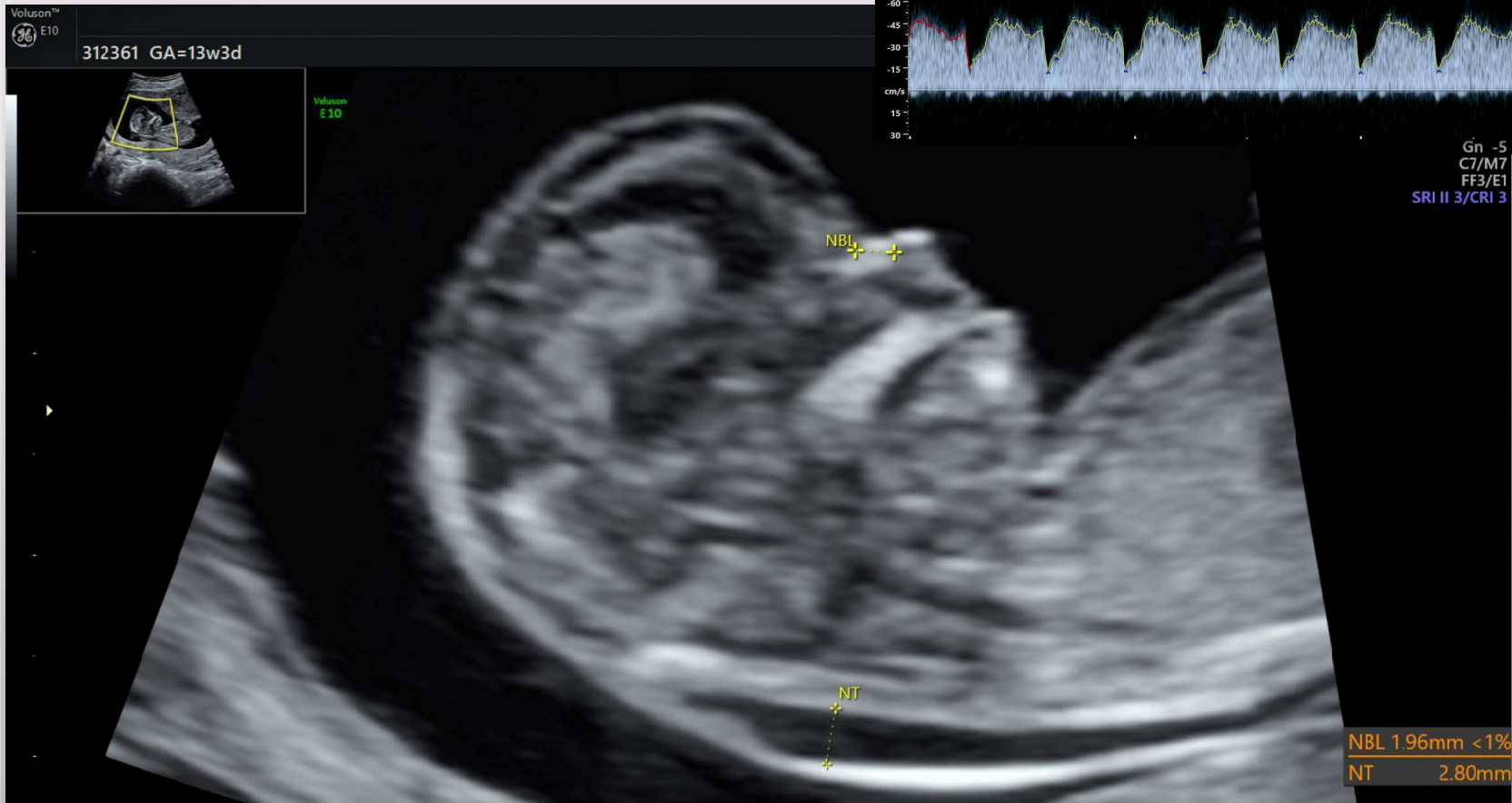


SSL	50 mm	60 mm	70 mm	80 mm
Median (mm)	1,4	1,7	1,9	2,0
95. Perz. (mm)	2,2	2,4	2,6	2,8

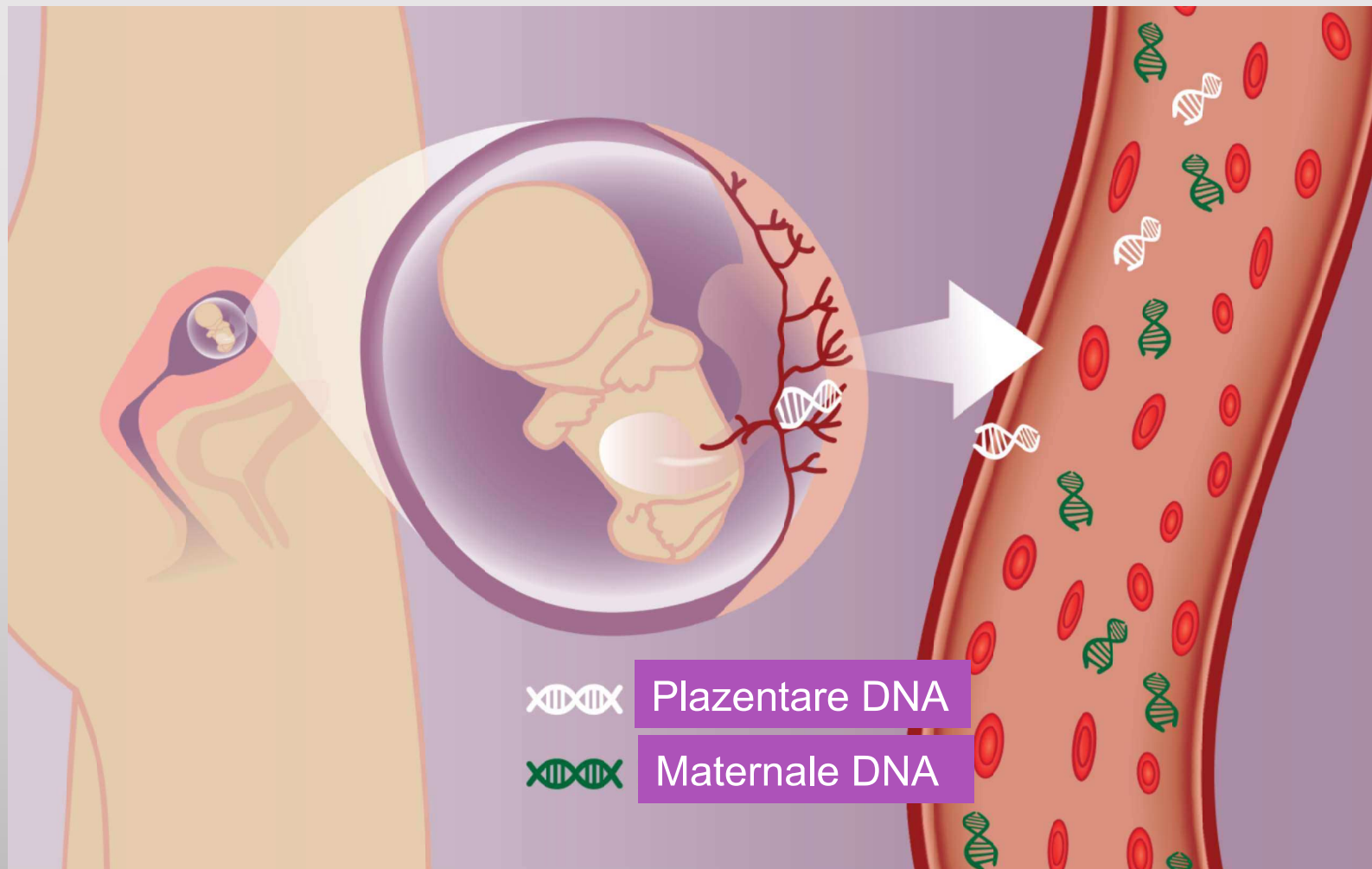
NT- Percentilen (gerundet nach Nicolaides 2007)



Frühe
Organdiagnostik
11⁺⁰ bis 13⁺⁶



Nicht invasive pränatale Tests





cfDNA 2021 de facto Freigabe

Methodenbewertung

Nicht-invasiver Test zum Vorliegen von Trisomien als mögliche Alternative zu invasivem Eingriff

Berlin, 19. September 2019 – Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner öffentlichen Sitzung am Donnerstag in Berlin die Anwendungsmöglichkeiten und -grenzen nicht-invasiver molekulargenetischer Tests (NIPT) zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) abschließend beraten. Der Beschluss sieht vor, dass ein NIPT in begründeten Einzelfällen und nach ärztlicher Beratung unter Verwendung einer Versicherteninformation eingesetzt werden kann. Ziel ist es, die zur Klärung der Frage des Vorliegens einer Trisomie 13, 18 oder 21 erforderlichen invasiven Untersuchungen – Chorionzottenbiopsie (Biopsie der Plazenta) oder Amniozentese (Fruchtwasseruntersuchung) – und das damit verbundene Risiko einer Fehlgeburt nach Möglichkeit zu vermeiden. Die Inanspruchnahme eines NIPT zulasten der GKV ist erst möglich, wenn die verpflichtend vorgesehene Versicherteninformation entwickelt und vom G-BA beschlossen wurde. Der Beschluss wird dazu voraussichtlich Ende 2020 gefasst. Voraussetzung ist zudem, dass das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) die Beschlüsse nicht beanstandet.



Test	Hersteller Anbieter	Prinzip	Screeningparameter außer 21,18,13,X,Y	€
fetalis	amedes VeriSeq NIPT Illumina (modif.)	targeted paired-end	45,X keine weiteren 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	targeted paired-end	nur 21 +18,13 +SCA +>7Mb+RAT	269 269 299 /349
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 +RAT +18,13,SCA +RAT 22q11.2	129 228 /378 268 /418 +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

31. August 2020



Ursachen diskrepanter Befunde

niedrige placentare (fetale) Fraktion

begrenzte placentare Mosaik

fetoplacentare Mosaik

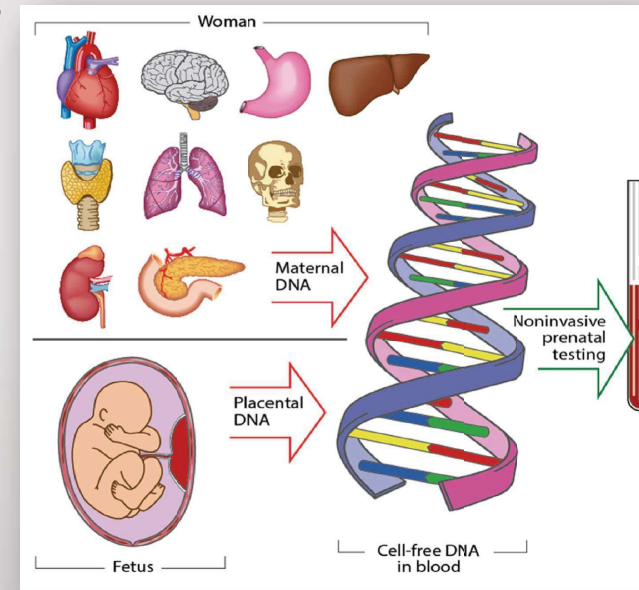
Sequenziertiefe

vanishing twin

maternale Anomalie des Karyotyps

okkultes maternales Malignom

Mutter und Plazenta werden gescreent





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

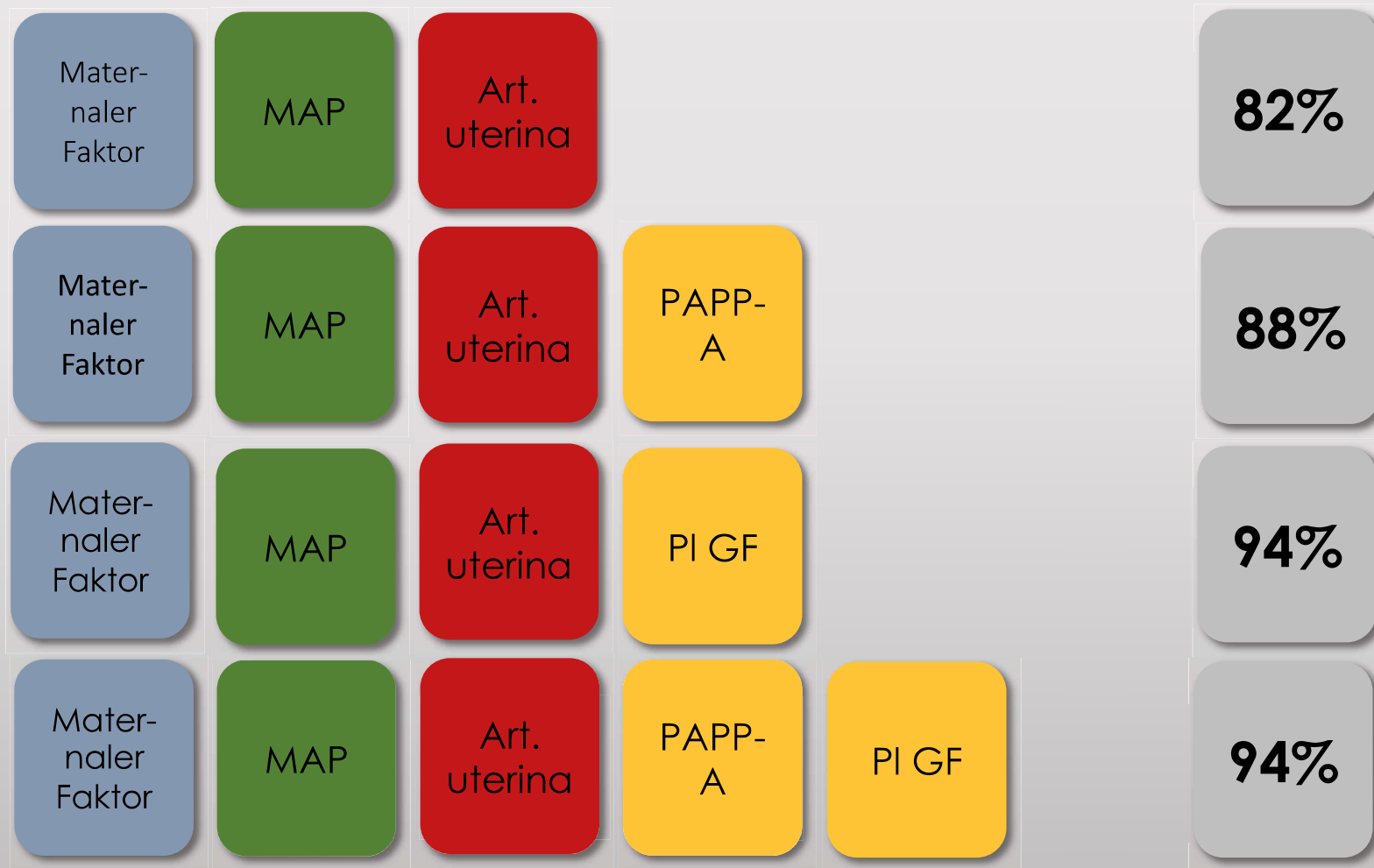
x 3

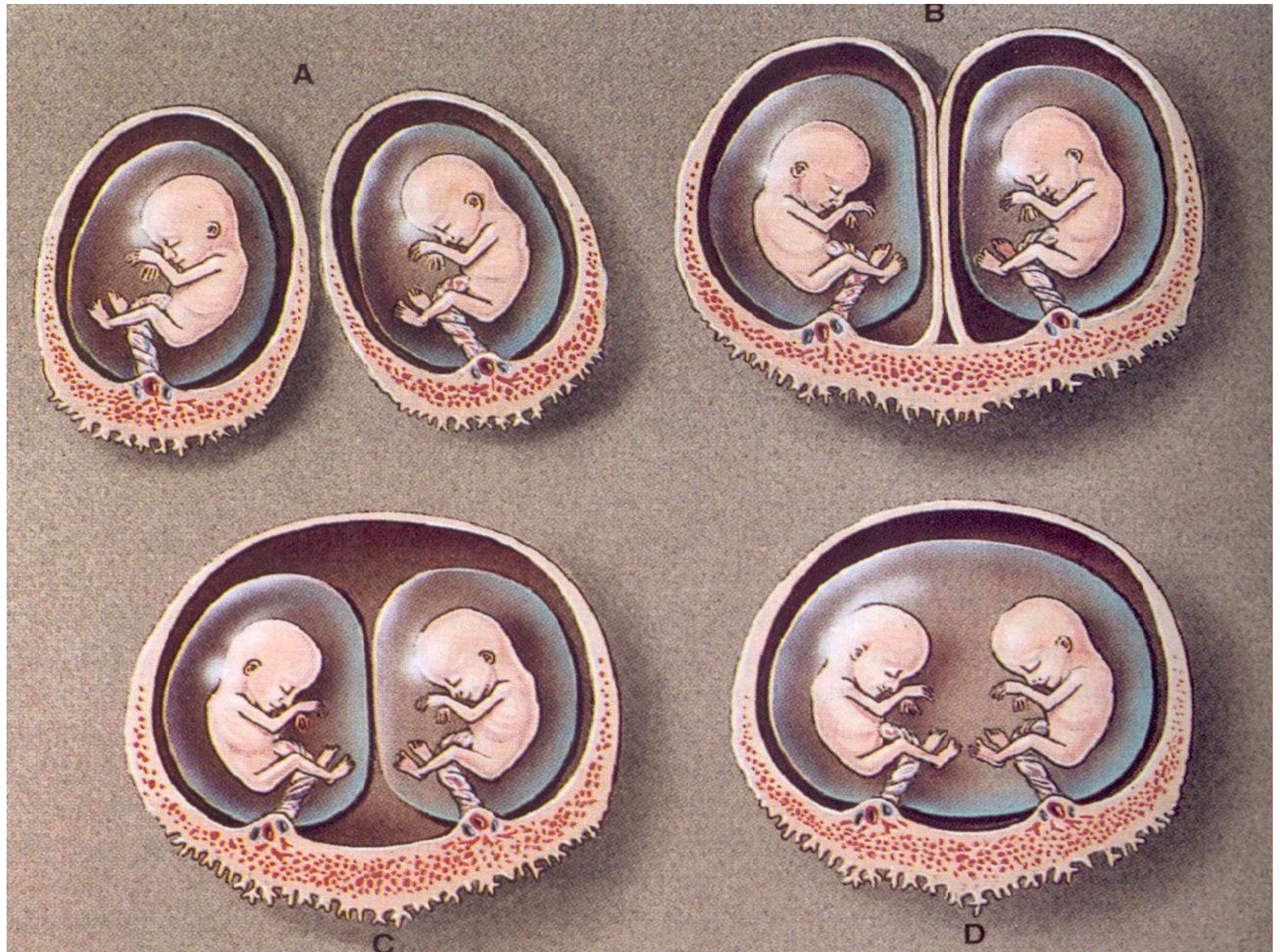
Mehrlingsschwangerschaft

x ?

Artefizielle Reproduktion
Gestationsdiabetes
Hydrops fetalis
Trisomien
Blasenmole

Detektionsrate PE < 32 SSW (5% FPR)







Follikelzahl und Alter

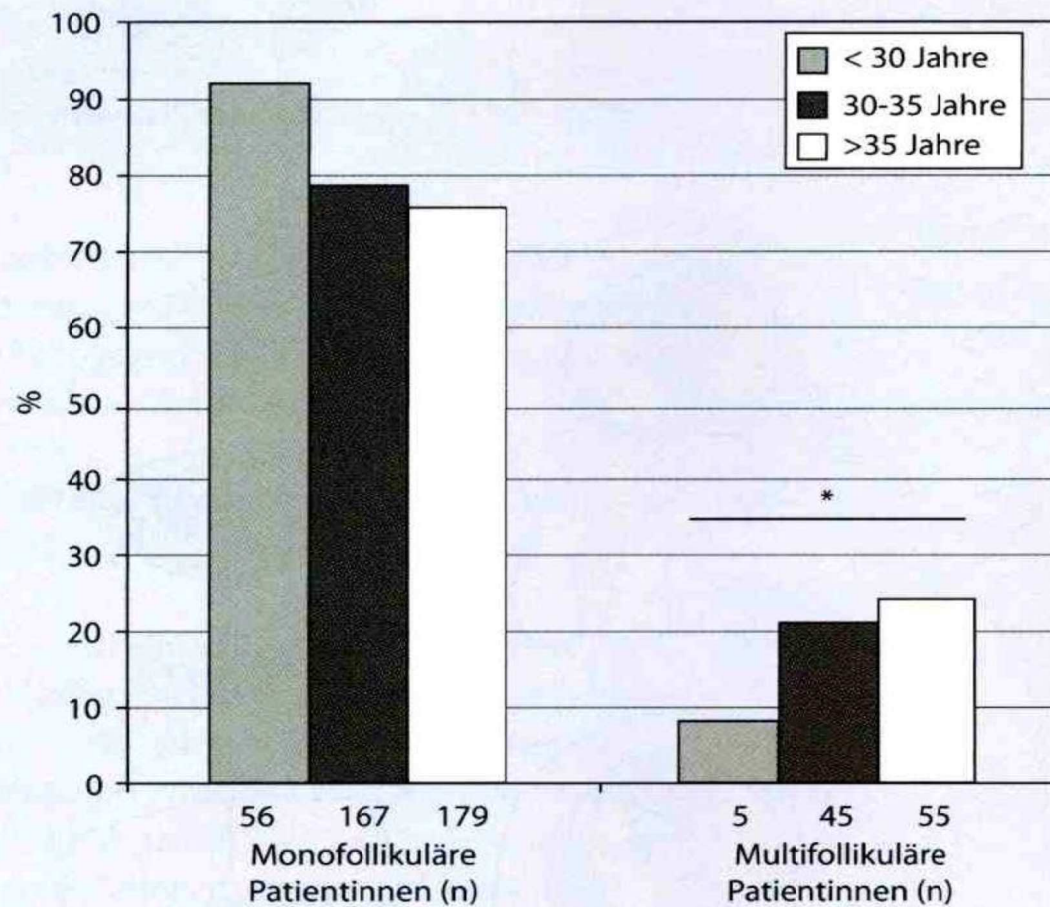
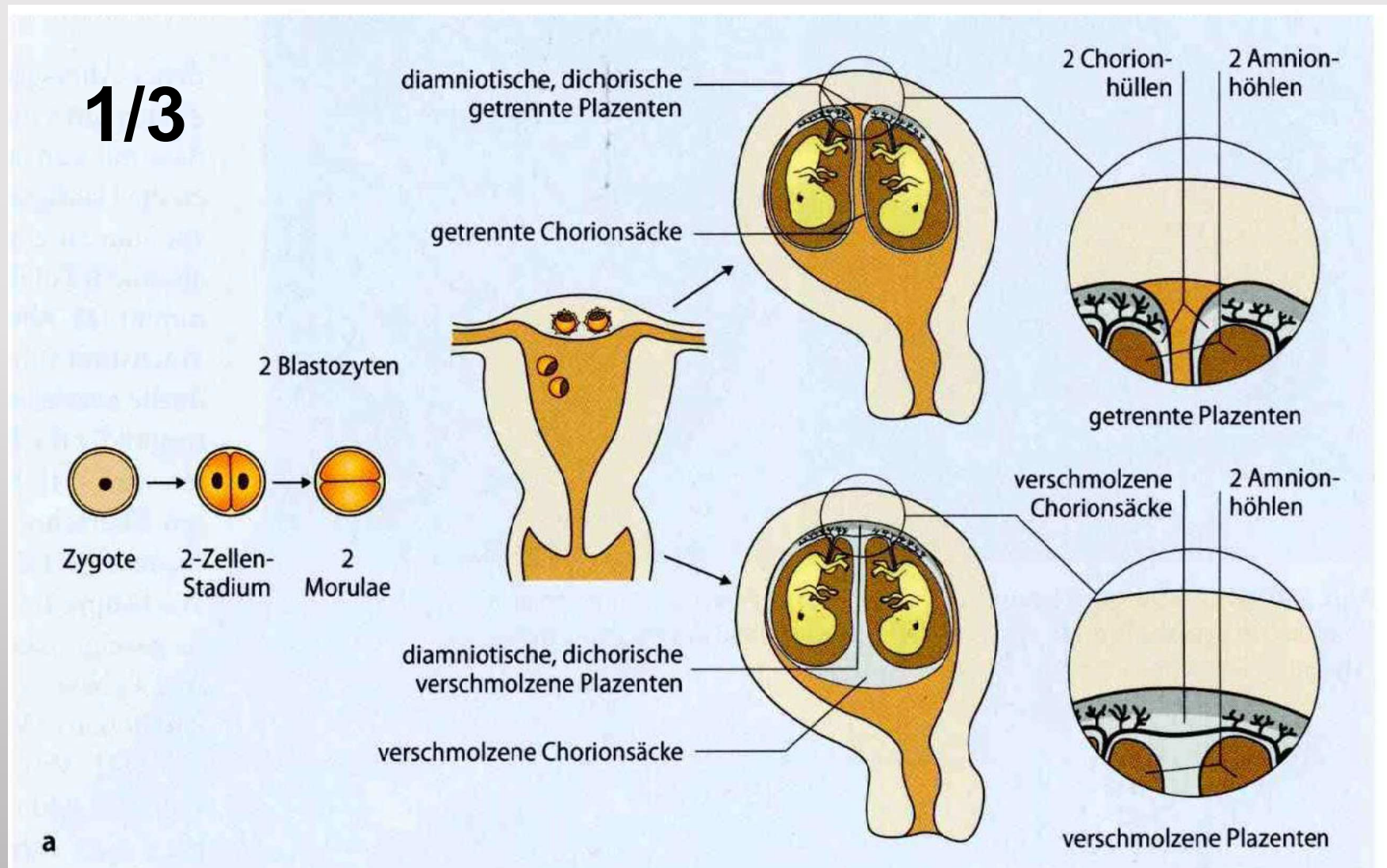


Abb. 6 ◀ Auftreten multifollikulären Wachstums in spontanen Zyklen abhängig vom Alter der Frauen.



Monozygot, dichorial, diamnial

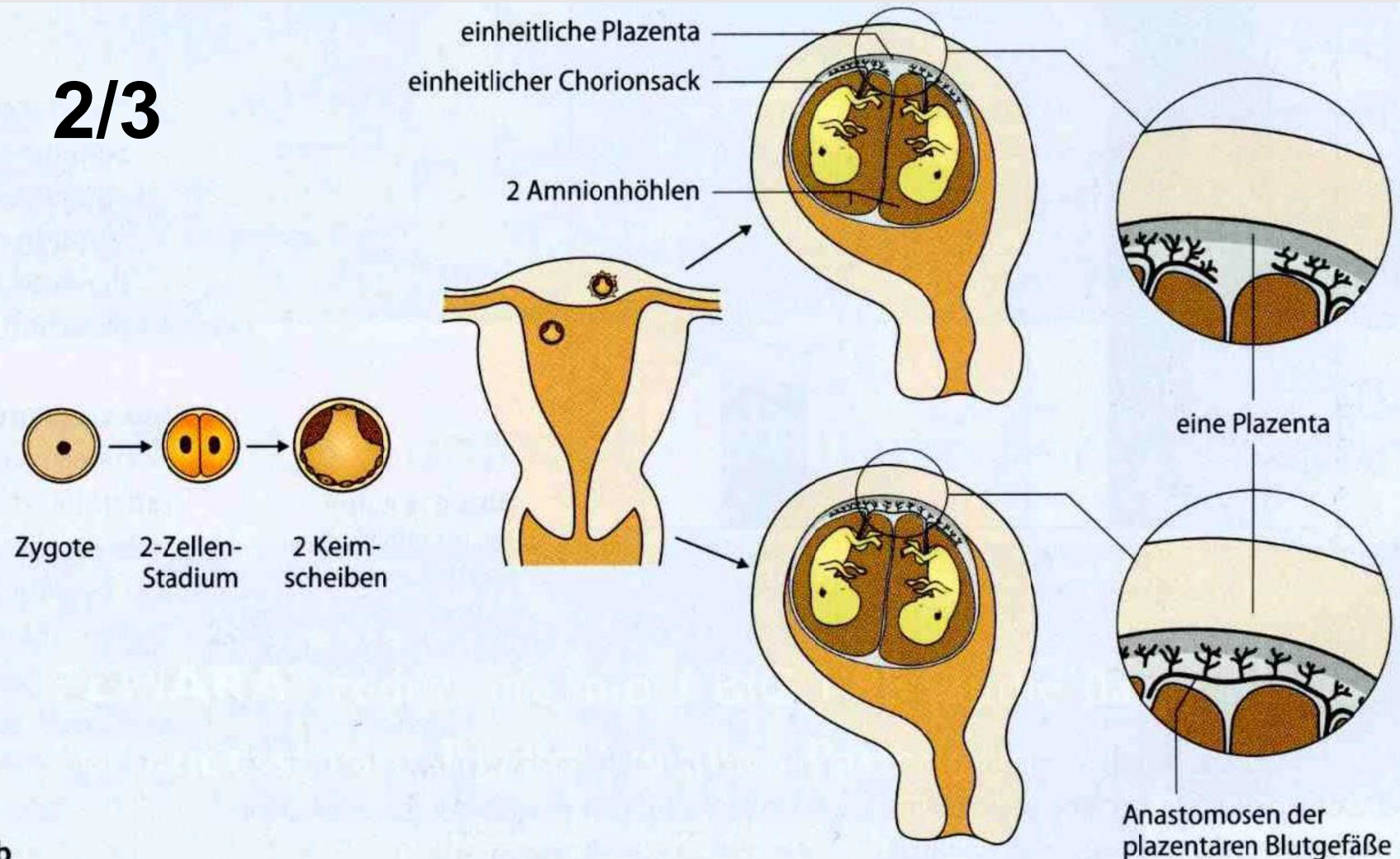
1/3





Monozygot, monochorial, diamnial

2/3



b

Dizygote Gemini

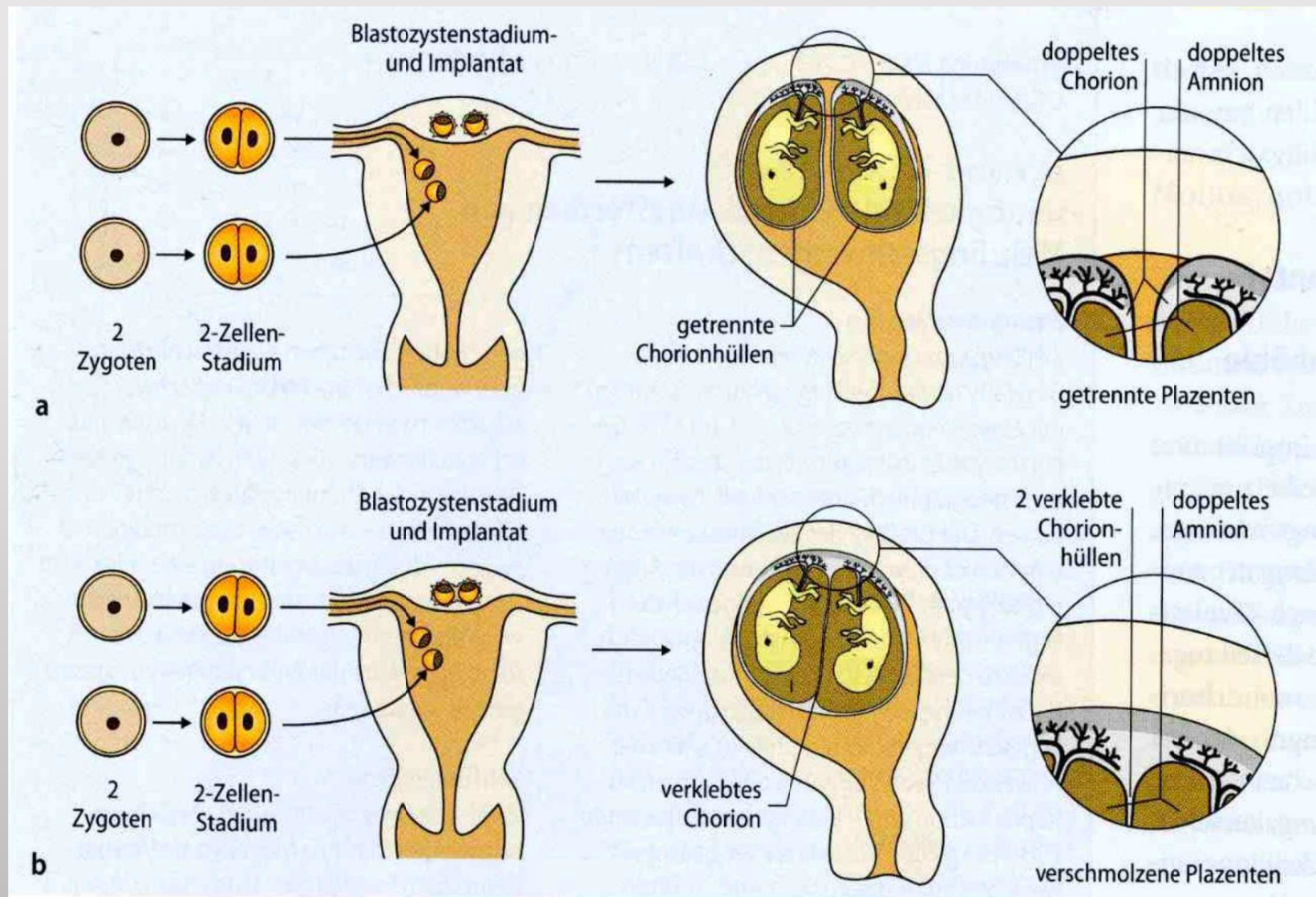


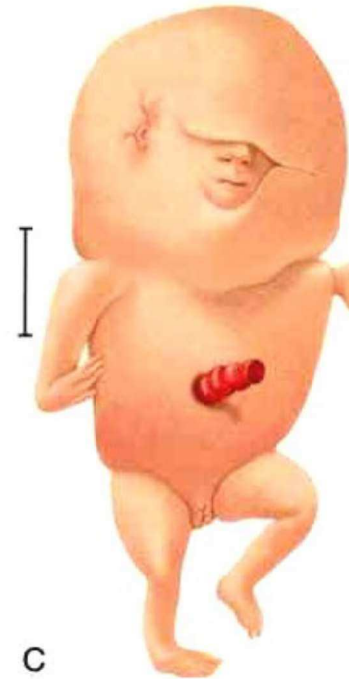
Abb. 3 ◀ Dizygote Zwillinge mit (a) räumlich getrennter Implantation und (b) direkt benachbarter Implantation. In beiden Fällen sind zwei Amnionhöhlen und zwei Chorionsäcke vorhanden, wobei sich in (b) ein verschmolzenes Chorion darstellt.



A



B



C



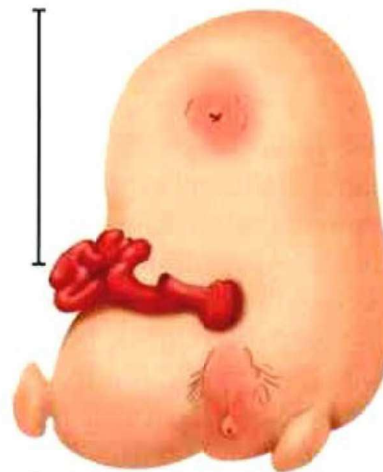
D



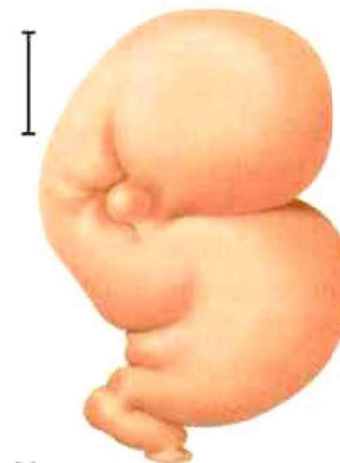
E



F



G



H

Quelle: Bianchi, Fetology, Mc Graw Hill 2010



Chorion und Mortalität

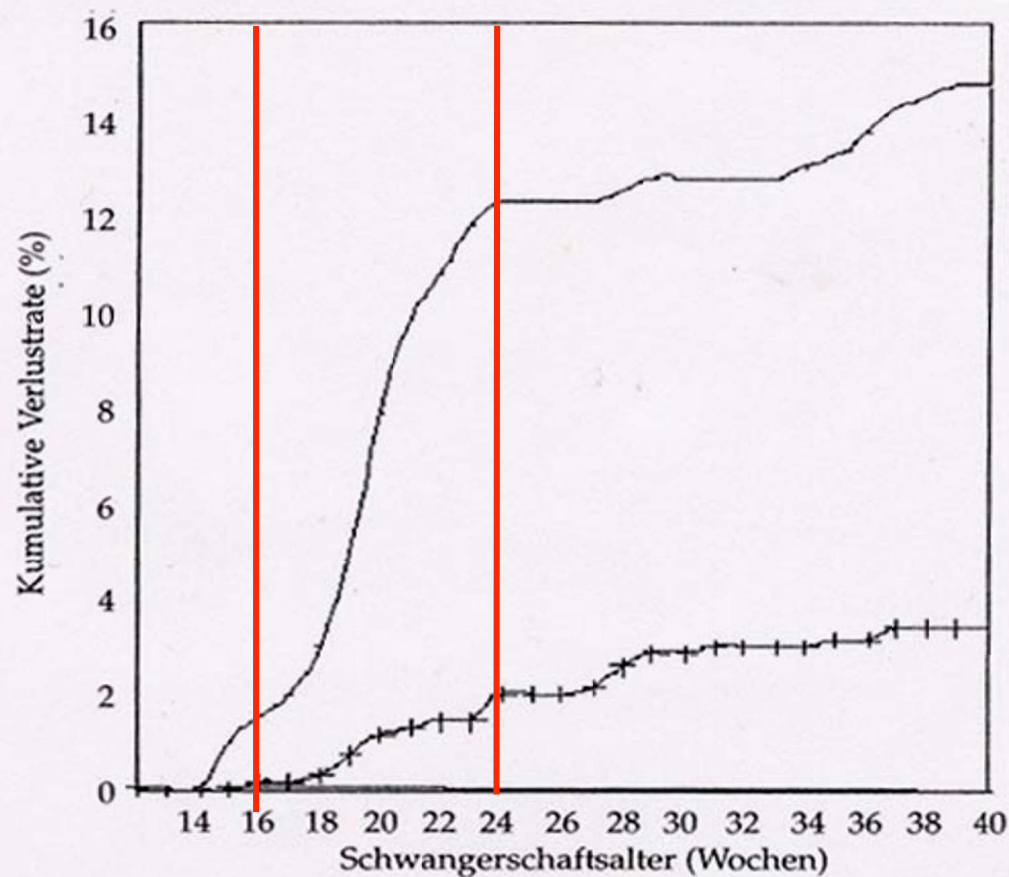
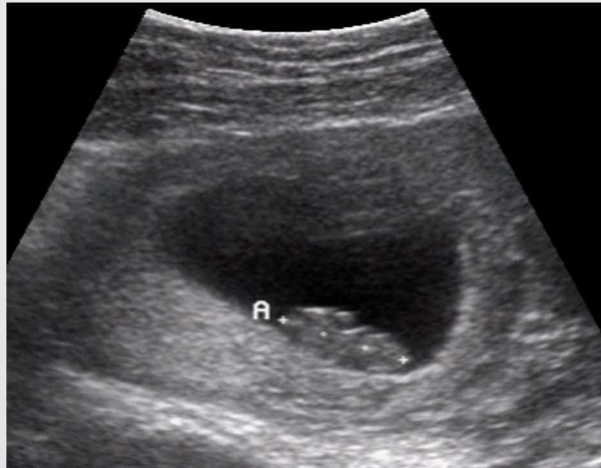


Abbildung 5 Kumulative fetale Verlustrate bei monozygoten (durchgehende Line) und dizygoten (gekreuzte Line) Zwillingschwangerschaften ab der 12. Schwangerschaftswoche²⁰



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