

Sonographische Hinweise auf Chromosomenstörungen

Wann punktieren, was untersuchen?

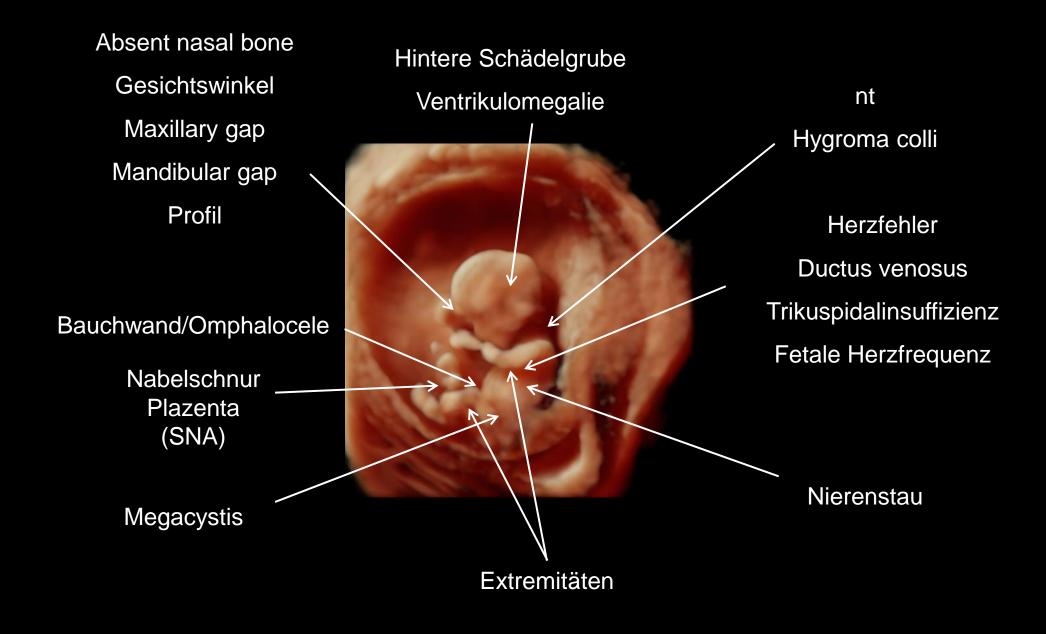


Joachim Kohl Frauenklinik Luzern Erst-Trimester-Ultraschall-Kurs 06.06.2020



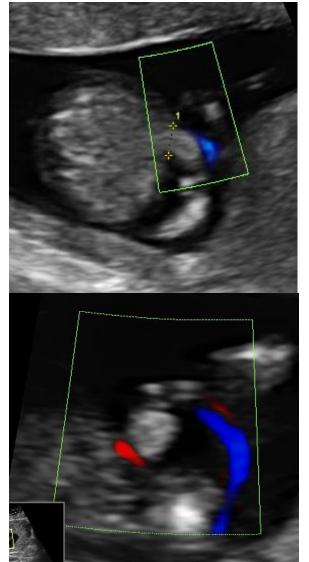
Sonographische Hinweiszeichen

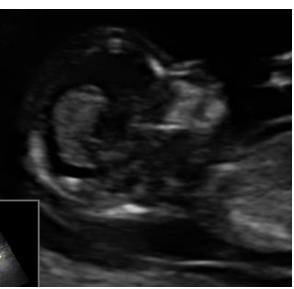
- Fehlbildungen
- «new markers» FMF UK
- «soft marker»

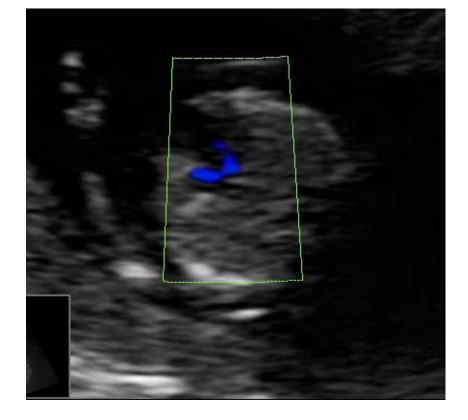


12+0 Trisomie 21 Hernia into the cord, absent nb, monoventrikuläres Herz















Holoprosencephalie - Genetik



Strukturell Trisomie 13 (20%)

del (13q) del(18p) Trisomie 18 Triploidie

dup(3p)

Monogenetisch

SHH (Sonic Hedgehog)

ZIC2

SIX3

TGIF

Syndromal

Di George Meckel

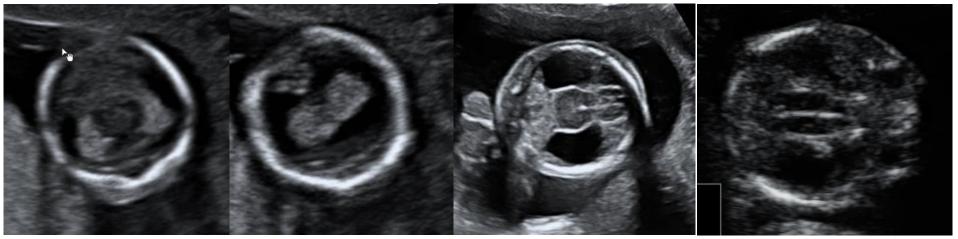
Kallmann

Hall-Pallister

Campomele Dysplasie

Ultraschall des Kopfes

Flaches Profil
Mediane Lippenspalte
Agnathie – Micrognathie
Astomie
Proboscis (T13)

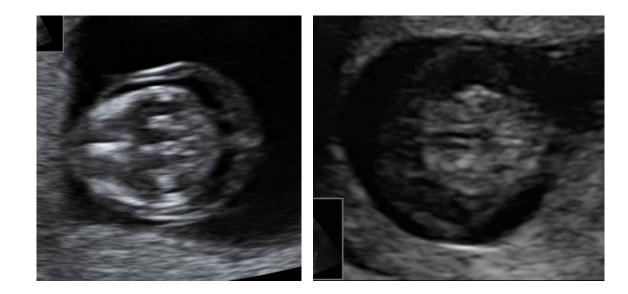


Hygroma colli



Zystisches Hygrom – Darunter wird ein Lymphödem im Bereich des Halses und des Rückens des Feten verstanden. Im Gegensatz zur Nackentransparenz ist das zystische Hygrom durch Septen unterteilt. Diese Fehlbildung ist in ca. 50 % der Fälle mit chromosomalen Aberrationen und Fehlbildungen des Fetus asso-

ziiert [17] (Abb. 16). Quelle: SGUMGG



11+4 12+4



16+1

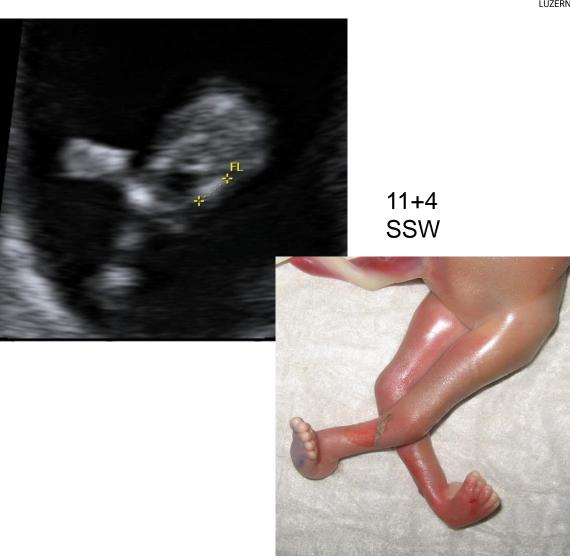
Haltung / Extremitäten





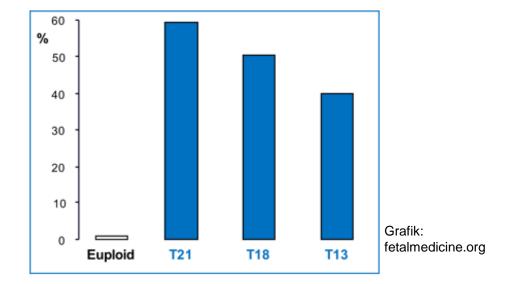


15+6 SSW Beispiel Trisomie18









Nicht darstellbares Nasenbein bei CRL 45-84mm

Euploide Feten 0,3-2,5% (Rosen T, UOG 2017)

Feten mit Trisomie 21 60%

Feten mit Trisomie 18 50%

Feten mit Trisomie 13 40%

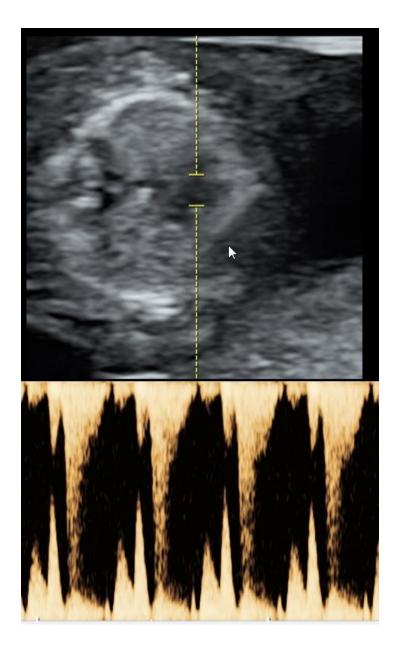
Trikuspidalinsuffizienz

Bildkriterien

- apikaler 4KB
- kein Farbdoppler
- Insonationswinkel <30°
- Gate 2-3mm
- hoher Sweep-Speed
- 3 Bilder

Kriterien Trikuspidalinsuffizienz

- Regurgitation > halbe Systole
- Regurgitation >60 cm/sec

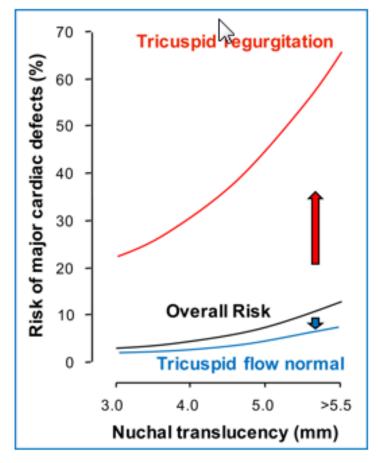






Trikuspidalinsuffizienz bei CRL 45-84mm

Euploide Feten 1%
Feten mit Trisomie 21 55%
Feten mit Trisomie 18 30%
Feten mit Trisomie 13 30%



Ductus venosus



Bildkriterien

- Längsschnitt
- Aortenbogen und A. umb darstellbar
- Insonationswinkel <30°
- Wandfilter tief!
- Gate 0,5-1mm
- hoher Sweep-Speed

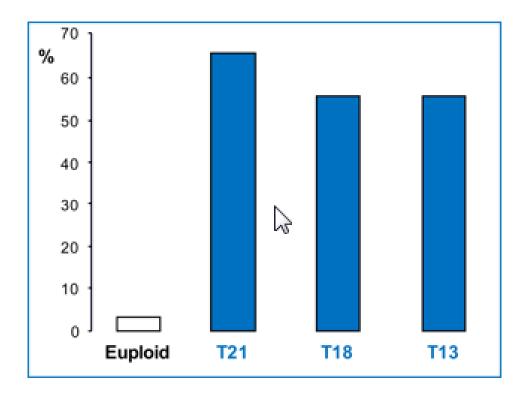


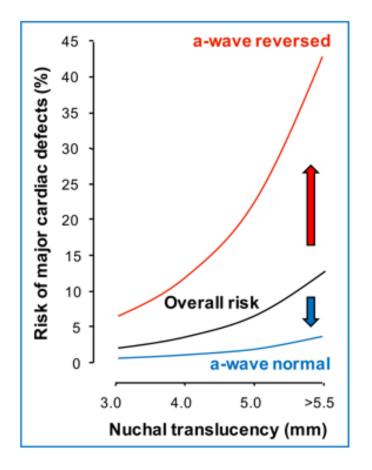
12

Negative a-Welle bei CRL 45-84mm



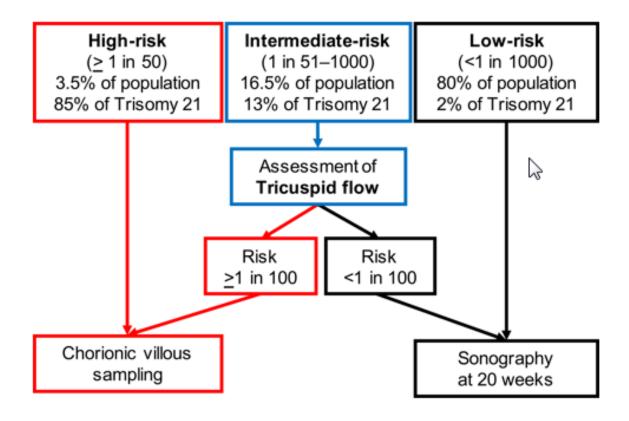
Euploide Feten 3% Feten mit Trisomie 21 65% Feten mit Trisomie 18 55% Feten mit Trisomie 13 55%





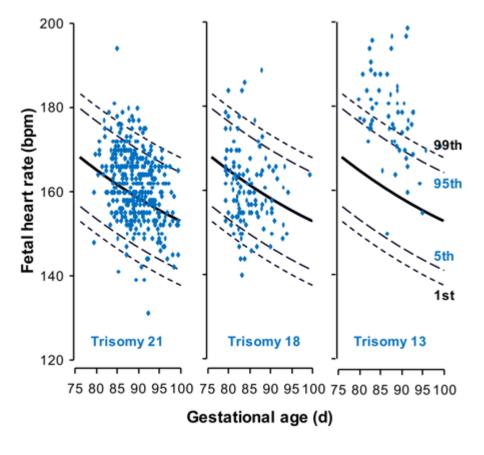


Nutzen erweiterter Marker Erhöhung der Detektionsrate in Intermediate-Risk-Gruppe Mögliches Vorgehen?



Fetale Herzfrequenz





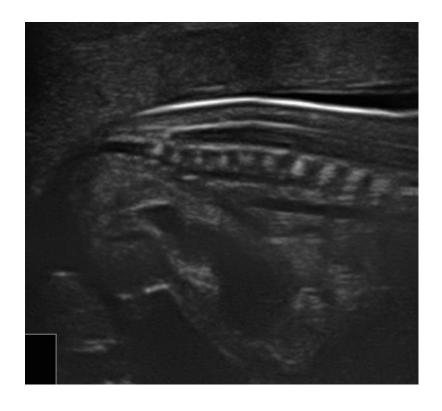
Trisomie 21 Mild über Norm 15% über 95.% Trisomie 18
Mild unter Norm
15% unter 5.%

Trisomie 13 Über Norm 85% über 95.%



Megacystis





CAVE
wenn
längs > 7mm

Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Apr;21(4):338-41.

Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length.

Liao AW1, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH.

Hyperechogener Darm



RR für T21: 4,78 (signifikant, Dagklis UOG 2008)

unspezifisch! Infektion / Thalassämie / syndromal

Hydronephrose





Cutoff >1.5mm a.p. RR für T21: 3,25 (signifikant, Dagklis UOG 2008)

Unspezifisch!

Frühe Ventrikulomegalie – Verhältnis Plexus/Ventrikel entscheidet!



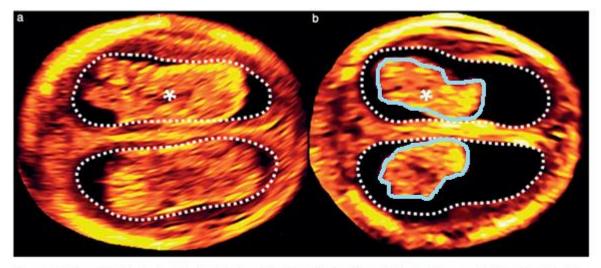


Figure 1 Axial view of fetal brain demonstrating lateral ventricles (dotted line) and choroid plexuses (*) in a euploid fetus (a) and in a fetus with trisomy 13 (b). In both fetuses the biparietal diameter was 24 mm.

Pathologisch => «komprimiert» wirkende Plexus

- => KEIN Marker für Trisomie 21
- => Guter Marker für Trisomie 13
- => Soft Marker für Trisomie 18

(starke Reduktion Plexusfläche) (mässige Reduktion Plexusfläche)



Welche «Chromosomenstörungen»? Was suchen?

Zytogenetik Molekulare Zytogenetik (FISH) Array-CGH Molekulare Genetik

Next Generation Sequencing (NGS) Heterozygoten-Screening Brust- und Eierstockkrebs (BRCA-Diagnostik)

Nicht-invasiver praenataler Test (NIPT) Parameterliste



Gewünschte Untersuchungen ☐ AFP-Bestimmung (wird in einem kompetenten Kooperationslabor im USZ durchgeführt - CHF 19.30) ☐ Schnelltest (Chromosomen 13, 18, 21, XY – CHF 250-350) ☐ Chromosomenanalyse (standard Karyotyp oder Chromosomale Mikroarrayanalyse mit 1 Mb Auflösung – (interner Ablauf auf Seite 2 beschrieben) -CHF 750-1200) ☐ Chromosomale Mikroarrayanalyse (hochauflösend 100 Kb CHF1800) ☐ Noonan/Rasopathie Mutationsscreening (CHF 2900) ☐ Cystische Fibrose Mutationscreening (500 CHF) ☐ Sonstige (nach Rücksprache)

Pränatale Gen-Panel Analysen (auch postnatal)

NGS Balkenagenesie (Agenesie des Corpus callosum)

NGS Ciliopathien

NGS Extremitätenfehlbildung

NGS Fetale Akinesie

NGS Fetale Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien)

NGS Geschlechtsdifferenzierungsstörung

NGS Heterotaxie

NGS Hirnfehlbildungen

NGS Hydrops fetalis

NGS Intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR)

NGS Lymphödem

NGS Mikrozephalie

NGS Makrozephalie

NGS Nierenerkrankungen

NGS Rasopathien

NGS Skelettdysplasie

NGS Strukturelle Herzfehler

NGS VACTERL Assoziation



Klinisches Exom und Trio Analysen

Whole Exom und Trio Analysen

Stoffwechselstörungen und seltene endokrinologische Erkrankungen

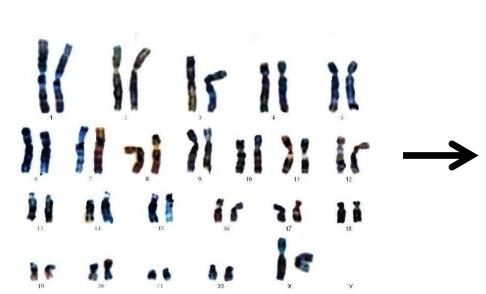
Inhaltsverzeichnis

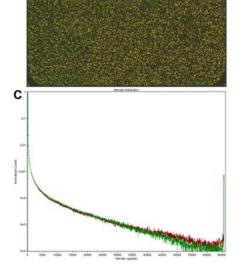
luzerner kantonsspital

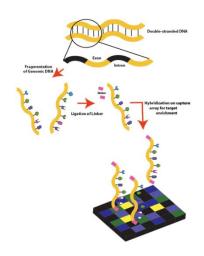
führung	1
Zeittafel	10
Lettalet	10
Grundlagen	15
Molekulare Grundlagen	
DNA als Träger genetischer Information	16
DNA und ihre Bausteine	18
DNA-Struktur	20
Alternative DNA-Strukturen	22
DNA-Replikation	24
Die Übertragung genetischer	
Information	26
Gene und Mutation	28
Genetischer Code	30
Struktur eukaryoter Gene	32
Restriktionsenzyme	34
DNA-Klonierung	36
cDNA-Klonierung	38
DNA-Bibliotheken	40
DNA-Amplifikation	
(Polymerase-Kettenreaktion, PCR)	42
DNA-Sequenzierung Automatisierte DNA-Sequenzierung	44 46
Southern-Blot-Hybridisierung	48
Veränderungen in DNA und Genen	
DNA-Polymorphismus	50
Mutationen	52
Mutationen durch verschiedene	32
Basen-Modifikationen	54
Transposition	56
Trinukleotid-Repeat-Expansion	58
Reparatur von DNA-Schäden	60
Eukaryote Zellen	
Zellkommunikation	62
Hefe: Eukaryote Zellen mit diploider	
und haploider Phase	64
Zellteilung: Mitose	66
Meiose in Keimzellen	68
Crossing-over in der Prophase I	70

aus: Passarge, Taschenatlas Humangenetik (ISBN 978313759503) © 2008 Georg Thieme Verlag KG









Quelle: wikimedia commons

Trend Victoria, Australien 2002-2004 und 2014-2015



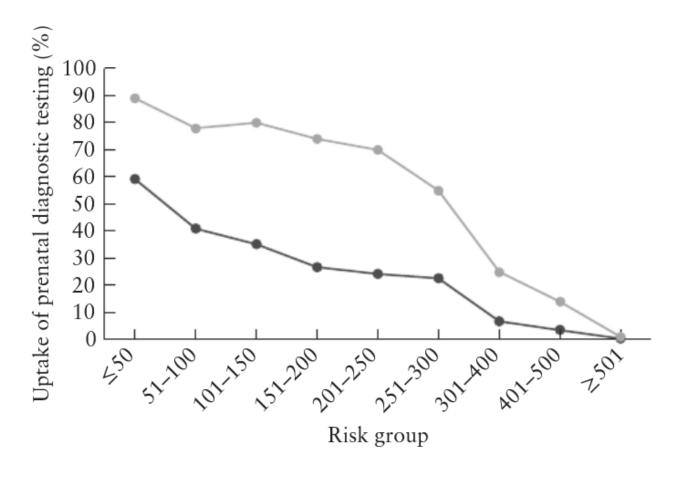


Figure 1 Rate of invasive prenatal diagnostic testing uptake by those with highest risk results on combined first-trimester screening in 2002–2004 (——) and 2014–2015 (——) cohorts. Risk group includes those with high-risk result for any of trisomy (T) 21, T18 and T13.

Lindquist UOG 2018

Zentrales Dänemark: 575 **Schwangerschaften mit**

- ETT-Risiko >= 1:300 oder PAPP-A <0.2 MoM
- nt < 3.5 mm
- upfront Array-CGH (180k)
- n (total) = 575

T21,13,18	22
SCA	6
Andere Aneuploidie	8
Pathogene CNV	13
Wahrscheinlich	
pathogene CNV	2 _
VOUS	1
Incidental CNV	4

8,9% auffällige Resultate (51/575)



43,1%
der aufffälligen
Befunde
im Spektrum
Basis-NIPT
(22/51)

⇒ 57% der Pathologie und 5% des Kollektivs nicht detektiert per Basis-NIPT



Punktion bei erhöhter nt?

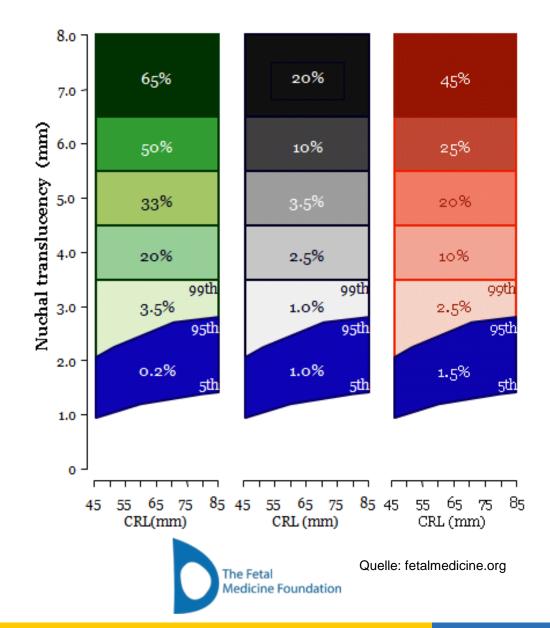
nt und Beratung – «vereinfachtes» outcome



Increased NT

Example: fetus with NT of 3.5 - 4.4 mm

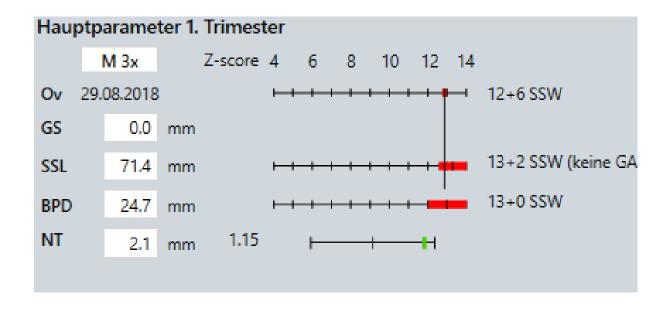
- In 100 fetuses with NT of 3.5 4.4 mm diagnosed at 12 weeks 20 would have a chromosomal abnormality and 80 would be euploid
- In the 80 euploid fetuses there would be 2 (2.5%) that would die in the subsequent few weeks
- In an additional 8 of the 80 euploid fetuses (10%) there would be a major defect
- The remaining 70 euploid fetuses with no major defects would be live born and healthy





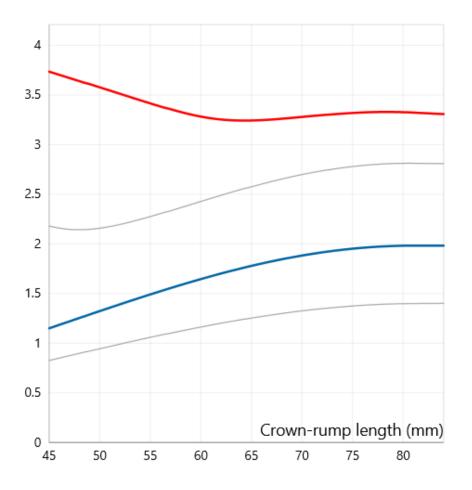


Beispiel Programm Digisono



nt – wo ist die 95.%? FMF UK





Nuchal translucency assessment

Please record the following information			
		Delta	centile
Fetal crown-rump length	mm		
Fetal nuchal translucency	mm		

Nuchal transucency (mm)

- median
- 5th and 95th centiles
- 99th centile

https://fetalmedicine.org/research/assess/nt

Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:376-83 .



nt 95.% - 99.% Diagnostischer Gewinn durch Microarray?

Summary of the detection rates of microarray from pregnancies with increased NT

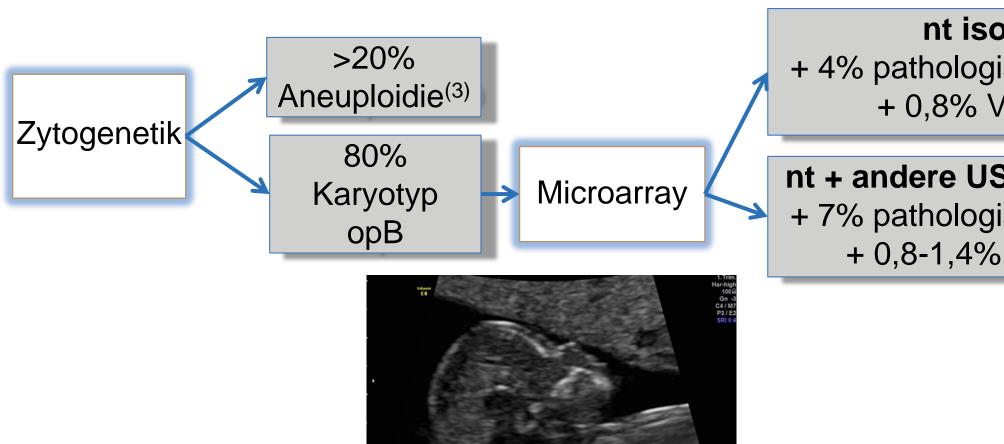
Group	п	Mod	lality	Isolated NT (n)	Nonisolated NT (n)	All CNVs detected	Clinically significant CNVs n	·		Incidenta findings CNVs
		AC	cvs	•		by	(%)	n (%)		n (%)
						CMA				
						n (%)				
Group A (NT	119	115	4	104	15	6 (5.9%)	2 (1.6%) <u>^b</u>	1	2	1
2.5-3.4 mm)						<u>a</u>				
Group B	55	47	8	43	12	5 (9.1%)	3 (5.5%) ^{<u>b</u>}	2	0	0
$(NT \ge 3.5 \text{ mm})$						<u>a</u>				
Total	174	162	12	148	22	11	5	3	2	1
						(6.3%)				

ca. 1.6 % klinisch signifikante CNVs

Tabelle: Su L, Mol Genet Genomic Med. 2019 Aug; 7(8): e811.



nt > 99.%**Diagnostischer Gewinn durch Microarray**



nt isoliert

+ 4% pathologische Befunde + 0,8% VOUS (1)

nt + andere US-Auffälligkeit

+ 7% pathologische Befunde + 0,8-1,4% VOUS (1,2)

- (1) Grande M, Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 46: 650-658
- (2) Hillman SC Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 610-620
- (3) Fetalmedicine.org



Noonan-Syndrom?

- mittlere nt 8mm
- häufig zystisches Hygrom
- Auffälligkeiten im 2. Trimenon: Halszysten, Polyhydramnion, Hautoedem, Hydrops, Hydrothorax, Herzfehler, Nierenfehlbildung, Extremitätenfehlbildung

Croonen EA, European Journal of Human Genetics, Volume 21, 936–942(2013)

Genetischer Nachweis Noonan-Syndrom:
 4/39 (10,3%) bei nt > 3,0mm
 (Cave: niedriges Evidenz-Niveau)
 Ali MM, Prenat Diagn. 2017 Aug;37(8):750-753.





CVS oder AC?

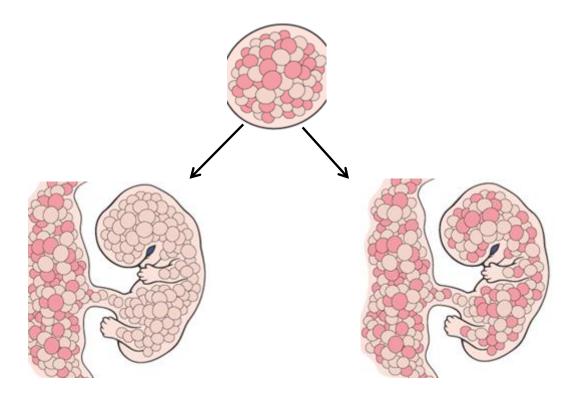
Die Sache mit der CVS...





Quelle: wikimedia commons





Confined placental mosaicism (CPM)

True fetal Mosaicism (TFM)



Differenzierung am Beispiel Monosomie X: Ultraschall entscheidet positiven prädiktiven Wert der NIPT für die fetale Monosomie

Ultraschall auffällig?	PPV einer NIPT	Wahrscheinlichkeit Mosaik in CVS
Zystisches Hygromnt > 95.%Fehlbildung		
JA	98,2%	3,6%
NEIN	50,0%	69%

NIPT mit V.a. Monosomie X

=> CVS insbesondere bei unauffälligem Fetus nicht zu empfehlen

Quelle: Grati F., ISUOG 2016





cfDNA positiv für	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Monosomie X
Wahrscheinlichkeit eines Mosaiks in CVS	2%	4%	22%	59-69%
Wahrscheinlichkeit der Bestätigung in AC bei mindestens 1 Mosaik	44%	14%	4%	26%

T 21/18 entspricht etwa Basiswahrscheinlichkeit eines Mosaiks

=> CVS sinnvoll

T 13 rel. hohe Wahrscheinlichkeit eines plazentaren Mosaiks

=> bei unauffälligem Sono => AC vorziehen

=> bei auffälligem Sono => CVS möglich



Zusammenfassung

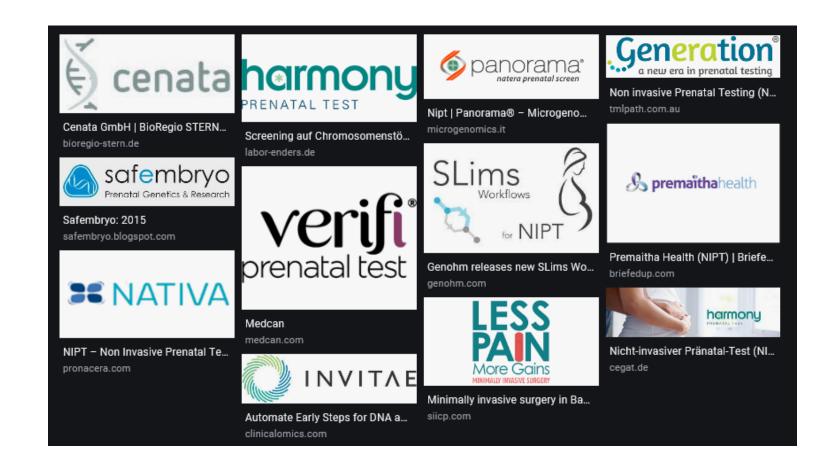
- Die Sonoanatomie im 1. Screening ist hoch relevant für die Frühdiagnose genetischer Anomalien.
- Relevanteste Marker: nt, Fehlbildung, absent nb, TK-Insuffizienz und neg. Welle im D. venosus
- ETT > 1:300: Basis-NIPT mit «theoretischem blinden Fleck» von bis zu ca. 50 %
- nt 95.-99.%: Microarray findet in 1,6% zusätzlich Auffälligkeiten
- nt >99.%: Microarray findet in 4-7% zusätzlich Auffälligkeiten
- CVS: 1-2% Mosaik, cave bei X0 und T13 im NIPT und unauffälligem Fetus











Whole Genome Sequencing Bsp.: 23585 Gene, Auszug Buchstabe «A»



A1BG, A26C1B, A2LD1, A2M, A2M-AS1, A2ML1, A2ML1, A2ML1-AS1, A3GALT2, A4GALT, A4GNT, AAAS, AACS, AADAC, AADACL1, AADACL2, AADACL2, AADACL4, AADAT, AAED1, AAGAB, AAK1, AAMDC, AAMP, AANAT, AAR2, AARD, AARS, AARS2, AARS2, AARSD1 AASDH, AASDH, PT, AASS, AATF, AATK, AATK, AATK, ABC19438, AB019441, ABAT, ABCA1, ABCA1, ABCA10, ABCA11, ABCA12, ABCA13, ABCA2, ABCA2, ABCA3, ABCA4, ABCA5, ABCA5, ABCA5, ABCA9, ABCA9, ABCA9, ABCB1, ABCB10, ABCB11, ABCB4, ABCB5, ABCB5, ABCB6, ABCB7, ABCB7, ABCB8, ABCA9, ABCA9, ABCA9, ABCA9, ABCA9, ABCA9, ABCA9, ABCA9, ABCB10, ABCB11, ABCB11, ABCB4, ABCB5, ABCB6, ABCB7, ABCB11, ABCB ABCB8, ABCB9, ABCC1, ABCC10, ABCC11, ABCC12, ABCC2, ABCC3, ABCC3, ABCC4, ABCC5, ABCC6, ABCC6, ABCC9, ABCC1, ABCC12, ABCC13, ABCC14, ABCF1, ABCF1, ABCF2, ABCF3, ABCG1, ABCG2, ABCG4, ABCG5, ABCG8, ABHD1, ABHD10, ABHD11, ABHD12, ABHD12B, ABHD12B, ABCD14, AB ABHD13, ABHD14A, ABHD14A, ABHD14A, ABHD14B, ABHD15, ABHD16A, ABHD16B, ABHD17A, ABHD17A, ABHD17C, ABHD2, ABHD3, ABHD4, ABHD5, ABHD5, ABHD5, ABHD3, ABI3, ABI3 ABTB1, ABTB2, ACA34, ACA36B, ACAA1, ACAA2, ACACB, ACACB, ACAD10, ACAD11, ACAD8, ACAD9, ACAD1, ACADN, ACAD8, ACADVL, ACAN, ACAP1, ACAP2, ACAP3, ACAT1, ACAT2, ACBD3, ACBD4, ACBD5, ACBD5, ACBD7, ACCN1, ACCN3, ACCN4, ACAD8, ACCN5, ACCS, ACCSL, ACD, ACE, ACE2, ACER1, ACER2, ACER3, ACHE, ACIN1, ACKR1, ACKR2, ACKR3, ACKR4, ACLY, ACMSD, ACO1, ACO1, ACO1, ACO11, ACO112, ACO113, ACO12, ACO14, ACO15, ACO17, ACO18, ACO19, ACOX1, ACOX2, ACOX3, ACCN3, ACCN ACOXL, ACP1, ACP2, ACP5, ACP6, ACP6, ACP6, ACP7, ACR, ACR8P, ACR0, ACR8P, ACR0, ACS89, ACS89, ACS89, ACS81, ACS81, ACS83, ACS11, ACS83, ACS14, ACS84, ACS81, ACS84, ACTA2, ACTA2-AS1, ACTB, ACTBL2, ACTC1, ACTG1, ACTG2, ACTL10, ACTL6A, ACTL6B, ACTL7A, ACTL7B, ACTL8, ACTL9, ACTN1, ACTN2, ACTN3, ACTN4, ACTR10, ACTR18, ACTR2, ACTR3, ACTR3, ACTR3B, ACTR5, ACTR6, ACTR6, ACTR8, ACTR71, ACTR72, ACTR73, ACTR40, ACTR6, ACTR6, ACTR8, ACVR1, ACVR1B, ACVR1C, ACVR2A, ACVR2B, ACVR2B, ACVR2B, ACVR2B, ACVR2B, ACVR1, ACY1, ADAM30 ADAM32 ADAM33 ADAM7 ADAM8 ADAM8 ADAM51 ADAMTS1 ADAMTS1 ADAMTS13 ADAMTS13 ADAMTS15 ADAMTS17 ADAMTS18 ADAMTS19 ADAMTS19 ADAMTS2 ADAMTS2 ADAMTS3 ADAMTS3 ADAMTS4 ADAMTS4 ADAMTS5 ADAMTS6, ADAMTS7, ADAMTS8, ADAMTS9, ADAMTS9-AS1, ADAMTS9-AS2, ADAMTSL1, ADAMTSL2, ADAMTSL3, ADAMTSL4, ADAMTSL5, ADAP1, ADAP2, ADAR, ADARB1, ADARB2, ADARB2-AS1, ADAT1, ADAT2, ADAT3, ADC, ADCK1, ADCK2, ADCK3, ADAMTSL4, ADAMTSL5, ADAMTSL5, ADAMTSL5, ADAMTSL5, ADAMTSL6, ADAMTSL6, ADAMTSL6, ADAMTSL6, ADAMTSL7, ADAMTSL8, ADCK4, ADCK5, ADCY1, ADCY10, ADCY2, ADCY3, ADCY4, ADCY5, ADCY5, ADCY6, ADCY7, ADCY8, ADCY9, A ADIPOR1, ADIPOR2, ADIRF, ADIRF-AS1, ADK, ADM, ADM2, ADM5, ADM5, ADM2, ADORA1, ADORA2A, ADORA2A, ADORA2B, ADORA3, ADPGK, ADPGK-AS1, ADPRH, ADPRHL1, ADPRHL1, ADPRHL2, ADPRM, ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRA2A, ADRA2B, AD ADRB1, ADRB2, ADRB3, ADRBK1, ADRBK2, ADRM1, ADSL, ADSS, ADSSL1, ADTRP, AEBP1, AEBP2, AEN, AES, AFAP1, AFAP1L1, AFAP1L1, AFAP1L2, AFF1, AFF2, AFF3, AFF4, AFG3L2, AFM, AFMID, AFP, AFTPH, AGA, AGAP1, AGAP10, AGAP11, AGAP2, AGAP2-AS1 AGAP3, AGAP4, AGAP5, AGAP7, AGAP7, AGAP8, AGAP9, AGAP9, AGBL1, AGBL2, AGBL3, AGBL4, AGBL5, AGER, AGEG1, AGEG1, AGEG1, AGK, AGL, AGMAT, AGMO, AGO1, AGO2, AGO3, AGO4, AGPAT1, AGPAT2, AGPAT3, AGPAT4, AGPAT5, AGPAT6, AGPAT6, AGPAT9, AGPAT9, AGAP79, A AGR2, AGR3, AGRN, AGRP, AGT, AGTPBP1, AGTR1, AGTR2, AGTRAP, AGXT, AGXT2L, AGXT2L1, AGXT2L2, AHCTF1, AHCYL, AHCYL1, AHCYL2, AHDC1, AHI1, AHNAK, AHNAK2, AHR, AHRR, AHSA1, AHSA2, AHSG, AHSP, AICDA, AIDA, AIF1, AIF1L, AIFM1, AIFM2, AIFM3, AIFM3, AHCYL1, AHCYL1, AHCYL1, AHCYL1, AHDC1, AHI1, AHNAK2, AHR, AHRR, AHSA1, AHSA2, AHSG, AHSP, AICDA, AIDA, AIF1, AIFM1, AIFM2, AIFM3, A AIG1, AIM1, AIM1L, AIM2, AIMP1, AIMP2, AIP, AIPL1, AIRE, AJ003147, AJ271736, AJAP1, AJUBA, AK1, AK2, AK3, AK3L1, AK4, AK5, AK6, AK7, AK8, AK91, AKAP10, AKAP11, AKAP12, AKAP13, AKAP14, AKAP17A, AKAP2, AKAP3, AKAP4, AKAP5, AKAP6, AKAP6, AKAP7, AK8, AK9, AKAP1, AKAP10, AKAP11, AKAP11, AKAP12, AKAP13, AKAP14, AKAP17A, AKAP2, AKAP3, AKAP4, AKAP5, AKAP6, AKAP6, AK4P7A, AKAP14, AKAP8, AKAP8L AKAP9, AKD1, AKIP1, AKIRIN1, AKIRIN2, AKNAD1, AKR1B1, AKR1B1, AKR1B10, AKR1B10, AKR1C1, AKR1C2, AKR1C3, AKR1C4, AKR1C1, AKR1C1, AKR1C1, AKR1C1, AKR7A2, AKR7A2, AKR7A3, AKR7L, AKT11, AKT121, AKR1B1, AKR1B10, AKR1B10, AKR1B10, AKR1C1, ALB. ALCAM, ALDH16A1, ALDH18A1, ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3, ALDH1B1, ALDH1B1, ALDH1B1, ALDH1B1, ALDH1L1-AS1, ALDH1L1-AS2, ALDH1B2, ALDH3A1, ALDH3B2, ALDH3B1, ALDH3B2, ALDH3B1, ALDH5A1, ALDOC, ALG1, ALG10, ALG10B, ALG11, ALG12, ALG13, ALG13, ALG13, ALG14, ALG14, ALG14, ALG1L9P, ALG2, ALG3, ALG5, ALG5, ALG6, ALG8, ALKBH3, ALKBH3, ALKBH3, ALKBH3, ALKBH4, ALKBH5, ALKBH6, ALKBH7, ALKBH8, ALLC, ALMS1, ALMS1, ALMS1, ALMS1, ALG14, ALG14 ALOX12B. ALOX15. ALOX5. ALOX5. ALOX5AP. ALOXE3. ALPI. ALPK1. ALPK2. ALPK2. ALPK3. ALPK AMD1, AMDHD1, AMDHD2, AMELY, AMELY, AMER1, AMER2, AMER3, AMFR, AMH, AMHR2, AMIGO1, AMIGO2, AMIGO3, AMMECR1, AMMCR1, AMN, AMN1, AMOT, AMOTL1, AMOTL2, AMPD1, AMPD2, AMPD3, AMPH, AMT, AMTN, AMY1A, AMY1B, AMY1B, AMY1C AMY2A, AMY2B, AMZ1, AMZ2, ANAPC1, ANAPC10, ANAPC11, ANAPC13, ANAPC15, ANAPC15, ANAPC16, ANAPC1, ANAPC2, ANAPC2, ANAPC5, ANAPC7, ANG, ANGEL1, ANGEL2, ANGEL1, ANGEL2, ANGEL1, ANGEL2, ANGEL1, ANGEL2, A ANGPTL7, ANK1, ANK2, ANK3, ANKR2, ANKRD1A, ANKRD1A, ANKRD13, ANKRD1, A ANKRD13D, ANKRD16, ANKRD17, ANKRD17, ANKRD18A, ANKRD18B, ANKRD19P, ANKRD2, ANKRD20A1, ANKRD20A2, ANKRD20A3, ANKRD20A4, ANKRD20, ANKRD23, ANKRD23, ANKRD27, ANKRD27, ANKRD28, ANKRD29, ANKRD29, ANKRD30A, ANKRD30B, ANKRD ANKRD32, ANKRD33, ANKRD34A, ANKRD34B, ANKRD34C, ANKRD35, ANKRD35, ANKRD36B, ANKRD36B, ANKRD36BP1, ANKRD37, ANKRD39, ANKRD40, ANKRD42, ANKRD43, ANKRD45, ANKRD45, ANKRD46, ANKRD49, ANKRD50, ANKRD50, ANKRD50, ANKRD52, ANKRD52, ANKRD53, ANKRD39, ANKRD40, ANKR ANKRD54, ANKRD55, ANKRD56, ANKRD57, ANKRD58, ANKRD68, ANKRD60, ANKRD60, ANKRD61, ANKRD65, ANKRD65, ANKRD64, ANK ANO7P1, ANO8, ANO9, ANP32A, ANP32B, ANP32C, ANP32D, ANP32E, ANPEP, ANTXR1, ANTXR2, ANUBL1, ANXA1, ANXA11, ANXA11, ANXA2, ANXA2R, ANXA2, ANXA4, ANXA5, ANXA5, ANXA7, ANXA8, ANXA8L1, ANXA8L1, ANXA9, AOAH, AOC1, AOC2, AOC3 AOX1, AP1AR, AP1B1, AP1G1, AP1G2, AP1M1, AP1M2, AP1S1, AP1S2, AP1S2, AP2S3, AP2A1, AP2A1, AP2B1, AP2M1, AP2S1, AP3B1, AP3B1, AP3M1, AP3M2, AP3S1, AP3S2, AP4B1, AP4B1-AS1, AP4E1, AP4M1, AP4S1, AP5B1, AP5M1, AP5S1, AP5Z1, APAF1, APBA1, AP3M2, AP3M2, AP3M2, AP3M3, AP3M2, AP3M3, APBA2, APBA3, APBB1, APBB1, APBB2, APBB3, APC, APC2, APCDD1, APCDD1, APCDD1, APCDD1, APCX1, APEX1, APEX2, APH1A, API5, API5, API7D1, APITD1, CORT, APLF, APLN, APLNR, APLP1, APLP2, APMAP, APOA1, APOA1, APOA1, APOA2, APOA2, APOA4, APOA5, APOB. APOBEC1, APOBEC2, APOBEC3A, APOBEC3A B, APOBEC3B, APOBEC3B, APOBEC3B, APOBEC3C, APOBEC3D, APOBEC3F, APOBEC3G, APOBEC3H, APOBEC4, APOBC, APOC1, APOC2, APOC3, APOC4, APOC4, APOC4, APOC2, APOC9, APOL4, APOL5, APOL6, APOLD1, APOM, APOO, APOOL, APOPT1, APP, APPBP2, APPL1, APPL2, APRT, APTX, AQP1, AQP10, AQP11, AQP12A, AQP2, AQP2, AQP4, AQP4, AQP4, AQP5, AQP6, AQP7, AQP8, AQP9, AQP9, AQP8, AQP9, AQP8, AQP8, AQP9, AQP8, AQP8, AQP9, AQP8, AQP AS1, ARAP1-AS2, ARAP3, ARC, ARCN1, AR ARHGAP11B, ARHGAP12, ARHGAP15, ARHGAP17, ARHGAP18, ARHGAP19, ARHGAP19-SLIT1, ARHGAP20, ARHGAP21, ARHGAP22, ARHGAP24, ARHGAP25, ARHGAP25, ARHGAP27, ARHGAP28, ARHGAP29, ARHGAP30, ARHGAP31, ARHGAP31, ARHGAP32, ARHGAP31, GAP33. ARHGAP35. ARHGAP36. ARHGAP49. ARHGAP40. GEF17, ARHGEF18, ARHGEF19, ARHGEF2, ARHGEF25, ARHGEF26, ARHGEF28, ARHGEF33, ARHGEF34P, ARHGEF35, ARHGEF37, ARHGEF39, ARHGEF39, ARHGEF30, ARHGEF40, ARHGEF40, ARHGEF5, ARHGEF5, ARHGEF7, ARHGEF7, ARHGEF34P, ARHGEF37, ARHGEF38, ARHGEF39, AR ARID1A, ARID1B, ARID2, ARID2A, ARID3A, ARID3B, ARID3C, ARID4B, ARID4B, ARID5A, ARID5B, ARIH1, ARIH2, ARIH2OS, ARL1, ARL10, ARL11, ARL13A, ARL13B, ARL14, ARL14EP, ARL15, ARL17B, ARL17B, ARL17B, ARL2, ARL2BP, ARL2-SNX15, ARL3, ARL4A, ARL4A, ARL4D, A ARL5A, ARL5B, ARL5C, ARL6, ARL6IP1, ARL6IP4, ARL6IP5, ARL6IP5, ARL8A, ARL8B, ARL8, ARL8B, ARLC1, ARMC1, ARMC12, ARMC2, ARMC2, ARMC3, ARMC4, ARMC5, ARMC6, ARMC7, ARMC8, ARMC9, ARMCX1, ARMCX1, ARMCX2, ARMCX3, ARMCX5, ARMCX5, ARMCX1, ARMCX6, ARMS2, ARNT, ARNT2, ARNTL, ARNTL2, ARNTL2, ARNTL2-AS1, ARPC18, ARPC2, ARPC2, ARPC3, ARPC4-TTLL3, ARPC5, ARPC5, ARPC9, ARPP19, ARPP19, ARRB1, ARRB1, ARRB2, ARRDC1, ARRDC2, ARRDC3, ARRDC3, ARRDC4, ARRDC4, ARRDC5, ARRDC5, ARRDC5, ARRDC5, ARRDC6, ARR ARSB, ARSD, ARSD-AS1, ARSE, ARSF, ARSG, ARSH, ARSI, ARSJ, ARSK, ART1, ART3, ART4, ART5, ARTN, ARV1, ARVCF, ARX, AS3MT, ASAH1, ASAH2, ASAH2B, ASAH2C, ASAP1, ASAP2, ASAP3, ASB1, ASB10, ASB11, ASB12, ASB13, ASB14, ASB15, ASB16, ASB16, ASB16, ASB16, ASB16, ASB17, ASAH2B, ASAH2B, ASAH2C, ASAP1, ASAP2, ASAP3, ASB1, ASB11, ASB11, ASB12, ASB13, ASB14, ASB15, ASB16, ASB16, ASB16, ASB16, ASB17, ASAH2B, ASAH2B, ASAH2C, ASAP1, ASAP2, ASAP3, ASB11, ASB11, ASB11, ASB12, ASB13, ASB14, ASB15, ASB16, ASB16, ASB16, ASB16, ASB17, ASAH2B, A AS1, ASB17, ASB18, ASB2, ASB3, ASB4, ASB5, ASB6, ASB7, ASB8, ASB9, ASCC1, ASCC2, ASCC3, ASCL1, ASCL2, ASCL3, ASCL4, ASF1B, ASF1B ASNS, ASNSD1, ASPA, ASPDH, ASPG, ASPH, ASPHD1, ASPHD2, ASPM, ASPN, ASPNV1, ASPSCR1, ASRGL1, ASSL1, ASTL1, ASTL1, ASTN1, ASTN2, ASXL1, ASXL1, ASXL1, ATAD1, ATAD2, ATAD28, ATAD38, ATAD38, ATAD38, ATAD36, ATAD5, ATAT1, ATBF1 ATCAY, ATE1, ATE1-AS1, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ATF5, ATF6, ATF6, ATF6B, ATF7, ATF7IP, ATG7IP, ATG10, ATG10, ATG11, ATG11, ATG14, ATG16L1, ATG16L2, ATG2B, ATG2B, ATG4A, ATG4B, ATG4C, ATG4D, ATG5, ATG7, ATG9B, ATG1B, ATG1C, ATG1 ATL2, ATL3, ATM, ATMIN, ATN1, ATOH1, ATOH1, ATOH7, ATOH8, ATOX1, ATP10A, ATP10B, ATP10D, ATP11A, ATP11AUN, ATP11B, ATP11C, ATP12A, ATP13A1, ATP13A2, ATP13A3, ATP13A4, ATP13A4, ATP13A5, ATP13A5, ATP13A5, ATP1A1, ATP1A1, ATP1A1, ATP1A1-AS1, ATP1A1OS, ATP1A2, ATP12A, ATP13A1, ATP13A2, ATP13A4, ATP13A4, ATP13A4, ATP13A5, ATP13A5, ATP13A1, ATP1A1, ATP1A1, ATP1A1, ATP1A1OS, ATP1A1 ATP1A3, ATP1B4, ATP1B1, ATP1B2, ATP1B3, ATP1B4, ATP2B4, ATP2B4, ATP2B4, ATP2B3, ATP2B4, ATP2B4, ATP2B4, ATP2B4, ATP4B, ATP4B, ATP5B, ATP5C1, ATP5C, ATP5E, ATP5EP2, ATP5F1, ATP5G1, ATP5G2, ATP5G3, ATP5B4, ATP5B1, ATP5B1, ATP5B1, ATP5B1, ATP5B2, ATP5B1, ATP5B2, ATP5B1, ATP5B2, ATP5B1, ATP5B2, ATP5B1, ATP5B2, ATP5B2, ATP5B3, AT ATP5/J2. ATP5/J2. PTCD 1. ATP5/J. ATP5/J. ATP5/J. ATP5/J. ATP5/J. ATP5/J2. ATP6V1C2, ATP6V1D, ATP6V1E1, ATP6V1E2, ATP6V1E2, ATP6V1G1, ATP6V1G2, ATP6V1G2, ATP6V1G2, ATP6V1G3, ATP6V1G ATRN. ATRNL1. ATRN. ATXN1. ATXN10. ATXN11. ATXN2L ATXN2L ATXN2L ATXN3L ATXN3L ATXN7L1. ATXN7L1. ATXN7L2. ATXN7L3. ATXN7L3. ATXN8OS. AUH. AUNIP. AUP1. AURKA. AURKA. AURKA. AURKC. AURS2. AVEN. AVIL. AVXN2. ATXN3L ATXN3L ATXN7L1. A AVPR2, AWAT1, AWAT2, AXDND1, AXIN1, AXIN2, AXL, AZGP1, AZI1, AZI2, AZIN1, AZIN2, AZU1,

Abortrisiko der Punktion – Metaanalyse bei grosser Fallzahl



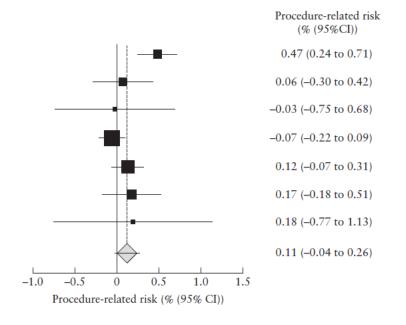
Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 16–26
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14636

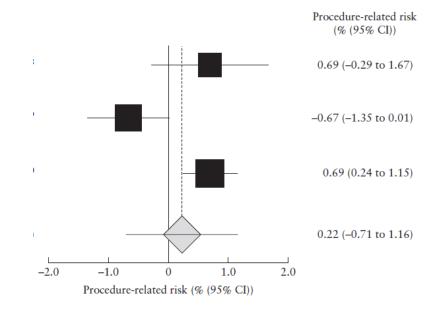


Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis

R. AKOLEKAR*†, J. BETA*, G. PICCIARELLI*, C. OGILVIE‡ and F. D'ANTONIO§

Procedure-related risk Verlust <24+0 SSW AC +0.11% CVS +0.22%





^{*}Fetal Medicine Unit, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK; †Harris Birthright Research Centre, King's College Hospital, London, UK; ‡Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College, London, UK; §Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, London, UK

Abortrisiko der Punktion?



...die typische Aufklärung gemäss SGGG-Protokoll...

Risiken und Komplikationen: Bei ca. 0,3-1% der Amniozentesen kommt es trotz einwandfrei durchgeführtem Eingriff zu Komplikationen, selten auch zu einer Fehlgeburt oder (nach 24 Schwangerschaftswochen) zu einer Frühgeburt. Selten kommt es zu einem Fruchtwasseraustritt, der in der Regel über ein paar Tage wieder abnimmt, und die Schwangerschaft verläuft danach meistens normal. In sehr seltenen Fällen kann eine stark verminderte Fruchtwassermenge die Entwicklung der kindlichen Lungen und Gelenke beeinträchtigen.

Risiken und Komplikationen: Bei ca. 1% der Chorionzottenbiopsien kommt es trotz einwandfrei durchgeführtem Eingriff zu Komplikationen, selten auch zu einer Fehlgeburt. Selten kommt es zu einem Fruchtwasseraustritt, der in der Regel über ein paar Tage wieder abnimmt, und die Schwangerschaft verläuft danach meistens normal.

1	ı	ı · ·· · · · · · · · · · · · · · · ·	1		, <i>(</i> .)	المائم ومورد والمراب المائي
2018.05	1800	Chromosomale Microarray-Analyse, konstitutioneller Karyotyp, pauschal	1. a. b. c.	nur bei folgenden Indikationen: Unklare Entwicklungs- und/oder neuropsychiatrische Störung und/oder angeborene Anomalien ohne hinreichend konkreten Verdacht auf eine bestimmte chromosomale oder monogene Erkrankung, oder Auffälliger Befund in der konventionellen Chromosomenanalyse, der einer Klärung bedarf oder Verdacht auf eine genetische Erkrankung, bei der die Deletion oder Duplikation mehrerer, nicht genau vorhersagbarer Gene in Frage kommt, oder Erhöhte Nackentransparenz (> 95. Perzentile) oder anderweitige fetale Ultraschallanomalien nach Ausschluss der klassischen Trisomien an fetalem	G	ner kantonsspital LUZERN SURSEE WOLHUSEN
		2.	2.	der klassischen Trisomien an fetalem Material. Anordnung der Analysen nur durch Ärzte mit eidgenössischem Weiterbildungstitel "Medizinische Genetik" oder einem eidgenössischen Weiterbildungstitel in engstem fachlichem Zusammenhang mit der untersuchten Krankheit nach dem Bundesgesetz vom 23. Juni 2006 über die universitären Medizinalberufe (Medizinalberufegesetz, MedBG, SR 11.11)		

Mögliche Probleme bei AC

luzerner kantonsspital

- Fetale Verletzung (Einzelberichte)
- Blasensprung 1-2%
- Loss rate +0,56% binnen 28d = (nicht signifikant)

Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A, Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 38-4

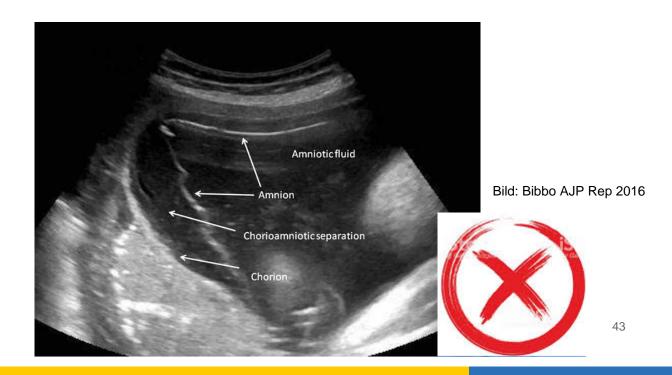
- «Bloody tap» bei transplazentarer Punktion
- Mosaik in 0,25%

ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007 Obstet Gynecol 2007; 110: 1459-1467.

Frühamniocentese <12+6: 3,5% vBS, 7,9% fetal loss, 1,3% Klumpfüsse

The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Lancet 1998; 351: 242-247



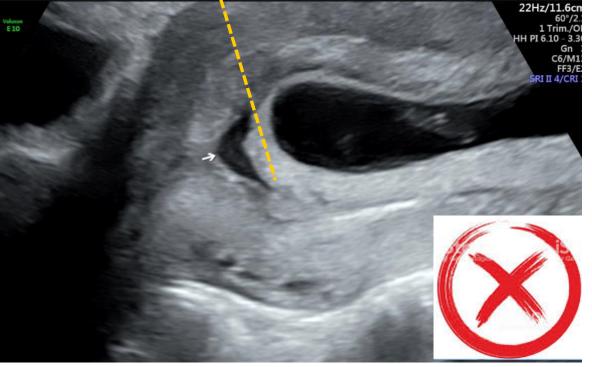


Mögliche Probleme bei CVS

- luzerner kantonsspital
- Bei Eingriff vor 11+0 (ISUOG <10+0SSW):
 Hohes Abortrisiko, Risiko Extremitätenfehlbildung / oromandibuläre Fehlbildung
- Zugang in 95% der Punktionen möglich
- Mosaik 1-2%
- Vaginale Blutung bis zu 10%
- Einzelne spezifische genetische Untersuchungen bedingt aussagekräftig

ISUOG Guideline Ultrasound Obstet Gynecol 2016; **48**: 256–268A





Was wird eigentlich untersucht?



	Chorionzottenbiopsie (CVS)	Amniocentese (AC)
Wann	≥ 11+0 SSW	≥ 15+0 SSW
Was wird untersucht	Mesenchymzellen Cytotrophoblast	Amniozytenembryonales Ektodermamniotisches Ektodermamniotisches Mesoderm
Technik	 Mesenchym Kurzzeit-Gewebekultur Zytogenetik Karyotyp Trophoblast Molekulargenetik «Array» 	 «Schnelltest» Aneu-PCR/FISH Zellkultur Mitosen Karyotyp Array
Zeitbedarf	2-8d	2-14d
Mosaike	1-2%	0,1-0,3%





Screening for 5 clinically significant microdeletions – revised protocol

Deletion syndrome	22q11.2	1p36	CdC	PWS	AS	All
n	68,307	37,350	38,358	38,673	32,095	
Screen positive, n (%)	87 (0.13)	7 (0.02)	7 (0.02)	4 (0.01)	17 (0.05)	
True positive, n	23	2	4	0	1	
False positive, n	29	2	2	1	9	
FPR, %	0.07 (0.04-0.09)	0.01 (0.005-0.01)	0.01 (0.005- 0.01)	0.01 (0.003-0.01)	0.05 (0.03-0.05)	0.14 (0.08-0.18)
PPV, %	44.2	50.0	66.7	0	10.0	38.7



VIEWPOINT

ajog.org

OBSTETRICS

Cell free DNA testing—interpretation of results using an online calculator

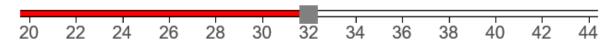
Matthew R. Grace, MD; Emily Hardisty, MS, CGC; Noah S. Green; Emily Davidson, MD; Alison M. Stuebe, MD, MSc; Neeta L. Vora, MD

https://www.med.unc.edu/mfm/nips-calc/

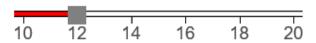


Age-related riskA priori risk

Maternal Age (32)



Gestational Age in Weeks (12)



Test

● Harmony[®] ○ Materniti 21[®] ○ Panorama[®] ○ Verifi[®]

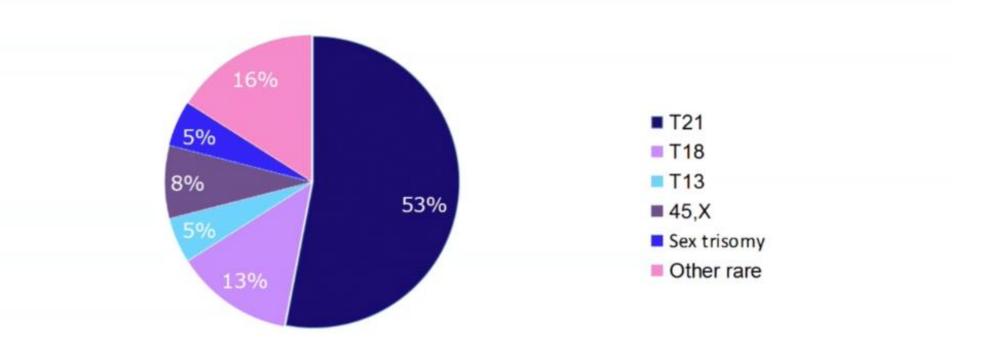
	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13
Age-related risk	1:388	1:1072	1:3378
Test Sensitivity	99	98	80
Test Specificity	99.97	99.93	99.9
PPV	90%	57%	19%

Copyright © The University of North Carolina at Chapel Hill 2015



Um was geht es? Verteilung der Chromosomenanomalien (ohne monogenetische Erkrankungen)

Prenatal prevalence of chromosome anomalies



luzerner kantonsspital LUZERN SURSEE WOLHUSEN

