

**Effekte minimal-invasiver fetoskopischer Eingriffe
auf die Hämodynamik und den
Lungenwassergehalt der Schwangeren unter
Vollnarkose**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von
Kristina Tchatcheva
aus
Karlovo, Bulgarien

2009

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Rudolf Hering
2. Gutachter: Professor Dr. med. Walther Kuhn

Tag der Mündlichen Prüfung: 3. März 2009

Aus dem Deutschem Zentrum für Fetalchirurgie und minimal-invasive
Therapie (DZFT), Zentrum für Geburtshilfe und Pränatale Medizin,
Universität, Bonn
Direktor Prof. Dr. med. U. Gembruch

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
unter http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
Hintergrund.....	5
Offene Fetalchirurgie	6
Anästhesie bei offenen fetalchirurgischen Eingriffen	8
Tokolyse bei offenen fetalchirurgischen Eingriffen	9
Fetoskopische Fetalchirurgie	10
Effekte fetalchirurgischer Eingriffe auf die maternale Hämodynamik	12
Problemstellung	14
Patienten und Methoden	15
Patienten	15
Einschlusskriterien	15
Ausschlusskriterien.....	15
Demographische Daten.....	16
Anästhesiologisches Management.....	19
Tokolyse.....	19
Messungen.....	19
Ventilatorische und Gasaustausch – Parameter	19
Hämodynamische Messungen.....	19
Blutproben und -analysen	28
Operationstechnik und Operationssitus	27
Protokoll.....	29

Statistik	30
Ergebnisse	31
Diskussion	37
Zusammenfassung	47
Literaturverzeichnis	50
Danksagung	53

Einleitung

Hintergrund

Zu den Hauptursachen für Krankheit und Tod bei Neugeborenen gehören Fehlbildungen, die bei ungefähr drei Prozent aller Lebendgeburten auftreten. Moderne Entwicklungen in der bildgebenden Technik und Diagnostik haben die Entdeckung solcher Defekte noch vor der Geburt ermöglicht. Dies führte in den letzten zwei Jahrzehnten dazu, dass man den Fetus als ungeborenen Patienten zu betrachten begann. Obwohl viele angeborene Defekte mehr oder minder erfolgreich nach der Geburt behandelt werden können, gibt es eine ganze Reihe von Fehlbildungen, bei denen eine vorgeburtliche Behandlung das Auftreten von irreparablen Schäden beim Neugeborenen oder sogar den intrauterinen Tod des Fetus verhindern könnte.

Eine solche Behandlung wurde jedoch erst durch die Entwicklung fetalchirurgischer Eingriffe möglich. Zunächst wurden in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts experimentelle fetalchirurgische Eingriffe an Tierfeten durchgeführt. Dabei wurden verschiedene angeborene Defekte des Menschen und deren Pathophysiologie simuliert, sowie Operationstechniken entwickelt. Vor 27 Jahren gelang Michael Harrison in San Francisco, USA, der erste erfolgreiche offene fetalchirurgische Eingriff am menschlichen Fetus.

In den ersten Jahren der Fetalchirurgie wurden lebensbedrohliche fetale Erkrankungen behandelt, bei denen die Gefahr bestand, dass die Feten noch intrauterin oder kurz nach der Geburt versterben. Beispiele solcher Defekte sind die Zwerchfellhernie, posteriore Uretralklappen, das Zwillingstransfusionssyndrom, die Obstruktion der oberen Luftwege und

das große zur Herzinsuffizienz führende sakrokokzigeale Teratom. In den letzten zehn Jahren wurde die Indikation für intrauterine Eingriffe auch auf Erkrankungen ausgeweitet, die keine unmittelbare Bedrohung für das Leben des Feten darstellen, wie zum Beispiel die Spina bifida aperta und Obstruktionen der Semilunarklappen. In diesen Fällen wird eine Verbesserung der postpartalen Lebensqualität durch eine Milderung oder gar eine komplette Remission von Krankheitssymptomen angestrebt. Ein weiteres Ziel der intrauterinen Eingriffe ist es, Anzahl und Invasivität postpartaler operativer Interventionen und operativer Eingriffe zu vermindern oder deren Notwendigkeit ganz zu vermeiden.

Offene Fetalchirurgie

Über mehr als ein Jahrzehnt wurden nur offene fetalchirurgische Eingriffe durchgeführt. Dabei wird der Uterus nach einer transversalen Unterbauchlaparotomie exponiert. Der Uterus wird im Fundusbereich inzidiert und der gewünschte Körperteil des Feten exponiert. Nach der Korrektur des Defektes wird der Fetus in den Uterus reponiert und die Uterotomiewunde schichtweise verschlossen.

Eines der großen und bis heute ungelösten Probleme der Fetalchirurgie ist die Frühgeburtslichkeit. Die Prozesse, die dazu führen, sind bis jetzt nicht eindeutig aufgeklärt. Die fetale Kortisolfreisetzung, die Östrogenproduktion der Mutter und die Prostaglandinbildung spielen eine wichtige Rolle für die Gestationsdauer sowie die Induktion einer Frühgeburt. Es wird vermutet, dass der Stress, den ein offener fetalchirurgischer Eingriff verursacht, zur vermehrten Freisetzung von Kortisol und inflammatorischer Zytokine führt und damit als hormonelles Signal für eine verstärkte Wehentätigkeit oder sogar den Beginn der Geburt wirkt (Myers et al. 2002). Obwohl man heute über Mittel verfügt, die Prostaglandinsynthese zu hemmen, sowie die Aktivität des

Myometriums zu verringern, bleiben die vorzeitige Wehentätigkeit und die Frühgeburtlichkeit Probleme fetaler Eingriffe.

Anästhesie bei offenen fetalchirurgischen Eingriffen

Die Narkoseführung hat einen großen Einfluss auf die uterine Aktivität während Fetalchirurgie. Die Inhalationsanästhetika sind sehr effektive Tokolytika. Für die Wehenhemmung während eines offenen fetalchirurgischen Eingriffs wird eine sehr tiefe Inhalationsanästhesie benötigt (Rosen 2001), regelhaft werden dazu Inhalationsanästhetikadosierungen der 2 – 3 fachen minimalen alveolären Konzentration (MAC) verwendet. In solchen Dosierungen induzieren Inhalationsanästhetika nicht nur eine tiefe Narkose der Schwangeren und des Fetus, sondern auch aufgrund ihrer direkten tokolytischen Wirkungen eine effektive Hemmung der myometralen Uterusaktivität (Turner et al. 2002). Hohe Konzentrationen des volatilen Anästhetikums wirken sich andererseits negativ auf den mütterlichen und fetalen Kreislauf aus. Die Inhalationsanästhetika führen zu einer Verminderung des maternalen Blutdrucks und in der Folge möglicherweise zu einer fetalen Minderversorgung. Der beste Weg zur Vermeidung der fetalen Asphyxie ist die Gewährleistung einer guten Organperfusion und Oxygenation der Mutter. Es ist bekannt, dass die uterinen Gefäße bereits unter normalen Bedingungen fast maximal dilatiert sind und über keine Möglichkeiten verfügen, bei einer Durchblutungsänderung kompensatorisch mit einer weiteren Dilatation zu reagieren. Die uterinen Gefäße können demgegenüber sehr wohl kontrahieren, z.B. als Reaktion auf einen schmerzhaften Stimulus, auf erhöhte Prostaglandinfreisetzung bei Eröffnung der Eihäute oder bei perioperativem Stress. Wegen der fehlenden Autoregulationsmöglichkeit des uterinen Blutflusses ist dieser dem mittleren Perfusionsdruck proportional. Dies macht den uterinen Blutfluss sehr sensibel gegenüber einer narkosebedingten Reduktion des mittleren arteriellen Blutdrucks der Mutter. Im Jahr 1996 publizierte Luks Daten über die Veränderung des uterinen Blutflusses beim schwangeren

Schaf während Hysterotomie. Es wurde eine Reduktion der Durchblutung von bis zu 73% gegenüber der Kontrollgruppe gemessen. Die Feten entwickelten bereits nach wenigen Minuten eine Hypoxie und Azidose und wurden dadurch sofort in Mitleidenschaft gezogen.

In verschiedenen weiteren tierexperimentellen Studien wurden die Auswirkungen der Inhalationsanästhetika auf den fetalen Kreislauf untersucht. Während Anästhesie mit 1 MAC Isofluran beim Schaf wurde nur ein geringer fetaler Blutdruckabfall ohne Veränderung der Herzfrequenz, des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks oder des Säure-Basen-Haushalts beobachtet (Palahniuk et al. 1974). Eine andere Studie zeigte, dass eine Anästhesie über 90 Minuten mit 2 MAC Isofluran keinen Blutdruckabfall beim Feten induzierte, wohl aber eine zunehmende Azidose sowie eine Verminderung des fetalen Herzzeitvolumens (Biehl et al. 1983). Das Herzzeitvolumen wird vom Schlagvolumen und der Herzfrequenz bestimmt. Da die fetale Myokardkontraktilität maximal stimuliert ist und das Schlagvolumen aufgrund der Rigidität der fetalen Herzwand nur gering verändert werden kann, ist die Herzfrequenz entscheidend für das Herzzeitvolumen des Fetus. Dabei verfügt der Fetus nur über eine begrenzte Möglichkeit, die Herzleistung in Stresssituationen zu steigern. Vielmehr reagiert der Fetus auf eine akute Hypoxie mit einer Kreislaufzentralisation und darauf folgend einer Bradykardie.

Tokolyse bei offenen fetalchirurgischen Eingriffen

Im Jahr 2003 publizierte Johnson Ergebnisse von über 50 Feten mit Meningomyelocele (MMC), bei denen vor der 26. Gestationswoche der Defekt durch offene Fetalchirurgie korrigiert wurde. Im Durchschnitt kamen die Kinder in der 34+3 Schwangerschaftswoche (SSW) zur Welt. Zur Tokolyse erhielten die Schwangeren Indomethacin präoperativ, intraoperativ ein halogeniertes Inhalationsanästhetikum und einen intravenösen Nitroglycerin-Bolus bei Wehen, postoperativ eine

Magnesiuminfusion und bei Bedarf Terbutalin als Dosieraerosol. Für die langfristige Tokolyse wurde ebenfalls Terbutalin gegeben, teilweise bis zur Geburt (Rosen 2001). Probleme der perioperativen aggressiven und über längere Zeit durchgeführten Tokolyse sind gelegentlich auftretende schwere Nebenwirkungen der Tokolytika. So publizierte DiFederico im Jahr 1998 eine Studie, in die über 65 Schwangere eingeschlossen worden waren, bei denen offene Fetalchirurgie durchgeführt wurde. Dreiundzwanzig Prozent erlitten ein Lungenödem, 93% davon waren beatmungspflichtig. Ähnliche Daten wurden 2006 von Golombeck publiziert (Golombeck et al. 2006). In diese Studie von Golombeck wurden 187 Schwangere eingeschlossen. Davon wurden bei 87 Patientinnen offene, bei 69 offen fetoskopische und bei 31 perkutane ultraschallgesteuerte Eingriffe durchgeführt. Bei den offen fetoskopischen Eingriffen wurden die Fetoskopie-Trokare jeweils nach maternaler Laparotomie und Exponieren des Uterus vor die Bauchwand intrauterin platziert.

Bei den offenen und offen fetoskopisch operierten Patientinnen trat in immerhin ca. 25% der Fälle ein Lungenödem auf (Golombek et al. 2006), dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens eines Lungenödems zwischen den offenen (27,8%) und den offen fetoskopischen Eingriffen (25%). Nur bei den perkutan ultraschallgesteuert durchgeführten Eingriffen trat kein Lungenödem und damit signifikant seltener auf.

Fetoskopische Fetalchirurgie

Die Probleme der offenen Fetalchirurgie führten zur Suche nach alternativen Methoden, intrauterine Eingriffe durchzuführen. Die Entwicklung endoskopischer Operationstechniken in anderen Fachgebieten führte somit auch in der Fetalchirurgie zu einer Hinwendung zu diesen weniger invasiven Operationsmethoden.

Seit ungefähr zehn Jahren werden immer mehr fetale Fehlbildungen mit Hilfe der so genannten fetoskopischen Fetalchirurgie behandelt. In den meisten Fällen gelingt der perkutane Zugriff auf den Feten. Bei Sitz der Plazenta an der Vorderwand des Uterus bzw. einer ungünstigen Lage des Feten kann der Zugang zum Feten erschwert oder gar unmöglich sein. In diesen Fällen kann der Uterus bei der fetoskopischen Technik nach einer Laparotomie externalisiert und die Trokare dann durch die freigelegte Uteruswand eingebracht werden (Brunner et al. 1999). Dieses Verfahren mindert nicht die Invasivität und das Trauma für die Mutter, wie die oben vorgestellten Daten von Golombeck (Golombeck et al. 2006) belegen. In den ersten Jahren der Entwicklung der fetoskopischen Eingriffe hoffte man, dass die kleineren Defekte in der Uteruswand zu einer geringeren Frühgeburtlichkeit führen würden. Leider kommt es nach eigenen Erfahrungen jedoch auch bei dieser Technik in 30% dieser Eingriffe zum vorzeitigen Blasensprung, bei Platzierung von mehr als einem Trokar sogar in bis zu 100% der Fälle. Oft beobachtet man eine Amnionmembranablösung an der Stelle, an der der Trokar positioniert war. Es kommt zu einer kontinuierlichen Leckage von Fruchtwasser zwischen Amnionhöhle und Uteruswand. Dies löst vermutlich den gleichen Mechanismus für eine frühzeitige Geburt aus wie bei der offenen Fetalchirurgie.

Vermutlich durch den kleineren Defekt in der Uteruswand wird bei der fetoskopischen Fetalchirurgie eine geringere bzw. fehlende Wehentätigkeit in der frühen postoperativen Periode beobachtet. Trotzdem besteht für

den weiteren Schwangerschaftsverlauf das Problem der Frühgeburtlichkeit weiter. Nach eigener Datenlage werden die Kinder nach fetoskopischer Fetalchirurgie im Mittel in der 34. SSW bei Eingriffen mit einem Trokar und in der 30. SSW bei Eingriffen mit drei Trokaren geboren. Durch die Entwicklung besserer Verschlussmethoden der Trokareinstichstellen erhofft man sich eine Reduktion der Frühgeburtlichkeit.

Nachteile der fetoskopischen Fetalchirurgie sind längere Operationszeiten und die Schwierigkeit die fetalen Missbildungen so präzise, wie bei der offenen Chirurgie zu korrigieren. Eine ungünstige Lage des Feten kann eine intrauterine Umlagerung des Feten notwendig machen, die die Dauer des Eingriffs ebenso verlängert, wie die oben bereits erwähnte Vorderwandplazenta, die das Platzieren der Trokare erschwert oder unmöglich macht.

Ein weiterer bisher noch wenig erforschter, aber wichtiger Aspekt in der fetoskopischen Fetalchirurgie ist die intrauterine Gasinsufflation. Für die optimale Visualisierung des Fetus und technische Ausführung mancher fetalchirurgischer Eingriffe, wie etwa die fetoskopische Korrektur einer Spina bifida aperta, ist es notwendig, den Uterus mit Gas anstatt mit Flüssigkeit zu füllen. Das meistbenutzte Gas ist Kohlendioxid. Die Anwendung dieses Gases als Extensionsmedium ist aus der minimalinvasiven Viszeralchirurgie bestens bekannt. Die Erfahrung bei intrauteriner Anwendung beim Menschen ist bis heute jedoch sehr begrenzt (Bruner et al. 1999, Kohl et al. 2007). In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass die intrauterine Kohlendioxid-Insufflation eine signifikante fetale Hyperkapnie und Azidose hervorruft, was durch eine mütterliche Hyperventilation nicht ausreichend verhindert werden konnte (Gratacos et al. 2001). Einerseits führte schon eine Kohlendioxid-Insufflationsdauer von 20 Minuten zu einer schweren Azidose und Hyperkapnie bei Schaffeten, andererseits vermindert die gute Löslichkeit des Kohlendioxids im Blut die Gefahr der Gasembolie bei der Mutter. Eine sehr wichtige Rolle spielt dabei auch der Insufflationsdruck. Ein intraamniotischer Druck von mehr als 20 mmHg führte zur signifikanten

Verminderung der placentaren Durchblutung und somit zur fetalen Hypoxie (Skarsgard et al. 1995). Bei Versuchen mit intrauterinen Helium-Insufflationen am schwangerem Schaf kam es bei einem Druck von bis zu 15 mmHg zu keiner fetalen Azidose oder Hypoxie (Pelletier et al. 1995). Diese Ergebnisse sind jedoch nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar, da Schafe eine epitheliochorale Plazenta besitzen, die sich von der Plazenta von Primaten unterscheidet (Steven 1968).

Effekte fetalchirurgischer Eingriffe auf die maternale

Hämodynamik

Während der Schwangerschaft finden große Veränderungen im mütterlichen Organismus statt. Schon in den ersten Wochen der Schwangerschaft werden einige grundlegende Veränderungen im Herz-Kreislauf-System erkennbar. So sinken sowohl der systemische als auch der pulmonale Gefäßwiderstand und das Herzzeitvolumen steigt schon in der 14. - 15. Schwangerschaftswoche (SSW) um bis zu 40% an und verändert sich dann im Laufe der Schwangerschaft fast nicht mehr. Gleichzeitig sinkt der onkotische Druck aufgrund der physiologischen Hydrämie in der Schwangerschaft. In der Summe bewirken diese Veränderungen einen zunehmenden Filtrationsdruck von intra- nach extrakapillär, was insbesondere in Kombination mit einer tokolytischen Therapie und den kreislaufdepressiven Wirkungen einer Vollnarkose das Entstehen eines Lungenödems begünstigt.

Das Lungenödem ist eine der meistgefürchtetsten Komplikationen während und nach einem intrauterinen Eingriff. In den schon erwähnten Studien von DiFederico und Golombeck (DiFederico et al. 1998, Golombeck e al. 2006) wurde gezeigt, dass etwa ein Viertel der Patientinnen ein Lungenödem erlitten. Im Vergleich wird ein klinisch manifestes Lungenödem nur bei 0,05 bis 0,5% der Schwangeren, die

lediglich tokolytisch behandelt werden, beobachtet (DiFederico et al 1998, Wallenborn et al. 2004).

Der Pathomechanismus des Lungenödems nach Gabe von tokolytisch wirkenden Adrenergika wie Fenoterol ist nicht vollständig geklärt. Unterschieden wird zwischen einem Hochdrucködem und einem Permeabilitätsödem. Nach Meinung der meisten Autoren handelt es sich dabei um ein kombiniertes Geschehen (R. Strigl et al. 1980). Das Plasmavolumen ist während der Schwangerschaft erhöht und steigt um bis zu 40% am Geburtstermin. Außerdem steigt die Aldosteronproduktion während der Schwangerschaft mit einem Höhepunkt in der 34. SSW. Dies führt zur Salzretention. Die Tokolytika stimulieren die Produktion von antidiuretischem Hormon, wodurch eine Wasserretention resultiert. Trotz Steigerung des absoluten Erythrozytenvolumens ist aufgrund der relativ größeren Steigerung des Plasmavolumens die Hämoglobinkonzentration und der Hämatokrit erniedrigt, welches bei gleichzeitig erniedrigter Albuminkonzentration zu einem niedrigeren onkotischen Druck im intravasalen Kompartiment führt. Durch die Wirkung der Adrenergika wird das Herzzeitvolumen gesteigert. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung des Durchflussvolumens in der Lunge sowie zu einer Erhöhung des Pulmonalarteriendrucks. Die Folge ist eine verstärkte Druckvolumenbelastung des Lungenkreislaufs, was zum Austritt von Flüssigkeit in das Interstitium und somit zum interstitiellen Lungenödem führen kann.

Als zweiter Faktor bei der Entstehung des Lungenödems werden Permeabilitätsveränderungen im Bereich des Kapillarbettes diskutiert. Ein direkt toxischer Effekt von adrenerg wirkenden Substanzen auf die Basalmembran der Kapillaren mit Alteration der Permeabilität des Gefäßbettes ist nicht auszuschließen (R. Strigl et al. 1980). Patientinnen mit intravenöser Nitrogliceringabe als Tokolytikum hatten dabei schwerere Lungenveränderungen und benötigten mehr Zeit bis zur Erholung als Patientinnen mit Beta-Sympathomimetika-induziertem Lungenödem (DiFederico et al. 1998). Wahrscheinlich schädigt aus Nitritoxid gebildetes

Peroxyinitrit die Typ II - Alveolarzellen und stört die Surfactantbildung (DiFederico et al. 1998). Nitroglycerin wird deshalb nicht mehr bei fetaler Chirurgie empfohlen (DiFederico et al.1998). Die bei der Tokolyse auftretende Azidose muss ebenfalls als Faktor bei der Entstehung des Permeabilitätsödems mit diskutiert werden (Strigl et al. 1980). Nicht an letzter Stelle ist die iatrogen bedingte Volumenbelastung während der fetalchirurgischen Eingriffe, die häufig angewandt wird, um kreislauf-depressiven Effekten entgegenzuwirken, zu beachten.

Problemstellung

Im Rahmen unserer Studie sollte ein Anästhesieverfahren entwickelt werden, das einerseits gute Operationsbedingungen (ausreichende Tokolyse, materno-fetale Anästhesie) schafft, andererseits für die Mütter eine maximale Sicherheit im Hinblick auf die Aufrechterhaltung stabiler kardiopulmonaler Verhältnisse gewährleistet. Dabei sollte insbesondere die Entwicklung eines Lungenödems bei der Mutter durch die Anwendung einer kontrollierten Flüssigkeitsinfusion, niedriger Konzentrationen volatiler Anästhetika und einer milden Tokolyse ohne Beta-Mimetika vermieden werden.

Folgende Aspekte sollten gezielt untersucht werden:

1. Maternale Herz-Kreislauffunktion mittels erweitertem hämodynamischem Monitoring
2. Maternaler Lungenwassergehalt und Häufigkeit des Auftretens eines klinisch manifesten maternalen Lungenödems.
3. Operationsbedingungen (intraoperativer Uterustonuss)
4. Postoperative Wehentätigkeit.
5. Auswirkungen der Anästhesie auf den Feten
6. Auswirkungen der intrauterinen Kohlendioxidinsufflation

Patienten und Methoden

Patienten

Die Ethikkommission der Rheinischen-Friedrich-Wilhelm Universität Bonn hat jedem der Eingriffe zugestimmt. Es wurden 13 Schwangere in die Studie eingeschlossen.

Einschlusskriterien

Es wurden Schwangere in die Studie eingeschlossen, bei deren Feten lebensbedrohliche, oder das zukünftige Leben schwer beeinträchtigende Fehlbildungen diagnostiziert worden waren.

Ausschlusskriterien

- Komplexes fetales Syndrom
- Fetale Chromosomenanomalie
- Maternale Erkrankung, die eine Einstufung in eine Klasse \geq III entsprechend der Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) erforderte, insbesondere schwerwiegende kardiopulmonale Vorerkrankungen. Zum Ausschluss kardialer Dysfunktionen inklusive maternaler Herzklappenvitien wurde präoperativ eine Echokardiographie durchgeführt.
- Gestose
- Plazentainsuffizienz

Demographische Daten

Die Patientinnen waren zwischen 22 und 37 Jahre alt und befanden sich zur Zeit des Eingriffes zwischen der 19+2 und 30+4 SSW. Keine Schwangere hatte relevante kardiopulmonale oder hepatorenale Vorerkrankungen. Entsprechend wurden alle in die Klassen I und II nach ASA eingestuft (Tabelle 1).

Es wurden Feten mit unterschiedlichen Erkrankungen behandelt: fetale Zwerchfellhernie, hochgradige fetale Aortenklappenstenose, Spina bifida, Congenital High Airway Obstruction Syndrom (CHAOS), fetaler Hydrothorax (Tabelle 1).

Tabelle 1

	Maternales Alter	ASA-Klasse	Schwangerschaftswoche	Fetale Erkrankung	Kohlendioxid-Insufflation
1	26	II	25+3	Spina bifida aperta	Ja
2	37	I	19+2	CHAOS	Ja
3	35	II	27+0	Zwerchfellhernie	Nein
4	36	II	28+4	Spina bifida aperta	Ja
5	29	II	23+5	Spina bifida aperta	Ja
6	24	II	24+6	Aortenklappenstenose	Nein
7	25	II	30+2	Hydrothorax	Nein
8	36	II	30+2	Zwerchfellhernie	Nein
9	35	II	25+0	Spina bifida aperta	Ja
10	22	II	19+5	CHAOS	Ja
11	24	II	29+4	Aortenklappenstenose	Nein
12	30	II	30+4	Zwerchfellhernie	Nein
13	30	II	22+2	Spina bifida aperta	Ja

Tabelle 1. In der Tabelle sind demographische und verfahrensspezifische Daten aufgelistet: maternales Alter zur Zeit der Operation; Risikoklassifikation nach American Society of Anesthesiologists (ASA); Schwangerschaftswoche, in der die Eingriffe durchgeführt wurden; uterine Kohlendioxid-Insufflation; fetale Erkrankung (CHAOS- congenital high airway obstruction syndrome)

Anästhesiologisches Management

Als Aspirationsprophylaxe erhielten die Patientinnen 150 mg Ranitidin per os präoperativ. Damit die Feten unmittelbar vor dem Eingriff weiterhin mobil waren und eventuell durch manuelle externe oder sonographische Stimulation eine günstigere intrauterine Position einnehmen konnten, wurden den Schwangeren keine Sedativa zur Prämedikation verabreicht. Nach Lagerung der Patientin in Halb-Linksseitenlage zur Vermeidung des Vena cava Kompressionssyndroms wurde die Anästhesie mit intravenösen Boli von Remifentanyl (1 µg/kg), Thiopental (5 mg/kg), Cis-atracurium (0.015 mg/kg), und Succinylcholin (1 mg/kg) eingeleitet. Nach oraler Intubation wurde die Anästhesie mit einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von Remifentanyl über Spritzenpumpe und inhalativ mit dem Inhalationsanästhetikum Desfluran in 100% Sauerstoff fortgeführt. Cis-Atracurium wurde während des Eingriffs zur Aufrechterhaltung der neuromuskulären Blockade appliziert. Die Schwangeren wurden mit einem Narkosebeatmungsgerät (Julian, Dräger Inc., Lübeck, Deutschland) druckkontrolliert, zeitgesteuert beatmet. Dabei wurde ein positiver endexpiratorischer Druck (engl. positive end-expiratory pressure - PEEP) von 5 cmH₂O eingestellt und der inspiratorische Spitzendruck (engl. peak inspiratory pressure- PIP) wurde so adjustiert, dass ein Atemhubvolumen (V_T) von etwa 6 ml/kg Körpergewicht resultierte. Die Inspirations-Expirationszeit-Relation wurde auf 1:1 eingestellt. Die Beatmungsfrequenz wurde so eingestellt, dass der endexpiratorische Kohlendioxid-Partialdruck (PaCO₂) zwischen 35 und 45 mmHg lag.

Tokolyse

Zur Tokolyse wurden jeder Patientin 100 mg Indometacin als Suppositorium eine Stunde vor Operationsbeginn und dann jeweils 50mg alle 6 Stunden für die ersten 24 Stunden nach dem Eingriff appliziert.

Daneben wurde Magnesiumsulfat in einer Dosis von 2 g/h kontinuierlich beginnend am Abend vor dem Eingriff infundiert.

Messungen

Ventilatorische und Gasaustausch – Parameter

Aus dem Anästhesiegerät wurden die Messwerte folgender Parameter übernommen: V_T , Atemminutenvolumen (V_E), PEEP und PIP, inspiratorische und expiratorische Konzentrationen von Sauerstoff und volatilem Anästhetikum, sowie die kapnographische Analyse des endexpiratorischen PaCO_2 und die pulsoximetrisch gemessene Sauerstoffsättigung. Alle Parameter wurden mit einem Messintervall von fünf Sekunden auf einen Personal Computer übertragen und gespeichert.

Hämodynamische Messungen

Die Herzfrequenz wurde mittels EKG bestimmt. Durch die vena jugularis interna wurde bei allen Patientinnen ein 7,5-French Pulmonalkatheter (Hands-off[®] Infusion Port Thermodilution Catheter AH-05050-PU, Arrow, Erding) in einer Pulmonalarterie platziert. Ein 4-French Thermistorkatheter (Pulsiocath PV2024-4F, Pulsion Medizin Technik, München) wurde über eine Arteria femoralis in die Aorta descendens gelegt (Abbildung 1).

Abbildung 1:

**Das Legen des arteriellen
Zuganges in die Arteria
Femoralis wird auf dem
Bild gezeigt.**



Als Referenzebene für die intravasalen Druckmessungen wurde die mittlere Axillarlinie gewählt. Der mittlere arterielle Druck (MAD), der zentralvenöse Druck (ZVD) und der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAD) wurden mittels Druckwandler (Combitrans®, Braun AG, Melsungen) kontinuierlich gemessen, aufgezeichnet (CS/3, Datex-Engström, Helsinki, Finland) und in Intervallen von 5 Sekunden auf einen Personal Computer übertragen und gespeichert (Datex AS/3 Data Collection Software). Der pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOD) wurde alle 15 Minuten mit dem gleichen Instrumentarium gemessen und ebenfalls auf dem Personal Computer gespeichert. Das Herzzeitvolumen (HZV), das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) wurden mit der transpulmonalen Thermodilutionsmethode (Sakka et al. 2000) bestimmt (Abbildung 2). Als Indikator wurden 15 ml eisgekühlte 0,9%-ige NaCl Lösung benutzt. Die Lösung wurde unabhängig vom Zeitpunkt innerhalb des Atemzyklus über das proximale Lumen des Pulmonalkatheters in die Vena cava superior injiziert und die Dilutionskurve des Kälteindikators wurde in der Aorta mit dem Thermistorkatheter (Pulsio cath PV2024-4F, Pulsion Medizin Technik, München) aufgenommen (Abbildung 2). Anhand dieser Kurve wurde mit einem Hämodynamikcomputer (PiCCO, Pulsion Medizin Technik, München) das HZV nach der Methode von Stewart (Stewart 1921) berechnet (Formel

1) und die arithmetischen Mittelwerte aus drei aufeinander folgenden Messungen ermittelt.

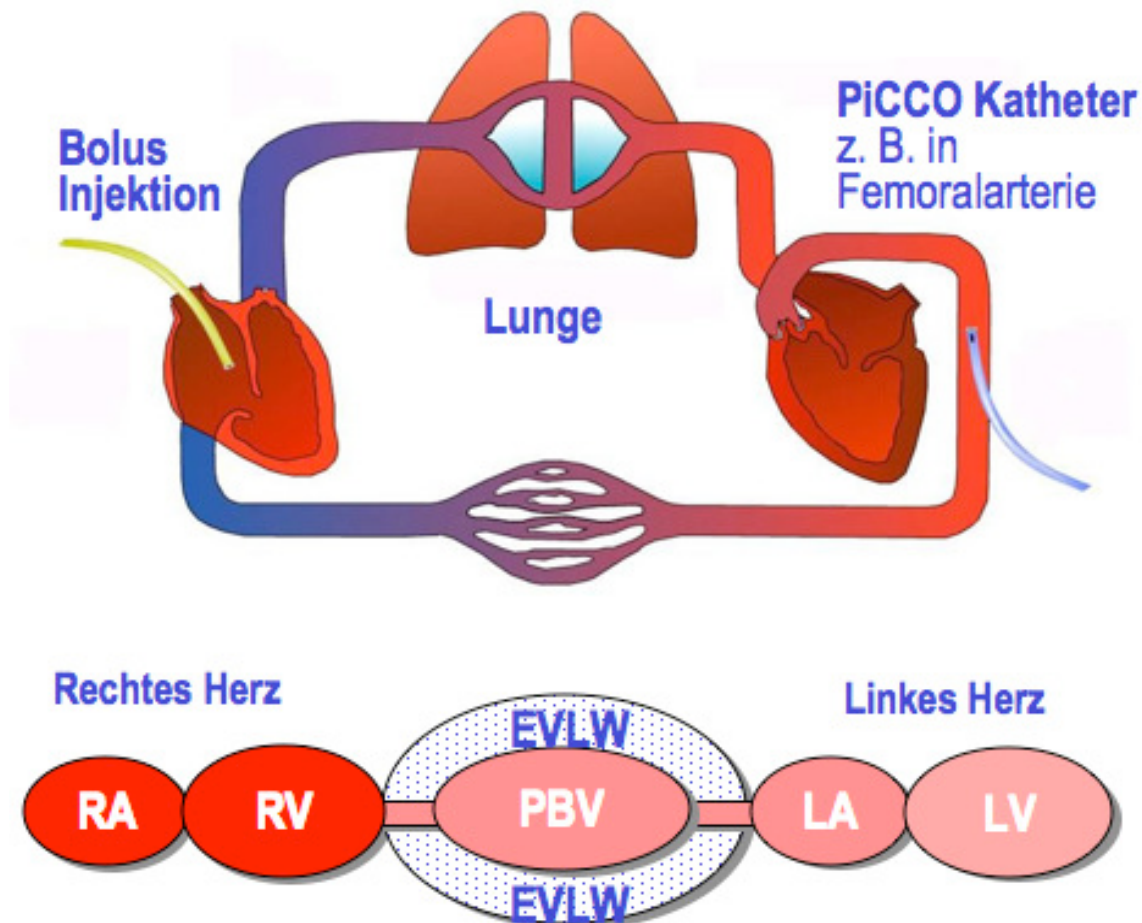


Abbildung 2:

Die Abbildung zeigt schematisch das Prinzip der Thermodilutionsmethode. Die gekühlte NaCl - Lösung wird durch den Pulmonalkatheter (links) in die Vena cava superior injiziert. Danach werden die Temperaturveränderungen durch den Thermistorkatheter (rechts) in der Arteria femoralis registriert. Unten werden die unterschiedlichen intrathorakalen Volumina, die bestimmt werden können, dargestellt: RA- rechter Vorhof, RV rechter Ventrikel, EVLW- extravaskuläres Lungenwasser, PBV- pulmonales Blutvolumen, LA- linker Vorhof, LV- linker Ventrikel. Die Abbildung erfolgt mit Erlaubnis der Firma Pulsion Medizin Technik, München.

Formel 1:

$$HZV = \frac{(T_b - T_i) \cdot (V_i - V_{ds}) \cdot K}{\int_0^{\infty} -\Delta T dt}$$

T_b = **Bluttemperatur vor Injektion des Kältebolus**

T_i = **Temperatur der injizierten Lösung**

V_i = **Injektatvolumen**

V_{ds} = **Volumen Totraum**

K = **Korrekturkonstante 1,102**

∫-ΔT dt = **Fläche unter der Thermodilutionskurve**

Zusätzlich wurden die mittlere Durchgangszeit (engl. mean transit time; MTt_{therm}) sowie die exponentielle Auswaschzeit (engl. downslope time; DST_{therm}) des Kälteindikators zwischen dem Punkt der Injektion des Indikators in der Vena cava superior und der Detektion in der Aorta descendens bestimmt.

Anhand dieser Daten wurden mit Hilfe des Hämodynamikcomputers (PiCCO, Pulsion Medizin Technik, München) die folgenden Berechnungen durchgeführt (Meier et al. 1954, Newman et al. 1951).

Das intrathorakale thermoakkzessible Volumen (ITTV), welches das Volumen zwischen der Injektionsstelle und der Detektionsstelle des Indikators kennzeichnet (Abbildung 3), wurde wie folgt errechnet.

Formel 2: $ITTV = HZV \cdot MTt_{therm}$

ITTV - intrathorakales thermoakkzessibles Volumen

HZV - Herzzeitvolumen

MTt_{therm} - mittlere Transitzeit des Kälteindikators

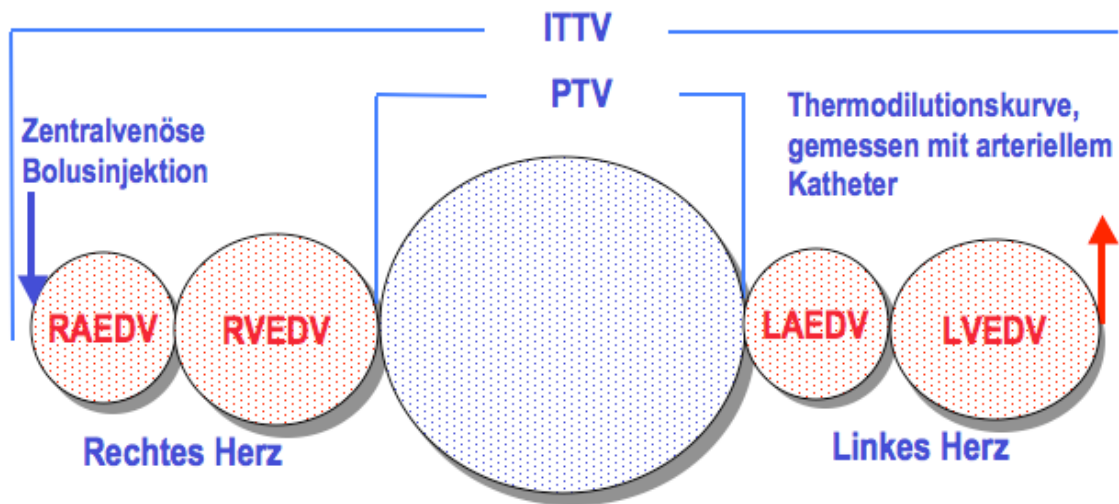


Abbildung 3:

Die Abbildung zeigt schematisch das intrathorakale thermoakkzessible Volumen (ITTV). Die intrathorakalen Kompartimente können als Serie von Mischkammern für die Verteilung des injizierten Indikators angesehen werden: RAEDV- rechtsatriales enddiastolisches Volumen, RVEDV- rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, PTV- pulmonales thermoakkzessibles Volumen, LAEDV- linksatriales enddiastolisches Thermovolumen, LVEDV linksventrikuläres enddiastolisches Volumen. Die Abbildung erfolgt mit Erlaubnis der Firma Pulsion Medizin Technik, München.

Zusätzlich wurde mit Hilfe des HZV und der DSt_{therm} das pulmonale thermoakkzessible Volumen (PTV) errechnet (Formel 3). Dabei entspricht dieses Volumen in der Serie der einzelnen intrathorakalen Mischkammern für den Kälteindikator derjenigen Mischkammer mit dem größten Volumen (Abbildung 4):

Formel 3:
$$PTV = HZV \cdot DSt_{\text{therm}}$$

PTV- pulmonales thermoakkzessibles Volumen

HZV- Herzzeitvolumen

DSt_{therm} - exponentielle Auswaschzeit des Kälteindikators.



Abbildung 4:

Es wird schematisch das pulmonale thermoakkzessible Volumen (PTV) dargestellt. Die Abbildung erfolgt mit Erlaubnis der Firma Pulsion Medizin Technik, München.

Aus ITTV und PTV konnte nun das globale enddiastolische Volumen des Herzens (GEDV) (Abbildung 5) errechnet werden (Formel 4):

Formel 4: $GEDV = ITTV - PTV$

GEDV- globales enddiastolisches Volumen des Herzens

ITTV- Intrathorakales thermoakkzessibles Volumen

PTV- pulmonales thermoakkzessibles Volumen

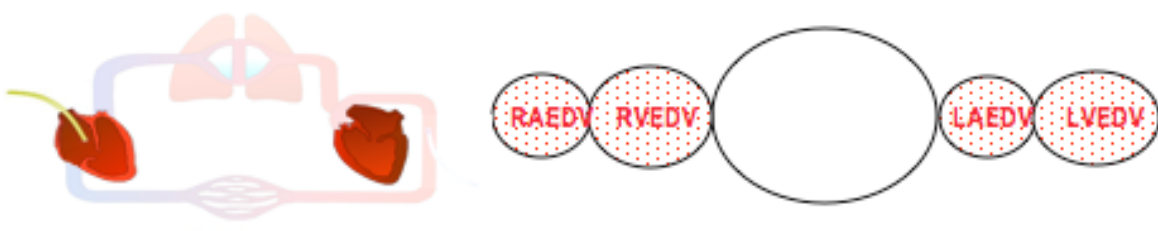


Abbildung 5:

Schematische Darstellung des globalen enddiastolischen Volumens (GEDV). RAEDV- rechtsatriales enddiastolisches Volumen, RVEDV- rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, LAEDV- linksatriales enddiastolisches Volumen, LVEDV- linksventrikuläres enddiastolisches Volumen. Die Abbildung erfolgt mit Erlaubnis der Firma Pulsion Medizin Technik, München.

Das GEDV ist linear korreliert mit dem ITBV, der Summe aus GEDV und pulmonalen Blutvolumen (PBV) (Abbildung 6). Es konnte gezeigt werden, dass das ITBV beim Menschen um 25% größer ist als GEDV und anhand folgender Gleichung aus dem GEDV abgeleitet werden kann (Sakka et al. 2000) (Formel 5).

Formel 5:
$$\text{ITBV} = 1,25 \cdot \text{GEDV} - 28,4\text{ml}$$

ITBV - intrathorakales Blutvolumen

GEDV – globales enddiastolisches Volumen

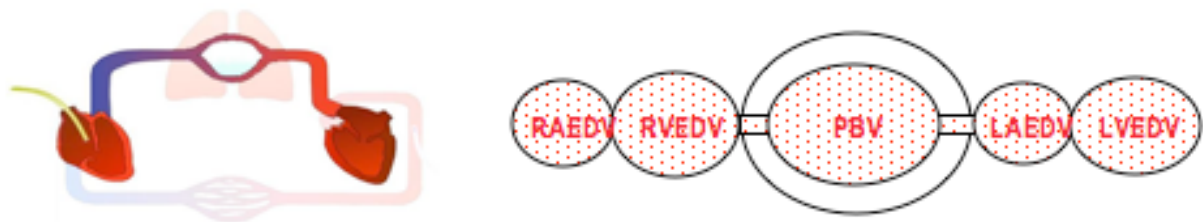


Abbildung 6:

Schematische Darstellung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV): RAEDV - rechtsatriales enddiastolisches Volumen, RVEDV - rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, PBV – pulmonales Blutvolumen, LAEDV- linksatriales enddiastolisches Volumen, LVEDV - linksventrikuläres enddiastolisches Volumen. Die Abbildung erfolgt mit Erlaubnis der Firma Pulsion Medizin Technik, München.

Mit den so berechneten Größen ITTV und ITBV konnte das EVLW (Abbildung 7) errechnet werden (Formel 6).

Formel 6:
$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}$$

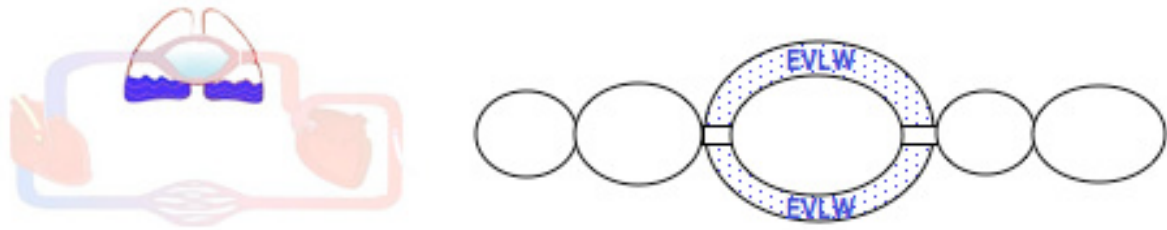


Abbildung 7:

Schematische Darstellung des extravaskulären Lungenwassers (EVLW). Die Abbildung erfolgt mit der Erlaubnis der Firma Pulsion Medizin Technik, München.

Schließlich wurde der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PPI) als Ratio $EVLW/ITBV$ errechnet (Groeneveld et al. 2006, Honore et al. 2001, Katzenelson et al. 2004, Matejovic et al. 2004)

Formel 7: $PPI = EVLW/ITBV$

PPI – pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex

EVLW – extravaskuläres Lungenwasser

ITBV – intrathorakales Blutvolumen

Für die Messung des HZV und der zentralen Volumina wurden drei Messungen unabhängig vom Beatmungszyklus durchgeführt und die Ergebnisse gemittelt. Zur Berechnung des Schlagvolumens des Herzens (SV), des systemischen vaskulären Widerstands (SVR), des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR), des Sauerstoffangebots (DO_2), und des Sauerstoffverbrauchs (VO_2) wurden Standardformeln verwendet. Falls es sinnvoll war, wurden die Parameter auf die Körperoberfläche bzw. auf das Körpergewicht bezogen angegeben.

Blutproben und -analysen

Unmittelbar nach den Blutabnahmen aus der maternalen Arterie und Pulmonalarterie wurden Blutgasanalysen mit Standardblutgaselektroden (ABL 510, Radiometer, Copenhagen, Dänemark) durchgeführt. Zusätzlich wurden Hämoglobin und Sauerstoffsättigung durch spektrometrische Analyse (OSM 3, Radiometer, Copenhagen, Dänemark) bestimmt. Die Bestimmung der Plasmaeiweißkonzentration wurde nach der modifizierten Bariot Methode durchgeführt.

Operationstechnik und Operationssitus

Präoperativ wurde bei jeder Patientin eine ultrasonographische Kontrolle der hämodynamischen Situation und Lage des Feten durchgeführt. Bei einer für den geplanten Eingriff ungünstigen fetalen Lage wurde vor der Narkoseeinleitung versucht, die intrauterine Position des Feten durch manuelle und sonographische Stimulation zu optimieren. Nach Lagerung der Patientin und steriler Abdeckung wurden die Trokare durch die maternale Bauchwand im Uterus platziert. Bei einem fetalen Tracheaverschluss bei Zwerchfellhernie und bei der Semilunarklappensprengung wurde jeweils nur ein Trokar verwendet. Für die fetoskopische Operation bei Spina bifida und für den ersten Eingriff bei CHAOS wurden jeweils drei Trokare benötigt. In elf Fällen wurde eine Amniondrainage oder Amnioninfusion durchgeführt, um die intrauterinen Operationsbedingungen zu optimieren. Bei sieben fetoskopischen Eingriffen (Spina bifida und erster Eingriff bei CHAOS) wurde eine intrauterine Gasinsufflation mit Kohlendioxid durchgeführt (Abbildung 8).

Abbildung 8:

**Operationssitus
bei Gasinsufflation. Die an
zwei Trokare angeschlos-
senen Insufflationsschläuche
sind zu erkennen.**

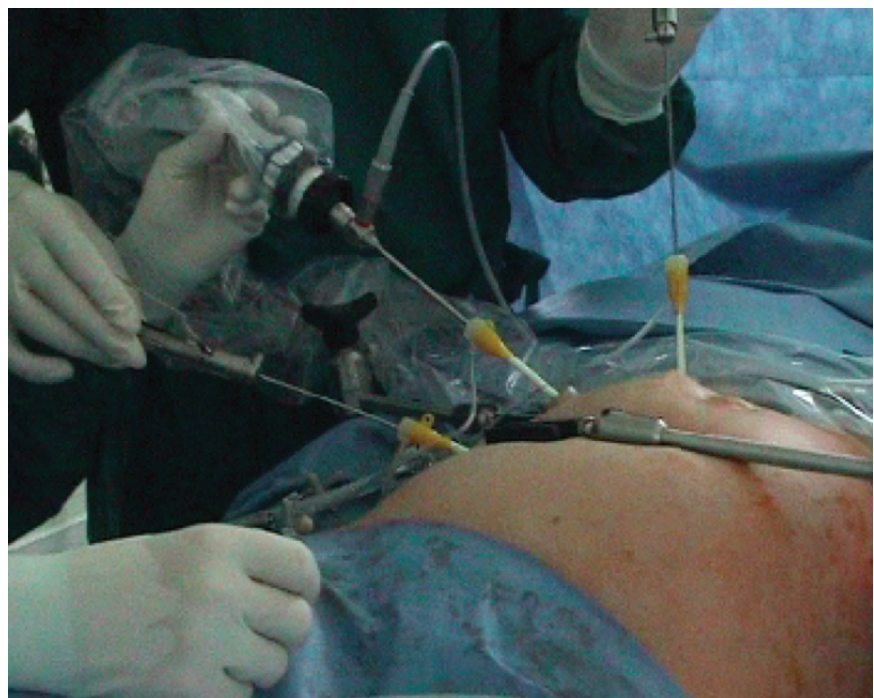
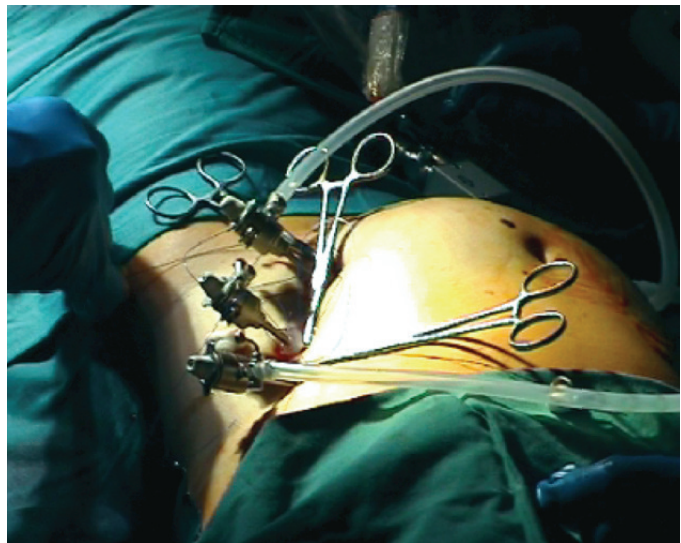


Abbildung 9:

Auf der Abbildung ist der Operationssitus mit 3 Trokaren gezeigt. Die Trokare haben einen Außendurchmesser von 5mm. Eine Dislokation der Trokare wird durch Silikonringe verhindert. Die Trokare werden an der Haut angenäht und mittels speziell entwickelten Haltearmen (Firma Storz, Tutlingen, Deutschland) in der gewünschten Position stabilisiert.

Protokoll

Die ersten Messungen der Hämodynamik-, Ventilations- und Gasaustauschparameter wurden unmittelbar nach Anästhesiebeginn und Anlage der Katheter durchgeführt. Das HZV und die zentralen Volumina wurden während des Eingriffs alle dreißig Minuten und auf der Intensivstation zusammen mit den anderen kardio-pulmonalen Parametern alle sechs Stunden in den ersten vierundzwanzig Stunden bestimmt. Bei hämodynamisch stabiler Situation wurden 4 ml/kg/h kristalloider Infusionslösung infundiert. Bei hämodynamischer Instabilität (Reduktion des MAD um mehr als 20% im Vergleich mit dem Zeitraum vor der Anästhesieeinleitung oder Abfall des MAD unter 65 mmHg oder des HZV unter $3,0 \text{ l/min/m}^2$), wurden unter der Kontrolle des ITBV und EWLW, 250 ml HES 6% infundiert. Konnte eine Hypovolämie ausgeschlossen werden (ITBV hochnormal) wurde eine kontinuierliche Infusion von vasoaktiven Substanzen (beginnend mit Adrenalin $0,1 \text{ µg/kg/min}$) zur Stabilisierung der maternalen Hämodynamik durchgeführt. Die Remifentanil- und Desflurandosierungen wurden vom Anästhesisten nach den üblichen klinischen Kriterien der Narkoseführung (Beurteilung der hämodynamischen Reaktionen, Pupillenweite, Schwitzen, motorische Abwehrreaktionen auf schmerzhafte Stimuli) angepasst. Bei nicht ausreichender uteriner Relaxation wurde die Dosierung des volatilen Anästhetikums sofort jeweils um 0,2 MAC erhöht, bis eine suffiziente uterine Relaxation erreicht war. In den Fällen, in denen eine Erhöhung des MAC-Wertes bis zu einer Dosierung von 2 MAC immer noch zu keiner ausreichenden Relaxation führte, konnte kontinuierlich Nitroglycerin infundiert werden. Die Überwachung der Feten vor, während und nach den Eingriffen wurde ultrasonographisch durchgeführt.

Die Extubation wurde bei stabiler kardio-pulmonaler Situation unmittelbar nach der Intervention angestrebt. Am ersten postoperativen Tag wurden 120ml/h kristalloide Infusionslösung kontinuierlich infundiert. Die Tokolyse mit Magnesiumsulfat (2 g/h) und Indometacin (50 mg rektal/6h) wurde

weitergeführt. Als Schmerzmedikation postoperativ wurden nach Bedarf Bolus-Gaben Piritramid gegeben. Um maternale und fetale Komplikationen sofort zu erkennen, wurde die postoperative Überwachung in den ersten vierundzwanzig Stunden auf der Intensivstation durchgeführt.

Statistik

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Die normale Verteilung der Daten wurde mittels des Shapiro-Wilks W-Test untersucht. Die Daten des intraoperativen Verlaufs und des ersten postoperativen Tags wurden mit dem Student's t Test verglichen. Durch lineare Regressionsanalyse wurden Korrelationen zwischen dem EVLW und dem HZV, sowie dem ITBV, MPAD und PAOD berechnet. Eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

Die mittlere Dauer der Interventionen betrug 217 ± 101 Minuten, wobei die Eingriffe in neun Fällen technisch erfolgreich durchgeführt wurden. Die Narkose konnte in allen Fällen komplikationslos durchgeführt werden. Außer in einem Fall, in dem der Eingriff wegen maternaler Adipositas abgebrochen werden musste (Fall 4), konnten in allen anderen Fällen günstige Arbeitsbedingungen erreicht werden. Insbesondere gelang es, die Uterusaktivität sowohl intra- als auch postoperativ in allen Fällen zu kontrollieren. Es wurde in keinem Fall ein maternales Lungenödem beobachtet und alle Frauen konnten unmittelbar nach dem Eingriff extubiert werden.

Ein Fetus verstarb während des Eingriffs (Fall 6) und in 2 Fällen nach dem Eingriff (bei Fall 7 verstarb der Fetus 2 Tage postoperativ und bei Fall 11 wurde der Tod 2 Stunden nach dem Eingriff festgestellt). Die unmittelbare Todesursache der Feten in diesen drei Fällen konnte mit der Art der operativen Prozedur und der fetalen Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden und war nicht Folge der Narkoseführung. Es handelte sich in zwei Fällen um die Folge der direkten Punktion des fetalen Herzens zur Therapie einer fetalen Aortenstenose gefolgt von einer Perikardtamponade und fetalen Herzrhythmusstörungen (Fall 6 und Fall 11). Der dritte Fetus (Fall 7) verstarb an der Verschlechterung seiner Herzinsuffizienz infolge des gestiegenen intrathorakalen Druckes zwei Tage nach der Ballonokklusion der Trachea wegen einer ausgeprägten Lungenhypoplasie bei bilateralen Hydrothoraces. Ein Eingriff wurde wegen plazentanaher chorioamniotischer Separation und der Gefahr einer Fruchtwasserembolie abgebrochen. In diesen Fällen wurde die tokolytische Therapie unmittelbar abgebrochen und ein weiteres Monitoring auf der Intensivstation nicht durchgeführt. Daher wurde in diesen Fällen nach dem Verlassen des Operationsraums die Aufzeichnung der Daten beendet. Alle anderen Frauen wurden für 24 Stunden auf der Intensivstation überwacht.

Tabelle 2:

In der Tabelle sind die fetalen Erkrankungen und das fetale Outcome dargestellt.

Patient	Fetale Erkrankung	Fetales Outcome
1	Spina bifida	überlebt
2	CHAOS	überlebt
3	Zwerchfellhernie	überlebt
4	Spina bifida	überlebt, Eingriff abgebrochen wegen maternaler Adipositas
5	Spina bifida	überlebt
6	Aortenklappenstenose	tot, Perikardtamponade
7	Hydrothorax	tot,
8	Zwerchfellhernie	überlebt
9	Spina bifida	überlebt, Eingriff abgebrochen wegen chorioamniotischer Separation
10	CHAOS	überlebt
11	Aortenklappenstenose	tot, Herzrhythmusstörungen
12	Zwerchfellhernie	Überlebt
13	Spina bifida	Überlebt

Die Beatmungs- und Gasaustauschparameter sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Beatmung intraoperativ mit einem PEEP von 5 ± 1 cmH₂O und einem PIP von 19 ± 2 cmH₂O resultierte in einem V_T von 7 ± 2 ml/kg, einem V_E von 78 ± 8 ml/kg/min und einem endtidalen PaCO₂ von 34 ± 2 mmHg.

Während der präoperativen Phase und auf der Intensivstation atmeten die Patientinnen spontan, sodass keine Beatmungsparameter aufgezeichnet wurden. Ebenso wurden vor der Einleitung der Narkose keine arteriellen

und gemischtvenösen Blutgasanalysen abgenommen, da die entsprechenden Katheter erst in Narkose platziert wurden.

Tabelle 3:

Es sind die Beatmungs- und Gasaustauschparameter prä- und intraoperativ und während der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation dargestellt. Die Parameter sind mit den folgenden Abkürzungen bezeichnet: PEEP - positiver endexpiratorischer Druck; PIP - Beatmungsspitzenndruck; V_T - Atemhubvolumen; V_E - Atemminutenvolumen; PaO_2 - arterieller Sauerstoffpartialdruck; $PaCO_2$ - arterieller Kohlendioxidpartialdruck ; SvO_2 - gemischt-venöse Sauerstoffsättigung in Prozent vom Hämoglobin, SaO_2 - arterielle Sauerstoffsättigung in Prozent vom Hämoglobin; SpO_2 - pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung in Prozent vom Hämoglobin; PvO_2 - gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck.

Parameter	Präoperativ (Spontanatmung)	Intraoperativ (beatmet)	Intensivstation (Spontanatmung)
PEEP (cm H ₂ O)		5 ± 1	
PIP (cm H ₂ O)		19 ± 2	
V_T (ml/kg)		7 ± 2	
V_E (ml/kg/min)		78 ± 8	
PaO_2 (mm Hg)		356 ± 85	126 ± 37
$PaCO_2$ (mm Hg)		39 ± 4	32 ± 3
SvO_2 (%)		88 ± 3	77 ± 4
SaO_2 (%)		100 ± 0	98 ± 1
SpO_2 (%)	98 ± 1	98 ± 1	
PvO_2 (mm Hg)		59 ± 6	40 ± 0

Die Allgemeinanästhesie wurde mit $9,5 \pm 4,2$ µg/h Remifentanil und $0,55 \pm 0,05$ MAC des volatilen Anästhetikums Desfluran aufrechterhalten. In Kombination mit einer intravenösen Infusion von 2 g/h Magnesiumsulfat

während des Eingriffs und 100 mg Indometacin rektal präoperativ mussten während kurzer OP-Phasen, in denen der Uterus mittels Flüssigkeit oder Kohlendioxid gedehnt wurde, maximal $0,96 \pm 0,16$ MAC Desfluran zur uterinen Relaxation appliziert werden. Sonstige Tokolytika wurden prä- und postoperativ nicht verabreicht. Als Schmerzmedikation wurden 9 ± 6 mg Piritramid postoperativ gegeben. Vier der Patientinnen verlangten keinerlei Schmerzmittel postoperativ.

Im Mittel wurden 1654 ± 591 ml kristalloide und 500 ± 299 ml kolloidale Infusionslösungen intraoperativ infundiert. Um das HZV über 3 l/min/m^2 zu halten, wurde in einem Fall nach Ausschluss einer Hypovolämie über 45 Minuten $0,03 - 0,07 \text{ µg/kg/min}$ Adrenalin über eine Spritzenpumpe intravenös appliziert. Postoperativ wurden keine Kolloide infundiert. Im Rahmen der postoperativen Intensivüberwachung wurden 120 ml/h Kristalloide infundiert und die Frauen durften Wasser und Tee ad libitum trinken. Die Urinausscheidung betrug $68 \pm 43 \text{ ml/h}$ intraoperativ und $173 \pm 42 \text{ ml/h}$ postoperativ.

Die Parameter der maternalen Hämodynamik- und des Lungenwassergehalts sind in Tabelle 4 dargestellt.

Während der Eingriffe beobachteten wir einen niedrigeren MAD ($p < 0,05$). Dagegen waren der ZVD, der MPAD und PAOD intraoperativ bei Beatmung mit positivem Atemwegsdruck höher ($p < 0,01$). Während das ITBV und das SV unverändert blieben, bewirkte die niedrigere Herzfrequenz ($p < 0,05$) ein Absinken des HZV ($p < 0,01$) während der Eingriffe. Das niedrigere HZV resultierte in einem geringeren Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch ($p < 0,01$) trotz der intraoperativ besseren Oxygenierung des arteriellen Blutes. Die Sauerstoffextraktionsrate veränderte sich nicht während der ganzen Studienperiode.

Tabelle 4:

Dargestellt sind Parameter der maternalen Hämodynamik, extravaskuläres Lungenwasser und pulmonaler Permeabilitätsindex. Abkürzungen: HF – Herzfrequenz in Schlägen/Minute; HZV - Herzzeitvolumen in l/min/m² Körperoberfläche; SV - Schlagvolumen in ml/m²; ITBV - intrathorakales Blutvolumen in ml/m²; MAD - mittlerer arterieller Druck in mmHg; ZVD - zentralvenöser Druck in mmHg; MPAD - mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; PAOD - pulmonalarterieller Okklusionsdruck in mmHg; SVR - systemischer Gefäßwiderstand in dyn*cm⁵*m²; PVR – pulmonaler Gefäßwiderstand in dyn*cm⁵*m²; DO₂ – Sauerstoffangebot in ml/min/m²; VO₂ – Sauerstoffverbrauch in ml/min/m²; EWLW - extravaskuläres Lungenwasser in ml/kg Körpergewicht; PPI - pulmonaler Permeabilitätsindex- dimensionslos.

Parameter	Präoperativ	intraoperativ	Intensivstation
HF (Schläge/min)	83 ± 9	62 ± 7	76 ± 9 *
HZV (l/min/m ²)		3,3 ± 0,5	4,4 ± 0,5 **
SV (ml/min/m ²)		52 ± 6	56 ± 5
ITBV (ml/m ²)		894 ± 191	843 ± 169
MAD (mm Hg)		68 ± 4	77 ± 7 *
ZVD (mm Hg)		15 ± 4	5 ± 3 **
MPAD (mm Hg)		22 ± 4	15 ± 1 **
PAOD (mm Hg)		17 ± 4	10 ± 5 **
SVR (dyn*cm ⁵ *m ²)		1329 ± 196	1349 ± 299
PVR (dyn*cm ⁵ *m ²)		101 ± 71	118 ± 87
DO ₂ (ml/min/m ²)		464 ± 47	617 ± 42 **
VO ₂ (ml/min/m ²)		79 ± 15	141 ± 22 **
O ₂ -Extraktionsrate (%)		18 ± 4	23 ± 4
EWLW (ml/kg)		7,9 ± 2,7	7,7 ± 1,8
PPI (dimensionslos)		0,35 ± 0,06	0,38 ± 0,14

***p< 0,05; ** p<0,01: intraoperativer Wert verglichen mit Wert gemessen am 1. postoperativen Tag**

Während das ITBV sowohl intraoperativ als auch in der 24 stündigen postoperativen Überwachungsperiode normal war, registrierten wir während des gesamten Studienzeitraums hochnormale bzw. leicht erhöhte Werte für das EVLW (Tabelle 4). Daraus resultierten ebenfalls leicht erhöhte Werte für die pulmonalvaskuläre Permeabilität (Tabelle 4). Trotz der leichten Erhöhung des EVLW und des PPI blieb die Sauerstoffsättigung während der ganzen Beobachtungszeit normal. Die linearen Regressionsanalysen zeigten keine Korrelationen zwischen dem EVLW und HZV ($r^2 = 0.0075$), EVLW und PCWP ($r^2 = 0,0766$), EVLW und MPAP ($r^2 = 0,1171$), und EVLW und ITBV ($r^2 = 0,1155$).

Bei sieben fetoskopischen Eingriffen (allen Spina bifida Fällen und den zwei Eingriffen bei CHAOS) wurde eine intrauterine Gasinsufflation mit Kohlendioxid durchgeführt. Die Dauer der Gasinsufflationen variierte zwischen 90 und 210 Minuten bei einem Insufflationsdruck von 8 mm Hg bis maximal 17 mmHg. Durch die Gasinsufflation kam es weder bei den Müttern noch bei den Feten zu Komplikationen.

Diskussion

Das Ziel dieser Studie war, die Effekte minimalinvasiver fetalchirurgischer Eingriffe auf die maternale kardio-pulmonale Funktion und den Lungenwassergehalt zu untersuchen. Die Eingriffe wurden perkutan mit fetoskopischen Instrumenten ohne maternale Laparotomie durchgeführt.

Wir konnten zeigen, dass der maternale kardio-pulmonale Status während und in den ersten 24 Stunden nach minimal-invasiven fetoskopischen Eingriffen stabil war, insbesondere konnte keine Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches festgestellt werden. Die Messungen des maternalen Lungenwassergehalts ergaben jedoch im Mittel gegenüber dem Normbereich leicht erhöhte Werte, was auf ein generell erhöhtes Lungenödemrisiko in dieser Patientengruppe hindeuten könnte.

Intrauterine Eingriffe werden bei einem zunehmenden Spektrum von kongenitalen Malformationen durchgeführt (Han et al. 2001). Dabei unterziehen sich die Mütter einer Operation zugunsten ihrer ungeborenen Kinder. Folglich sollte besonderes Augenmerk auf die Reduktion der mütterlichen Risiken während und nach diesen Eingriffen gelegt werden. Bei invasiven fetalchirurgischen Eingriffen sind die Mütter insbesondere durch den Eingriff selbst, die Laparotomie und Hysterotomie und das damit einhergehende Blutungsrisiko sowie die in der Folge immer notwendige Sectio caesarea gefährdet. Darüber hinaus ist bei offenen fetalchirurgischen Eingriffen regelmäßig eine relativ tiefe Inhalationsanästhesie (Rosen et al. 2001) notwendig, um neben der materno-fetalen Anästhesie eine ausreichende Uterusrelaxation zu gewährleisten. Zusätzlich müssen bei diesen Eingriffen häufig weitere tokolytisch wirksame Substanzen wie Magnesiumsulfat, Beta-Sympathomimetika und Nitroglycerin zur intraoperativen Reduktion des Uterustonius und postoperativ zur Unterdrückung vorzeitiger Wehentätigkeit appliziert werden. Diese Substanzen können jedoch in der

benötigten hohen Dosierung zu hämodynamischer Instabilität und der Ausbildung eines Lungenödems führen.

Unter der Vorstellung, das Risiko für die Schwangeren während und in der Folge intrauteriner Eingriffe zu minimieren, wurden in den letzten Jahren zunehmend minimal-invasive fetoskopische Techniken entwickelt. So wurde die offene Fetalchirurgie bei der fetoskopischen Trachealballonokklusion, der Laserphotokoagulation bei Zwillingstransfusionssyndrom, dem fetoskopischen Verschluss der Spina bifida, dem Eröffnen der Laryngealatresie bei CHAOS und der Eröffnung posteriorer Uretralklappen durch minimal-invasive fetoskopische Eingriffe ersetzt (Kohl 2004, Kohl et al. 2006). In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Analyse konnten Golombek und Mitarbeiter zeigen, dass bei minimalinvasivem perkutanen Zugang eine deutlich niedrigere Komplikationsrate erreicht werden konnte als bei offen chirurgischem Vorgehen (Golombeck et al. 2006). Es wurden deutlich niedrigere Kaiserschnittraten, Bluttransfusionsraten, sowie kürzere Krankenhausaufenthalte beobachtet (Golombeck et al. 2006). Die Autoren berichteten über keinen Fall eines Lungenödems bei den perkutanen ultraschallgesteuerten Eingriffen (Golombeck et al. 2006). Dagegen kam es in 25% der Operationen, bei denen eine maternale Laparotomie und Hysterotomie durchgeführt wurde, zu einem Lungenödem (Golombeck et al. 2006). Diese höhere Lungenödemrate wurde auch bei den offen fetoskopischen Eingriffen, bei denen ebenfalls eine Laparotomie und operative Freilegung des Uterus erfolgt, registriert (Golombeck et al. 2006).

In unserer Studie kam es bei keiner Schwangeren zu einer Verschlechterung des pulmonalen Gasaustauschs. Da alle Eingriffe in unserem Kollektiv minimal invasiv perkutan durchgeführt wurden, bestätigen unsere prospektiven Daten die Daten der retrospektiven Analyse von Golombeck und Mitarbeiter (Golombeck et al. 2006).

Fetoskopische Operationstechniken sind mit weniger Schmerzreiz und Stress verbunden und erfordern offensichtlich sowohl eine geringere Narkosetiefe als auch geringere Tokolytikadosierungen im Vergleich zur offenen Fetalchirurgie. In unserer Untersuchung wurde eine balancierte Anästhesietechnik mit dem Analgetikum Remifentanil und dem volatilen Anästhetikum Desfluran zur materno-fetalen Anästhesie benutzt. Remifentanil ist ein überaus potentes Analgetikum, passiert rasch die Plazenta und bewirkt entsprechend eine sehr schnell einsetzende maternale und fetale Analgesie (Kan et al. 1998). Das Analgetikum wird von unspezifischen Blut- und Gewebsesterasen extrahepatisch und unabhängig von der renalen Funktion abgebaut und hat daher eine extrem kurze Halbwertszeit im Plasma (Minto et al. 1997). Dank seiner pharmakokinetischen Eigenschaften kann die Dosierung mittels Perfusor sehr genau und schnell an die klinischen Erfordernisse angepasst werden.

Als volatiles Anästhetikum verwendeten wir Desfluran, da es ähnlich wie Remifentanil außerordentlich günstige pharmakokinetische Eigenschaften besitzt. So kann die Narkosetiefe mit Desfluran sehr rasch an die klinischen Erfordernisse angepasst werden. Ein weiterer Vorteil dieses Medikaments ist die im Vergleich mit anderen volatilen Anästhetika geringere dämpfende Wirkung auf die Hämodynamik. Aufgrund des relativ geringen chirurgischen Traumas bei den fetoskopischen Eingriffen reichte in unserer Untersuchung eine mittlere endtidale Konzentration des Desflurans von $3,3 \pm 0,3\%$, was einem MAC-Wert von $0,5 \pm 0,05$ in dieser Altersgruppe entspricht, um eine ausreichende materno-fetale Anästhesie zu erzielen. Ähnlich wie andere volatile Anästhetika besitzt Desfluran eine dosisabhängige tokolytische Wirkung (Munson et al. 1977) auf das humane Myometrium und kann schnell und zuverlässig auftretende Uteruskontraktionen unterdrücken (Turner et al. 2002, Yildiz et al. 2005). Die maximale Desfluran-Konzentration zur Unterdrückung des intraoperativen Uterustonius betrug im Mittel lediglich $0,96 \pm 0,16$ MAC. Dabei wurde im Einzelfall nie mehr als 1,16 MAC Desfluran benötigt, um den Uterustonius zu kontrollieren. Dies war beispielsweise kurzfristig notwendig in Phasen, in denen der Uterus stark gedehnt wurde, etwa

durch Gasinsufflation oder durch die intraamniotische Infusion von Flüssigkeit. Im Gegensatz zu den in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Konzentrationen des Inhalationsanästhetikums wurden in früheren Studien deutlich höhere Konzentrationen an volatilen Anästhetika bis zu 2-3 MAC verwendet, um eine ausreichende uterine Relaxation zu gewährleisten. Es konnte somit demonstriert werden, dass im Vergleich mit der offenen Fetalchirurgie die Narkose bei minimalinvasiven perkutanen fetoskopischen Eingriffen mit deutlich geringerer Dosierung des volatilen Anästhetikums geführt werden kann. Diese Tatsache hat eine große klinische Bedeutung, da Inhalationsanästhetika bei Dosierungen von mehr als 1,5 MAC eine maternale Kreislaufdepression und damit eine erhebliche Verschlechterung der uterinen Durchblutung verursachen können. Dementsprechend kann es schnell zu einer verminderten fetalen Herzleistung und fetalen Azidose kommen (Biehl et al. 1983, Palahniuk et al. 1983).

In dieser Studie wurde zum ersten Mal der kardiopulmonale Status mittels erweitertem hämodynamischen Monitoring bei Schwangeren im mittleren und letzten Trimenon während und nach operativer Eingriffe systematisch prospektiv untersucht. Dazu wurden mittels spezieller Katheter- und Thermodilutionsverfahren Parameter wie der systemische und der pulmonalarterielle Blutdruck, das HZV, das ITBV und das EWLW bestimmt. Im Wachzustand während des ersten postoperativen Tages registrierten wir normale systemische Blutdrücke und hochnormale systemische Blutflüsse. Damit stimmen unsere Daten mit Ergebnissen früherer Studien, die eine hyperdynamische Zirkulation mit einem erhöhten systemischen Blutfluss und erniedrigtem peripheren Widerstand während der normalen Schwangerschaft zeigten, überein (Mabie et al. 1994). Im Durchschnitt waren die Herzleistung und die systemischen Blutdrücke während der Anästhesie weitgehend normwertig, trotzdem waren diese Parameter im Vergleich zum Wachzustand signifikant erniedrigt. Obgleich die arterielle Oxygenierung bei der Beatmung mit 100% Sauerstoff

deutlich erhöht war, war das Sauerstoffangebot durch den während der Narkose gegenüber dem Wachzustand reduzierten systemischen Blutfluss vermindert. Bei gleich bleibender Sauerstoffextraktion zeigte sich während der Eingriffe unter Allgemeinanästhesie entsprechend ein verminderter Sauerstoffverbrauch, der auf einen verminderten Sympatikonotonus während der Vollnarkose zurückgeführt werden kann. Gleichermaßen kann die Reduktion der Herzfrequenz und nachfolgend des HZV durch die Narkose, insbesondere durch die kontinuierliche intravenöse Zufuhr von Remifentanil, erklärt werden. In einem Fall resultierte die erniedrigte Herzfrequenz in einem HZV unter 3 l/min/m^2 , woraufhin nach Ausschluss einer Hypovolämie als Ursache für die Reduktion des systemischen Blutflusses Adrenalin in niedriger Dosierung ($2\text{-}4 \text{ µg/min}$) infundiert wurde, um die mütterliche und die fetoplazentare Zirkulation zu stabilisieren. Im Gegensatz zur Herzfrequenz änderte sich das myokardiale Schlagvolumen der Schwangeren während der Eingriffe nicht. Somit kann von einer erhaltenen myokardialen Pumpfunktion in der perioperativen Phase ausgegangen werden. Im Einklang mit diesen Ergebnissen sind die Daten von Orme (Orme et al. 2004), die auch bei Frauen mit präexistenten kardiovaskulären Erkrankungen während Sectio caesarea keine weitere hämodynamische Beeinträchtigung durch die Verwendung von Remifentanil im Rahmen von Vollnarkosen zeigten.

Das Lungenödem ist eine sehr gefürchtete Komplikation im Rahmen der Fetalchirurgie (DiFederico et al. 1996, DiFederico et al. 1998, Golombeck et al. 2006). Neben der perioperativen Infusionstherapie, die häufig aufgrund hypotoner Kreislaufverhältnisse intra- und perioperativ in relevanten Mengen angewendet wird, können auch andere okkulte Flüssigkeitsgaben zu einer Flüssigkeitsüberladung der Schwangeren und in Kombination mit einer Tokolytikatherapie zum Lungenödem führen. So ist beispielsweise eine Amnioninfusion häufig zur Verbesserung der Sichtverhältnisse notwendig. Dadurch kann eine erhebliche Flüssigkeitsmenge in den mütterlichen Kreislauf absorbiert werden und zu

einer Volumenüberlastung führen. Nach aktueller Auffassung gehört daher heute eine Flüssigkeitsrestriktion zur Vorbeugung eines eingeschränkten pulmonalen Gasaustausches im Zusammenhang mit einer Tokolyse (DiFederico et al. 1996, DiFederico et al. 1998, Golombeck et al. 2006) zum Therapiekonzept. Andererseits kann eine maternale Hypovolämie durch eine zu restriktive Infusionszufuhr und nachfolgende Reduktion des systemischen Blutflusses und Perfusionsdruckes zu einer Verschlechterung der uterinen Durchblutung während und nach Fetalchirurgie führen. Das Erreichen einer Balance der Vorteile und Risiken einer Flüssigkeitsrestriktion stellt somit eine Herausforderung dar. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Volumenstatus fortlaufend durch Bestimmung des ITBV und des EVLW kontrolliert und die Entscheidung zur forcierten Infusionstherapie bei zunehmender Einschränkung des HZV oder/und des mittleren maternalen Blutdrucks von diesen Parametern abhängig gemacht.

Die transpulmonale Indikatordilutionsmethode zur Bestimmung des EVLW korreliert eng mit der gravimetrischen Methode, die als Goldstandard zur Bestimmung des Lungenwassergehaltes gilt (Katzenelson et al. 2004, Kirov et al. 2004). Die Methode wurde sowohl für Tiere und Menschen validiert und wird als Monitoringinstrument auf der Intensivpflegestation und während Operationen routinemäßig genutzt (Groeneveld et al. 2006, Michard et al. 2005, Sakka et al. 2000). Als Normwerte für das ITBV wurden 850 bis 1000 ml/m² Körperoberfläche und weniger als 7 ml/kg Körpergewicht für das EVLW bestimmt (Groeneveld et al. 2006, Honore et al. 2001, Matejovic et al. 2004). Aus der Relation zwischen EVLW und ITBV ergibt sich der PPI. Die Normwerte für den PPI liegen zwischen 0,2 und 0,3 (Groeneveld et al. 2006, Honore et al. 2001). Die Rationale, das Verhältnis von EVLW zu ITBV als Parameter der pulmonalvaskulären Permeabilität zu verwenden, basiert auf der Tatsache, dass das EVLW sowohl bei einer erhöhten Membranpermeabilität für Flüssigkeit als auch durch einen erhöhten hydrostatischen pulmonalvaskulären Druck erhöht

sein kann. Bei einem hydrostatischen Lungenödem nimmt der Lungenwassergehalt aufgrund eines erhöhten Druckgradienten von intravasal nach interstitiell zu, dabei erhöht sich das pulmonale Blutvolumen und das EVLW gleichermaßen, sodass die Relation zwischen ITBV und EVLW im Normbereich gleich bleibt. Im Gegensatz dazu ist der nach extravasal gerichtete Flüssigkeitsstrom bei erhöhter vaskulärer Permeabilität gekennzeichnet von einem relativ unveränderten ITBV bei erhöhtem EVLW, sodass deren Relation zunimmt. Daneben spielt natürlich auch der onkotische Druck eine Rolle, der bei einer drastischen Erniedrigung ebenfalls zu einem erhöhtem Lungenwassergehalt und zum Lungenödem führen kann (Verheij et al. 2005).

In der vorliegenden Studie blieb der pulmonale Gasaustausch sowohl während als auch nach den minimal-invasiven fetoskopischen Eingriffen normal. Trotzdem registrierten wir leicht erhöhte Werte für das EVLW und den PPI, was mit der im klinischen Alltag wohlbekannten allgemeinen Ödemneigung schwangerer Frauen in Einklang zu bringen ist. Dabei muss beachtet werden, dass das EVLW im hoch-normalen bzw. leicht erhöhten Bereich angesiedelt war, obwohl eine sehr restriktive Infusionsstrategie mit Zielwerten im unteren Normbereich für das ITBV bzw. der intravaskulären Füllungsdrücke verfolgt wurde. Postoperativ zeigten sich bei den spontan atmenden Frauen übereinstimmende normale Werte für das ITBV und die intravaskulären Drücke MPAD, PAOD und ZVD. Dagegen waren die intravaskulären Druckwerte intraoperativ höher bei gleich bleibend niedrigen Werten für das ITBV. Als plausible Erklärung kann hier die Übertragung des Atemwegsdrucks durch die maschinelle Überdruckbeatmung auf das Gefäßsystem herangezogen werden. So konnte in früheren Studien demonstriert werden, dass intravaskuläre Druckwerte im Rahmen einer Überdruckbeatmung als Absolutwerte überaus unzuverlässige Surrogatparameter der intravasalen Füllung und der kardialen Vorlast sind. Im Gegensatz dazu korrelierte das ITBV als Volumenparameter in diesen Untersuchungen auch während maschineller

Beatmung sehr gut mit der intravasalen Füllung und der kardialen Vorlast (Lichtwarck-Aschoff et al. 1996, Sakka et al. 1999).

Wir konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen systemischem Blutfluss, intravaskulären Blutdrücken oder dem ITBV einerseits und dem EVLW andererseits finden. Dies spricht ebenso wie die leicht erhöhten Werte für den PPI eher gegen eine hydrostatische Komponente und für eine gesteigerte vaskuläre Permeabilität als Ursache der Lungenödemneigung in der Schwangerschaft.

Obwohl die Auswirkungen der intrauterinen Kohlendioxidinsufflation kein primärer Untersuchungspunkt dieser Arbeit war, sind die Eingriffe, bei denen sie durchgeführt wurde von besonderem Interesse. Die ersten Daten wurden 1997 von Bruner (Bruner et al. 1997) in der Universität Vanderbilt publiziert. Diese Autoren führten vier offen fetoskopische Defektverschlüsse bei Spina bifida aperta in Gasmedium durch, wobei Kohlendioxid insuffliert wurde. Bei zwei der Eingriffe traten schwere Komplikationen ein, eine Plazentaablösung und eine schwere Chorioamnionitis, in beiden Fällen mit fatalem Ausgang für die Feten. Diese enttäuschende Erfahrung führte dazu, dass die fetoskopische Verschluss technik bei Spina bifida aperta zunächst verlassen wurde.

Trotz dieser Berichte wurde auch in unserer Klinik bei einem Teil der Eingriffe Kohlendioxid als Insufflationsmedium benutzt. Im Gegensatz zu der offen fetoskopischen OP-Technik wird jedoch in unserer Klinik ein minimal-invasiver perkutaner fetoskopischer Zugang zum Feten ohne operative Freilegung des Uterus gewählt. Die Kohlendioxidinsufflation zeigte sich als ein besonders wichtiger Faktor für den Erfolg bestimmter Eingriffe wie dem fetoskopischen Verschluss der Spina bifida aperta, da es hier bei kleinen Blutungen im Gegensatz zur intraamnialen Flüssigkeitsapplikation nicht zu einer sofortigen Verschlechterung der Sichtverhältnisse für den Operateur kommt. In dem von uns untersuchten

Kollektiv wurden keine schweren Komplikationen wie Gasembolie oder Plazentaablösung bei der Insufflation von Kohlendioxid beobachtet. Dies dürfte zukünftig ein wichtiger Aspekt in der Entwicklung der fetoskopischen Fetalchirurgie darstellen.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass fetoskopische Eingriffe in Vollnarkose im Hinblick auf die kardio-pulmonale Funktion der Schwangeren sicher durchgeführt werden können. Die von uns erstmals beobachtete gesteigerte Permeabilität der Lungengefäße und der hochnormale bzw. leicht erhöhte Lungenwassergehalt decken sich mit der klinischen Erfahrung, dass schwangere Frauen auch ohne Interventionen häufig erhebliche Flüssigkeitsmengen im interstitiellen Raum einlagern. Es ist daher essentiell, basierend auf einem standardisierten anästhesiologischen- und hämodynamischen Management maximale Sicherheit für die Schwangeren und deren Feten zu gewährleisten. Wir konnten zeigen, dass eine Allgemeinanästhesie unter Verwendung gut steuerbarer Analgetika und volatiler Anästhetika bei diesen Eingriffen effizient und sicher durchgeführt werden kann. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die Aufrechterhaltung stabiler hämodynamischer und pulmonaler Verhältnisse der Schwangeren und einer stabilen uteroplazentaren Perfusion. Im Gegensatz zur bisherigen Praxis der tiefen Inhalationsanästhesie unter Verwendung von 2-3 MAC volatiler Anästhetika ist bei minimal-invasiven fetoskopischen Eingriffen die Aufrechterhaltung der mütterlichen und fetalen Anästhesie und insbesondere auch die Kontrolle des uterinen Tonus mit deutlich niedrigeren Dosen volatiler Anästhetika im Bereich von 0,5 MAC möglich.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit zeigen darüber hinaus, dass eine Überwachung des maternalen kardio-pulmonalen Status mittels erweitertem hämodynamischen Monitoring unter Verwendung der transpulmonalen Indikator-dilution möglich ist. Grundsätzlich sollte der Flüssigkeitshaushalt durch eine engmaschige Kontrolle der intravenösen

Infusionsmenge und der Menge des intraamniotisch applizierten Volumens genau bilanziert werden. Daneben lassen die hier erhobenen Daten eine Überwachung mittels erweitertem hämodynamischen Monitoring insbesondere während technisch schwierigen und lang dauernden Operationen sinnvoll erscheinen.

Zusammenfassung

Fetalchirurgische Eingriffe, bei denen eine Laparotomie erforderlich ist, sind mit einer erhöhten maternalen Morbidität assoziiert. Insbesondere das maternale Lungenödem als Folge der für die offenen fetalchirurgischen Eingriffe notwendigen hohen Tokolytikadosierung und die spezielle Narkoseführung, bei der hohe Dosierungen an Inhalationsanästhetika verwendet werden, ist in diesem Zusammenhang ein relevantes Problem. Die Entwicklung minimal-invasiver fetoskopischer Operationstechniken hat unter anderem das Ziel, den Tokolytikabedarf und Anästhetikabedarf zu reduzieren und damit diese Komplikation zu minimieren.

Das Ziel dieser Studie war, die Effekte minimal-invasiver fetalchirurgischer Eingriffe auf die maternale kardio-pulmonale Funktion und den Lungenwassergehalt zu untersuchen. Es wurden 13 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, bei deren Feten unterschiedliche fetale Erkrankungen vorlagen und die sich den Eingriffen im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft unterzogen.

Die maternalen hämodynamischen Parameter, der Lungenwassergehalt und die pulmonalvaskuläre Permeabilität wurden perioperativ und für 24 Stunden auf der Intensivstation mit der transpulmonalen Indikator-Dilutions- sowie pulmonalarteriellen Kathetertechnik bestimmt. Das Befinden der Feten wurde mittels Ultraschall und Kardiotokographie kontrolliert.

Die Anästhesie und das erweiterte hämodynamische und Lungenwassermonitoring waren bei allen Patientinnen komplikationslos durchführbar. In keinem Fall war eine fetale Komplikation durch das Anästhesieregime verursacht. Wir konnten zeigen, dass minimal-invasive fetoskopische Eingriffe unter Verwendung von deutlich niedrigeren

Inhalationsanästhetikadosierungen als bei offen fetalchirurgischen Eingriffen und relativ geringen Tokolytikagaben technisch gut durchführbar sind. Mit dem von uns angewendeten Anästhesieverfahren und dem kardio-pulmonalen Management basierend auf einer Überwachung des extravaskulären Lungenwassers entwickelte keine Frau ein klinisch apparentes Lungenödem. Trotzdem belegen unsere Messergebnisse einen gesteigerten maternalen Lungenwassergehalt und eine gesteigerte maternale pulmonalvaskuläre Permeabilität. Daher sollte die intravenöse Flüssigkeitszufuhr und die Applikation von relevanten intra-amniotischen Flüssigkeitsmengen auch während minimal-invasiver fetoskopischer Eingriffe streng bilanziert werden. Während technisch schwierigen und lang dauernden Operationen sollte die maternale kardiopulmonale Funktion mit der transpulmonale Indikator-Dilutionsmethode überwacht werden.

Literaturverzeichnis

1. Biehl DR, Yarnell R, Wade JG, Sitar D. The uptake of isoflurane by the foetal lamb in utero: effect on regional blood flow. *Can Anaesth Soc J.* 1983;30:581-586.
2. Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Arney TL. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:153-158.
3. Bruner JP, Tulipan NE, Richards WO. Endoscopic coverage of fetal open myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;174:1255-1264.
4. DiFederico EM, Burlingame JM, Kilpatrick SJ, Harrison M, Matthay MA. Pulmonary edema in obstetric patients is rapidly resolved except in the presence of infection or of nitroglycerin tocolysis after open fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:925-933.
5. DiFederico EM, Harrison M, Matthay MA. Pulmonary edema in a woman following fetal surgery. *Chest.* 1996;109:1114-1117.
6. Stewart G The pulmonary circulation time, the quantity of blood in lungs and the output of the heart. *Am J Physiol.* 1921;58:20-44.
7. Golombeck K, Ball RH, Lee H, Farrell JA, Farmer DL, Jacobs VR, Rosen MA, Filly RA, Harrison MR. Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:834-839.
8. Gratacós E, Wu J, Devlieger R, Van de Velde M, Deprest JA. Effects of amniodistention with carbon dioxide on fetal acid-base status during fetoscopic surgery in a sheep model. *Surg Endosc.* 2001;15:368-372.
9. Groeneveld AB, Verheij J. Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS. *Intensive Care Med.* 2006;32:1315-1321.
10. Han SJ, Hwang EH. The development of fetal surgery. *Yonsei Med J.* 2001;42:602-608.
11. Honore PM, Jacquet LM, Beale RJ, Renauld JC, Valadi D, Noirhomme P, Goenen M. Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2001;29:1903-1909.

12. Johnson MP, Sutton LM, Rintoul N, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ, Hedrick HL, Wilson RD, Adzick NS. Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:482-287.
13. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology.* 1998;88:1467-1474.
14. Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, Segal E. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med.* 2004;32:1550-1554.
15. Kirov MY, Kuzkov VV, Kuklin VN, Waerhaug K, Bjertnaes LJ. Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep. *Crit Care.* 2004;8:R451-458.
16. Kohl T. Fetoscopic surgery: where are we today? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2004;17:315-321.
17. Kohl T, Tchatcheva K, Berg C, Geipel A, Van de Vondel P, Gembruch U. Partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI) facilitates fetoscopic interventions in complicated monochorionic twin pregnancies. *Surg Endosc.* 2007;21:1428-1433.
18. Kohl T, Hering R, Van de Vondel P, Tchatcheva K, Berg C, Bartmann P, Heep A, Franz A, Müller A, Gembruch U. Analysis of the stepwise clinical introduction of experimental percutaneous fetoscopic surgical techniques for upcoming minimally invasive fetal cardiac interventions. *Surg Endosc.* 2006;20:1134-1143.
19. Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ. Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care.* 1996;11:180-188.
20. Luks FI, Peers KH, Deprest JA, Lerut TE, Vandenberghe K. The effect of open and endoscopic fetal surgery on uteroplacental oxygen delivery in the sheep. *J Pediatr Surg.* 1996;31:310-314.
21. Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, Sibai BM, Arheart KL. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:849-856.
22. Matejovic M, Krouzecky A, Rokyta R Jr, Novak I. Fluid challenge in patients at risk for fluid loading-induced pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:69-73.
23. Michard F, Schachtrupp A, Toens C. Factors influencing the

- estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2005;33:1243-1247.
24. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology.* 1997;86:10-23.
 25. Munson ES, Embro WJ. Enflurane, isoflurane, and halothane and isolated human uterine muscle. *Anesthesiology.* 1977;46:11-14.
 26. Myers LB, Cohen D, Galinkin J, Gaiser R, Kurth CD. Anaesthesia for fetal surgery. *Paediatr Anaesth* 2002;12:569-578.
 27. Orme RM, Grange CS, Ainsworth QP, Grebenik CR. General anaesthesia using remifentanyl for caesarean section in parturients with critical aortic stenosis: a series of four cases. *Int J Obstet Anesth.* 2004;13:183-187.
 28. Palahniuk RJ, Doig GA, Johnson GN, Pash MP. Maternal halothane anesthesia reduces cerebral blood flow in the acidotic sheep fetus. *Anesth Analg.* 1980;59:35-39.
 29. Palahniuk RJ, Shnider SM. Maternal and fetal cardiovascular and acid-base changes during halothane and isoflurane anesthesia in the pregnant ewe. *Anesthesiology.* 1974;41:462-472.
 30. Pelletier GJ, Srinathan SK, Langer JC. Effects of intraamniotic helium, carbon dioxide, and water on fetal lambs. *J Pediatr Surg.* 1995;30:1155-1158.
 31. Strigl S, Erhardt W, Pfeiffer U, Aschenbrenner G, Blümel G. Respiratorische und zirkulatorische Parameter unter Fenoterol und Verapamil. Experimentelle Studie zur Entstehung des Lungenödems unter Tokolyse II. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* 1980;184:110-118.
 32. Rosen MA. Anesthesia for fetal procedures and surgery. *Yonsei Med J.* 2001;42:669-680.
 33. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care.* 1999;14:78-83.
 34. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med.* 2000;26:180-187.

35. Skarsgard ED, Bealer JF, Meuli M, Adzick NS, Harrison MR. Fetal endoscopic ('Fetendo') surgery: the relationship between insufflating pressure and the fetoplacental circulation. *J Pediatr Surg.* 1995;30:1165-1168.
36. Steven DH. Placental vessels of the foetal lamb. *J Anat.* 1968;103:539-552.
37. Turner RJ, Lambrost M, Holmes C, Katz SG, Downs CS, Collins DW, Gatt SP. The effects of sevoflurane on isolated gravid human myometrium. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30:591-596.
38. Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PG, Rijnsburger ER, Veerman DP, Wisselink W, Girbes AR, Groeneveld AB. Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. *Br J Anaesth.* 2006;96:21-30.
39. Wallenborn J, Rohrbach A, Stepan H, Kühnert I, Oldhoff D. Das peripartale Lungenödem - Anästhesiologische Aspekte eines geburtshilflichen Notfalls. *Anästh Intensivmed.* 2004;45(341-350).
40. Yildiz K, Dogru K, Dalgic H, Serin IS, Sezer Z, Madenoglu H, Boyaci A. Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on oxytocin-induced contractions of isolated pregnant human myometrium. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:1355-1359.

Danksagung

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht vor allem an meinen Doktorvater, Herrn Privat-Dozent Dr. med. Rudolf Hering, für seine fachliche, geduldige und freundliche Betreuung.

Herrn Professor Dr. med. Thomas Kohl danke ich, dass ich an seiner zukunftsweisenden Arbeit in der minimal-invasiven Fetalchirurgie teilnehmen durfte, ohne die diese Promotionsarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren gilt mein großer Dank für die umfassende Unterstützung an Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch. So konnte ich meine Arbeit am Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Universität Bonn in einem freundlichen, von fundiertem Fachwissen gekennzeichneten Kreis von Kollegen aufnehmen.