

Frühe klinische Erfahrungen mit der
Kohlendioxidinsufflation der Fruchthöhle während
minimal-invasiver fetoskopischer Eingriffe
an Ungeborenen

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

Julia Maria Weinbach
aus Adenau

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. T. Kohl
2. Gutachter: Professor Dr. Dr. med. P. Bartmann

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.10.2010

Aus dem Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Universitätsklinik Bonn
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Walther Kuhn

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	6
2. Patienten, Material und Methoden.....	12
2.1 Patienten.....	12
2.2 Anästhesie und materno-fetales Monitoring.....	14
2.3 Fetoskopische Geräte und Instrumente.....	15
2.4 Durchführung der Eingriffe.....	16
2.5 Vorgehensweise bei PACI.....	16
2.6 Studienvariablen.....	18
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Gestationsalter bei Operation.....	21
3.2 Plazentaposition.....	21
3.3 Technischer Erfolg der Insufflation.....	21
3.4 Verbesserung der Sichtbedingungen.....	21
3.5 Eröffnungsdruck.....	22
3.6 Dauer der Insufflation.....	22
3.7 Mütterliches und kindliches Outcome.....	22
4. Diskussion.....	29
5. Zusammenfassung.....	35
6. Anhang: Tabelle.....	36
7. Abbildungsverzeichnis.....	40

8. Literaturverzeichnis.....	41
Danksagung.....	44
Lebenslauf.....	45

Abkürzungsverzeichnis

PACI	Partial amniotic carbon dioxide insufflation
CHAOS	Congenital high airway obstruction syndrome
SSW	Schwangerschaftswochen
SBA	Spina bifida aperta
Post	Posterior lokalisierte Plazenta
Ant	Anterior lokalisierte Plazenta
TTTS	Twin-to-twin transfusion syndrome
CAS	Chorioamniotic separation

1. Einleitung

Bis zur zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts war der menschliche Fetus - geborgen im mütterlichen Körper - keinerlei medizinischer Diagnostik oder Therapie zugänglich. Vor allem mit der Einführung von medizinischen Ultraschallsystemen wurde es möglich, intrauterin exakte Diagnosen zu stellen sowie die Auswirkungen der verschiedenen nun diagnostizierbaren Fehlbildungen auf das nachgeburtliche Leben des Feten zu erforschen.

Viele der heute im Rahmen routinemäßiger Schwangerschaftsuntersuchungen diagnostizierten Fehlbildungen - wie zum Beispiel die Meningomyelocele, die Zwerchfellhernie oder verschiedene Herzvitien - führen im weiteren Verlauf der Schwangerschaft zu schweren, zum Teil irreversiblen Schäden, welche die nachgeburtliche Prognose und Therapieoptionen erheblich einschränken.

Die Idee, diese Fehlbildungen möglichst früh in der Schwangerschaft durch chirurgische Interventionen positiv zu beeinflussen und der Beginn der Suche nach geeigneten Techniken waren nur eine Frage der Zeit.

Offene Fetalchirurgie

In den achtziger Jahren wurden die in tierexperimenteller Arbeit - vor allem an Schafen und Primaten - gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen übertragen. Die ersten fetalchirurgischen Eingriffe am Menschen wurden vom Kinderchirurgen Michael Harrison durchgeführt (Adzick et al. 1994).

Hierbei wurde zunächst die Technik der *offenen* Fetalchirurgie verwendet. Ähnlich einer Sectio caesarea wurde eine tiefe transversale Laparotomie durchgeführt, danach fundusnah hysterotomiert und die zu operierende Körperregion des Feten dargestellt. Allein durch die Hysterotomie ergab sich eine beträchtliche maternale Morbidität, die nicht nur zur Sektioentbindung des operierten Kindes, sondern, wegen der Gefahr einer Uterusruptur oder -dehiszenz, auch zur Sektioentbindung aller zukünftigen Kinder verpflichtete (Golombeck et al. 2006). Die in nahezu allen Fällen vorkommende

frühzeitige Wehentätigkeit war oft schwer zu beherrschen und erforderte die hochdosierte Gabe verschiedener Tokolytika. Zusätzlich wurde, zur Vermeidung dieser vorzeitigen Wehentätigkeit, eine spezielle Narkosetechnik unter Verwendung von Inhalationsanästhetika in hoher Dosierung angewendet, die mit signifikanten Kreislaufdepressionen einherging (Harrison 1996). Dennoch kam es vor, dass mittels offener Fetalchirurgie operierte Feten innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen geboren wurden. So betrug die mit dieser Technik verbundene fetale Mortalität zu Beginn über 50 Prozent. Außerdem beeinträchtigte die Hysterotomie die uterine und fetoplazentare Zirkulation erheblich (Kohl et al. 1999). Hierdurch steigt insbesondere das Eingriffsrisiko für schon präoperativ hämodynamisch beeinträchtigte Feten. Eine Langzeitstudie aus dieser Zeit ergab, dass sieben von 33 Kindern (21 Prozent), die einen offenen fetalchirurgischen Eingriff überlebt hatten, unter Schädigungen des zentralen Nervensystems litten (Bealer et al. 1995).

Inzwischen ist das offene Operationsverfahren wesentlich sicherer für Schwangere und Fetus geworden. Unmittelbar durch den Eingriff bedingte Frühgeburten oder Todesfälle sind selten geworden; auch werden nach offener Fetalchirurgie für Spina bifida aperta - die zur Zeit häufigste Indikation für dieses Verfahren - die operierten Kinder im Mittel in der 34. Schwangerschaftswoche geboren. Zu diesem Zeitpunkt ist das Risiko für das betroffene Kind, zusätzlich zu seinem Grundleiden noch an schweren Frühgeburtskomplikationen zu erkranken, gering (Rintoul et al. 2002).

Eine bedeutende Nebenwirkung der Narkose bei offener Fetalchirurgie ist aber immer noch das Auftreten eines maternalen Lungenödems (Golombeck et al. 2006).

Fetoskopische Eingriffe

Der Wunsch, das maternale und fetale Trauma im Rahmen fetalchirurgischer Eingriffe zu reduzieren, motivierte verschiedene Arbeitsgruppen zur Entwicklung der minimalinvasiven fetoskopischen Fetalchirurgie (Estes et al. 1992 a, 1992 b, Feitz et al. 1996, Kohl et al. 2000 a, 2000 b, 1997 a, 1997 b, Van de Wildt et al. 1995).

Durch den heute zumeist komplett perkutanen minimalinvasiven Zugang über ein bis drei nur wenige Millimeter im Durchmesser messende Schleusen wird nicht nur das maternale Operationstrauma, sondern auch das Auftreten postoperativer Wehen minimiert.

So zeigten schon Van de Wildt et al. 1995 in einer Studie an Primaten, dass durch den minimalinvasiven Zugang in den Uterus, selbst nach erfolgter Laparotomie, das Risiko intra- und postoperativer Wehentätigkeit wesentlich geringer war als nach einer Hysterotomie.

Daher sind zur Durchführung der minimalinvasiven Verfahren meistens nur noch lokalanästhetische oder regionalanästhetische Verfahren sowie wesentlich geringere Dosen von Tokolytika erforderlich, sodass die Eingriffe auch hämodynamisch, sowohl von der Mutter als auch vom Fetus, wesentlich besser toleriert werden. Sogar wenn eine materno-fetale Vollnarkose erforderlich ist, wird durch ein optimiertes anästhesiologisches Management ein maternales Lungenödem nur noch selten beobachtet (Hering et al. 2009).

Für die erfolgreiche Durchführung einer fetoskopischen Intervention ist neben befriedigenden Sichtbedingungen ein zur Instrumentenmanipulation ausreichend großes Uterusvolumen unabdingbar.

Für den Feten scheint hierzu der Austausch von Fruchtwasser und/oder das Erweitern der Amnionhöhle mit warmer Ringerlactatlösung die physiologischste Variante zu sein. Dennoch bringt dieses Vorgehen bei manchen Eingriffen erhebliche technische Schwierigkeiten mit sich: Auch nach Fruchtwasseraustausch wird durch Instrumenten- oder Kindsbewegungen im Uterus immer wieder Detritus vom Boden der Fruchthöhle aufgewirbelt. Selbst kleinste Blutungen aus der/den Schleuseneintrittsstelle(n) oder dem Operationsfeld führen in kürzester Zeit zur Eintrübung des Fruchtwassers und Absorption des Kaltlichtes. Ein erneuter oder kontinuierlicher Austausch des tingierten Fruchtwassers durch die kleinkalibrigen, zum Teil durch die Instrumente zusätzlich verlegten Schleusen erfordert weitere Operationszeit. All diese Nachteile könnten durch eine Operation in einem Gasmedium komplett vermieden werden.

Nach mehrjährigen tierexperimentellen Vorarbeiten und ersten ermutigenden klinischen Einsätzen von Kohlendioxid als Insufflationsmedium wurde seit dem Jahre 2002 PACI (= Partial amniotic carbon dioxide insufflation) mehr und mehr zu einem unverzichtbaren Bestandteil verschiedenster minimalinvasiver fetoskopischer Eingriffe am Deutschen Zentrum für Fetalchirurgie & minimal-invasive Therapie (DZFT) (Kohl et al. 2006, 2007). Ziele dieser Dissertation sind die Auswertung und Diskussion der während den ersten 37 Eingriffen gesammelten klinischen Erfahrungen mit dieser Methode.

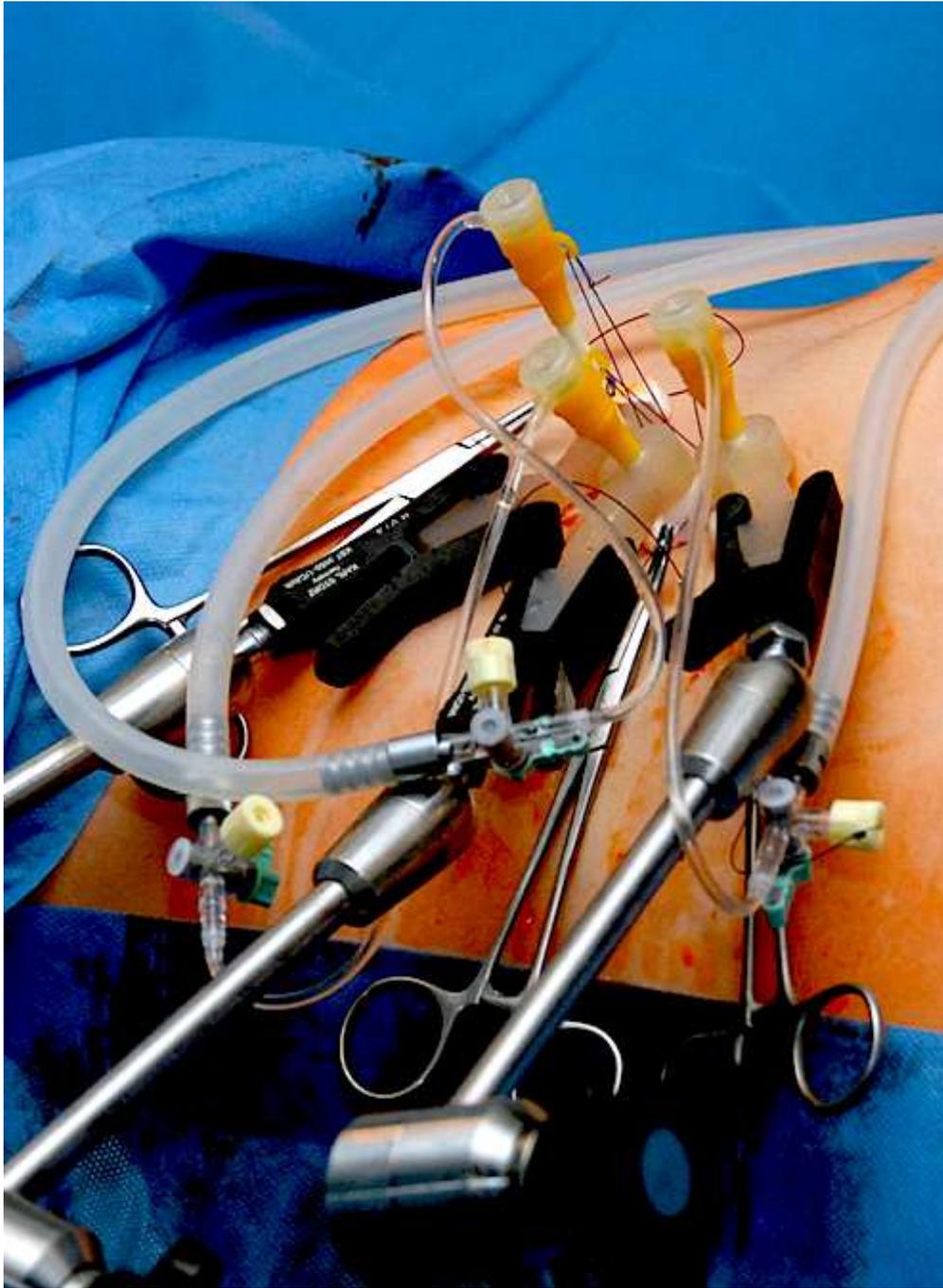


Abb. 1: Operationssitus

Drei durch die mütterliche Bauchdecke eingebrachte Schleusen in einem Haltesystem.



Abb. 2: Sichtbedingungen im Fruchtwasser vor und nach PACI während fetoskopischem Eingriff bei Spina bifida aperta (23+5 SSW)

Oben: Ein Sauger reicht in das verbliebene Fruchtwasser hinein. Die starke Trübung des Fruchtwassers, hier durch fetalen Stuhl, macht das Operieren ohne Insufflation unmöglich.

Unten: Deutlich und scharf konturiert ist hier die vorliegende Spina bifida aperta innerhalb der insufflierten Kohlendioxidblase erkennbar.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten

Analysiert werden die international ersten klinischen Erfahrungen mit der Anwendung der PACI bei 37 komplett perkutanen minimalinvasiven fetoskopischen fetalchirurgischen Eingriffen an 35 schwangeren Frauen (Tabelle - Anhang). Alle Eingriffe wurden am Deutschen Zentrum für Fetalchirurgie & minimal-invasive Therapie (DZFT) am Universitätsklinikum Bonn in der Zeit von September 2002 bis Mai 2008 durchgeführt.

Das Gestationsalter betrug zwischen 17 Schwangerschaftswochen + 5 Schwangerschaftstagen und 33 Schwangerschaftswochen + 2 Schwangerschaftstagen, das maternale Alter zwischen 18 und 38 Jahren.

Sechzehn dieser Eingriffe erfolgten zur fetoskopischen Abdeckung von fetalen Myelomeningocelen. Elf von ihnen, darunter zwei Folgeeingriffe, erfolgten zur fetoskopischen Laserablation pathologischer Plazentagefäße bei Zwillingstransfusionssyndrom. Zwei fetoskopische Nabelschnurligaturen wurden bei diskordanten monochorialen Zwillingsschwangerschaften mit VACTERL-Assoziation beziehungsweise Turner Syndrom durchgeführt. Zwei fetoskopische Tracheal-Ballonokklusionen erfolgten zur Behandlung von pulmonaler Hypoplasie bei angeborener, lebensbedrohlicher Zwerchfellhernie. Drei Eingriffe erfolgten zur Verbesserung der Herzfunktion bei fetalem Kehlkopfverschluss und konsekutivem CHAOS (= Congenital high airway obstruction syndrome). Ebenso wurde bei einem Feten mit schwerer Aortenklappenstenose eine Amnioninsufflation mit Kohlendioxid durchgeführt, um eine Ultraschallsonde zur Durchführung einer fetalen transösophagealen Echokardiographie zum Monitoring der Klappendilatation zu platzieren. Zwei weitere Eingriffe erfolgten zur fetoskopischen Resektion Extremitäten abschnürender Amnionbänder.

Alle Eingriffe an Ungeborenen mit Spina bifida aperta erfolgten im Rahmen eines von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät genehmigten Pilotstudienprotokolls (Genehmigungsnummer: 058/03).

Weitere Eingriffe erfolgten nach vorheriger Anzeige und Vorlage von Patienteninformationen und der Einverständniserklärung beim Leiter der Ethikkommission oder seinen Stellvertretern als individuelle, potentiell das Überleben oder die nachgeburtliche Lebensqualität verbessernde Ad-hoc- Behandlungsversuche. Nur die Eingriffe zur fetoskopischen Laserablation pathologischer Plazentagefäße bei Zwillingstransfusionssyndrom wurden nicht bei der Ethikkommission angezeigt, da der Einsatz der PACI präoperativ nicht vorgesehen war und als Ultima Ratio intraoperativ entschieden wurde.

Bei allen Schwangeren erfolgte eine ausführliche Aufklärung über die jeweiligen Eingriffe sowie ihren zum Teil experimentellen Charakter.

Die endgültige Entscheidung zur Amnioninsufflation mit Kohlendioxid fiel zum Teil erst intraoperativ, wenn alternative Möglichkeiten die intrauterine Sicht zu verbessern, wie der Austausch der Amnionflüssigkeit, insuffizient blieben.

Die Auswahl der für einen fetoskopischen Eingriff infrage kommenden Patientinnen erfolgte nach eingehender Untersuchung, die sowohl die gynäkologische Stuserhebung als auch die genaue Beurteilung der jeweiligen Erkrankung des Feten mittels Ultraschalluntersuchung umfasste.

Zur Vermeidung zusätzlicher Risiken bei der Narkose, Operation oder medikamentösen Therapie wurden Schwangere mit chronischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Präeklampsie, chronischen Lungenerkrankungen, chronischen Magen-, Darm- sowie Nierenerkrankungen, familiärer Thrombophilie, Bluterkrankungen, akuten oder chronischen Infektionskrankheiten, Diabetes mellitus oder anderen Stoffwechselerkrankungen von experimentellen Eingriffen ausgeschlossen.

2.2 Anästhesie und materno-fetales Monitoring

Sechszwanzig Eingriffe erfolgten in materno-fetaler Allgemeinanästhesie. Die Durchführung und Überwachung der Narkosen erfolgte jeweils durch einen Anästhesisten der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Universitätsklinik Bonn.

Erst nachdem ausreichend Erfahrung und Sicherheit im Rahmen aufwendig überwachter, langer Intubationsnarkosen bei den ersten fetoskopischen Deckungen von fetalen Myelomeningocelen gesammelt werden konnten, erfolgten die Amnioninsufflationen mit Kohlendioxid während der elf Eingriffe bei Zwillingstransfusionssyndrom an jeweils wachen Schwangeren.

Das intraoperative maternale Monitoring beinhaltete eine kontinuierliche Ableitung und Überwachung des mütterlichen Elektrokardiogramms sowie der Sauerstoffsättigung. In den Fällen, bei denen eine Intubationsnarkose durchgeführt wurde, kamen aufwendige invasive Überwachungsverfahren wie die System- und pulmonalarterielle Blutdrucküberwachung, die zentralvenöse Druckmessung sowie die Messung des extravasalen Lungenwassers zum Einsatz.

Zur Vermeidung perioperativer Wehentätigkeit fanden alle Eingriffe unter fortlaufender, bereits präoperativ begonnener Tokolyse mit Indometacin und/oder dem Oxytocinantagonisten Atosiban statt. Eine perioperative Antibiose erfolgte mit Clindamycin.

Postoperativ wurde besonderen Wert auf die regelmäßige Messung des Blutdrucks, der Herz- und Atemfrequenz, der Sauerstoffsättigung sowie auf eventuell auftretende Atembeschwerden als Zeichen eines maternalen Lungenödems gelegt. Zudem wurde die Urinausscheidung beobachtet, auf Blutungszeichen und ausreichende Analgesie geachtet.

Feten und Wehentätigkeit wurden am Operationstag mittels Kardiotokographie und multimodaler Ultraschalluntersuchungen überwacht. Hierbei wurde die Fruchtwassermenge bestimmt und auf Zeichen einer chorioamniotischen Separation geachtet.

2.3 Fetoskopische Geräte und Instrumente

Für die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen fetoskopischen Eingriffe unter Durchführung einer Amnioninsufflation mit Kohlendioxid wurden folgende endoskopische Geräte und Instrumente der Firma KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland verwendet:

- Insufflator (Katalog-Nr. 26430520)
- Amniomat (Spülung) (Katalog-Nr. 28 3330 20)
- Fetoskop 3,4 mm, 30°-Optik; Fetoskop 2,0 mm, 0°-Optik; Fetoskop 2,0 mm, 30°-Optik (Katalog-Nr. 20 2106 77)
- Fiberglas-Lichtkabel (Katalog-Nr. 495 NTA)
- Kaltlichtquelle (Xenon-300, Katalog-Nr. 20 1331 20)
- Kamerakopf (Katalog-Nr. 20 2120 01)
- Farbmonitorsystem PAL (Katalog-Nr. 9266 T)

Während der Eingriffe wurden Einführschleusen der Firma TERUMO EUROPE N.V., Leuven, Belgien (Artikelnummer: RS*B11N10SQ) zur Einführung fetoskopischer Instrumente und Optiken eingesetzt.

Für den perkutanen Zugang in die Fruchthöhle waren je nach Art des Eingriffs ein bis drei Schleusen mit einem Außendurchmesser von 5 mm erforderlich. Jede Schleuse wurde mittels Seldingertechnik über einen Draht und Dilatator in die Fruchthöhle vorgeschoben. Nach anschließender Entfernung von Draht und Dilatator wurde die Schleuse durch eine Haltenaht von außen gegen Dislokation abgesichert. Außerdem wurde die Schleuse mittels einer um ihren Schaft angebrachten Silikonscheibe gegen unerwünschtes Vorschieben in die Amnionhöhle geschützt. Über einen Luer-Lock am Schleusenschaft konnte die Amnionhöhle insuffliert werden. Ein Einführungsventil

minimierte das Entweichen von insuffliertem Kohlendioxid oder von Flüssigkeiten über den Schleusenschaft bei Austausch oder Entfernung fetoskopischer Instrumente.

2.4 Durchführung der Eingriffe

Zu Beginn der Eingriffe wurden mittels Ultraschall geeignete Eintrittsstellen für die Operationsschleusen definiert.

Es wurden Eintrittsstellen gesucht, an denen der Uterus der Bauchwand direkt anlag, um eine Verletzung des Darmes zu vermeiden. Zudem sollte sich weder ein Plazentaanteil noch ein größeres Gefäß oder ein Körperteil des Feten in unmittelbarer Nähe befinden, um eine versehentliche Verletzung dieser Strukturen zu vermeiden. Außerdem wurde versucht, die Eintrittsstellen so zu wählen, dass das zu operierende Körperteil des Feten möglichst direkt zu erreichen war.

Nach Auffinden einer geeigneten Eintrittsstelle erfolgten eine Stichinzision und die Punktion des Amnions mit einer 18-G-Nadel. Hiernach erfolgte die Einbringung von ein oder bis zu drei Operationsschleusen mittels modifizierter Seldingertechnik unter kontinuierlicher Ultraschallkontrolle.

2.5 Vorgehensweise bei PACI

Vor Beginn der Insufflation wurden zunächst zweihundert Milliliter Amnionflüssigkeit entfernt. Anschließend wurden ein Insufflationsdruck von 5 mmHg und ein Gasfluss von 3,5 l/min eingestellt. Der Insufflationsdruck wurde nun schrittweise bis zum Eintritt von Gas in die Amnionhöhle erhöht. Dieser individuelle, minimal zur Insufflation notwendige Druck wurde als *Eröffnungsdruck* definiert. Unter Beibehaltung dieses Eröffnungsdruckes wurde nun Fruchtwasser entfernt, bis gute intrauterine Sichtbedingungen erreicht waren. Wenn intraoperativ weiterer Operationsraum benötigt wurde, wurde der Insufflationsdruck etwa 2-4 mmHg über den jeweiligen Eröffnungsdruck erhöht. Um im weiteren Verlauf eine Überdehnung der Amnionhöhle zu vermeiden, wurde das erreichte intraamniotische Volumen engmaschig fetoskopisch beobachtet und der verwendete Insufflationsdruck gegebenenfalls angepasst.

Bei der Lagerung der Feten in der insufflierten Amnionhöhle wurde darauf geachtet, dass, abgesehen vom Operationsfeld, ein möglichst großer Teil des Feten unter Fruchtwasser zu liegen kam, um die Absorptionsfläche für das insufflierte Kohlendioxid so gering wie möglich zu halten. Nach erfolgreicher Lagerung konnte mit dem jeweils vorgesehenen Eingriff begonnen werden.

Die Überwachung des Feten erfolgte intraoperativ - wenn möglich - mittels intermittierender Dopplersonographie der fetoplazentaren Zirkulation durch die laterale Bauchwand. Dies war trotz gasinsufflierter Amnionhöhle häufig möglich, da in vielen Fällen die Nabelschnur entweder komplett oder zumindest in Anteilen unter dem Fruchtwasserspiegel zu liegen kam. In allen Fällen jedoch konnte durch intermittierende Beobachtung der Nabelschnurpulsation Informationen über die fetale Herzfrequenz gewonnen werden.

Nach Abschluss des Eingriffes am Feten wurden die Kohlendioxidinsufflation beendet und das Gas über die Operationsschleuse(n) abgesaugt. Die Amnionhöhle wurde zum Teil wieder mit warmer Ringerlösung aufgefüllt. In den Fällen von Zwillingstransfusionssyndromen, bei denen bereits präoperativ ein Polyhydramnion bestanden hatte, wurde eine Amniondrainage durchgeführt. Anschließend wurde(n) die Operationsschleuse(n) entfernt und die Bauchdecke der Schwangeren mittels Einzelknopfnähten verschlossen.

2.6 Studienvariablen

Analysiert wurden folgende Aspekte:

- Gestationsalter bei Operation
- Plazentaposition
- Technischer Erfolg der Insufflation
- Verbesserung der Sichtbedingungen unter Insufflation durch Vergleich der Sichtbedingungen vor und nach erfolgter Insufflation
- Benötigter Insufflationsdruck
- Insufflationsdauer
- Mütterliches und kindliches Outcome

Hierzu wurden alle Berichte und Arztbriefe über den weiteren Verlauf der Schwangerschaft und Geburt eingeholt. Zudem wurden die Schwangeren regelmäßig einbestellt und zusammen mit ihren Feten vor Ort untersucht. Nach der Geburt wurden ebenfalls alle Berichte über die pädiatrische Betreuung und eventuell vorliegende Auffälligkeiten zur Erfolgskontrolle übergeben. Es erfolgte zudem die persönliche Vorstellung der Kinder im Perinatalzentrum Bonn. Die Entwicklung der Kinder konnte vom Tag der vorgeburtlichen Operation an bis zum Ende ihrer Krankenhausbehandlung nachvollzogen werden.

Zusätzlich wurden die relevanten Unterschiede bei der Durchführung von PACI beim menschlichen Feten im Vergleich zum Schafmodell untersucht.

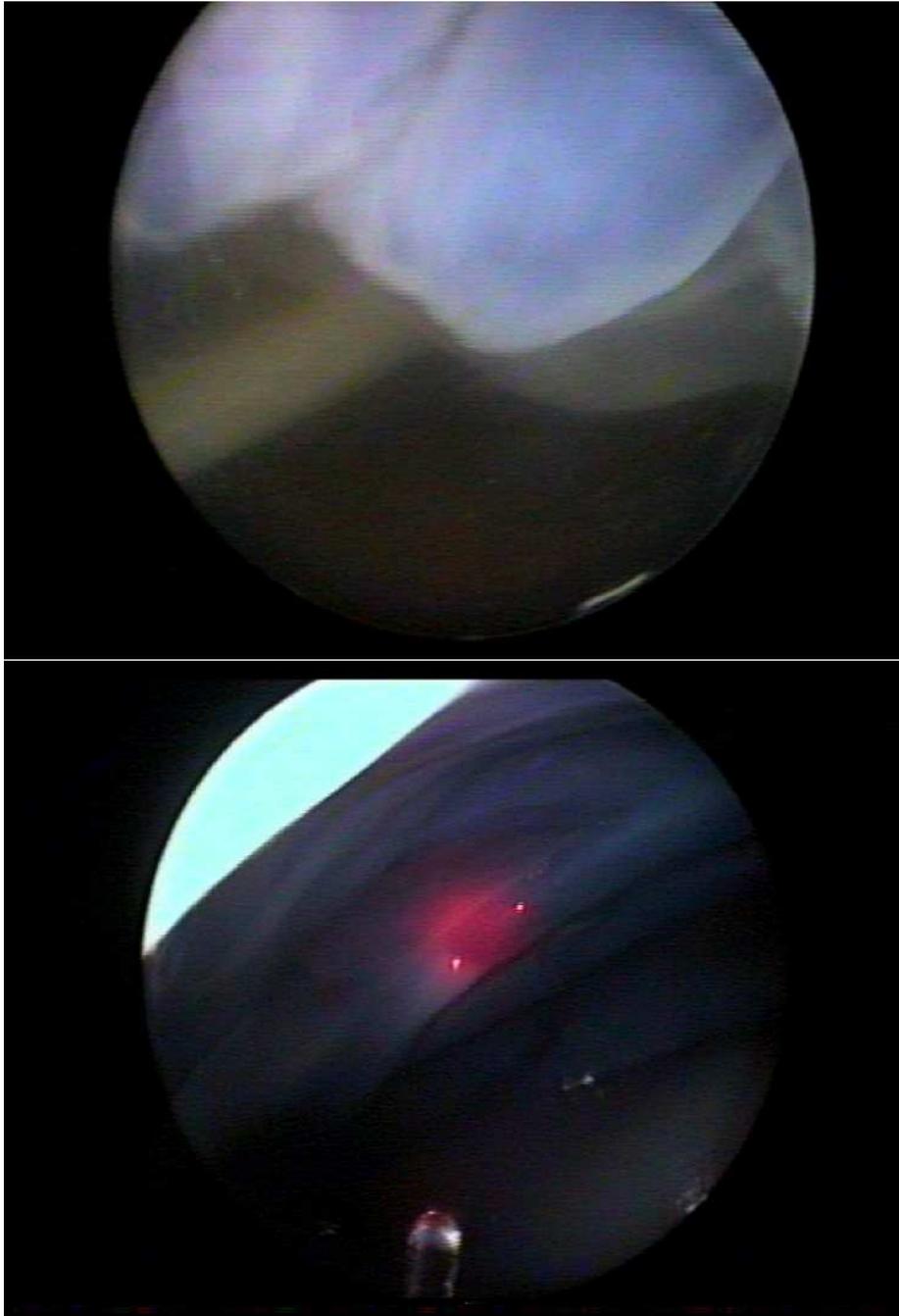


Abb. 3: Sichtbedingungen vor und nach PACI bei fetoskopischer Laserablation pathologischer PlazentagefäÙe bei Zwillingstransfusionssyndrom (22+5 SSW)

Oben: Deutlich durch Fruchtwasser und Detritus eingeschränkte Sicht auf ein zu abladierendes pathologisches GefäÙ.

Unten: Nach erfolgter Insufflation exzellente Sicht mit klar sichtbarem Zielpunkt des eingesetzten Lasers auf einer pathologischen Plazentaanastomose.

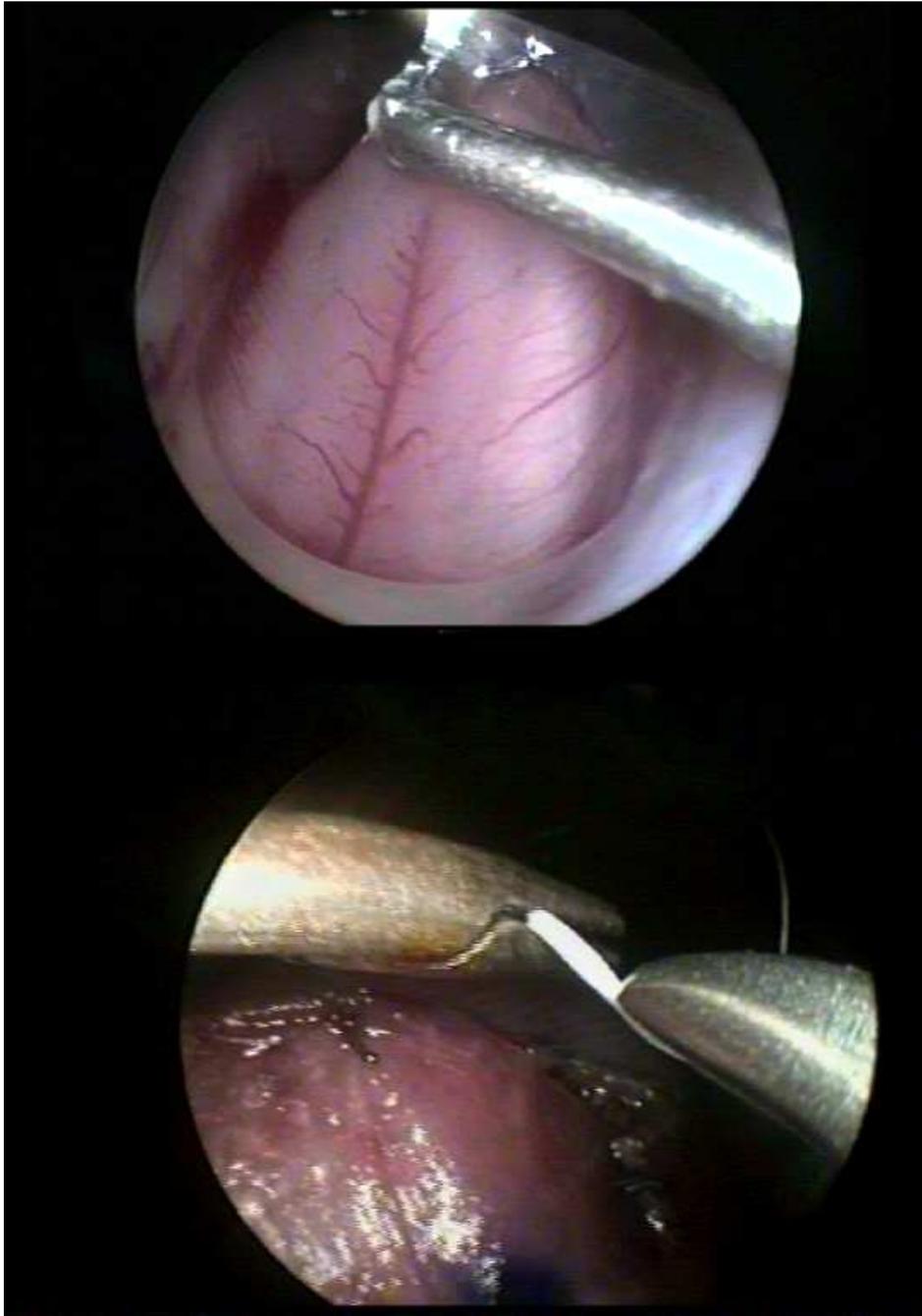


Abb. 4: Einsatz von PACI bei fetoskopischer Präparation und Patchabdeckung einer Spina bifida aperta (22+4 SSW)

Oben: Das Bild zeigt das Ablösen des etwa 4 mm breiten Rückenmarks von umgebender Arachnoidea mit einem eigens für diesen Eingriff entwickelten Mikromesser.

Unten: Mittels zweier Nahtinstrumente wird das Rückenmark mit einem Kollagen-Patch abgedeckt.

3. Ergebnisse

3.1 Gestationsalter bei Operation

Das Gestationsalter zum Zeitpunkt der vorgeburtlichen Operationen lag zwischen 17 Schwangerschaftswochen + 5 Schwangerschaftstagen und 33 Schwangerschaftswochen + 2 Schwangerschaftstagen. Das durchschnittliche Gestationsalter war 23 Schwangerschaftswochen + 5 Schwangerschaftstage, das mediane Gestationsalter lag bei 23 Schwangerschaftswochen + 1 Schwangerschaftstag.

3.2 Plazentaposition

Bei 20 der 35 operierten Schwangeren lag eine überwiegend anteriore Plazentalokalisation vor (Spina bifida aperta: 9, Zwillingstransfusionssyndrom: 9, CHAOS: 1, Zwerchfellhernie: 1). Eine überwiegend posteriore Plazentaposition zeigten 15 der operierten Schwangeren (Spina bifida: 7, CHAOS: 2, diskordante Zwillinge: 2, Aortenklappenstenose: 1, Hydrothorax: 1, Amnionbandsyndrom: 2).

3.3 Technischer Erfolg der Insufflation

Bei 36 der 37 Eingriffe war die Insufflation der Amnionhöhle erfolgreich. Bei einem Fall eines Zwillingstransfusionssyndroms, bei dem eine fetoskopische Laserablation pathologischer PlazentagefäÙe geplant war, überschritt der durch ein schweres Polyhydramnion bedingte Eröffnungsdruck den maximal möglichen Insufflationsdruck des verwendeten Insufflators (30 mmHg). Um kein Risiko in Bezug auf die maternale Sicherheit einzugehen, wurde der Insufflationsversuch an dieser Stelle abgebrochen (Tabelle - Anhang, Fall 23).

3.4 Verbesserung der Sichtbedingungen

Die intraamniotischen Sichtbedingungen waren in allen Fällen erfolgreicher Insufflation hervorragend und deutlich besser als die zu Beginn der Eingriffe beobachteten Sichtbedingungen in Amnionflüssigkeit.

3.5 Eröffnungsdruck

Der minimal zum Gaseinstrom in die Fruchthöhle benötigte Eröffnungsdruck lag zwischen acht und 25 mmHg (Mittelwert 15,5 mmHg; Median 15 mmHg). Die maximalen während der Eingriffe verwendeten Druckstärken betragen zwischen neun und 25 mmHg (Mittelwert 17 mmHg, Median 17 mmHg).

3.6 Dauer der Insufflation

Die Insufflationszeit betrug, je nach Art und Komplexität des geplanten Eingriffes, zwischen zehn und 480 Minuten (Mittelwert 124 Minuten; Median 60 Minuten). Die längsten Insufflationszeiträume waren bei der fetoskopischen Patchabdeckung der Spina bifida aperta erforderlich.

3.7 Mütterliches und kindliches Outcome

Während der Eingriffe unter PACI wurden mit einer Ausnahme bei allen operierten Müttern keine auf die Insufflation zurückführbaren Komplikationen beobachtet. In dem einen Fall (Tabelle - Anhang, Fall 1) war bei präoperativ vorliegendem Oligohydramnion zunächst eine Amniondistension mit 1800 ml kristalloider Infusionslösung vor Installation des Pneumoamnions notwendig, um überhaupt einen ausreichenden intrauterinen Arbeitsraum zu erhalten. Hier wurde nach erfolgter Insufflation ein Fruchtblasendefekt im Bereich der Zervix uteri beobachtet. Im postoperativen Verlauf kam es in diesem Fall durch den chronischen Verlust von Fruchtwasser zu einer pulmonalen Hypoplasie des Feten. Durch diese war das Kind postpartal beatmungspflichtig und verstarb in der dritten Lebenswoche an beatmungsassoziierten Komplikationen.

Bei keinem der Eingriffe kam es durch PACI zu lebensbedrohlichen fetalen Komplikationen. Auch sehr lange Insufflationszeiträume von bis zu 480 Minuten während technisch aufwendiger Operationen bei den Ungeborenen mit Spina bifida wurden problemlos toleriert. Auch die bereits präoperativ hämodynamisch beeinträchtigten Feten mit schweren Zwillingstransfusionssyndromen, Larynxatresie, Hydrothorax und Aortenklappenstenose tolerierten PACI.

Der Fetus mit Hydrothorax sowie 50 Prozent der Feten, die unter einem Zwillingstransfusionssyndrom litten, verstarben innerhalb von Tagen bis Wochen postoperativ. Ihr Versterben war jedoch eher auf die Schwere der Grunderkrankung beziehungsweise eine frühe Frühgeburt zurückzuführen als auf PACI.

Der Fetus mit der hochgradigen Aortenstenose (Tabelle - Anhang, Fall 33) verstarb im Rahmen eines zweiten Eingriffes ohne PACI zwei Wochen später.

Separationen der chorioamniotischen Membranen wurden nach neun der 37 Eingriffe beobachtet, was einem Anteil von 24 Prozent entspricht. Diese blieben jedoch zumeist auf einen kleinen Bereich um die Schleuseneintrittsstellen herum begrenzt. Nach sechs der 16 Operationen, die zur Abdeckung einer Spina bifida aperta durchgeführt wurden, konnten Membranseparationen festgestellt werden. Alle anderen Indikationen zeigten eine geringere Häufigkeit dieser Komplikation. So kam es bei nur einer von zehn Operationen wegen Zwillingstransfusionssyndrom, bei keinem der drei Eingriffe wegen Larynxatresie, bei keiner der beiden Operationen wegen diskordanter Zwillinge sowie bei nur einer der beiden Operationen wegen Amnionbandkonstriktion zu einer Membranseparation. Im Falle der Zwerchfellhernie wurde ebenfalls eine Membranseparation beobachtet, bei der fetoskopisch assistierten Intervention bei Aortenklappenstenose sowie der Operation wegen Hydrothorax hingegen keine.

Nicht schon präoperativ vorhandene Oligohydramnien traten nach neun der sechzehn Operationen wegen Spina bifida aperta auf. Ebenso kam es nach zweien der drei Eingriffe wegen Larynxatresie und nach einem von zwei Eingriffen zur Resektion von Amnionbändern zu neu auftretenden Oligohydramnien. In den meisten Fällen war die Fruchtwassermenge ausreichend und wirkte sich insbesondere nicht bedrohlich auf die pulmonale Entwicklung der Feten aus. Alle diese Eingriffe wurden über zwei bis drei

Schleusen durchgeführt. In keinem Fall kam es nach einer Operation mit nur einer Schleuse zu einem postoperativ neu auftretenden Oligohydramnion. In einem Fall (Tabelle - Anhang, Fall 1) bestand schon präoperativ ein Oligohydramnion; intraoperativ wurde hier ein Fruchtblasendefekt über der Zervix beobachtet.

Während drei Eingriffen zur fetoskopischen Abdeckung einer Spina bifida aperta kam es zu leichten Verletzungen der anterior liegenden Plazentaoberfläche. Diese führten jedoch zu keiner mit der PACI zusammenhängenden Komplikation, insbesondere zu keiner hämodynamisch relevanten maternalen Embolie durch das insufflierte Kohlendioxid. Zwei dieser drei Eingriffe (Tabelle - Anhang, Fälle 3 und 5) wurden dennoch aus Sicherheitsgründen zur Vermeidung dieser oder anderer Komplikationen für die Schwangeren abgebrochen, obwohl es sich um kleine Verletzungen, die zu keiner Zeit eine hämodynamisch relevante Blutung zur Folge hatten, handelte. Während der dritten Operation (Tabelle - Anhang, Fall 11) kam es mit Entfernung der Schleusen zu einer starken, kontinuierlichen Plazentablutung, die eine operative Beendigung der Schwangerschaft notwendig werden ließ, um die Mutter nicht vital zu gefährden. Diese Blutung war nicht insufflationsbedingt, sondern rührte vom transplazentaren Sitz der Schleusen her.

Während einer weiteren Operation wegen Spina bifida aperta (Tabelle - Anhang, Fall 14) kam es durch Gabe von Noradrenalin zur Behandlung maternaler Hypotension zu starken Uteruskontraktionen. Auch hier konnten im Rahmen der hierdurch iatrogen erzeugten rapiden intraamniotischen Druckanstiege keine Gasembolie oder Hyperkapnie beobachtet werden.

Insgesamt konnten nach 37 Eingriffen in 35 Schwangerschaften 28 Kinder aus der stationären Betreuung entlassen werden. Dies entspricht im Einzelnen: dreizehn von 16 Kindern mit Spina bifida aperta (81,25 Prozent), neun von 18 Kindern mit Zwillingstransfusionssyndromen (50 Prozent), zwei von drei Kindern mit CHAOS (66,66 Prozent), beide Kinder mit diskordanten Zwillingen (100 Prozent), eines von zwei Kindern mit Amnionbandkonstriktionssyndrom (50 Prozent) und das Kind mit Zwerchfellhernie konnten aus der postpartalen stationären Betreuung entlassen werden. Die beiden Kinder mit Hydrothorax und mit Aortenklappenstenose verstarben.

Das Gestationsalter der überlebenden Kinder betrug zwischen 25 Schwangerschaftswochen + 3 Schwangerschaftstagen und 37 Schwangerschaftswochen + 4 Schwangerschaftstagen (Mittelwert 30 Schwangerschaftswochen + 4 Schwangerschaftstage; Median 30 Schwangerschaftswochen + 2 Schwangerschaftstage).

In den postnatal durchgeführten Ultraschall- und Magnetresonanztomographieuntersuchungen der kindlichen Gehirne sowie während klinischer neurologischer Untersuchungen der überlebenden Kinder wurden keinerlei pathologische Auffälligkeiten beobachtet, die auf die PACI zurückgeführt werden konnten.



Abb. 5: Vergleich der Sichtbedingungen vor und nach Insufflation bei fetoskopischer Intervention bei Kehlkopfverschluss (19+5 SSW)

Oben: Das trübe Fruchtwasser lässt nur einen undeutlichen Blick auf das Gesicht des Feten zu.

Unten: Nach erfolgter Insufflation ungleich bessere Bedingungen. Das Bild zeigt eine Aufsicht auf das fetale Gesicht, zwei Schleusen und ein Halteinstrument.

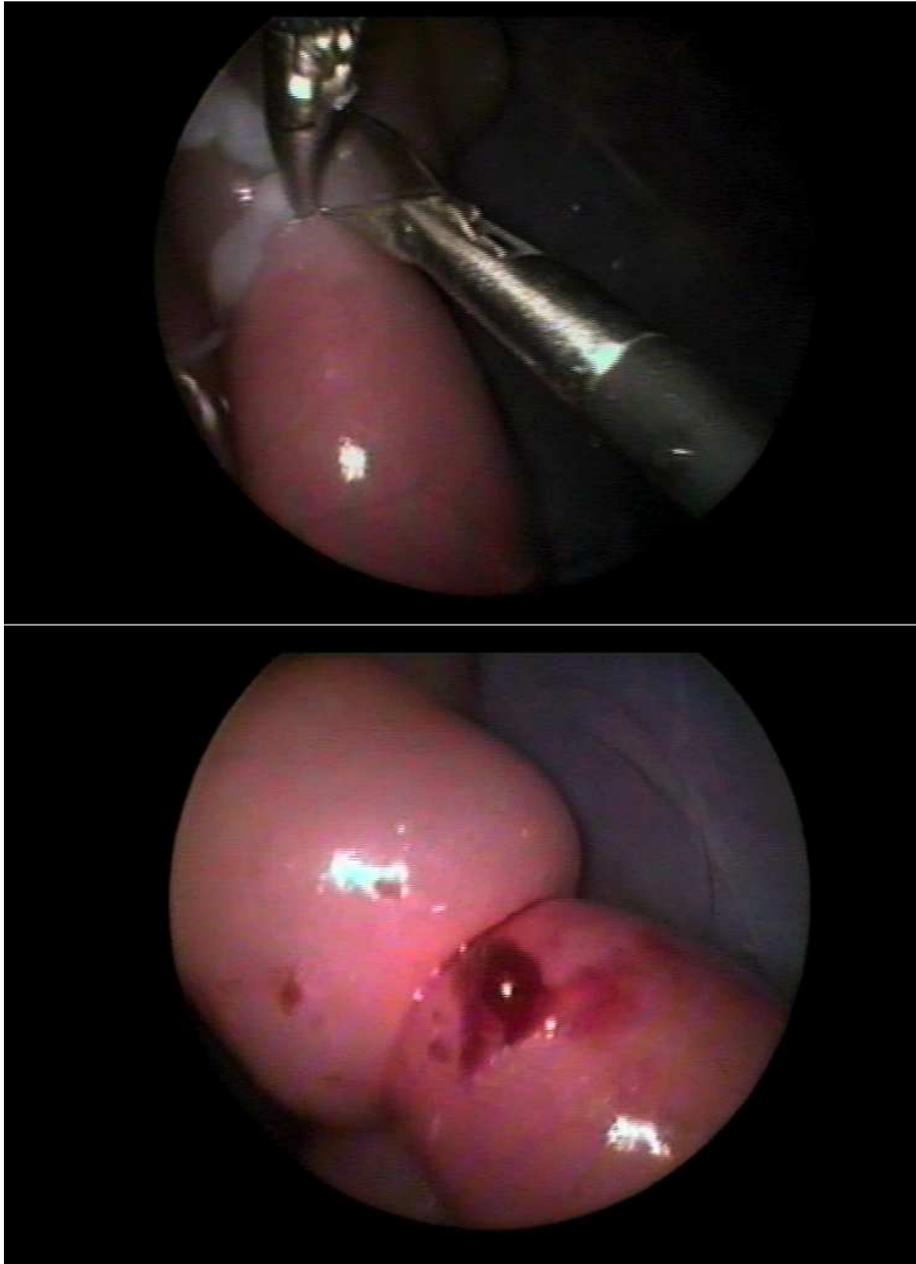


Abb. 6: Intraoperative Bilder beim Lösen eines den linken Unterschenkel abschnürenden Amnionbandes unter PACI (21+1 SSW)

Oben: Das Bild zeigt das vorsichtige Lösen eines Amnionbandes im Bereich des linken Unterschenkels unter idealen Sichtbedingungen im insufflierten Uterus.

Unten: Der Unterschenkel nach erfolgreicher Lösung des Amnionbandes. Man erkennt deutlich die massive ödematöse Schwellung distal der Einschnürung.

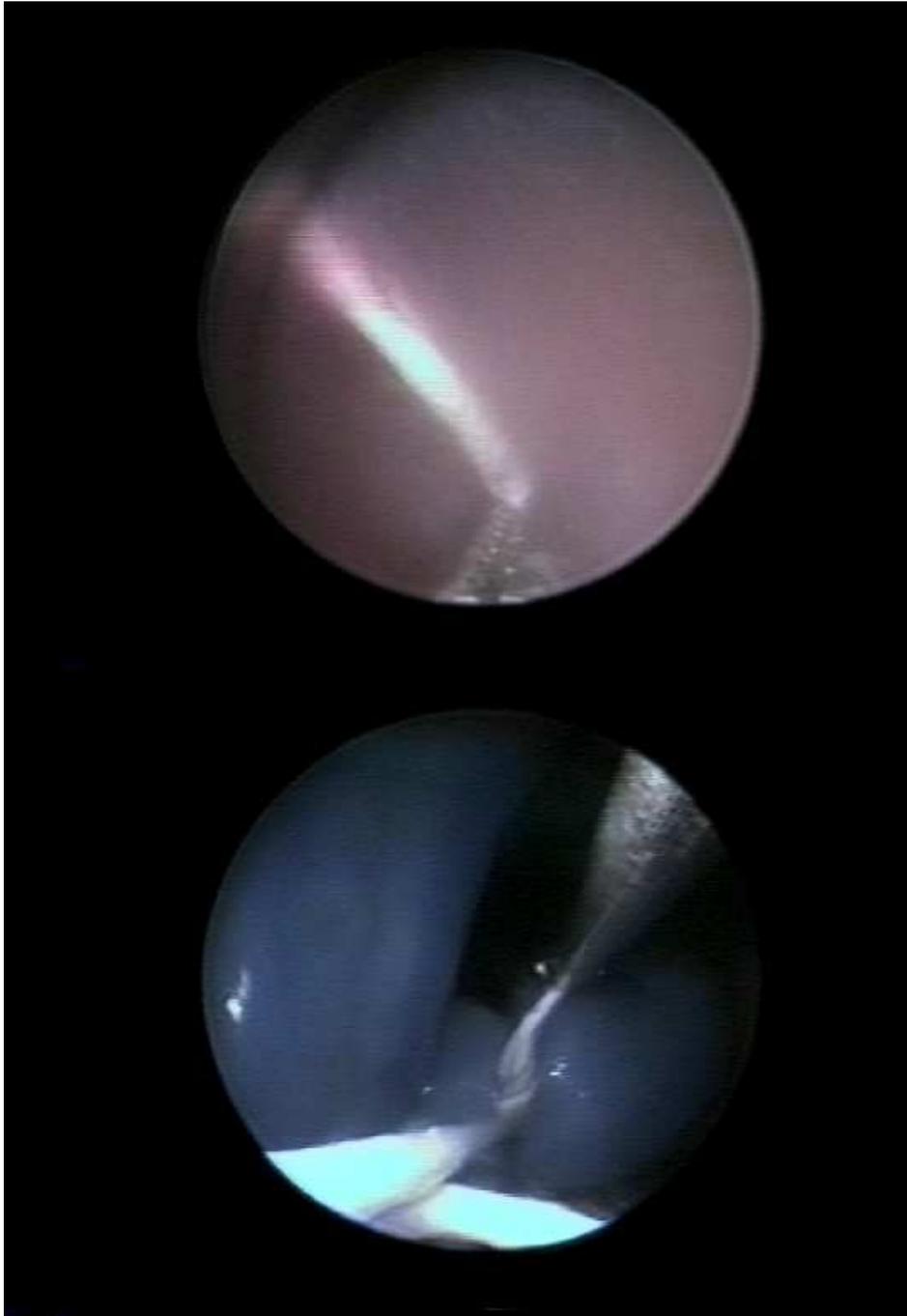


Abb. 7: Vergleich der Sichtbedingungen vor und nach erfolgter Insufflation bei geplanter Nabelschnurligatur eines hydropen diskordanten Zwillingsfeten (30 SSW)

Oben: Detritus und Blut sorgen für äußerst eingeschränkte fetoskopische Sichtbedingungen.

Unten: Nach erfolgter Insufflation erneut ideale Sichtbedingungen zur Durchführung der Nabelschnurligatur mittels eines Knotenpushers und Nahtmaterials.

4. Diskussion

Schon 1992 wurde in einer tierexperimentellen Studie gezeigt, dass sich Kohlendioxid zur Insufflation der Amnionhöhle im Rahmen fetoskopischer Eingriffe eignet (Estes et al. 1992 b). Die in dieser Dissertation ausgewerteten und inzwischen publizierten Daten von 37 minimal-invasiven fetoskopischen Eingriffen unter Verwendung der PACI (= Partial Amniotic Carbon Dioxide Insufflation) zeigen, dass die Ergebnisse sich auch auf den Einsatz von PACI beim Menschen übertragen lassen (Kohl et al. 2006, 2007, 2010). Die mittels PACI erreichten Sichtbedingungen waren, verglichen mit den Sichtbedingungen im Fruchtwasser oder in flüssigen Austauschmedien, deutlich besser und ermöglichten bislang technisch nicht durchführbare fetalchirurgische Interventionen.

Unabhängig von der gewählten Narkoseform, Plazentaposition und Eingriffsdauer erwies sich die PACI dabei bislang als sicher für Schwangere und Feten. So wurden bei technisch schwierigen Eingriffen selbst - bei anterior lokalisierten Plazenten - Insufflationszeiten von bis zu acht Stunden problemlos toleriert. Selbst bei schwerstkranken, zum Zeitpunkt der Operation bereits hydropischen Feten mit schweren hämodynamischen Einschränkungen konnte die PACI verwendet werden. Wenn es auch in einigen dieser Fälle nach dem fetoskopischen Eingriff zum Versterben von Feten kam, ließen sich diese Verläufe plausibel mit ihren schweren Grunderkrankungen beziehungsweise ihrer Frühgeburten erklären. Zudem konnte bei keinem Kind postpartal durch Bildgebung oder klinische Untersuchung eine zentralnervöse Schädigung nachgewiesen werden, die auf die durchgeführte PACI und nicht auf die jeweilige Grundkrankheit zurückzuführen war.

Nur in einem Fall könnte das Versterben eines Säuglings mit der Durchführung der PACI in Verbindung gebracht werden. In diesem Fall wurde nach Amniondistension mit Ringerlösung unter PACI ein Fruchtblasensprung im Bereich der Zervix uteri beobachtet. Infolgedessen wurden im postoperativen Verlauf der Schwangerschaft ein chronischer Fruchtwasserverlust mit Oligohydramnion sowie die Entstehung einer fetalen Lungenhypoplasie beobachtet. Postnatal verstarb das Neugeborene im Rahmen beatmungsassoziierter Komplikationen in der dritten Lebenswoche. Da in diesem Fall,

zugleich auch die erste Anwendung der Methode, bereits präoperativ ein schweres Oligohydramnion vorlag, besteht die Möglichkeit, dass schon im Vorfeld der Operation ein nicht erkannter Membrandefekt vorlag und der weitere klinische Verlauf nicht oder nur zum Teil auf die durchgeführte PACI zurückzuführen ist.

Auf der Suche nach einem speziell für fetoskopische Interventionen geeigneten Insufflationsmedium wurden verschiedenste tierexperimentelle Studien durchgeführt. Diese zeigten, dass prinzipiell sowohl Luft, Helium, Stickstoffdioxid als auch Kohlendioxid in Frage kommen (Gratacós et al. 2002, Kohl et al 2004, 2000 a, Pelletier et al 1995). Jedoch ist der Nachteil schlecht resorbierbarer Gase wie Luft, Helium und Stickstoffdioxid ihre Neigung, während länger dauernder perkutaner fetoskopischer Eingriffe innerhalb der mütterlichen Peritonealhöhle zu akkumulieren, da sie an der/den eingeführten Schleuse(n) vorbei aus dem Uterus strömen. Dieses Problem machte es schon während der ersten tierexperimentellen Eingriffe an Schafen zur Entwicklung der Methode meistens notwendig, das akkumulierte Gas aus der mütterlichen Bauchhöhle abzulassen, um den durch die Insufflation erreichten intrauterinen Arbeitsraum nicht wieder zu verlieren (Kohl et al. 2004).

Kohlendioxid dagegen diffundiert leicht durch biologische Membranen. Aufgrund dieser Eigenschaft kommt es bei seiner Verwendung nicht zu dem oben beschriebenen Verlust von intrauterinem Arbeitsraum durch Gasleckage in den Peritonealraum, da es problemlos durch das mütterliche Peritoneum in den Kreislauf diffundieren kann und somit schnell resorbiert wird. Auch bei den bisher etablierten endoskopischen Operationstechniken unter der Verwendung von Kohlendioxid als Insufflationsmedium findet eine Kohlendioxiddiffusion in den Kreislauf des Patienten statt. Eine hiermit verbundene Hyperkapnie kann jedoch durch eine gezielte Hyperventilation korrigiert werden (Hanley 1992). Diese Strategie war auch bei einigen der unter PACI operierten Schwangeren notwendig und effektiv.

Aufgrund der hohen Permeabilität der Amnionmembranen (Jang und Brace 1992) und der fetalen Haut ist jedoch das mögliche Auftreten einer durch das insufflierte Kohlendioxid verursachten fetalen Hyperkapnie zu diskutieren. So zeigten mehrere Arbeitsgruppen, dass die Amnioninsufflation mit Kohlendioxid beim schwangeren Schaf

eine schwere fetale Hyperkapnie und Azidose erzeugen kann (Gratacós et al. 2001, Luks et al. 1993, Saiki et al. 1997). In diesen Studien wurde zunächst eine maternale Laparotomie durchgeführt. Anschließend wurde der Uterus hervorluxiert und die Schleusen zur Insufflation direkt durch die Uteruswand in die Amnionhöhle eingeführt. Da in diesem Tiermodell der Uterus während des Insufflationsvorganges nicht von der Bauchwand und Bauchorganen umgeben ist, kann seine typischerweise dünne Wand mit der ihr anhaftenden Fruchthöhle selbst bei niedrigen Insufflationsdrücken leicht überdehnt werden. Dieses Problem kann sich wegen der syndesmochorialen Plazentaanatomie von Schafen nur negativ auf die maternoplazentare und fetoplazentare Durchblutung auswirken, da hierdurch die frei entlang der Membranen der Fruchthöhle und zwischen den Kotyledonen ziehenden Plazentagefäße überstreckt und ihre Lumina eingeengt werden.

Aufgrund der dickeren und weniger leicht aufzudehnenden Uteruswand des Menschen sowie seiner völlig unterschiedlichen, da hämochorialen Plazentaarchitektur, schätzte unsere Arbeitsgruppe das Risiko von PACI im Hinblick auf die Entwicklung einer Hyperkapnie oder Azidosebildung bei menschlichen Feten deutlich geringer ein. Dennoch wurde von anderen Arbeitsgruppen aufgrund dieser Publikationen und unter Vernachlässigung dieser wesentlichen anatomischen Unterschiede zwischen Schaf und Mensch die Eignung von Kohlendioxid zur Amnioninsufflation im Rahmen humaner Fetalchirurgie in Frage gestellt und zunächst nicht weiter untersucht.

Ungünstigerweise kann während fetoskopischer Eingriffe unter PACI bislang kein Einblick in den Säure-Base-Status des Feten gewonnen werden, da das Risiko einer bislang nur invasiv möglichen Überwachung zu groß ist. Dennoch sprechen sowohl die klinisch-neurologischen Untersuchungsbefunde sowie das Fehlen von hämorrhagisch beziehungsweise hypoxämisch verursachten zentralnervösen Läsionen bei den überlebenden Kindern, wie auch vorherige Ergebnisse eigener tierexperimenteller Studien unserer Arbeitsgruppe an Schafen gegen die Entstehung klinisch relevanter fetaler Hyperkapnien und Azidosen durch PACI.

Auch zeigte unsere Arbeitsgruppe durch histopathologische Gehirnuntersuchungen an 36 schwangeren Schafen, welche im Rahmen komplett perkutaner Eingriffe unter strikter Vermeidung einer Überdehnung des Uterus operiert wurden, dass das Risiko einer zentralnervösen Schädigung durch Amnioninsufflation mit Luft (Kohl et al. 2004) oder auch Kohlendioxid (Kohl et al. – unveröffentlichte Beobachtungen) gering ist.

Die ersten klinischen Erfahrungen mit PACI zeigen, dass zur Installation des Pneumoamnions häufig deutlich höhere Insufflationsdrücke notwendig sind als zur Installation eines Pneumoperitoneums. Hierfür sind neben dem Tonus der Uterusmuskulatur der maternale intraabdominelle Druck sowie der Tonus der mütterlichen Bauchwand verantwortlich. Bei 36 erfolgreichen Insufflationen war der maximal erzeugbare Druck von 30 mmHg des verwendeten Insufflators zur Installation der PACI ausreichend. Nur in einem Fall war der vom Gerät generierte maximal mögliche Druck bei deutlich über die Norm erhöhtem intrauterinem Druck durch ein massives Polyhydramnion nicht ausreichend. In diesem Fall wurde der Insufflationsversuch aus Sicherheitsgründen an dieser Stelle abgebrochen (Tabelle - Anhang, Fall 23).

Ein weiterer Grund für die bislang seltene Nutzung der Insufflation der Fruchthöhle im Rahmen fetoskopischer Interventionen war die Befürchtung, dass hierdurch klinisch apparente, gefährliche Gas- beziehungsweise Fruchtwasserembolien im mütterlichen oder fetalen Kreislauf ausgelöst werden könnten. Ermutigenderweise konnten während der in dieser Dissertation analysierten Operationen, selbst bei extrem langen Insufflationsphasen, durch intermittierende Uteruskontraktionen verursachte plötzlichen Druckanstiegen oder bei kleineren Plazentaverletzungen keinerlei Hinweise auf klinisch relevante Gas- oder Fruchtwasserembolien beobachtet werden. Selbst in einem von Bruner et al. 1999 beschriebenen Extremfall einer Plazentaablösung und bei hierdurch verursachter großflächigen Eröffnung des maternalen Gefäßsystems bei kohlendioxidinsufflierter Amnionhöhle nach vorangegangener Laparotomie und Hervorluxierung der Gebärmutter wurden keine relevanten Fruchtwasser-beziehungsweise Gasembolien festgestellt. Diese Beobachtungen lassen hoffen, dass

das Risiko für das Auftreten dieser potentiell lebensbedrohlichen Komplikation so gering ist wie bei konventioneller endoskopischer Chirurgie.

Ein häufig nach minimal-invasiven fetoskopischen fetalchirurgischen Eingriffen zu beobachtendes Phänomen, welches auch nach einem Drittel der in dieser Arbeit analysierten Eingriffe beobachtet wurde, ist die partielle Separation der chorioamniotischen Membranen. Diese trat am häufigsten nach Eingriffen mit drei Schleusen auf, so vor allem nach fetoskopischem Verschluss des offenen Rückens mit den durch die zahlreichen Schleusenmanipulationen einhergehenden Zug- und Scherkräften im Bereich der Membranen. Zudem kommt es gerade bei diesem unter Gabe von volatilen Anästhetika und weiteren Tokolytika durchgeführten Eingriff zu einer progressiven Relaxation des Myometriums, welche das Risiko für eine Überdehnung der Membranen erhöht.

So zeigte sich schon im Schafmodell, dass während fetoskopischer Eingriffe mit PACI eine strenge, regelmäßige Kontrolle des intraamniotischen Volumens und gegebenenfalls eine Senkung des Insufflationsdruckes unabdingbar ist, um eine Überdehnung von Uteruswand und Fruchthüllen sowie großflächige Membranseparationen zu minimieren (Kohl et al. 2000 a, 2004). Für die Richtigkeit einer derartigen volumengesteuerten Strategie auch am Menschen spricht, dass die nach unseren Eingriffen beobachteten Membranseparationen zumeist auf einen kleinen Bereich um die Schleuseneintrittsstellen herum begrenzt blieben, während nach jedem zweiten fetoskopischen Eingriff einer anderen Arbeitsgruppe, welche einen kontinuierlichen druckgesteuerten Austausch der Amnionflüssigkeit favorisiert, zumeist ausgedehnte chorioamniotische Separationen auftraten (Fowler et al. 2002). Auch die im Jahr 1999 von Bruner et al. beschriebene intraoperative Plazentaablösung unter PACI mag durch eine Hyperdistension des nach vorangegangener Laparotomie hervorluxierten Uterus begünstigt worden sein.

Ein postoperativer Fruchtwasserverlust und das damit verbundene Auftreten eines Oligohydramnions im weiteren Verlauf der Schwangerschaften trat bei zwei Dritteln aller Fälle auf, bei denen für die Durchführung der jeweiligen Intervention mehr als eine

Schleuse platziert werden mussten. Im Gegensatz dazu zeigte keine der Schwangeren nach Eingriffen mit nur einer Schleuse ein Oligohydramnion.

Die Beobachtung, dass offensichtlich mit der Anzahl der eingebrachten Schleusen und mit der damit zugleich steigenden Komplexizität der technischen Durchführung vermehrten Manipulation im Bereich der Insertionsstellen die Wahrscheinlichkeit für einen chronischen Fruchtwasserverlust steigt, lässt vermuten, dass das beobachtete Oligohydramnion durch die Manipulation im Bereich der chorioamniotischen Membranen, aber nicht durch PACI verursacht wurde. Hierfür spricht auch, dass in jüngster Zeit mit verbesserter Abdeckung der Schleuseneintrittsdefekte in den Amnionmembranen zum Ende des Eingriffs auch normale Fruchtwassermengen im weiteren Verlauf der Schwangerschaft beobachtet werden.

Die dieser Dissertation zugrunde liegenden Daten zeigen, dass PACI sich zu verschiedensten Gestationsaltern und selbst bei sehr kranken, hämodynamisch stark beeinträchtigten Feten komplikationsarm und mit geringem technischen Aufwand durchführen lässt. Die Methode erlaubt die Durchführung schwierigster fetalchirurgischer Eingriffe in Situationen, die den Versuch einer chirurgischen Intervention aufgrund zu schlechter Sichtbedingungen bislang scheitern ließen. Wegen der dennoch insgesamt sehr seltenen Anwendung von PACI ist es zur Erfassung weiterer Daten zu ihrem Nutzen und ihrer Risiken unerlässlich, weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven und längerer Nachuntersuchung mittels standardisierter Entwicklungstests durchzuführen.

5. Zusammenfassung

Die technische Durchführbarkeit von minimal-invasiven fetoskopischen Eingriffen ist häufig durch schlechte Sichtbedingungen in der Amnionflüssigkeit limitiert. Auf der Suche nach einem für die Durchführung dieser Eingriffe geeigneten Insufflationsmedium zur Verbesserung der Sichtverhältnisse wurden verschiedene Gase und auch Flüssigkeiten getestet. Das in der bislang etablierten endoskopischen Chirurgie regelhaft verwendete Kohlendioxid steht im Verdacht, bedrohliche fetale Hyperkapnien und Azidosen zu verursachen.

Im Rahmen der dieser Dissertation zugrunde liegenden klinischen Studie wurde bei insgesamt 37 fetoskopischen Eingriffen am humanen Fetus das Fruchtwasser zum Teil entfernt und die Amnionhöhle mit Kohlendioxid insuffliert, wenn ein kontinuierlicher Flüssigkeitsaustausch zur Herstellung brauchbarer Sichtverhältnisse insuffizient blieb. Die Durchführung von PACI (= Partial amniotic carbon dioxide insufflation) erfolgte über perkutan eingebrachte Schleusen mittels eines konventionellen Insufflators.

Die durchgeführten Eingriffe wurden hinsichtlich der erreichten Sichtverbesserung im Vergleich zur fetoskopischen Sicht im Fruchtwasser, der mit PACI verbundenen Risiken für Schwangere und Feten sowie der technischen Durchführbarkeit analysiert.

Während 36 der 37 in die Studie eingeschlossenen Eingriffe konnte PACI erfolgreich installiert werden. In einem Fall musste der Insufflationsversuch abgebrochen werden, da der benötigte Insufflationsdruck den maximal möglichen Druck des verwendeten Insufflators überstieg. Bei allen Eingriffen, bei denen PACI erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurden exzellente Sichtbedingungen erreicht. In nur einem Fall kam es zu Komplikationen, die möglicherweise mit der erfolgten Kohlendioxidinsufflation in einen kausalen Zusammenhang zu bringen sind.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass Kohlendioxid ein geeignetes und sicheres Insufflationsmedium für die Durchführung minimal-invasiver fetalchirurgischer Eingriffe ist.

6. Anhang: Tabelle

Patient	Maternales Alter	Insuffl.-zeit + Plazenta-position	Insuffl.-druck mmHG max	Insuffl.-druck mmHG min	Gestationsalter (Wochen)	Fetale Erkrankung	Perkutane fetoskopische Operation	Operationsziel erreicht	Akute maternale oder fetale Komplikationen durch die Insufflation	Postnatale Zeichen für zerebrale Komplikationen im Zusammenhang mit PACI bei Überlebenden	Gestationsalter bei Geburt (Wochen)	Kommentare	Direkter/ indirekter Zusammenhang zwischen fetalem/ neonatalem Versterben und PACI
1	21	180 Post	12	12	24+6	SBA	Verschluss	Teilweise	Vorzeitiger Fruchtblasensprung	Nein	28+3	Aufgrund präoperativem Oligohydramnion Amniondistension von 1800 ml notwendig um einen ausreichenden Arbeitsraum zu erhalten.	Möglich, Überdehnung der Amnionhöhle führte zu einem vorzeitigen Fruchtblasensprung, pulmonaler Hypoplasie, Beatmungspflichtigkeit und Versterben in der 3. Lebenswoche durch Beatmungskomplikationen
2	26	98 Ant	9	8	25+3	SBA	Verschluss	Ja	Nein	Nein	30+1		
3	36	50 Post	15	12	28+4	SBA	Verschluss	Nein	Nein	Nein	33+0	Leichte Blutung aus einer Schleuseneintrittsstelle, Operationsabbruch zur maternalen Sicherheit, CAS	
4	29	203 Ant	13	9	22+3	SBA	Verschluss	Ja	Nein	Nein	25+3	Postoperatives Oligohydramnion	
5	35	60 Post	10	8	25+0	SBA	Verschluss	Nein	Nein	Nein	30+6	Leichte Blutung aus einer Schleuseneintrittsstelle, Operationsabbruch zur maternalen Sicherheit	
6	31	215 Ant	17	17	22+2	SBA	Verschluss	Ja	Nein	Nein	27+1	Postoperatives Oligohydramnion, CAS	
7	35	180 Ant	13	13	24+4	SBA	Verschluss	Ja	Nein	Nein	26+2	Postoperatives Oligohydramnion, CAS	
8	34	480 Ant	14	8	23+5	SBA	Verschluss	Ja	Nein	Nein	25+3	Postoperatives Oligohydramnion, CAS	

Patient	Maternales Alter	Insuffl.-zeit + Plazenta-position	Insuffl.-druck mmHG max	Insuffl.-druck mmHG min	Gestationsalter (Wochen)	Fetale Erkrankung	Perkutane fetoskopische Operation	Operationsziel erreicht	Akute maternale oder fetale Komplikationen durch die Insufflation	Postnatale Zeichen für zerebrale Komplikationen im Zusammenhang mit PACI bei Überlebenden	Gestationsalter bei Geburt (Wochen)	Kommentare	Direkter/ indirekter Zusammenhang zwischen fetalem/ neonatalem Versterben und PACI
9	25	390 Ant	15	10	25+2	SBA	Verschluss	Ja	Nein	Nein	28+5	Postoperatives Oligohydramnion, CAS	
10	31	300 Post	13	8	23+3	SBA	Verschluss	Ja	Nein	Nein	27+5	Postoperatives Oligohydramnion, CAS	
11	38	70 Ant	25	25	21+4	SBA	Verschluss	Nein	Nein	Nein	21+4	Trotz Plazentaverletzung und hoher Insufflationsdrücke keine Zeichen für eine maternale Gasembolie	Nein, kontinuierliche Blutung machte einen Schwangerschaftsabbruch notwendig
12	23	315 Post	20	15	22+2	SBA	Verschluss	Ja	Nein	Nein	32+6		
13	27	315 Ant	18	13	22+3	SBA	Verschluss	Ja	Nein	Nein	32+3	Postoperatives Oligohydramnion	
14	18	445 Ant	25	13	23+6	SBA	Verschluss	Ja	Nein	Nein	23+6	Präoperative vorzeitige Wehentätigkeit, behandelt mit Terbutalin; intraoperativ multiple uterine Kontraktionen; Versterben des Fetus nach Operationsende festgestellt.	Nein, wiederholte perioperative Uteruskontraktionen führten zum fetalen Versterben. Kontraktionen durch Noradrenalingaben wegen maternaler Hypotension verursacht.
15	29	180 Post	15	12	22+4	SBA	Verschluss	Nein	Nein	Nein	32+4	Leichte Blutung aus einer kleinen Plazentaverletzung; Operationsabbruch zur maternalen Sicherheit; postoperatives Oligohydramnion	
16	27	210 Post	15	22	25+3	SBA	Verschluss	Ja	Nein	Nein	32+6	Postoperatives Oligohydramnion	

Patient	Maternales Alter	Insuffl.-zeit + Plazenta-position	Insuffl.-druck mmHG max	Insuffl.-druck mmHG min	Gestationsalter (Wochen)	Fetale Erkrankung	Perkutane fetoskopische Operation	Operationsziel erreicht	Akute maternale oder fetale Komplikationen durch die Insufflation	Postnatale Zeichen für zerebrale Komplikationen im Zusammenhang mit PACI bei Überlebenden	Gestationsalter bei Geburt (Wochen)	Kommentare	Direkter/ indirekter Zusammenhang zwischen fetalem/ neonatalem Versterben und PACI
17	26	30 Ant	13	13	21+5	FFTS	Laserablation	Teilweise	Nein	Nein	27+5	PACI bei 2. Operation; Rezipient überlebt; CAS	
18	37	20 Ant	22	22	19+6	FFTS	Laserablation	Ja	Nein	Nein	28+2	PACI bei 2. Operation; beide Zwillinge überleben	
19	29	30 Ant	17	17	21+2	FFTS	Laserablation	Teilweise	Nein	Nein	24+4	Erste Ablation teilweise erfolgreich	
19	30	40 Ant	24	22	23+4	FFTS	Laserablation	Ja	Nein	Nein	24+4	Zweite Ablation erfolgreich	Nein, Versterben aufgrund Frühgeburtlichkeit
20	35	40 Ant	15	15	25+3	FFTS	Laserablation	Ja	Nein	Nein	37+4	Beide Zwillinge überleben	
21	35	30 Ant	17	17	22+5	FFTS	Laserablation	Ja	Nein	Nein	25+6	PACI bei zweiter Operation	Nein, Versterben aufgrund Frühgeburtlichkeit
22	18	25 Ant	22	20	22+6	FFTS	Laserablation	Ja	Nein	Nein	35+1	PACI bei 2. Operation; Rezipient überlebt	
23	19	–	>30	>30	17+5	FFTS	Laserablation	Nein	–	–	18+3	Insufflation aufgrund eines hohen Uterustonius nicht möglich	Nein, Versterben aufgrund unbehandelter Grunderkrankung
24	26	15 Ant	24	24	22+5	FFTS	Laserablation	Ja	Nein	Nein	26+1	PACI bei 2. Operation; Rezipient überlebt	
25	29	10 Ant	18	22	23+1	FFTS	Laserablation	Nein	Nein	Nein	28+3	Keine pathologische Anastomose darstellbar	
25	29	20 Ant	18	24	23+4	FFTS	Radiofrequenzablation	Ja	Nein	Nein	28+3	Keine pathologische Anastomose darstellbar, daher Radiofrequenzablation; ein Kind überlebt	
26	37	105 Post	14	10	19+2	CHAOS	Tracheale Dekompression	Ja	Nein	Nein	27+6	Postoperatives Oligohydramnion	Nein, Tracheotomie nicht erfolgreich, Kind erstickt

Patient	Maternales Alter	Insuffl.-zeit + Plazenta-position	Insuffl.-druck mmHG max	Insuffl.-druck mmHG min	Gestationsalter (Wochen)	Fetale Erkrankung	Perkutane fetoskopische Operation	Operationsziel erreicht	Akute maternale oder fetale Komplikationen durch die Insufflation	Postnatale Zeichen für zerebrale Komplikationen im Zusammenhang mit PACI bei Überlebenden	Gestationsalter bei Geburt (Wochen)	Kommentare	Direkter/ indirekter Zusammenhang zwischen fetalem/ neonatalem Versterben und PACI
27	22	20 Post	20	18	19+5	CHAOS	Tracheale Dekompression	Ja	Nein	Nein	28+6	Postoperatives Oligohydramnion	
28	35	130 Ant	20	14	21+6	CHAOS	Tracheale Dekompression	Ja	Nein	Nein	31+1	Präoperativ schweres Oligohydramnion	
29	26	30 Post	16	16	29+4	Diskordante Zwillinge	Nabelschnur-ligatur	Ja	Nein	Nein	37+2		
30	30	60 Post	16	16	29+4	Diskordante Zwillinge	Nabelschnur-ligatur	Ja	Nein	Nein	30+2		
31	24	15 Post	19	19	28+3	Hydrothorax, pulmonale Hypoplasie	Tracheale Ballonokklusion	Ja	Nein	Nein	28+5		Nein, Herzversagen und Hydrops durch Hydrothorax
32	38	20 Ant	17	15	33+2	Zwerchfellhernie	Entfernung Trachealballon	Nein	Nein	Nein	33+5	Insuffiziente Lagerung; CAS	
33	30	20 Post	22	22	25+3	Aortenklappenstenose	Fetoskopisch assistierte Ballonvalvuloplastie	Nein	Nein	Nein	29+4	Insuffiziente Lagerung; Wachstumsretardierung und Oligohydramnion bereits präoperativ	Nein, Fetus verstirbt bei erneuter Intervention in der 30. SSW ohne PACI
34	28	45 Post	18	18	21+6	Amnionband	Entfernung Amnionband	Ja	Nein	Nein	37+1	28+4 CAS	
35	25	80 Post	11	9	21+1	Amnionband	Entfernung Amnionband	Ja	Nein	Nein	29+5	Postoperatives Oligohydramnion	Nein, Versterben durch schwere neonatale Pneumonie

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Operationssitus	10
Abbildung 2:	Sichtbedingungen im Fruchtwasser vor und nach PACI bei fetoskopischem Eingriff bei Spina bifida aperta (23+5 SSW)	11
Abbildung 3:	Sichtbedingungen vor und nach PACI bei fetoskopischer Laserablation pathologischer PlazentagefäÙe bei Zwillingstransfusionssyndrom (22+5 SSW)	19
Abbildung 4:	Einsatz von PACI bei fetoskopischer Präparation und Patchabdeckung einer Spina bifida aperta (22+4 SSW)	20
Abbildung 5:	Vergleich der Sichtbedingungen vor und nach Insufflation bei fetoskopischer Intervention bei Kehlkopfverschluss (19+5 SSW)	26
Abbildung 6:	Intraoperative Bilder beim Lösen eines den linken Unterschenkel abschnürenden Amnionbandes unter PACI (21+1 SSW)	27
Abbildung 7:	Vergleich der Sichtbedingungen vor und nach erfolgter Insufflation bei geplanter Nabelschnurligatur eines hydropen diskordanten Zwillingsets in der 30. SSW	28

8. Literaturverzeichnis

Adzick NS, Harrison MR. Fetal surgical therapy. *Lancet* 1994; 343: 897-902

Bealer JF, Raisanen J, Skarsgard ED, Long SR, Wong K, Filly RA, Adzick NS, Harrison MR. The incidence and spectrum of neurological injury after open fetal surgery. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1150-1154

Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Arney TL. Endoscopic coverage of the fetal myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 153-158

Estes JM, MacGillivray TE, Hedrick MH, Adzick NS, Harrison MR. Fetoscopic surgery for the treatment of congenital anomalies. *J Pediatr Surg* 1992 a; 27: 950-954

Estes JM, Szabo Z, Harrison MR. Techniques for in utero endoscopic surgery. A new approach for fetal intervention. *Surg Endosc* 1992 b; 6: 215-218

Feitz WF, Steegers EA, Aarnink RG, Arts T, De Vries JD, Van der Wildt B. Endoscopic intrauterine fetal therapy: a monkey model. *Urology* 1996; 47: 118-119

Fowler SF, Sydorak RM, Albanese CT, Farmer DL, Harrison MR, Lee H. Fetal endoscopic surgery: lessons learned and trends reviewed. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1700-1702

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

Gratacós E, Wu J, Devlieger R, Bonati F, Lerut T, Vanamo K, Deprest JA. Nitrous oxide amniodistension compared with fluid amniodistension reduces operation time while inducing no changes in fetal acid-base status in a sheep model for endoscopic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 538-543

Gratacós E, Wu J, Devlieger R, Van de Velde M, Deprest JA. Effects of amniodistension with carbon dioxide on fetal acid-base status during fetoscopic surgery in the sheep model. *Surg Endosc* 2001; 15: 368-372

Hanley ES. Anesthesia for laparoscopic surgery. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 1013-1019

Harrison MR. Fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1255-1264

Hering R, Hoefft A, Putensen C, Tchatcheva K, Stressig R, Gembruch U, Kohl T. Maternal haemodynamics and lung water content during percutaneous fetoscopic interventions under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; 102: 523-527

Jang PR, Brace RA. Amniotic fluid composition changes during urine drainage and tracheoesophageal occlusion in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1732-1741

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

Kohl T, McElhinney, Farrel J, Scheld HH, Vogt J, Harrison MR, Silverman NH. Impact of fetoscopic versus open fetal surgery on fetoplacental blood flow and outcome in human fetuses. *Eur Heart J*. 1999; 20: 644

Kohl T, Reckers J, Strümper D, Große Hartlage M, Gogarten W, Gembruch U, Vogt J, Van Aken H, Scheld HH, Paulus W, Rickert CH. Amniotic air insufflation during minimally invasive fetoscopic fetal cardiac interventions is safe for the fetal brain in sheep. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 467-471

Kohl T, Strümper D, Gogarten W, Asfour B, Reckers J, Merschhoff G, Marcus AE, Weyand M, Van Aken H, Vogt J, Scheld HH. Operative techniques and strategies for minimally invasive fetoscopic fetal cardiac interventions in sheep. *Surg Endosc* 2000 a; 14: 424-430

Kohl T, Strümper D, Witteler R, Merschhoff G, Alexsiene R, Callenbeck C, Asfour B, Reckers J, Aryee S, Vahlhaus C, Vogt J, Van Aken H, Scheld HH. Fetoscopic direct fetal cardiac access in sheep - an important experimental milestone along the route to human fetal cardiac intervention. *Circulation* 2000 b; 102: 1602-1604

Kohl T, Szabo Z, Suda K, Petrossian E, Ko E, Kecicioglu D, Moore P, Silverman NH, Harrison MR, Chou TM, Hanley FL. Fetoscopic and open transumbilical fetal cardiac catheterization in sheep - potential approaches for human fetal cardiac intervention. *Circulation* 1997 a; 95: 1048-1053

Kohl T, Szabo Z, Suda K, Quinn TM, Petrossian E, Harrison MR, Hanley FL. Percutaneous fetal access and uterine closure for fetoscopic surgery: lessons from 16 consecutive procedures in pregnant sheep. *Surg Endosc* 1997 b; 11: 819-824

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

Kohl T, Tchatcheva K, Weinbach J, Hering R, Kozlowski P, Stressig R, Gembruch. Partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI) during minimally invasive fetoscopic surgery: early clinical experience in humans. *Surg Endosc* 2010 Feb; 24: 432-44

Luks FI, Deprest J, Marcus M, Vandenberghe K, Vertommen JD, Lerut T, Brosens I. Carbon dioxide pneumoamnios causes acidosis in fetal lamb. *Fetal Diagn Ther* 1993; 9: 105-109

Pelletier GJ, Srinathan SK, Langer JC. Effects of intraamniotic helium, carbon dioxide and water on fetal lambs. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1155-1158

Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, Cohen B, Melchionni J, Pasquariello PS, Adzick NS. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics* 2002; 109: 409-413

Saiki Y, Litwin DE, Bigras JL, Waddell J, König A, Baik S, Navsarikar A, Rebeyka IM. Reducing the deleterious effects of intrauterine CO₂ during fetoscopic surgery. *J Surg Res* 1997; 69: 51-54

Van der Wildt B, Luks FL, Steegers EA, Deprest JA, Peers KH. Absence of electrical uterine activity after endoscopic access for fetal surgery in the rhesus monkey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58: 213-214

Danksagung

Ich möchte hiermit denjenigen danken, die mich im Rahmen meiner Dissertation und auf meinem bisherigen beruflichen Lebensweg unterstützt haben.

Allen voran danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Kohl für die Bereitstellung und Überlassung des Themas sowie für seine außergewöhnliche Hilfsbereitschaft, Energie und hervorragende Betreuung.

Die Mitarbeit im Rahmen der Tierexperimente und das Erleben und Assistieren von äußerst komplexen und innovativen fetalchirurgischen Eingriffen am Menschen war faszinierend und lehrreich.

Außerdem ist er in dieser Zeit zu einem wichtigen persönlichen und freundschaftlichen Berater in allen Lebenslagen geworden, auch hierfür bin ich außerordentlich dankbar.

Des weiteren möchte ich meinen Eltern Anni und Wolfgang Weinbach, meinem Bruder Matthias Weinbach und meinem Lebensgefährten Arne Scholz von ganzem Herzen für die liebevolle und unermüdliche Unterstützung auf meinem bisherigen beruflichen Weg danken. Ich bin sehr froh, dass sie meine Entscheidungen so bereitwillig mit tragen.