

# **Transkutane, fetoskopische Schrittmacherimplantation am Schaf**

## **Eine potentiell lebensrettende Maßnahme bei Feten mit kongenitalem Herzblock**

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

**ANDREA BALLHAUSEN**

aus Bonn

2013

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

**1. Gutachter:** Prof. Dr. med. Thomas Kohl

**2. Gutachter:** Prof. Dr. med. Armin Welz

**Tag der Mündlichen Prüfung:** 21.03.2013

Aus der Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin

Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch

meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Einleitung .....</b>  | <b>8</b>  |
| <b>1.1 Hintergrund.....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>1.2 Medikamentöse Therapie des fetalen CCHB .....</b>                    | <b>14</b> |
| <b>1.3 Möglichkeiten der fetalen Schrittmacherimplantation .....</b>        | <b>17</b> |
| <b>2. Material und Methoden .....</b>                                       | <b>22</b> |
| <b>2.1 Tiermodell.....</b>  | <b>22</b> |
| <b>2.2 Operationsvorbereitung und Narkose .....</b>                         | <b>23</b> |
| <b>2.3 Fetoskopisches Equipment.....</b>                                    | <b>24</b> |
| 2.3.1 Trokare .....   | 24        |
| 2.3.2 T-Fastener .....  | 25        |
| 2.3.3 Bildgebende Systeme – Beleuchtung – Dokumentation.....                | 26        |
| 2.3.4 Insufflator .....   | 27        |
| 2.3.5 Amniomat.....   | 27        |
| 2.3.6 Fetoskopische Operationsinstrumente .....                             | 27        |
| <b>2.4 Schrittmachermaterial .....</b>                                      | <b>28</b> |
| <b>2.5 Ultraschall.....</b>   | <b>28</b> |
| <b>2.6 Studienprotokoll.....</b>  | <b>29</b> |
| 2.6.1 Perkutaner ultraschallgesteuerter Zugang in die Fruchthöhle.....      | 31        |
| 2.6.2 Insufflation der Fruchthöhle.....                                     | 32        |
| 2.6.3 Lagerung des Feten zur Durchführung des Eingriffs.....                | 32        |
| 2.6.4 Zugang zum fetalen Herz.....  | 32        |
| 2.6.5 Insertion des Schrittmacherdrahtes .....                              | 33        |
| 2.6.6 Sicherung des Kabels.....   | 33        |
| 2.6.7 Ein- und Unterbringung des Schrittmacher-Dummys .....                 | 33        |
| 2.6.8 Verschluss des Zugangsweges zum fetalen Herz .....                    | 33        |
| 2.6.9 Verschluss des Uterus und des mütterlichen Abdomens .....             | 33        |
| 2.6.10 Nachkontrollstudie .....   | 34        |
| <b>2.7 Dokumentation und Auswertung der Daten .....</b>                     | <b>35</b> |
| <b>3. Ergebnisse.....</b>   | <b>36</b> |
| <b>3.1 Perkutaner ultraschallgesteuerter Zugang in die Fruchthöhle.....</b> | <b>36</b> |
| <b>3.2 Insufflation der Fruchthöhle.....</b>                                | <b>38</b> |
| <b>3.3 Lagerung des Feten zur Durchführung des Eingriffs .....</b>          | <b>39</b> |

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| <b>3.4</b>  | <b>Zugang zum fetalen Herz</b> .....                                | <b>40</b> |
| <b>3.5</b>  | <b>Insertion des Schrittmacherdrahtes</b> .....                     | <b>42</b> |
| <b>3.6</b>  | <b>Sicherung des Kabels</b> .....                                   | <b>45</b> |
| <b>3.7</b>  | <b>Ein- und Unterbringung des Schrittmacher-Dummys</b> .....        | <b>46</b> |
| <b>3.8</b>  | <b>Verschluss des Zugangsweges zum fetalen Herz</b> .....           | <b>52</b> |
| <b>3.9</b>  | <b>Verschluss des Uterus und des mütterlichen Abdomens</b> .....    | <b>52</b> |
| <b>3.10</b> | <b>Nachkontrollstudie</b> .....                                     | <b>55</b> |
| 3.10.1      | Akute Studien.....  | 55        |
| 3.10.2      | Chronische Studien .....  | 56        |
| <b>4.</b>   | <b>Diskussion</b> .....   | <b>62</b> |
| <b>4.1</b>  | <b>Einzelbetrachtungen der Schritte des Studienprotokolls</b> ..... | <b>63</b> |
| 4.1.1       | Perkutaner Zugang in die Fruchthöhle.....                           | 63        |
| 4.1.2       | Insufflation der Fruchthöhle.....                                   | 65        |
| 4.1.3       | Lagerung des Feten zur Durchführung des Eingriffs.....              | 65        |
| 4.1.4       | Zugang zum fetalen Herz.....  | 66        |
| 4.1.5       | Insertion des Schrittmacherdrahtes .....                            | 67        |
| 4.1.6       | Sicherung des Kabels .....  | 68        |
| 4.1.7       | Ein- und Unterbringung des Schrittmacher-Dummys .....               | 68        |
| 4.1.8       | Verschluss des Zugangsweges zum fetalen Herz .....                  | 69        |
| 4.1.9       | Verschluss des Uterus und des mütterlichen Abdomens .....           | 69        |
| 4.1.10      | Nachkontrollstudie .....  | 70        |
| <b>4.2</b>  | <b>Ethische Betrachtung und klinische Einführung</b> .....          | <b>71</b> |
| <b>5.</b>   | <b>Zusammenfassung</b> .....  | <b>73</b> |
| <b>6.</b>   | <b>Literaturverzeichnis</b> .....                                   | <b>74</b> |
| <b>7.</b>   | <b>Danksagung</b> .....   | <b>87</b> |
| <b>8.</b>   | <b>Lebenslauf</b> .....   | <b>88</b> |

Die Studien wurden in der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) des Universitätsklinikums Münster durchgeführt. Sie wurden am 19.08.2003 durch die Bezirksregierung Münster (Az 50.0835.1.0 (G51/2003)) genehmigt. Eine Folgegenehmigung wurde am 24.08.2004 durch die Bezirksregierung Köln (Az 50.203.2-BN 38, 29/04) erteilt und am 01.10.2007 (Az 9.93.2.10.31.07) verlängert.

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Durch eindrucksvolle Entwicklungen in der Ultraschalltechnologie im Verlaufe der vergangenen zwanzig Jahre ist es möglich geworden, Herzrhythmusstörungen des Ungeborenen in ihrem vorgeburtlichen Verlauf zu beobachten und zu verstehen. Beim kongenitalen kompletten Herzblock (congenital complete heart block = CCHB) lässt sich so verfolgen, wie es bereits präpartal zur Entwicklung eines lebensbedrohlichen fetalen Herzversagens und in dessen Folge zum Versterben des Ungeborenen kommen kann. Trotz ihrer Seltenheit haben die häufig schweren Krankheitsverläufe das Interesse einiger Arbeitsgruppen geweckt, suffiziente präpartale Therapien zu entwickeln.



Abb. 1: Sonographisches Bild eines kompletten Herzblocks im Vierkammerblick mit ausgeprägter Kardiomegalie und biventrikulärer Hypertrophie bei einem Feten in der 27. Schwangerschaftswoche



Der kongenitale Herzblock wird bei 1:11.000 bis 1:20.000 Lebendgeburten beobachtet [Julkunen et al., 1993; Michaelsson und Engle, 1972; Siren et al., 1998]. Die intrauterine Inzidenz liegt etwas höher, da ein Teil der Feten bereits in utero oder als Konsequenz eines Schwangerschaftsabbruches verstirbt [Gembruch et al., 1989; Schmidt et al., 1991]. Mittels der heute verfügbaren, hochauflösenden Ultraschalltechnik unter Verwendung von M-Mode und Spektraldoppler gelingt die intrauterine Diagnose eines CCHB zuverlässig. Es zeigt sich ein regelmäßiger Vorhofrhythmus von meist normaler Frequenz neben einem völlig unabhängig davon bestehenden, sehr langsamen Ventrikelrhythmus von etwa 40 bis 70 Schlägen/min [Gembruch et al., 1990; Gembruch et al., 1989; Schmidt, 2003]. Die Detektionsrate des CCHB ist in einem Land wie Deutschland mit regelmäßigen Schwangerschaftsvorsorgen mit nahezu 100 % anzunehmen. Der auffallend niedrige fetale Herzrhythmus führt fast ausnahmslos zur umgehenden Überweisung der Schwangeren an ein pränataldiagnostisch spezialisiertes Zentrum.

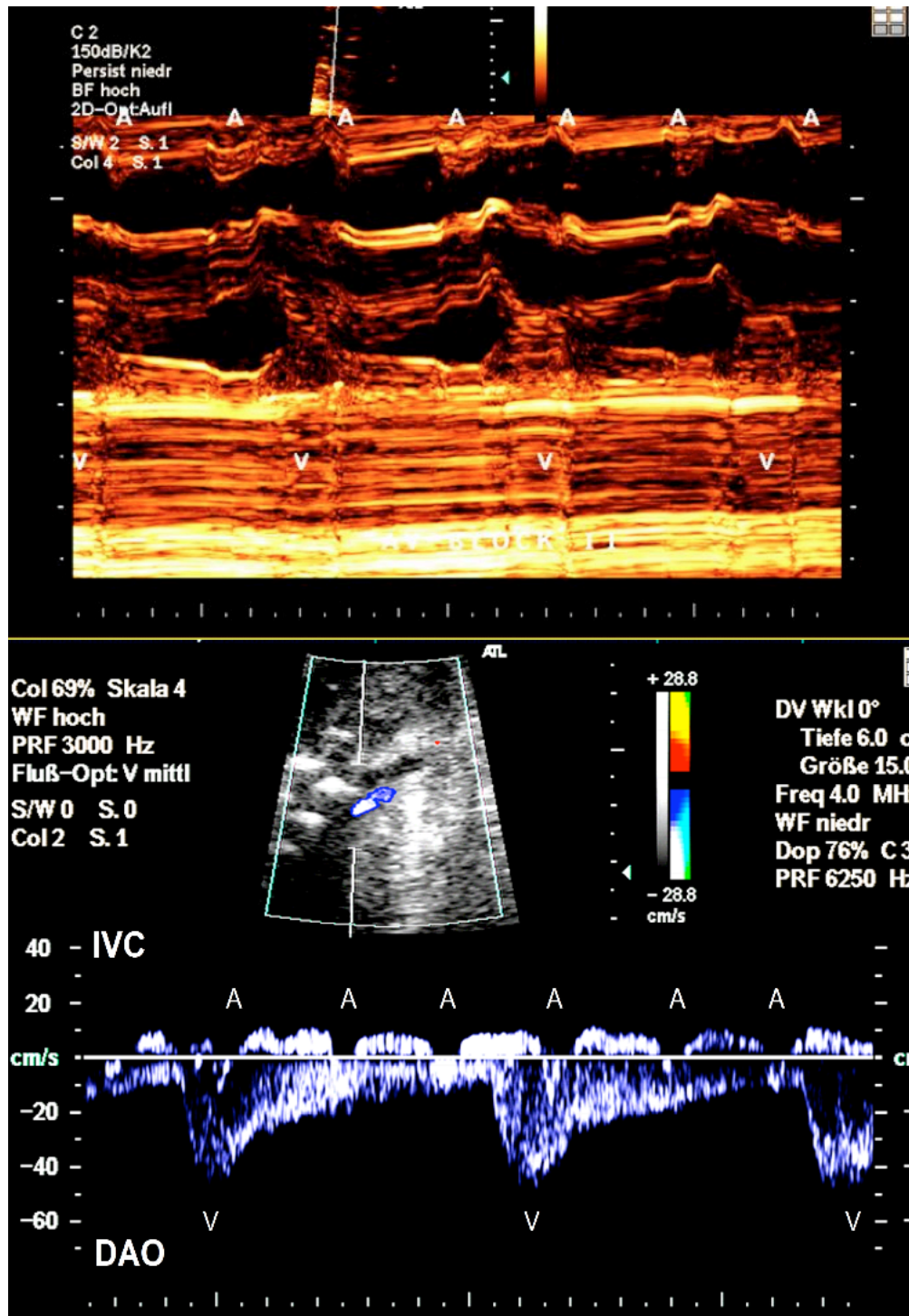


Abb. 2: Typische M-Mode- (oben) und dopplersonographische Darstellung (unten) der Dissoziation von atrialer (A) und ventrikulärer (V) Aktivität beim kompletten fetalen Herzblock in der 24+5 Schwangerschaftswoche (Vena cava inferior (IVC); descendierende Aorta (DAO))

Prinzipiell lassen sich die Feten mit CCHB je nach Auftreten anderer, assoziierter Auffälligkeiten in drei Gruppen einteilen:

1. Fälle mit normaler kardialer Anatomie und maternalen, antinukleären Antikörpern
2. Fälle mit normaler kardialer Anatomie und seronegativem, isolierten Herzblock
3. Fälle mit kardialen Anomalien und Fehlanlage des Erregungsleitungssystems

Der CCHB mit normaler kardialer Anatomie macht hierbei etwa die Hälfte aller Fälle aus [Breur et al., 2004]. In über 90 % lassen sich maternale Autoantikörper nachweisen, wie sie im Rahmen von Bindegewebserkrankungen (Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis) auftreten [Julkunen et al., 1998; Liu et al., 2001; Zuppa et al., 2008]. Hierbei zeigen nur wenige Schwangere tatsächlich klinische Symptome, die überwiegende Anzahl ist beschwerdefrei. Es muss allerdings damit gerechnet werden, dass einige dieser Frauen im weiteren Verlauf ihres Lebens auch klinisch manifest erkranken können.

Pathophysiologisch ist der transplazentare Übertritt maternaler antinukleärer IgG-Autoantikörper (anti-52-kd, anti-60-kd Ro/SS-A und anti-48-kd La/SS-B), welcher ab der 16. Schwangerschaftswoche (SSW) möglich wird, besonders bedeutsam. Durch Bindung der Antikörper an Antigene im Gewebe des atrioventrikulären (AV-) Knotens und des His-Bündels kommt es dort stufenweise zu einer Entzündung und späterer Fibrose, die zur irreversiblen Zerstörung des Reizleitungssystems in diesem Bereich führen kann [Ambrosi und Wahren-Herlenius, 2012; Ho et al., 1986; Piercecchi-Marti et al., 2003]. Sind anti-Ro/SS-A-Antikörper im mütterlichen Serum nachweisbar, wird je nach Autor die Inzidenz eines Herzblockes mit 2 bis 5 % [Brucato et al., 2002; Brucato et al., 2001; Tincani et al., 2006] der Lebendgeborenen und das Wiederholungsrisiko für das nächste Kind dieser Mutter mit bis zu 16 bis 40 % beschrieben [Brucato et al., 2001; Buyon et al., 1998; Friedman et al., 2008; Machado et al., 1988]. Es können beim Neugeborenen auch andere Symptome des neonatalen Lupus vorliegen (Lupusdermatitis, Myokarditis, hämatologische Veränderungen und Hepatosplenomegalie).

Diese verschwinden aber in der Regel innerhalb von 2–6 Monaten mit Abnahme der Antikörper, während der CCHB irreversibel ist und somit lebenslang fortbesteht [Lee, 2009; Tseng und Buyon, 1997].

Einzelfälle von isoliertem CCHB bei Müttern mit negativem Antikörperstatus sind in der Literatur ebenfalls beschrieben, teils mit anderen Syndromen einhergehend, teils ohne den Nachweis einer erkennbaren Ursache [Baruteau et al., 2012; Eronen et al., 2000; Pascoli et al., 2008].

Eine angeborene Fehlanlage des Reizleitungssystems als Ursache eines CCHB liegt beim linksatrialen Isomerismus und anderen Herzfehlern mit atrioventrikulärer Diskordanz, wie der korrigierten Transposition der großen Arterien, vor [Berg et al., 2005; Eronen et al., 2001; Eronen et al., 2000; Gembruch et al., 1989; Groves et al., 1996; Machado et al., 1988; Schmidt et al., 1991]. Ein solcher mit strukturellen Herzfehlern assoziierter CCHB wird bei 40 bis 50 % der Feten mit CCHB beobachtet.

Prognostisch sind vor allem das Vorliegen zusätzlicher Herzfehlbildungen und das Auftreten eines Hydrops signifikant mit einem intrauterinen Fruchttod assoziiert [Baxi et al., 1987; Berg et al., 2005; Berg et al., 2003; Eronen, 1997; Schmidt et al., 1991]. Über die Bedeutung der ventrikulären Schlagfrequenz herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Mehrere Studien vertreten die Meinung, dass eine niedrige und/oder sinkende ventrikuläre Schlagfrequenz mit einer schlechten fetalen und neonatalen Prognose korreliert [Breur et al., 2008; Eronen, 1997; Groves et al., 1996; Jaeggi et al., 2002; Lopes et al., 2008; Schmidt et al., 1991]. So wurde in einer Studie bei einer Kammerfrequenz von weniger als 55 Schlägen pro Minute ein signifikant schlechteres Outcome beobachtet [Breur et al., 2008; Eronen, 1997; Groves et al., 1996; Jaeggi et al., 2002; Lopes et al., 2008; Schmidt et al., 1991]. Im Gegensatz hierzu fanden Berg et al. [2005] die ventrikuläre Schlagfrequenz nicht signifikant assoziiert mit Hydrops und Überleben, unabhängig davon, ob es sich um die Gruppe mit oder ohne assoziierte Herzfehler handelte. Bei Groves et al. [1996] korrelierte

die niedrige Schlagfrequenz der Kammer dann allerdings doch mit einem schlechteren Outcome, zumindest bei Feten mit der Diagnose des CCHB vor der 28. SSW.

Als weiterer prognostischer Parameter ist die kardio-thorakale Ratio (Verhältnis der Umfänge von Thorax und Herz) als Indikator einer Kardiomegalie bei Ungeborenen mit CCHB erhöht [Paladini et al., 1990]. Vor allem zeigte sie sich bei den Feten, die intrauterin versterben, signifikant höher als bei denen, die überleben. Eine kardio-thorakale Ratio von  $> 0,61$  fand sich in einer retrospektiven Studie bei allen Feten, die im weiteren Verlauf der Schwangerschaft verstarben [Berg et al., 2005]. Dies galt allerdings nur für die Gruppe der Feten ohne Herzfehler.

Insgesamt ist die peripartale Mortalität des präpartal diagnostizierten isolierten CCHB niedriger als die des mit Herzfehlern assoziierten CCHB, wobei die Angaben in den unterschiedlichen wissenschaftlichen Publikationen von 11 bis 45 % variieren [Berg et al., 2005; Groves et al., 1996; Jaeggi et al., 2002; Schmidt et al., 1991]. Vor allem die Neugeborenen mit einem CCHB und strukturell unauffälligem Herzen, die vorgeburtlich erkannt, regelmäßig im Verlauf kontrolliert und dann in interdisziplinärer Zusammenarbeit an einem Zentrum innerhalb der ersten 24 Lebensstunden einer Schrittmacherbehandlung zugeführt wurden, zeigten ein ausgezeichnetes peripartales Outcome [Glatz et al., 2008]. So erscheint bei diesen Patienten die frühe Versorgung (am 4.– 6. postpartalen Tag) mit einem bleibenden Schrittmachersystem generell technisch machbar und führte bislang zu exzellenten Ergebnissen, auch innerhalb längerer Nachbeobachtungszeiträumen [Kelle et al., 2007; Kwak et al., 2012; Welch et al., 2010; Welisch et al., 2010].

Kompensationsmechanismen des humanen fetalen Herzens, wie die Steigerung der ventrikulären Myokarddicke und -kontraktilität, sind in der Literatur beschrieben [Koyanagi et al., 1990; Veille und Covitz, 1994]. Ebenso konnte bei Schaffeten gezeigt werden, dass ein langsam fortschreitender AV-Block durch die gewonnene Zeit für Adaptationen besser toleriert wird als ein plötzlich ausgelöster [Crombleholme et al., 1990]. Trotzdem sterben ohne Therapie fast alle Feten mit CCHB, die als Ausdruck des zunehmenden Herzversagens einen Hydrops entwickelt haben, unabhängig davon, ob sie eine normale oder anormale kardiale Anatomie aufweisen [Berg et al., 2005; Groves et al., 1996; Jaeggi et al.,

2002; Schmidt et al., 1991]. Insbesondere diese Feten würden von einer suffizienten, intrauterinen Behandlung profitieren.

Es gibt einige medikamentöse Therapieansätze, die allerdings bislang nur in Einzelfällen und kurzfristig den erwünschten Erfolg zeigten. Daneben wurde über Versuche einer intrauterinen Schrittmacherbehandlung berichtet [Kohl, 2012; 2003]. Leider starben alle humanen Feten in Folge dieser ersten experimentellen Eingriffe. Alternativ kann eine vorzeitige Entbindung bei fortgeschrittener Reife zu einem guten Outcome führen [Deloof et al., 1997]. Allerdings muss auch bei einer zu frühen, iatrogenen Frühgeburt bei diesen a priori schwerstkranken Neugeborenen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität gerechnet werden.

## **1.2 Medikamentöse Therapie des fetalen CCHB**

Bei allen Formen des CCHB kann eine transplazentare, medikamentöse Therapie durch Gabe von Sympathomimetika (Salbutamol, Terbutalin und Ritodrine) oder Anticholinergika (Atropin) versucht werden. Hierdurch lässt sich die ventrikuläre Schlagfrequenz des fetalen Herzens steigern. Zusätzlich können die Feten von der über  $\beta$ -Rezeptoren vermittelten positiven Ino- und Dromotropie profitieren. Entsprechende  $\beta$ -Rezeptoren sind im fetalen Myokard ab Mitte der Gestationsperiode nachweisbar [Whitsett et al., 1982].

Obwohl diese Therapien zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens führen können, kann die für den Feten so wichtige 1:1-AV-Überleitung hiermit niemals erreicht werden [Cuneo et al., 2007; Groves et al., 1995; Harris et al., 1993; Matsubara et al., 2008; Schmidt et al., 1991]. Die Einnahme dieser Substanzgruppen geht allerdings mit einem hohen Maß an mütterlichen Nebenwirkungen einher. Hinzu kommt das Problem der Tachyphylaxie, das heißt die Abnahme der Wirksamkeit durch Gewöhnung unter Langzeittherapie. Mütterliche Nebenwirkungen sind feinschlägiger Tremor, Tachykardie, Kopfschmerzen, Angst- und Unruhezustände sowie in seltenen Fällen Myokardischämie und pulmonales Ödem. Da es sich bei den behandelten Schwangeren allerdings zum größten Teil um junge, gesunde Frauen handelt, wird die Therapie im Allgemeinen gut vertragen. Trotzdem sollte vor und

während einer derartigen Behandlung eine intensive kardiale Überwachung der Schwangeren erfolgen.

Einen weiteren experimentellen Behandlungsansatz stellt die antikongestive Therapie des Feten mit Digoxin und Furosemid dar. Auch hier ließen sich vereinzelt Therapieerfolge wie das Verhindern einer Progression und sogar der Rückgang eines Hydrops erreichen [Anandakumar et al., 1996; Brackley et al., 2000; Harris et al., 1993]. Ob bei Feten mit CCHB der negativ chronotrope Effekt des Digoxins die therapeutisch genutzte positive Inotropie aufheben und somit insgesamt sogar schaden könnte, ist bis heute Gegenstand der Diskussion.

Wenn der CCHB durch den transplazentaren Übertritt von Autoantikörpern verursacht wird, könnte der Fet zusätzlich von einer antiinflammatorischen Therapie profitieren, die die Zerstörung des Reizleitungssystems verhindern oder abschwächen könnte. Auch könnten Ergüsse, die möglicherweise durch autoantikörpervermittelte Entzündungen von Peritoneum, Pleura oder Perikard entstanden und somit nicht Zeichen eines progredienten Herzversagens aufgrund des CCHB sind, durch den Einsatz einer antiinflammatorischen Therapie positiv beeinflusst werden. Da es sich beim transplazentaren Übertritt der Autoantikörper um einen aktiven Transportmechanismus handelt, der ungefähr in der 16. SSW einsetzt und die Ro- und La-Antigenexpression des Feten etwa zur selben Zeit beginnt [Stiehm, 1975], wird in der Literatur eine prophylaktische Reduktion der maternalen Antikörper vor diesem Zeitpunkt vorgeschlagen. Dies wurde vor allem durch die prophylaktische Gabe von Kortikosteroiden an die Mutter versucht [Barclay et al., 1987; Buyon et al., 1995; Pike et al., 2011; Ruffatti et al., 2012; Shinohara et al., 1999; van der Leij et al., 1994]. Laut Berichten konnten auch im Anschluss an diese Therapieversuche Kinder gesund zur Welt gebracht werden. Allerdings ist nicht zu differenzieren, ob bei den prophylaktisch behandelten Feten auf diese Weise tatsächlich die Entstehung eines CCHB verhindert werden konnte oder ob sie zu dem großen Teil der Feten gehörten, die auch ohne Medikation keinen CCHB entwickelt hätten. Fasst man die Studien über die pro-

phylaktische Steroidgabe zusammen, entwickelten sogar deutlich mehr Feten einen CCHB als statistisch zu erwarten gewesen wäre [Breur et al., 2004].

Diese Ergebnisse führten zu dem allgemeinen Konsens, nicht alle Schwangeren mit entsprechender Disposition einer antiinflammatorischen Therapie auszusetzen, sondern sich vielmehr auf die frühe Detektion von sonographischen Hinweiszeichen auf einen CCHB zu konzentrieren, um dann ggf. gezielt antiinflammatorisch zu therapieren [Brucato, 2008; Buyon et al., 2009; Rosenthal et al., 1998]. Nach Anwendung dieser Strategie konnte in einzelnen Fällen möglicherweise die Progression eines AV-Block II. Grades in einen kompletten Herzblock verhindert werden. Auch wurde die Reduktion des Ausprägungsgrades beim inkompletten Block beobachtet. In einem Fall kehrte ein inkompletter Block in den Sinusrhythmus zurück [Adams et al., 2008; Copel et al., 1995; Friedman et al., 2008].

Allen medikamentösen Therapieansätzen gemein ist jedoch die Tatsache, dass sich ein einmal entstandener kompletter Herzblock nicht mehr rückgängig machen lässt [Dolara und Favilli, 2010]. Breur et al. [2004] kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass die Effektivität einer maternalen Steroidtherapie in der Prävention oder Therapie des fetalen Herzblockes bislang unbewiesen ist. Jedoch kann sie mit zahlreichen zusätzlichen Nebenwirkungen (Fetale Wachstumsretardierung, Oligohydramnie, Einflüsse auf den fetalen Hormonhaushalt, Gehirnentwicklungsstörungen) assoziiert sein. Hierzu finden sich in den weiteren Publikationen keine Angaben [Breur et al., 2004; Costedoat-Chalumeau et al., 2003].

Bis heute wird speziell dieses Thema kontrovers diskutiert, da durch das seltene Auftreten des CCHB, logistischer Probleme und mangelnder Kooperation fachgleicher und fachübergreifender Institutionen prospektiv-randomisierte Studien bislang nicht erfolgreich durchführbar waren. Mit ihrer Hilfe könnte beleuchtet werden, unter welchen Konditionen aus „Risiko“ (Autoantikörper) „Krankheit“ (CCHB) werden kann [Claus et al., 2006; Jaeggi et al., 2004; Pike et al., 2011; Rosenthal et al., 2005].



### **1.3 Möglichkeiten der fetalen Schrittmacherimplantation**

Eine möglicherweise lebensrettende Maßnahme beim hydropischen Feten mit CCHB könnte die intrauterine Schrittmachertherapie sein. Pathophysiologische Therapiegrundlagen und erste Hinweise, dass Struktur und Funktion des unreifen fetalen Herzens durch eine chronische, ventrikuläre Stimulation vermutlich nicht negativ beeinflusst werden, wurden am Schafmodell gewonnen [Assad et al., 1994; Liddicoat et al., 1997; Murotsuki et al., 1995; Scagliotti et al., 1987]. Hier zeigten sich Kontraktilität, kardiale Reserve und andere kardiale Funktionsparameter (force-frequency-relationship) nach der Geburt der intrauterin stimulierten Schafe unverändert im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe [Liddicoat et al., 1997]. Zusätzlich wurden die hämodynamisch günstigsten Auswirkungen durch verschiedene Elektrodenimplantationsorte und unterschiedlich aufgebaute Elektrodentypen eruiert [Crombleholme et al., 1990; Dell'Orfano et al., 2003].

Bislang sind in der Literatur nur sehr wenige Fallberichte zur intrauterinen Schrittmacheranlage zu finden.

#### **Der direkt-perkutane ultraschallgesteuerte Zugangsweg**

Bei diesem Verfahren wird eine Nadel ultraschallgesteuert zunächst durch das mütterliche Abdomen in den Uterus eingeführt. Der Zugang zum fetalen Herzen kann nun entweder unmittelbar durch den fetalen Thorax oder – nach Punktion der Umbilikalvene – via Vena cava inferior hergestellt werden, um dann über den Nadelschaft eine Schrittmacherelektrode im fetalen Ventrikel zu positionieren. Dieser Zugangsweg ist mehrfach am Schafmodell erprobt worden [Boudjemline et al., 2010; Kohl, 2003].

Beschrieben wurde diese Technik zur Schrittmacherimplantation allerdings bislang nur bei drei humanen Feten [Carpenter et al., 1986; Kohl, 2012; 2003; Walkinshaw et al., 1994]. Zwischen der 24. und 26. SSW wurden die Schrittmacherdrähte zweimal direkt trans-thorakal [Carpenter et al., 1986] und einmal mittels Punktion im intrahepatischen Verlauf der Vena umbilicalis [Walkinshaw et al., 1994] im Herzen positioniert, aus Uterus und Abdomen herausgeleitet und extern mit einem Impulsgeber verbunden. Leider verstarben

alle Feten kurz nach den Eingriffen. Im Falle von Carpenter et al. [1986] waren nach 4 Stunden und 15 Minuten bereits wieder irreguläre Herztöne ableitbar, nach Erhöhung der Impulsspannung trat nach weiteren 5 Minuten eine fetale Asystholie ein. Der Draht war zu diesem Zeitpunkt nicht disloziert. Bei Walkinshaw et al. [1994] konnte der schrittmachergetriggerte Rhythmus über 8 Stunden lang erfasst werden, dann kehrte die Herzfrequenz nach einer Phase vermehrter Kindsbewegungen zu den niedrigen Ausgangswerten zurück. In diesem Fall war der Schrittmacherdraht disloziert und der Fet verstarb fünf Tage später während des Versuches, den Schrittmacherdraht über die plazentare Insertionsstelle der Nabelschnur und deren kompletten Verlauf entlang zu inserieren, in der Hoffnung, ihn so gegenüber Kindsbewegungen unempfindlicher zu machen. Die Ausgangsverfassung der Feten war in allen Berichten denkbar ungünstig. Beschrieben sind deutlich hydropische Feten, kaum noch registrierbare Kindsbewegungen und Herzfrequenzen von 32 Schlägen pro Minute.

Soll die direkt-perkutane Methode erfolgversprechend sein, müssten a priori einige Bedingungen erfüllt sein: Der Fet müsste in einer adäquaten Position liegen und es sollten exzellente Sichtverhältnisse vorherrschen. Gerade diese beiden Bedingungen sind bei kardial belasteten Feten häufig nicht gegeben. Ein Oligohydramnion kann die Ultraschallsicht stören und um Sauerstoff zu sparen bewegt sich der hydropische Fet äußerst selten, das heißt, er verlässt meist nicht freiwillig eine eventuell vorliegende ungünstige, z.B. dorso-posteriore Lage. Direkte Manipulationen an der fetalen Lage sind bei diesem Verfahren nicht möglich. Zusätzlich können kräftige maternale Bauchdecken zum einen die Sicht verschlechtern, zum anderen können sie alleine oder in Kombination mit einer ungünstigen fetalen Lage das Erreichen der zu operierenden Struktur mit dem gängigen Interventionsmaterial gänzlich unmöglich machen [Marshall et al., 2008].

Unumstößliche Vorteile dieses Zugangsweges sind vor allem die sehr geringen maternalen Risiken und die Tatsache, dass es eingriffsbedingt zu keiner nennenswerten Erhöhung der Frühgeburtsrate kommt. Gerade dieser Punkt wäre von großer Bedeutung bei den in unseren Studien bereits zum Eingriffszeitpunkt schwer beeinträchtigten Feten mit CCHB, die bei zusätzlicher Unreife kaum Überlebenschancen hätten.

Der Anschluss und die Unterbringung des Aggregates setzen die engsten Grenzen der direkt-perkutanen, ultraschallgesteuerten Methode im Hinblick auf die fetale Schrittmacherimplantation. Hier entsteht durch das nach extrauterin abgeleitete Kabel ein zusätzliches Risiko für Mutter und Kind. Aszendierende Infektionen bergen das Risiko eines Amnioninfektionssyndromes, das ebenso wie vorzeitiger Blasensprung und vorzeitige Wehen zu einer hierdurch tatsächlich erhöhten Frühgeburtswahrscheinlichkeit führt. Außerdem schränkt die durch die Amnionhöhle laufende Schrittmacherelektrode die Beweglichkeit des Feten ein und erhöht so die Gefahr einer Dislokation des Pacingdrahtes sowie des Auftretens von Nabelschnurkomplikationen, zumal bei dieser Methode die Möglichkeit einer Sicherung der Elektrode zur Vermeidung einer Dislokation (z.B. durch eine Annaht) nicht besteht.

#### **Der offene fetalchirurgische Zugangsweg**

Hierbei wird nach einer Laparotomie der Uterus eröffnet und der Fet teils komplett, teils nur soweit wie für den speziellen Eingriff erforderlich, aus der Amnionhöhle herausgehoben. Da das untere Uterinsegment in der Mitte der Schwangerschaft noch nicht ausgezogen ist, wird die Hysterotomie hierbei im fundusnahen Bereich durchgeführt. Die Mutter erhält hierfür eine tiefe Inhalationsnarkose (in Kombination mit einer Epiduralanästhesie). Diese garantiert auch für den Feten eine ausreichende Anästhesie und bewirkt zusätzlich die maximale Relaxation des Uterus. Perioperativ muss die Mutter hochdosiert tokolytisch abgedeckt werden [Kitano et al., 1999].

Beschrieben wurde dieser Zugangsweg zur Schrittmacherimplantation bislang bei zwei humanen Feten [Kohl, 2003]. In beiden Fällen handelte es sich um hydropische Feten mit therapierefraktärem CCHB, denen zur Mitte der Gestationsperiode über eine laterale Thorakotomie Schrittmacherdrähte und Schrittmacher implantiert wurden. Beide Feten verstarben bedauerlicherweise innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden, was nicht ausschließlich als Folge des Eingriffes zu sehen war, sondern auch auf der Tatsache ihrer weit fortgeschrittenen Erkrankung beruhte.

Der offene Zugangsweg hätte wahrscheinlich das Potential, die technisch niedrige Erfolgsrate des perkutanen, ultraschallgesteuerten Zugangsweges bei weiteren fetalkardiologischen Indikationen zu steigern. Sowohl Schrittmacherimplantationen [Assad et al., 1994; Liddicoat et al., 1997; Scagliotti et al., 1987], Valvuloplastien [Bical et al., 1990; Bical et al., 1985; Kohl et al., 1997a], als auch die Anlage von fetalen Bypässen [Fenton et al., 1994; Reddy et al., 1996] und kryochirurgische AV-Knoten-Ablationen [Assad et al., 1995] waren bereits in den frühen 90er Jahren am Schafmodell möglich.

Bezieht man in die Beurteilung der offenen Fetalchirurgie jedoch die Erfahrungen aus den ersten Schrittmacherimplantationen an humanen Feten mit ein, steht die erhebliche maternale Morbidität aufgrund der deutlich invasiveren Vorgehensweise in keinem Verhältnis zu der – bislang – hohen Sterblichkeit der operierten Feten, die ja bereits zum Zeitpunkt des Eingriffs extrem labil sind.

Zusätzlich hat sich sowohl beim Menschen als auch im Tierversuch gezeigt, dass die Hysterotomie zur signifikanten Reduktion des uterinen Blutflusses und des uteroplazentaren Sauerstoffangebotes führt [Kohl, 2003; 2002; Kohl et al., 1997b; Luks et al., 1996; Luks et al., 1994b]. Gerade dies könnte ein besonderes Problem bei hydropischen Feten darstellen, die bereits wegen ihres Herzleidens hämodynamisch schwer beeinträchtigt sind. Die maternale Morbidität wird vor allem durch die notwendige Laparotomie und Hysterotomie erhöht. Zusätzlich besteht für die Mutter eine 23-prozentige Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines nicht-kardial bedingten, interstitiellen Lungenödems [DiFederico et al., 1998; Kitano et al., 1999]. Außerdem müssen das operierte und jedes weitere Kind der Patientin aufgrund der fundusnahen Hysterotomie mittels Sektio cesarea geboren werden. Das Risiko einer Uterusruptur unter spontaner Wehentätigkeit wäre zu hoch [Kitano et al., 1999].

### **Der minimal-invasive fetoskopische Zugangsweg**

Trotz des Siegeszuges endoskopischer Operationsmethoden in nahezu allen chirurgischen Disziplinen wurden bislang keine fetalen Schrittmacherimplantationen mittels minimal-

invasiver fetoskopischer Techniken beim Menschen beschrieben.

Da es sich bei vielen Feten mit CCHB um schwerstkranke Ungeborene handelt, könnte eine fetoskopische Schrittmacherimplantation, die verfahrenstechnisch die Mutter und den Feten wesentlich weniger belasten würde als das offene Operationsverfahren, eine lebensrettende Maßnahme darstellen.

So war es nun Ziel dieser Arbeit diese minimal-invasive fetoskopische Operationstechnik zur fetalen Schrittmacherimplantation an Feten schwangerer Schafe zu entwickeln, um in Zukunft auch beim humanen Feten die Limitationen des perkutan-ultraschallgesteuerten Zugangswegs zu überwinden und die maternalen sowie fetalen Risiken der offenen Fetalchirurgie zu reduzieren.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Tiermodell

Als Tiermodell diente das tragende, belgische Schwarzkopfschaf. Die Tiere stammten von der katholischen Universität in Leuven, Belgien (Zoötechnisches Zentrum der Faculteit der Landbouwkundige en Toegepaste, Biologische Wetenschappen, K.U. Leuven), wurden dort künstlich befruchtet und jeweils kurz vor Versuchsbeginn nach Münster transportiert. In Münster erfolgten die Unterbringung sowie die Eingriffe in der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) der Westfälischen Wilhelms-Universität (Leitung: Dr. med. vet. M. Lücke). Die Schafe wurden dort in einem überdachten, mit Stroh ausgelegten Außenstall gehalten.

Das gravide Schaf ist derzeit das am häufigsten verwendete Tiermodell zur Entwicklung fetalchirurgischer Operationstechniken. Wie beim Menschen beträgt die Größe der Schaf-feten bei Geburt etwa 50 cm, das Geburtsgewicht etwa 3.500 g. Auch das Gewicht der Schafmutter während der Tragzeit ist vergleichbar mit dem Gewicht einer Schwangeren. Ähnlich dem menschlichen Uterus sind auch im Schafuterus die räumlichen Verhältnisse für einen fetoskopischen Eingriff beengt, zumal hier zusätzlich häufiger Mehrlings-graviditäten beobachtet werden. Diese Tatsache ermöglicht die Entwicklung fetaler Interventionstechniken unter realistischen Bedingungen. Ein wesentlicher Vorteil des Schafuterus ist, dass die durch den fetoskopischen Eingriff induzierte, vorzeitige Wehentätigkeit deutlich geringer ausgeprägt ist. Sie führt deshalb nur selten zur Frühgeburt und macht eine perioperative tokolytische Therapie mit all ihren Nebenwirkungen unnötig.

Im Rahmen dieser Studie zur fetoskopischen Schrittmacherimplantation wurden insgesamt 18 schwangere Schafe operiert. Das Gestationsalter reichte von 77 bis 115 Tagen, im Durchschnitt befanden sich die Muttertiere zum Zeitpunkt der Intervention am 92. Tag ihrer Schwangerschaft. Bei einer Schwangerschaftsdauer von 145 bis 150 Tagen entsprach der Zeitpunkt der Intervention somit einem Schwangerschaftsalter von 24 bis 26 Wochen beim Menschen.

Das Studienprotokoll wurde von der Tierschutzkommission der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität genehmigt und die Versuche unter Beachtung der Vorschriften des Tierschutzgesetzes durchgeführt.

## **2.2 Operationsvorbereitung und Narkose**

Am Tag vor dem Eingriff sowie am ersten und zweiten postoperativen Tag wurde das jeweils für die Intervention vorgesehene Schaf in einem separaten Stall untergebracht. Dies ermöglichte neben der notwendigen präoperativen Nüchternphase eine adäquate Überwachung von Mutterschaf und Fet nach dem Eingriff.

Nach 24-stündiger Nüchternphase erhielt das Mutterschaf eine Prämedikation von 10 mg Ketamin Hydrochlorid (Ketanest®) i.m. pro kg Körpergewicht. Hierauf wurde es in Rückenlage positioniert, endotracheal intubiert und mit 1,5 bis 2 % Fluothane (Halothan®) in 50 bis 100 % Sauerstoff kontrolliert maschinell beatmet. Der transplazentare Übertritt des Narkosegases sorgte gleichzeitig für eine suffiziente Anästhesie des/der Feten. Über einen großlumigen Verweilkatheter in der Vena jugularis externa konnten der Flüssigkeitshaushalt mittels kristalloiden oder kolloidalen Infusionen reguliert und im Bedarfsfall Medikamente verabreicht werden.

Die Schafe erhielten zur perioperativen Infektionsprophylaxe prä- und intraoperativ 1 Mega Benzylpenicillin (Penicillin G 1 Mega®) und 80 mg Gentamycin (Refobacin®) intravenös. Postoperativ wurde die Antibiotikagabe über 5 Tage alle 12 Stunden intramuskulär weitergeführt. Zur Aspirationsprophylaxe wurde dem Mutterschaf jeweils eine große Sonde in den Pansen gelegt und so der Panseninhalt und entstehende Gase kontinuierlich abgeleitet. Ein arterieller Zugang über die Arteria radialis erlaubte ergänzend zum EKG ein Monitoring mittels kontinuierlicher arterieller Blutdruckmessung und intermittierend durchführbaren Blutgasanalysen.

Die Betreuung des Mutterschafes vor und während des Eingriffs sowie unmittelbar danach oblag einer/einem Anästhesistin/en der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensiv-

medizin der Universitätsklinik Münster in Zusammenarbeit mit einem Anästhesiepfleger. Bereits in Narkose wurden die Schafe im Operationsgebiet rasiert und gewaschen. Zur Prävention eines Vena-cava-Kompressionssyndromes wurden sie in 15° Linksseitenlage gelagert. Zum Abschluss der Vorbereitungen wurde das Versuchstier im Operationsgebiet gründlich mit Alkohol desinfiziert und steril abgedeckt.

## **2.3 Fetoskopisches Equipment**

Folgende Instrumente wurden für die in dieser Arbeit durchgeführten fetoskopischen Interventionen verwendet.

### **2.3.1 Trokare**

Trokare sind mit einem Ventil und Luer-Lock versehene Hülsen zur Einführung von Endoskopen und Operationsinstrumenten in den Körper. Im Laufe dieser Studie wurden verschiedene Trokartypen verwendet sowie Größe und Durchmesser gleicher Modelle variiert. Alle im Verlauf des weiteren Textes verwendeten Millimeterangaben im Zusammenhang mit Trokaren und endoskopischen Instrumenten beziehen sich auf deren jeweiligen Außendurchmesser. Die folgenden Trokare kamen zum Einsatz:

- Kunststoff-Trokar

(„balloon-tipped trocar“, Entec Corporation, Madison, CT, USA)

Bei diesem Trokar handelt es sich um einen im Durchmesser 10 mm großen und 10 cm langen Einmalartikel aus Kunststoff, der an der Spitze über einen dilatierbaren Ballon verfügt. Er wird über einen Metaldorn in der Amnionhöhle installiert und durch Auffüllen des Ballons mit 4 ml NaCl vor einer Dislokation gesichert. Ein unerwünschtes Tiefertreten des Trokars verhindert ein von außen an die Abdominalwand anlegbarer Stopper am Trokarschaft. Zusätzlich verhindert ein Ventil das Entweichen der insufflierten Luft bei Entfernung oder Wechsel der Geräte. Dieser Trokar erlaubt die Verwendung von bis zu 5 mm starken Instrumenten.



- **Stahl-Trokar**

(Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany)

Hierbei handelt es sich um Stahltrokare mit Klappenventil. Sie wurden im Laufe dieser Studie in den Größen 8 mm (Innendurchmesser 5 mm) und 4 mm (Innendurchmesser 3,8 mm) mit dazugehörigem Trokardorn inklusive Dreikantspitze, Trokarhülse ohne Ventil und mit Hahn zur Insufflation (5 bis 10 cm) eingesetzt. Dieser Trokar erlaubt die Verwendung von jeweils 5 und 3 mm starken Instrumenten. Alle Trokarbestandteile sind hierbei voll resterilisierbar.

### **2.3.2 T-Fastener**

(Medi•Tech, Boston Scientific Corporation, Watertown, MA, USA)

Der T-Fastener mit seiner Einführnadel ist ein Hilfsmittel, das zur Anlage einer perkutanen Gastrostomie verwendet wird. Es handelt sich um einen 1cm langen und 1cm starken Stahlspan, an dem mittig ein Nylonfaden angebracht ist. Im Rahmen der Fetalchirurgie ermöglicht er die Apposition von Bauchdecke, Uteruswand und Eihäuten.

Zu seiner Anwendung wird der T-Fastener in die Spitze einer speziell konstruierten 15 cm langen und 1,2 mm im Durchmesser betragenden Einführnadel mit einer um 25° abgechrägten Spitze und einem 7 mm langen Längsseitenschlitz geladen. Während der Stahlspan komplett in der Nadelspitze verschwindet, verläuft der Faden aus dem Schlitz seitlich entlang der Nadel. Zubehörkomponenten, die das Festziehen und Fixieren des T-Fasteners an der Haut erleichtern, sind am proximalen oder langen Ende des Nylonfadens angebracht. Diese sind: ein Wattebausch, eine Nylon-Unterlegscheibe, ein Aluminiumcrimps und ein 1,5 cm großes Stück eines 1,3-mm-Katheters (4 Fr.).

Die T-Fasternadel wird unter sonographischer Kontrolle perkutan am gewünschten Ort platziert. Bei Bedarf wird die richtige Lage mittels Aspiration überprüft und dann der T-Fastener selbst durch Vorwärtsdrücken des Mandrins aus der Nadel geschoben. Bei Vorgehen nach der Seldingertechnik kann der T-Fastener auch durch Vorschieben eines passenden Führungsdrahtes aus der Nadelspitze gestoßen werden. Nach Entfernen der

Einführnadel ist es nun möglich, den T-Fastener von außen – durch Zug an seinem Ankerfaden – zu positionieren und angeklemt am proximalen Kathetersegment in seiner Stellung zu sichern. Der Wattebausch schützt hierbei die Haut und verhindert das tiefere Eindringen des durch die Klemme festgehaltenen Mantelstückes.

### **2.3.3 Bildgebende Systeme – Beleuchtung – Dokumentation**

- **Optik:** Als Endoskop verwendeten wir eine Hopkins II® 30°-Großbild-Vorausblick-Stablinsen-Optik, deren Umfang 3,3 mm und Länge 25 cm betrug (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany). Sie ist voll autoklavierbar und verfügt über eine eingebaute Fiberglas-Lichtleitung.
- **Kamera:** Eine digitale 1-Chip-Kamera (Endovision TELECAM® SL, Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany) ermöglichte die parallel geführte Übertragung des Video-Ausgangssignals. Mit Fiberglasleitung, integriertem Auto-Rotations-System, elektronischer Fokuseinstellung und zwei programmierbaren Funktionstasten am Kamerakopf eignete sie sich simultan zur Steuerung der Kamerafunktion, des Videorekorders oder des Druckers.
- **Lichtquelle:** Als Lichtquelle diente die Kaltlicht-Fontäne XENON 175 (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany). Die Lichtintensität ihrer 175-Watt-Xenonlampe ist sowohl manuell als auch automatisch von 0–100 % kontinuierlich regelbar. Mit einer Farbtemperatur von 6.000 K entspricht dies dem Sonnenlicht. Zur weiteren Ausstattung gehören die eingebaute Antifog-Pumpe und das Lichtkabel aus Fiberglas. Ihr Umfang beträgt 2,5 mm, die Länge 180 cm.
- **Monitor:** Unsere fetoskopischen Operationen führten wir unter Visualisierung über den Röhren-Monitor 9270 TB durch, er unterstützt ebenfalls die Farbsysteme PAL und NTSC (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany). Es handelt sich hierbei um einen flimmerfreien 100 Hz-Medical-Monitor mit einer horizontalen Auflösung von 800 Linien, einer Bildschirmdiagonalen von 50 cm (20“) und einer HR-Trinitron-Farbbildröhre.
- **Videorekorder:** Dokumentiert wurde jede Operation durch kontinuierliche Aufzeichnung mittels eines vierspurigen S-VHS-Videorekorders mit rotierendem 2-Kopf-

Videosystem. Dieser ermöglicht die Wiedergabe im PAL- und NTSC-Farbsystem mit Farb- und Rauschunterdrückung. Er verfügt zudem über einen digitalen Bildspeicher und ein Quick-Mechanism-Laufwerk.

#### **2.3.4 Insufflator**

Der stufenlos einstellbare Insufflationsdruck wurde mittels des Thermoflators® mit Speed-Flow-Insufflation (30l/min) erzeugt (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany). Er verwendet Tip-Tasten für die präzise Vorwahl der Sollwerte und steuert so vollautomatisch und elektronisch den Gasersatz, hier verwendet mit Optiterm®-Heizelement zum Vorwärmen des Gases auf gewünschte Temperaturen, um auch bei hohen Flow-Mengen ein Auskühlen der Amnionhöhle und somit des Feten zu verhindern. Ein Silikonschlauch mit Aufteilung in zwei proximale Enden erlaubt die Insufflation über zwei Trokare.

#### **2.3.5 Amniomat**

Hierbei handelt es sich um eine kombinierte Spül- und Saugpumpe zum kontinuierlichen Fruchtwasseraustausch (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany). Die Spülgeschwindigkeit ist hierbei stufenlos einstellbar.

#### **2.3.6 Fetoskopische Operationsinstrumente**

Allgemein: Länge 20 oder 30 cm, zur Verwendung mit Trokar bis zu einer Größe von mindestens 4 mm.

- Ultramikro-Nadelhalter, Größe 3 oder 5 mm, Handgriff gerade, mit Raste
- Clickline Ultramikro-Ligaturschere, Größe 3 oder 5 mm, ein Maulteil beweglich, spitz
- Clickline Ultramikro-Ligaturschere, Größe 3 oder 5 mm, ein Maulteil beweglich, abgerundet
- Clickline Faszange „Cobra-Maul“, Größe 3 oder 5 mm, 1x2 Zähne, beide Maulteile beweglich
- Clickline Faszange „Tiger-Maul“, Größe 3 oder 5 mm, 2x4 Zähne, beide Maulteile beweglich
- Saug- und Spülrohr, Größe 3 oder 5 mm plus Zweiwege-Hahn
- Dissektionsnadel, Ultramikro-Hochfrequenz-Elektrode, Größe 3 oder 5 mm, ausfahrbar, isoliert, mit Anschluss für Koagulation
- Endo-Naht-Nadel, gerade

Alle Instrumente sind kommerziell erhältlich (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany).

## 2.4 Schrittmachermaterial

Als Schrittmachermaterialien wurden Prototypen der Firma Medtronic verwendet, die mit Kollegen des Bakken Research Centers (BRC) in Maastricht entwickelt wurden.

Schrittmacherdrähte: Platin-Iridium-Helix-Einschraubelektrode 2,5 mm, Drahtdurchmesser 0,1 mm, Außendurchmesser 1,1 mm mit Silikon-/Gummi-Isolierung zur reibungslosen Passage durch eine 14-Gauge-Nadel

Schrittmacheraggregat: Micropacer mit Silikon/Gummi-Adapter (Länge 4 cm, Außendurchmesser 5 mm, Adapterlänge 10–12 mm), Titan-Batterie

Daneben wurden verschiedene Platzierungsinstrumente getestet.

## 2.5 Ultraschall

### Geräte:

Wir verwendeten ein Acuson Aspen (Acuson-A-Siemens-Company, Nürnberg, Germany).

### Schallköpfe:

Die für den Zugang in die Fruchthöhle und die postoperativen Verlaufskontrollen erforderlichen maternalen, transabdominellen Ultraschalluntersuchungen wurden mit einem 3,5–5 MHz Multifrequenz-Phased-Array-Schallkopf durchgeführt.

### Transösophageale Echokardiographie (TEE):

Des Weiteren wurde bei einigen der Eingriffe zur Erleichterung des fetal-kardialen Zugangs ein 10-French phased-array intravascular Ultraschallkatheter in die Speiseröhre des Feten eingeführt und retrokardial positioniert (AcuNav, Acuson-A-Siemens-Company, Nürnberg, Germany).

## **2.6 Studienprotokoll**

Das Studienprotokoll zeichnete die vor Beginn dieser Versuchsreihe festlegbaren und notwendigen Abläufe zur Durchführung jedes einzelnen Eingriffs sowie dessen Nachbereitung auf. Die genaue Ausführung der einzelnen Schritte war jedoch nicht vorgegeben, sondern jeweils modifizierbare Variable zum Erreichen des Studienzieles, der reproduzierbaren und sicheren minimal-invasiven Schrittmacherimplantation am fetalen Schaf. Die technischen Durchführungsdetails der einzelnen Schritte wurden also erst im Verlaufe der Studie entwickelt und finden sich folglich nicht in diesem Abschnitt, sondern bei den Ergebnissen im 3. Kapitel. Im folgenden Studienprotokoll sind die erwähnten Schritte übersichtlich zusammengefasst:

## Studienprotokoll

Einleitung und Narkose



Perkutaner ultraschallgesteuerter Zugang in die Fruchthöhle

Insufflation der Fruchthöhle

Lagerung des Feten zur Durchführung des Eingriffs



Zugang zum fetalen Herz

Insertion des Schrittmacherdrahtes

Sicherung des Kabels

Ein- und Unterbringung des Schrittmacher-Dummys  
(erst nach Einführung des komplett intrafetalen Schrittmachersystems)

Verschluss des Zugangsweges zum fetalen Herz



Verschluss des Uterus und des mütterlichen Abdomens



Nachkontrollstudie

|            |   |                  |
|------------|---|------------------|
| Muttertier | ↔ | Fet/Neugeborenes |
| akut       | ↔ | chronisch        |

Der Ablauf einer jeden Intervention ließ sich somit in vier größere Phasen gliedern, die zum Teil aus mehreren Operationsschritten bestanden:

Nach Abschluss der Operationsvorbereitungen und der Einleitung der Narkose waren die Ziele der ersten Phase der perkutane Zugang zum Feten und dessen optimale, sichere Lagerung zur Durchführung des Eingriffs.

In der zweiten Phase stand der eigentliche fetalchirurgische Eingriff der Schrittmacherimplantation im Mittelpunkt. Sie beinhaltete das Testen verschiedener Zugangswege zum fetalen Herzen, die Insertion und Sicherung der Schrittmacherdrähte und später auch die Implantation des komplett-intrafetalen Schrittmachers.

Die dritte Phase stellte den Abschluss der fetoskopischen Intervention dar. Sie umfasste die Entfernung der fetoskopischen Geräte und den Verschluss der Insertionsstellen an Uterus und maternaler Bauchdecke.

Inhalt der letzten Phase des Studienprotokolls war die Aufteilung der Versuchstiere in einen akuten und einen chronischen Arm der Nachkontrollstudie.

Die einzelnen Operationsschritte werden im Folgenden noch einmal ausführlich beschrieben.

### **2.6.1 Perkutaner ultraschallgesteuerter Zugang in die Fruchthöhle**

Nach Einleitung der Anästhesie und steriler Abdeckung des Schafes wurde eine transabdominale Ultraschalluntersuchung zur Vorbereitung des intraamnialen Zugangs durchgeführt. Zunächst wurden bei Mehrlingsschwangerschaften Anzahl und Lage der Schaffeten, Fruchtwassermengen sowie Verläufe und Ansätze der Nabelschnüre erfasst. Hierbei musste vor allem eine für den ersten Trokar geeignete Fruchtwassertasche gefunden und auf den Zugang erschwerende Membranverhältnisse geachtet werden. Am Ende dieser Ultraschalluntersuchung zu Orientierungszwecken wurde derjenige Schaffetus

ausgewählt, der die günstigsten Kriterien für den fetoskopischen Zugang auch im Hinblick auf die weiteren OP-Schritte erfüllte. Nach Einführung und Sicherung des ersten Trokars unter Ultraschallkontrolle wurden alle weiteren Trokare unter direkter fetoskopischer Sicht inseriert.

Im Verlauf dieser Studie wurde der perkutane, ultraschallgesteuerte, intraamniotische Zugang einigen Modifikationen unterworfen, da die Verwendung und Einführung neuer Trokartypen eigener und besonderer Insertions- und Sicherungstechniken bedurfte. Deren Entwicklung war somit Inhalt der Studie und wird im weiteren Verlauf der Arbeit noch ausführlich beschrieben.

### **2.6.2 Insufflation der Fruchthöhle**

Zur Verbesserung der Sichtbedingungen wurde das Fruchtwasser ausgetauscht und die Fruchthöhle mit Druckluft insuffliert.

### **2.6.3 Lagerung des Feten zur Durchführung des Eingriffs**

Um die fetoskopische Schrittmacherimplantation überhaupt durchführen zu können, bedurfte es einer dorsoposterioren Lagerung des Feten, von der aus der fetale Oberbauch und die Brust von kaudal her eingesehen werden konnten. So mussten bereits das Einbringen des ersten Trokars und der Anlageort jedes weiteren Trokars vorausschauend geplant werden. Außerdem musste die Lagerung reproduzierbar und ohne schwerwiegende Verletzungen des Feten selbst, seiner Nabelschnur, von Plazentaanteilen sowie der Eihäute und Uteruswand durchführbar sein.

### **2.6.4 Zugang zum fetalen Herz**

Dieser Schritt des Studienprotokolls umfasste die Herstellung eines sicheren und reproduzierbaren chirurgischen Zuganges zum fetalen Herzen für die folgende Implantation der Schrittmacherdrähte. Im Verlauf dieser Studie wurde der Zugang zum fetalen Herzen von unterschiedlichen Körperarealen aus hergestellt. Dabei hatte die technische Ausführung wesentlichen Einfluss auf alle folgenden Operationsschritte: Ein besonders kleiner Zugang



entsprach beispielsweise den Anforderungen nicht, wenn später aus Platzmangel keine suffiziente, sichere und reproduzierbare Drahtinsertion möglich war.

### **2.6.5 Insertion des Schrittmacherdrahtes**

Die Insertion des Schrittmacherdrahtes sollte schonend durchgeführt werden können. Der Draht selber sollte möglichst beim ersten Mal sicher im Myokard eingeschraubt und fixiert werden können, um Verletzungen des noch sehr vulnerablen, fetalen Herzens und der umgebenden Strukturen zu vermeiden.

### **2.6.6 Sicherung des Kabels**

Nach erfolgreicher Anbringung des Schrittmacherdrahtes war nun eine zusätzliche Sicherung des Kabels notwendig, um auch für den Rest der Tragezeit eine dislokationsfreie Lage gewährleisten zu können.

### **2.6.7 Ein- und Unterbringung des Schrittmacher-Dummys**

Zu Beginn der Studie war der herzchirurgische Eingriff am Feten selber nach Insertion des Drahtes abgeschlossen. Im Verlauf kam mit der Entwicklung und Einführung eines Schrittmacher-Dummys seine komplette Implantation im Körper des Feten hinzu. Dieser Punkt wurde nachträglich im Studienprotokoll ergänzt.

### **2.6.8 Verschluss des Zugangsweges zum fetalen Herz**

Der Eingriff am Feten wurde mit dem operativen Verschluss des Zugangsweges beendet.

### **2.6.9 Verschluss des Uterus und des mütterlichen Abdomens**

Zum Abschluss der fetalchirurgischen Intervention wurde der Uterus mit warmer, physiologischer, mit Penicillin und Gentamycin versetzter Kochsalzlösung als Fruchtwasserersatz wieder aufgefüllt. Die Trokare wurden entfernt und deren uterine Insertionsstellen je nach Trokarmodell unterschiedlich verschlossen. Die Versorgung der Bauchhaut im Bereich der Inzisionen erfolgte dann mittels resorbierbarer Einzelknopfnähte. Abgeschlossen wurde die Intervention mit einer echokardiographischen Kontrolle des Feten.

### 2.6.10 Nachkontrollstudie

Zur Untersuchung der Akut- und Langzeitfolgen der Intervention erfolgte die Einteilung der Versuchstiere (jeweils Mutterschafe und Feten/Neugeborene) in einen akuten und einen chronischen Arm der Nachkontrollstudie.

Die Tiere des akuten Armes wurden am Ende des Eingriffs in tiefer Halothan-Narkose durch intravenöse Gabe einer letalen Dosis Kaliumchlorid (7,45 %) getötet.

War aufgrund eines problematischen Setups, technischer Schwierigkeiten während der Intervention oder feto-maternaler Komplikationen die Durchführung eines oder aller folgenden Schritte der fetoskopischen Schrittmacherimplantation bei einem Schaffeten nicht mehr möglich oder sinnvoll, wurde dieses Tier dem akuten Arm zugeordnet. Der Fetus wurde nach mütterlicher Laparotomie und Uterotomie aus der Amnionhöhle herausgehoben und untersucht. Dieses Vorgehen ermöglichte es, Komplikationen sofort nachzuvollziehen, zum Beispiel Ort und Ursache einer Blutung anhand der Darstellung der jeweiligen Gefäßverläufe zu lokalisieren. Die Schnittführung selbst konnte post mortem modifiziert und anatomische Beziehungen analysiert werden. Teilweise geschah dies zu Simulations- und Übungszwecken weiterhin unter Verwendung der fetoskopischen Optik mittels Visualisierung über die Monitore und des fetoskopischen Instrumentariums. Teilweise wurde offen präpariert.

Die Tiere des chronischen Armes durften aus der Narkose erwachen und die Schwangerschaft austragen. Nach der Geburt wurden die Mutterschafe und ihr Nachwuchs nach tiefer Sedierung mit Dormicum durch Infusion einer letalen Dosis Kaliumchlorid (7,45 %) getötet.

Eine Autopsie fand bei allen instrumentierten Tieren (jeweils Mutterschafe und Feten) dieser Studie statt.

Bei den Muttertieren standen vor allem die direkten und indirekten Folgen der fetoskopischen Intervention im Vordergrund. Auf dem **akuten** Arm wurde das maternale

Abdomen auf frische Verletzungen und Blutungen hin untersucht. Der **chronische** Arm untersuchte die Auswirkungen der Operation selber wie Heilungs- und Reparaturvorgänge, das heißt Narben im Bereich von Uterus- und Abdominalwand und ggf. entstandene peritoneale Adhäsionen, aber auch indirekte Komplikationen als Folge von Narkose und Lagerung.

Die instrumentierten Feten wurden im **akuten** Arm der Studie zunächst auf oberflächliche Verletzungen, bedingt durch den fetoskopischen Zugang, Lagerung und Haltenähte hin untersucht. Des Weiteren wurde auf Verletzungen der inneren Organe als Folge des kardialen Zuganges, der Schrittmacherdrahtfixierung und der Schrittmacherimplantation geachtet. Bei den Tieren des **chronischen** Armes standen vor allem die Lokalisation des Schrittmacherdrahtes/Aggregates und ebenfalls die Heilungsvorgänge (Ausdehnung von Narben, Adhäsionen) nach kontrollierter Fortführung der Schwangerschaft im Mittelpunkt des Interesses. Zusätzlich wurden die Gehirne der Feten dieser Gruppe auf neuropathologisch fassbare Veränderungen, die ursächlich in Zusammenhang mit unserem Eingriff hätten stehen können, untersucht.

## **2.7 Dokumentation und Auswertung der Daten**

Alle Eingriffe wurden direkt mit einem an die Endoskopkamera angeschlossenen Videorekorder aufgezeichnet und die Bänder postinterventionell durchgesehen. Die Eckdaten der einzelnen Operationsschritte, Kommentare und Verbesserungsvorschläge, insbesondere zu den unterschiedlichen Studienzielen, wurden in einem schriftlichen Protokoll erfasst. Eine zusätzliche fotografische Dokumentation wurde mit einer Digitalkamera durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Perkutaner ultraschallgesteuerter Zugang in die Fruchthöhle

Der perkutane intraamniotische Zugang zum Feten zur Durchführung des fetoskopischen Eingriffs konnte bei allen 18 operierten Schafen über drei Trokare geschaffen werden.

War das Fruchtwasservolumen zu gering für eine sichere Anlage des ersten Trokars ohne Verletzungsgefahr für den Feten, musste ein ausreichend großes Fruchtwasserdepot geschaffen werden. Hierfür wurde unter Ultraschallkontrolle eine 18-Gauge-Nadel in die Amnionhöhle inseriert und durch Aspiration deren freie, intraamniotische Lage kontrolliert. Durch die Infusion von warmer NaCl-Lösung mit einer Geschwindigkeit von ca. 200 ml/min konnte so eine zufriedenstellend große Fruchtwassertasche vorbereitet werden. Diese Amnioninfusion wurde bei allen Operationen durchgeführt. Wir verwendeten 350–750 ml NaCl-Lösung, im Mittel 540 ml. Immer war diese erste 18-Gauge-Nadel zur Amnioninfusion mit einem T-Fastener beladen, der für die folgende Trokarinsertion genutzt wurde.

Zur Insertion der **Ballon-Trokare** wurden zunächst drei T-Fastener in die Amnionhöhle eingebracht, die die Eihäute an der Uteruswand fixieren sollten, um eine Separation von Chorion und Amnion zu verhindern. Die maternale Bauchhaut und Faszie wurden in der Mitte dieser drei T-Fastener-Fäden auf einer Strecke von 3–5 mm mit einem Stichskalpell eröffnet, und unter Zug an ihnen konnte anschließend der Trokar durch die Inzision bis in die Fruchthöhle vorgeschoben werden. Als Sicherung gegen ein Herausrutschen diente der oben beschriebene, mit NaCl gefüllte Ballon an der Trokarspitze. Vor unerwünschtem Tiefertreten schützte ein von außen an die maternale Bauchwand anlegbarer Stopper am Trokarschaft. Die erste Intervention wurde noch komplett mit drei Kunststoff-Trokaren durchgeführt, bei weiteren zehn Operationen wurde dieser Trokartypus nur jeweils einmal verwendet. Die übrigen sieben Eingriffe fanden dann bereits ganz ohne ihn statt. Bei keiner der Interventionen kam es intraoperativ zur Ruptur des Ballons.

Bei Verwendung der konventionellen **8-mm-Stahl-Trokare** wurden diese in der Mitte einer perkutanen, transabdominal und transuterin (inklusive Chorion und Amnion) angelegten Tabaksbeutelnaht inseriert, die in ihrem Verlauf dreimal bis intraamniotisch geführt wurde. Nach ihrem Zusammenziehen und Knoten fungierte diese Tabaksbeutelnaht ebenfalls als Sicherung des Trokars gegen ein Tiefertreten und verhinderte zusätzlich das Übertreten des Insufflationsgases aus dem Uterus in die mütterliche Bauchhöhle. Eine Stichinzision von maternaler Bauchhaut und Faszie war auch hier in der Mitte der Tabaksbeutelnaht notwendig. Durch einen weiteren Hautstich, dessen Fäden um den Insufflationshahn des Trokars herum geknotet wurden, konnte einer Dislokation nach außen vorgebeugt werden. Acht Operationen wurden mit jeweils zwei bis drei dieser Stahl-Trokare – ergänzend zu einem Kunststoff-Trokar – durchgeführt.

Bei den **4-mm-Stahl-Trokaren** nutzten wir eine modifizierte Seldingertechnik. Das bedeutet, dass nach intraamniotischer Insertion eines T-Fasteners im Bereich der gewünschten Trokarposition über dieselbe, nicht zurückgezogene 18-Gauge-Nadel zunächst ein Führungsdraht in die Fruchthöhle eingeführt wurde. Nach Entfernen der Nadel wurde der Trokar über diesen Draht in die Fruchthöhle vorgeschoben. Im Anschluss daran wurden Trokardorn und Draht entfernt und der Trokar, wie zuvor beschrieben, mit einer Annahat gegen ein Herausrutschen gesichert. Ein versehentliches Tiefertreten des Trokars, das eine Verletzungsgefahr für den Feten dargestellt hätte, wurde durch zusätzliche auf den Trokarschaft gezogene Silikonstopper verhindert (s. Abbildung 7 (oben) auf Seite 55). Zwei Interventionen wurden mit jeweils drei 4-mm-Stahl-Trokaren sowie einem Kunststoff-Trokar durchgeführt, bei den übrigen sieben Interventionen wurde das fetoskopische Setup komplett mit 4-mm-Stahl-Trokaren hergestellt.

Unabhängig vom Typus gelang das Einbringen des jeweils ersten Trokars unter Ultraschallsicht bei allen Operationen komplikationslos.

Die weiteren Trokare konnten nun nach Einführen der Optik, partieller Entfernung des Fruchtwassers sowie Insufflation mit gefilterter Luft unter direkter Visualisierung über den

Bildschirm und Transillumination von Uterus und Bauchwand inseriert werden. Insgesamt wurden 12 Operationen mit 3 und weitere 6 Operationen mit jeweils 4 Trokaren durchgeführt. Bei einer Operation kam es trotz vorsichtiger Insertion der Trokare zu einer Blutung aus maternalen Bauchwandvenen. Diese ließ sich allerdings unkompliziert durch eine Umstechungsnaht stillen.

Der Aufbau des fetoskopischen Setups beanspruchte zwischen 25 und 60 Minuten. Im Mittel vergingen 40 Minuten bis mit dem nächsten Schritt, der fetalen Lagerung, begonnen werden konnte.

### **3.2 Insufflation der Fruchthöhle**

Um die Eingriffe fetoskopisch durchführen zu können, war immer eine partielle Insufflation der Fruchthöhle mit Druckluft erforderlich. Über bis zu zwei an verschiedene Trokare angeschlossene Insufflationsschläuche wurde die Fruchthöhle druckkontrolliert mit gefilterter, angewärmter Luft gefüllt. Alle Interventionen wurden zunächst mit einem Insufflationsdruck von 4–8 mmHg durchgeführt. Bei einer Operation wurde aufgrund einer Fehlintonation der mütterliche Magen aufgeblasen. Bei dem hierdurch erhöhten abdominalen Druck war es notwendig, mit einem Insufflationsdruck von 10–12 mmHg gegenzusteuern. Kontinuierlicher Gasverlust aus dem intraamniotischen Raum in die maternale Bauchhöhle führte bei zunehmendem Druckausgleich zwischen beiden Körperhöhlen zum Kollabieren der Uteruswände. Hierdurch wurde der a priori bereits beengte Operationspielraum zusätzlich deutlich eingeschränkt. Um einem Verlust des gesamten fetoskopischen Setups durch dieses Kollabieren der Uteruswände entgegenzuwirken, positionierten wir einen 8-mm-Stahl-Trokar ohne Ventil in der Abdominalhöhle und konnten so kontinuierlich die Luft aus dem Abdomen ableiten. Der abdominale Ventilationstrokar wurde bei 17 Operationen nach durchschnittlich 120 Minuten OP-Zeit notwendig. Nur bei einer einzigen Intervention, der Kürzesten, konnte darauf verzichtet werden.

### **3.3 Lagerung des Feten zur Durchführung des Eingriffs**

Eine Lagerung des Feten war bei 17 der insgesamt 18 Interventionen dieser Studie notwendig. Nur ein Fet lag in der für unsere Zwecke genau richtigen Position und somit wurden keine zusätzlichen Lagerungstechniken benötigt.

Bei den übrigen 17 Interventionen musste der Fet unter Zuhilfenahme der fetoskopischen Instrumente bewegt und Haltefäden angebracht werden, die sowohl zur Operation am Feten als auch zu dessen Fixierung in seiner Position nach Lagerung dienten. Das teilweise Fluten der Fruchthöhle über den Amnionmaten erwies sich hierbei als zusätzlich hilfreich, da es das passive Bewegen des nun halb schwimmenden und somit weniger schweren Feten erleichterte. War die Sicht durch eine Trübung des Fruchtwassers erschwert, konnte ebenfalls mit Hilfe des an den Amnionmaten angeschlossenen Spülstabes intermittierend ein gesteuerter Austausch der intraamniotischen Flüssigkeit durch warme Kochsalzlösung durchgeführt werden. Auch die Neigung des Operationstisches konnte hilfreich sein. Die zur Lagerung verwendeten Instrumente blieben ungeöffnet und wurden ausschließlich zum Schieben oder Hebeln genutzt. Das Greifen von Teilen des Feten mit scharfen Instrumenten wurde komplett vermieden, um die Verletzungsgefahr gering zu halten.

Haltefäden wurden zum einen mit einem Stich durch die fetale Haut unter Mitfassen der festeren subkutanen Schichten angebracht. Zum anderen dienten auch hier subkutan am Feten platzierte T-Fastener als Haltefäden, die bei Manipulation und Fixierung des Feten in seiner endgültigen Operationsposition halfen. Alle Lagerungsmanöver insgesamt betrachtet wurden bei 6 Eingriffen jeweils 1 und bei 9 Eingriffen jeweils 2 Haltefäden angelegt; bei 2 weiteren Interventionen benötigten wir jeweils 3 Haltefäden, bis der Fet optimal positioniert war.

Diese Haltefäden wurden überwiegend im Bereich der Vorderläufe angelegt. Nur dreimal wurden der fetale Kiefer, zweimal die Schulter und jeweils einmal der Hinterlauf bzw. die Nase für den Ausgangspunkt eines Halte- und Manövrierfadens ausgewählt.

Bei allen 17 Interventionen, bei denen eine Lagerung notwendig war, gelang sie innerhalb von durchschnittlich 20 Minuten. In keinem Fall kam es zum Ausreißen einer Haltenaht oder eines T-Fasteners. In zwei Fällen zeigte sich ein minimales Trauma im Bereich der T-Fastener-Insertionsstelle am Vorderlauf.

### **3.4 Zugang zum fetalen Herz**

Vorstudien zu diesem Schritt hatten gezeigt, dass der Zugang zum fetalen Herz auf direktem, offenem Weg hergestellt werden musste. Alle anderen Möglichkeiten der Insertion der Schrittmacherdrähte ohne operative Eröffnung des Feten, z.B. direkt perkutan durch die fetale Thoraxwand, hatten zu keinem sicheren und reproduzierbaren Ergebnis geführt.

Dieser operative Zugang zum fetalen Herz wurde von zwei unterschiedlich lokalisierten Hautschnitten aus hergestellt. Zum einen über eine parasternale interkostale Schnittführung und zwar in Form einer subxyphoiden Thorakotomie unter Resektion des Processus xyphoideus (Thorakotomiegruppe). Hierüber wurde dann oberhalb des Zwerchfells eingegangen, zunächst der Herzbeutel dargestellt und nach dessen Eröffnung die Oberfläche des Herzens visualisiert (12 Interventionen - s. Abbildung 3 (oben links) - Seite 44). Zum anderen konnte mittels einer hohen Längs-Laparotomie (Laparotomiegruppe) zunächst die abdominale Fläche des Zwerchfelles eingesehen und - nach dessen Inzision im Bereich des Zentrums tendinei - direkt die Herzbasis erreicht werden (6 Interventionen - s. Abbildung 6 (oben links) - Seite 51).

Die Herausforderung bestand bei beiden Zugangswegen vor allem in der Lokalisation des korrekten Inzisionsortes, da nur anatomisch exakt vorgegangen unvorhergesehenen Verletzungen von Nachbarorganen und Blutgefäßen vorgebeugt werden konnte. Bei fünf Tieren der Thorakotomiegruppe wurde aus diesem Grund nach Herstellung des fetoskopischen Setups und Lagerung des Feten zunächst die gesamte Luft wieder aus dem Uterus entfernt, das entfernte Fruchtwasser durch erwärmte Kochsalzlösung ersetzt und erneut eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt.



Nun wurde ultraschallgesteuert der optimale Inzisionsort definiert und perkutan mittels einer Nadel durch Anritzen der Haut markiert. Nach erneuter Herstellung des fetoskopischen Setups wurde oberhalb dieser Markierung ein Haltefaden in die fetale Brust eingebracht und über diesen der Brustkorb etwas angehoben. Jetzt konnte mittels einer Kauterelektrode die Thorakotomie durchgeführt werden. Bei dreien der fünf auf diese Art durchgeführten Operationen gelang dieser Schritt völlig unkompliziert. Bei einem Schaffeten mit schwarzem Fell dauerte die Suche entsprechend länger, da hier der günstigste Inzisionsort besonders schwierig zu finden war. In einem Fall gelang es aufgrund von nicht zu entfernender Insufflationsluft zwischen Schallkopf und Feten nicht, den Inzisionsort sonographisch gesteuert zu markieren. Trotz des dadurch zu tief angelegten Schnittes konnten jedoch alle weiteren OP-Schritte durchgeführt werden.

Bei den sieben weiteren Interventionen der Thorakotomiegruppe konnte auf die erneute Ultraschalluntersuchung verzichtet werden. Bei vier dieser Schaffeten wurde nach Anlage eines Haltefadens durch das untere Ende des Sternums die Brust eleviert und diese dann mittels Kauter eröffnet. Bei den übrigen drei konnte sogar auf den Haltefaden verzichtet und die richtige Inzisionsstelle allein durch Abtasten mit den fetoskopischen Instrumenten festgelegt und eröffnet werden. Bei allen sieben Eingriffen konnte der Zugang zum fetalen Herz erfolgreich hergestellt werden, in zwei Fällen war dies jedoch mit Schwierigkeiten verbunden: In dem einen Fall stellte sich dieser Operationsschritt als extrem kompliziert heraus, da die Trokare aufgrund einer ungünstig lokalisierten Plazenta sehr nah beieinander platziert werden mussten. Die Bewegungsfreiheit der Instrumente war damit erheblich eingeschränkt. Im zweiten Fall kam es bei der Dissektion zu einer leichten interkostalen Blutung, welche die Sicht behinderte, auch wenn sie hämodynamisch für den Fet nicht bedrohlich war. Hier half die fetale transösophageale Echokardiographie, um den Inzisionsort bei stark eingeschränkten direkten Sichtverhältnissen nun endosonographisch detektieren zu können. So konnte auch diese Eröffnung des Thorax erfolgreich zu Ende geführt werden. Die fetale transösophageale Echokardiographie half noch bei einer weiteren Intervention dieser Gruppe.

Bei zwei der sechs Schaffeten, bei denen der Zugang zum Herz mittels einer Längs-Laparotomie hergestellt wurde, wurde zum sicheren Durchführen der Inzision ein Haltefaden durch das untere Sternumende eingebracht, bei weiteren dreien jeweils zwei. Ein Eingriff wurde ohne zusätzliche Haltefäden durchgeführt.

Die Hälfte der Laparotomien wurde mittels Kauter von einem mittig im Hypogastrium lokalisierten Hautschnitt aus durchgeführt. Die andere Hälfte bediente sich einer links pararektalen Schnittführung unter Durchtrennung der untersten Rippe links. Bei allen sechs Schaffeten der Laparotomiegruppe konnte dieser Arbeitsschritt erfolgreich abgeschlossen werden. In einem Fall kam es bei der mittig ausgeführten Eröffnung zur Verletzung der Leber. Dieser Fet zeigte sich zwar ebenfalls von der hierdurch ausgelösten Blutung hämodynamisch unbeeinflusst, als größeres Problem stellte sich aber auch hier die Beeinträchtigung der Sichtverhältnisse dar, die den weiteren OP-Verlauf deutlich verzögerte.

Bei allen 18 Interventionen gelang es uns folglich, den Zugang zum fetalen Herz herzustellen und diesen Schritt des Studienprotokolls mit Blick auf das Herz abzuschließen. Die Dauer hierfür erstreckte sich von 5 bis zu 60 Minuten. Der Zugang war im Durchschnitt nach 18 Minuten erfolgreich hergestellt, so dass der nächste Schritt, die Insertion der Schrittmacherelektrode, im Anschluss folgen konnte.

### **3.5 Insertion des Schrittmacherdrahtes**

Im Verlauf der ersten 13 Operationen wurde vor allem die Elektrode schrittweise an die besonderen Bedürfnisse der Feten angepasst. Die Operationstechnik der Insertion wurde modifiziert und erlernt, und es wurden geeignete Einführhilfen entwickelt. Für die technischen Aspekte des medizinischen Equipments und dessen Weiterentwicklung waren die bei jedem zweiten Eingriff anwesenden Medizintechniker der Firma Medtronic verantwortlich.

Bei den übrigen fünf Operationstieren unserer Studie übersprangen wir diesen und den nächsten Schritt und konzentrierten uns, nach Einführung eines neuen Schrittmacher-

systems, das noch nicht über eine Elektrode mit Schraubspitze verfügte, auf die im Anschluss an den nächsten Abschnitt folgenden Schritte.

Zunächst musste der Pacingdraht über eine Einführhilfe via Trokar in die Fruchthöhle eingebracht werden. Hier wurde er vor dem Herzmuskel positioniert und dann mit seiner Schraubspitze in ihn eingedreht. Die Einführhilfe bestand anfangs aus einer starren Hohnadel, die mit dem Draht beladen bis vor das Myokard gebracht wurde. Nach einigen Modifizierungen im Verlauf der Studie wurde sie schließlich aus transparentem, flexiblem Kunststoff hergestellt. Dieses Material erlaubte allerdings zunächst kein sicheres Greifen, ohne die Elektrode zu gefährden. Deshalb erhielt dieser Führungsschlauch im Kopfbereich zusätzlich eine ca. 4 mm lange Metall-Manschette. Hier konnte er nun sicher mit den fetoskopischen Instrumenten gefasst werden. Es zeigte sich, dass die flexible Einführhülse am besten über einen zusätzlichen Trokar ohne Ventil verwendet werden konnte.

Die zunächst getestete Schrittmacherelektrode konnte nach korrekter Positionierung sehr leicht in das Myokard eingeschraubt werden. Allerdings führten alle Versuche, eine dem weiteren Wachstum des Feten angemessene Länge des Kabels zusätzlich in die Brusthöhle vorzuschieben, zur Dislokation der Elektrode mit konsekutiven Myokardverletzungen und Blutungen. Mit Entwicklung eines dünneren und flexibleren Materials war das Einschrauben der Elektrode durch die Einführhilfe nicht mehr möglich. Es wurde daher zusätzlich notwendig, das Einschrauben mit Hilfe fetoskopischer Instrumente auszuführen, was sich schwierig und zeitaufwendig gestaltete: Es musste also eine Elektrode konstruiert werden, die beiden Anforderungen gerecht wurde. Sie durfte keine Verletzungsgefahr für den Feten darstellen und musste gleichzeitig unkompliziert eingeschraubt werden können.

Nachdem die Einbringung der Schrittmacherelektrode durch die Transparenz ihres Führungsschlauches erleichtert worden war, erhielt sie zusätzlich metrische Abstandsmarkierungen, die ein kontrolliertes Eindrehen in das Myokard durch Darstellung der Eindringtiefe ermöglichten. Zusätzlich wurde die Schraubspitze der Elektrode im Verlauf

der Studie mit mehr Windungen versehen, um dem Risiko einer versehentlichen Dislokation nach erfolgreicher Insertion vorzubeugen.

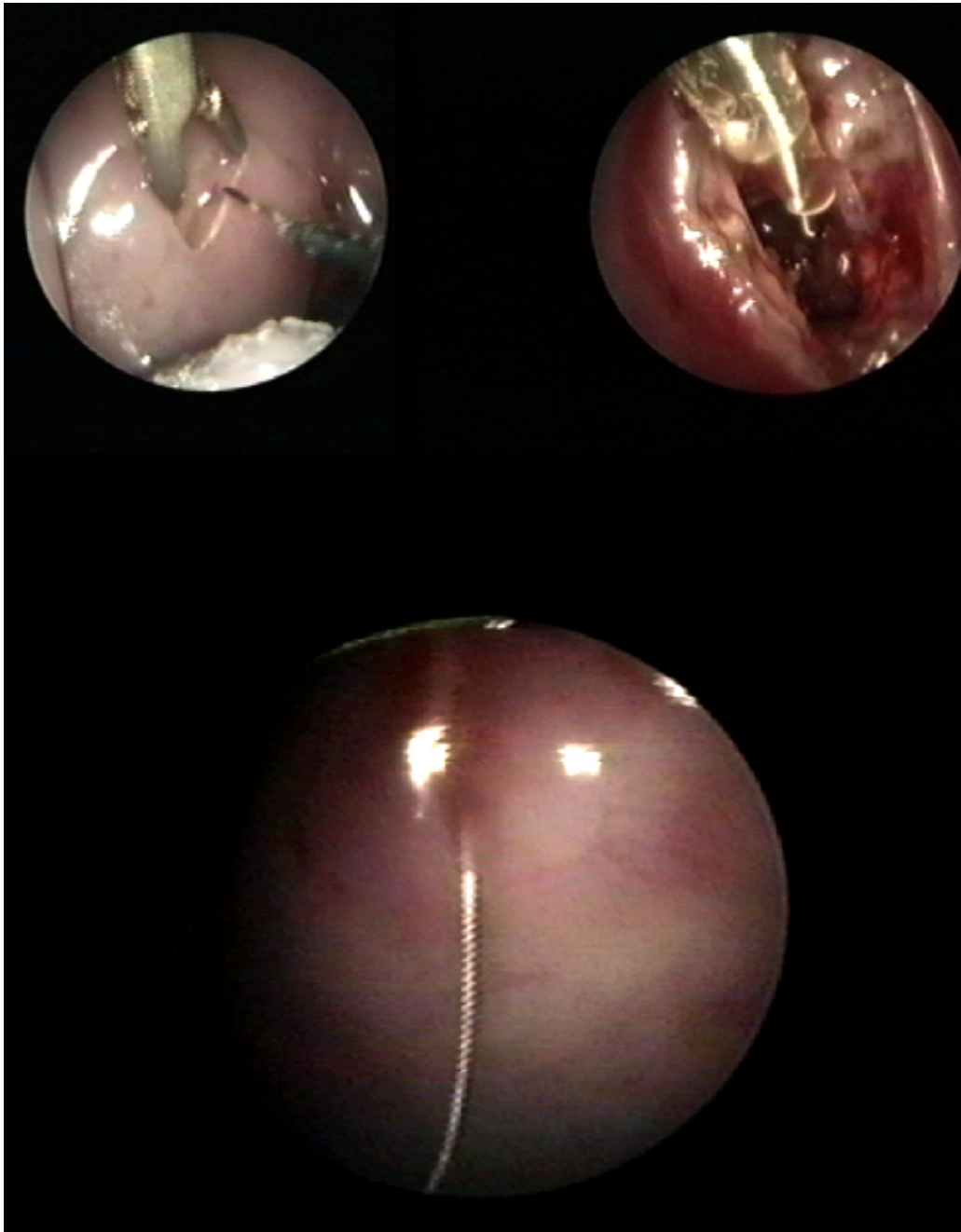


Abb. 3: Minimal-invasive fetoskopische Schrittmacherkabelinsertion bei einem Schaffetus im Alter von 95 Gestationstagen. Oben links - Beginn der subxyphoidalen Thorakotomie. Oben rechts - Eindrehen der flexiblen Schraubelektrode in die Spitze des rechten Ventrikels. Unten - Nach Verschluss der Inzisionsstelle liegt das proximale Schrittmacherkabelende frei in der Fruchthöhle

Insgesamt gelang es uns in elf Fällen, die Schrittmacherelektrode erfolgreich einzuschrauben. Die hierfür benötigte Zeit betrug zwischen 5 und 35 Minuten, durchschnittlich 9 Minuten. Bei 8 der 11 Feten war der erste Einschraubversuch erfolgreich. Bei den übrigen drei Operationen waren jeweils zwei Versuche notwendig, bis der Schrittmacherdraht im Myokard verankert war und mit dem nächsten Schritt des Studienprotokolls, der Sicherung des Drahtes, begonnen werden konnte.

Bei einer der elf erfolgreichen Drahtinsertionen kam es aufgrund einer Perforation der linken Ventrikelwand zu einer moderaten Blutung aus dem Herzmuskel. Diese Blutung konnte komplikationslos und ohne ersichtliche Konsequenz für den Feten gestillt und die Drahtinsertion nach erneuter Punktion erfolgreich beendet werden.

Bei zwei Eingriffen konnte der Schrittmacherdraht nicht eingeschraubt werden: Eine Operation wurde daraufhin ohne Schrittmacherdraht zu Ende geführt, die andere an dieser Stelle abgebrochen. Im ersten Fall gelang es auch nach mehreren Versuchen nicht, die Elektrode überhaupt im Myokard zu verankern. Während der zweiten Intervention verstarb der Fet intraoperativ. Hier hatte zunächst ein Ausreißen der Elektrode zu einem Hämoperikard geführt, und beim erneuten Versuch der Drahtinsertion war es zur Verletzung einer Koronararterie gekommen.

### **3.6 Sicherung des Kabels**

Nach Einschrauben des Schrittmacherdrahtes und Entfernung seiner Einführhilfe musste der Draht nun gesichert werden. Dies geschah zum einen, indem wir mittels zweier atraumatischer Faszangen eine Schlaufe der Elektrode in die Brust des Feten vorschoben. Zum anderen, indem wir den Draht an seinem Austrittsort an der fetalen Brust fixierten.

Bei insgesamt zwölf Schaffeten wurde eine zusätzliche Schrittmacherdrahtschlaufe in die fetale Brust vorgeschoben. Bei einem Schaffeten verzichteten wir aufgrund des sehr niedrigen Gestationsalters und einer konsekutiv zu hohen Verletzungsgefahr auf dieses Vorgehen. Achtmal gelang es uns völlig komplikationsfrei. In einem Fall der Thorakotomiegruppe kam es zu einer leichten Blutung während der Manipulation im Brustbereich,

sodass wir uns entschieden, über eine kleine Inzision im Zwerchfell die zusätzliche Drahtschlinge ins fetale Abdomen einzuführen. Der Fetus tolerierte dies gut.

Bei drei weiteren Schaffeten gelang uns das Verschieben der Schlaufe nicht: In einem Fall dislozierte die Elektrode, und wir simulierten alle weiteren Teile des Eingriffs ohne diesen Schritt. Zwei weitere Feten verstarben im Verlauf dieses Manövers, und wir brachen die Intervention an dieser Stelle ab. Der eine Fet war hierbei ohne erkennbare Ursache zunächst bradykard und dann asystol. Ein weiterer verstarb an einer Blutung, die sich ereignete, als das in diesem Fall nicht eingedrehte Drahtende des neuen Schrittmacher-Dummys in die Brust eingeführt wurde.

Die Annaht zur Fixierung des Schrittmacherkabels gelang bei 10 Versuchstieren. Sie wurde neunmal mittels eines Hautstiches im Bereich der Drahtaustrittsstelle aus der fetalen Brust durchgeführt. Dieser wurde nach doppeltem Anschlingen des Drahtes fest verknotet. War ein Herausführen des Drahtes nicht mehr notwendig (wie in einem Fall unter Verwendung des neuen Schrittmachermodells), wurde dieser Fixierungsstich in gleicher Art wie oben beschrieben an der abdominalen Faszie im Bereich des Übergangs zum Diaphragma angebracht. Der Faden, dessen Stärke von 3–0 bis 6–0 variierte, bestand dabei aus nicht-resorbierbarem Material. Nur in einem Fall gestaltete sich das Anlegen des zusätzlichen Fixierungsstiches schwierig. Wir begnügten uns schließlich mit einem einfachen Anschlingen des Drahtes, um die Operationszeit nicht weiter auszudehnen.

Bis auch dieser Schritt des Studienprotokolls, die Sicherung des Schrittmacherdrahtes, erfolgreich abgeschlossen war, benötigten wir zwischen 10 und 20 Minuten.

### **3.7 Ein- und Unterbringung des Schrittmacher-Dummys**

Bei dem verwendeten Schrittmacher-Dummy handelte es sich um ein Modell von der Größe einer handelsüblichen Mignon-Batterie. Er war mit allen seinen Anteilen (Elektrode, drahttragendes Zwischenstück und Aggregat) komplett im Feten unterzubringen.

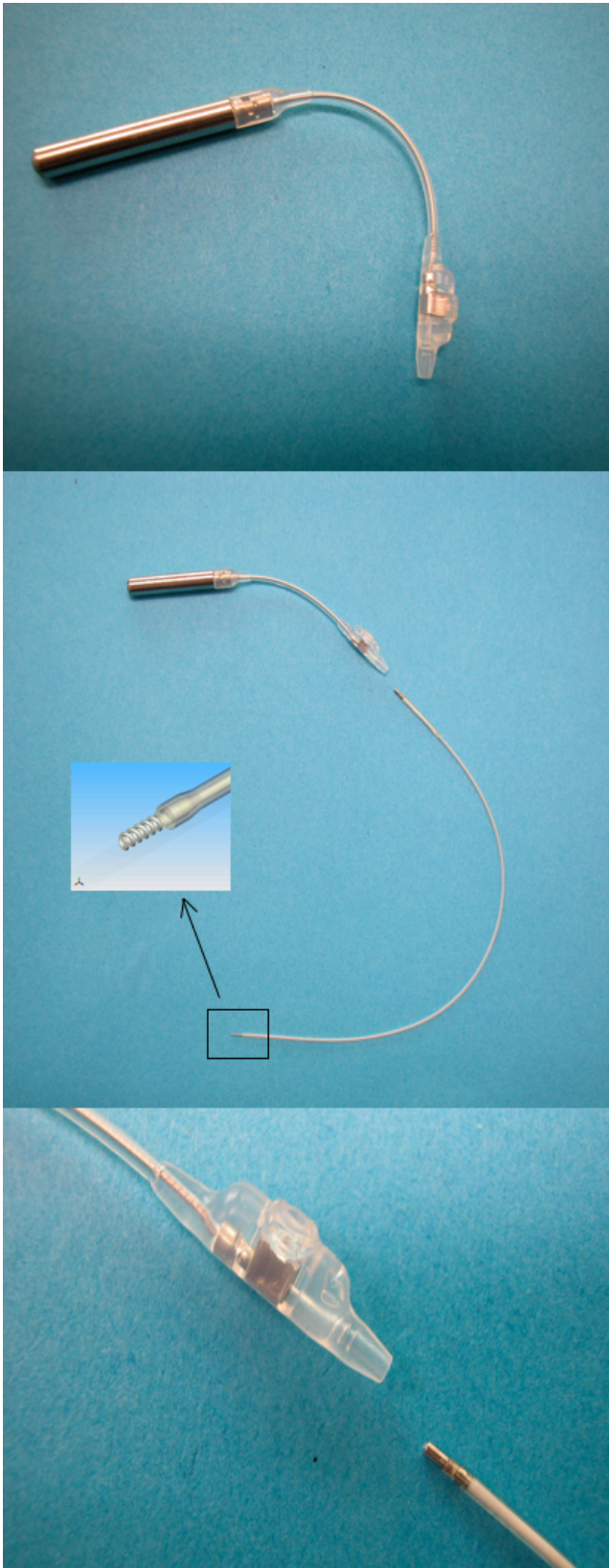


Abb. 4: Fetoskopisch implantierbares Minischrittmachersystem der Firma Medtronic (Prototyp)

Oben - Minischrittmacher (Länge 4 cm, Durchmesser 5 mm) mit Adapter

Mitte - Darstellung von Minischrittmachersystem und Schrittmacherkabel (Inset) - Schraubelektrode mit Platin-Iridium-Helix

Unten - Proximales Schrittmacherkabelende vor Aufnahme in den Adapter des Minischrittmachers

Bei den fünf Interventionen, die wir nach Entwicklung dieses Schrittmachers durchführten, verwendeten wir ein nicht funktionierendes Modell dieses Schrittmachers. Der Einfachheit halber wird dieses Modell in den folgenden Ausführungen trotzdem „Schrittmacher“ genannt. Im Unterschied zum fertigen Minischrittmacher in der Abbildung verfügte dieses Modell allerdings noch nicht über eine Schraubelektrode zur Insertion im fetalen Myokard, und es wurde in einem Stück geliefert. Erst nach dessen vollständiger Fertigstellung außerhalb des Schafmodells entwickelten wir spezielle Halteinstrumente und übten die Konnektion der endgültigen Minischrittmacherteile.



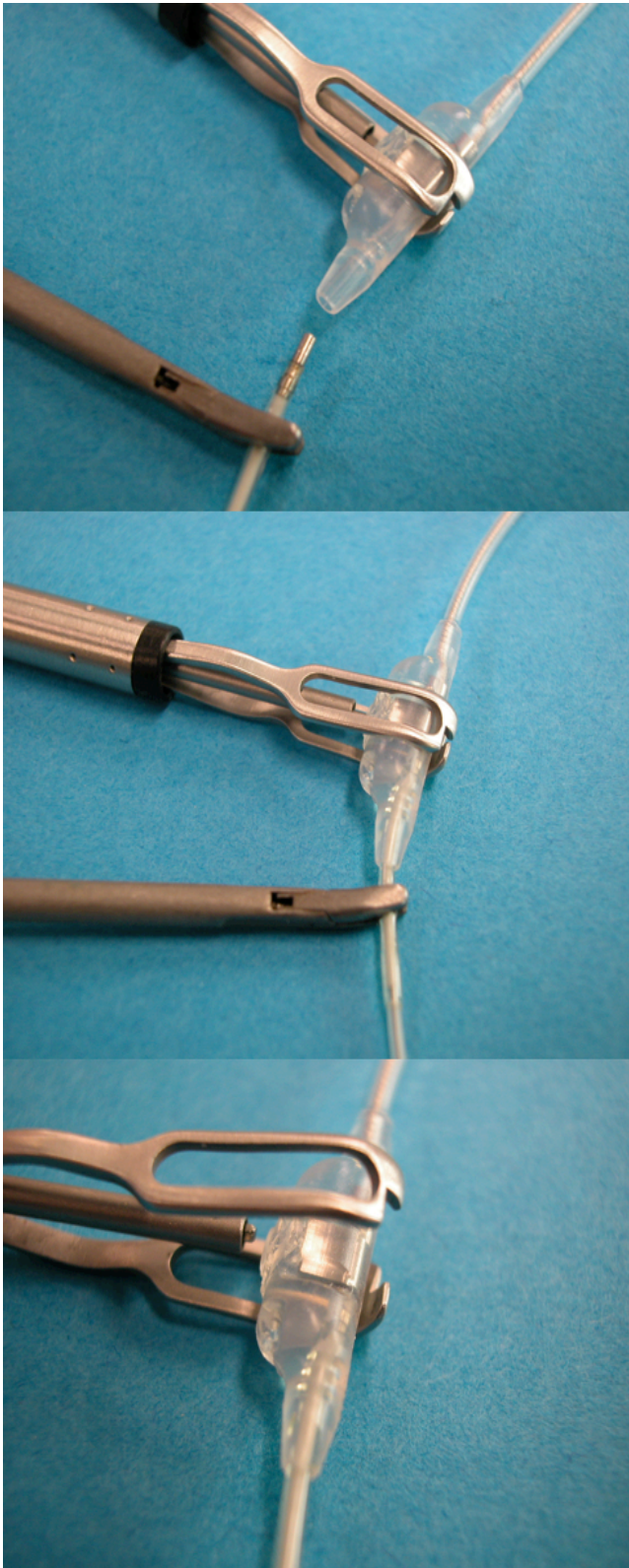


Abb. 5: Simulation der Konnektion von Schrittmarkerkabel und Minischrittmacher der Firma Medtronic (Prototyp)

Oben - Mittels spezieller Halteinstrumente erfolgt der Anschluss des proximalen Schrittmarkerkabelendes an den Adapter des Minischrittmachers

Mitte - Aufnahme von Kabelende und Adapter in die Halteinstrumente.  
Unten - Einführen des Kabelendes in den Adapter

Unten - Fixierung des Kabels im Adapter mittels eines zentral durch den Adapterhalter eingeführten Inbusschlüssels

Dieser Schrittmacher musste zunächst in die Fruchthöhle transportiert werden, was die Insertion eines weiteren speziell angefertigten Trokars mit einem für den Schrittmacher ausreichenden Innendurchmesser erforderte. Dieser „Schrittmachertrokar“ erhielt im Verlauf der weiteren Entwicklung neben einer Klappe zusätzlich einen Luer-Lock. Um den Schrittmacher langsam und sicher über diesen Trokar in die Fruchthöhle einbringen zu können, ihn in der Fruchthöhle aber nicht zu verlieren, erhielt er eine Öse, an die er angeleint werden konnte. Diese Öse befand sich im Bereich zwischen drahttragendem Ende und Aggregat und fungierte später durch Annaht als zusätzliche Sicherungsöse des Schrittmachers im Feten.

Intrauterin wurde der Schrittmacher mit Hilfe der fetoskopischen Instrumente über die fetale Laparotomie in das fetale Abdomen eingebracht und sein drahttragendes Ende wurde über eine Inzision im Zwerchfell unmittelbar neben dem fetalen Herzen positioniert. Das Aggregat verblieb hierbei für die gesamte weitere Tragezeit im fetalen Bauchraum.

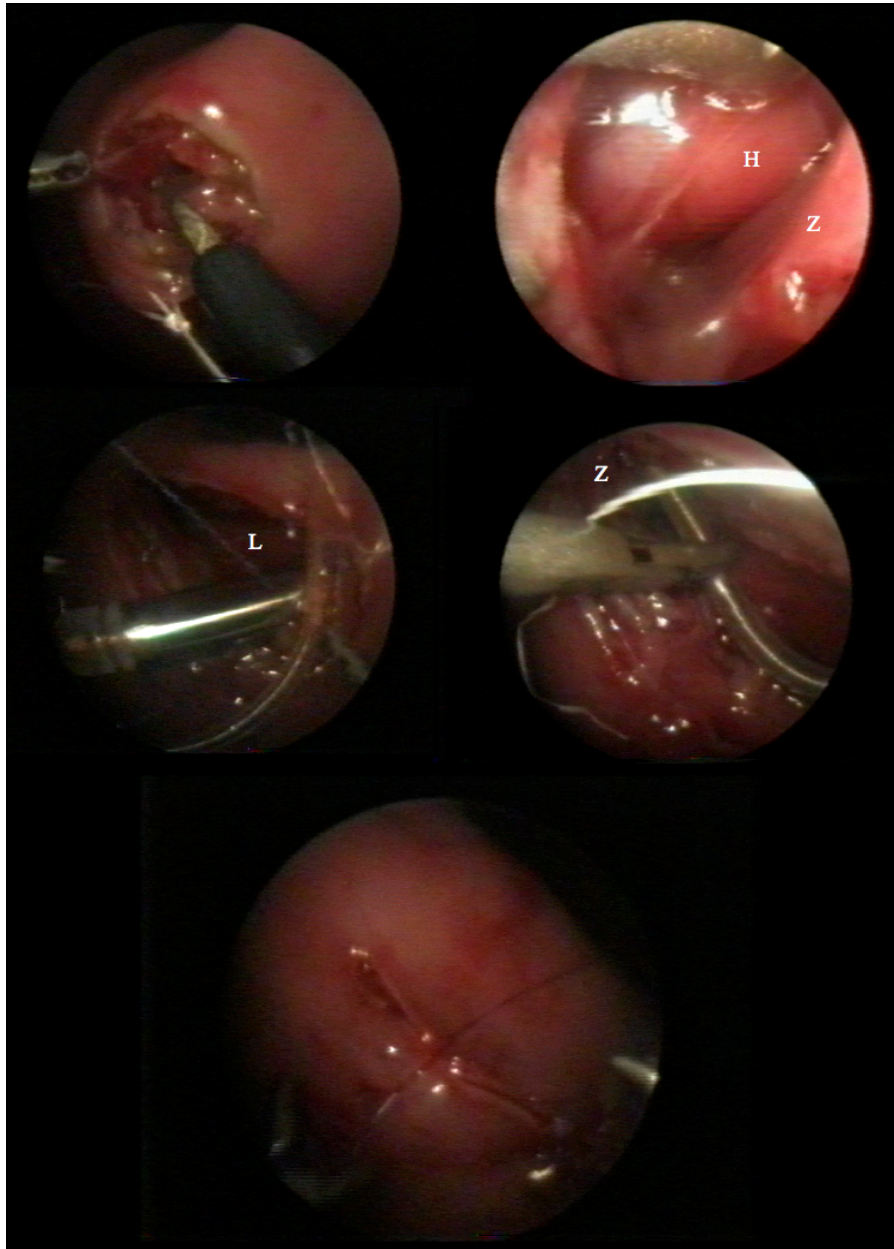


Abb. 6: Minimal-invasive fetoskopische Schrittmacher-Dummy-Implantation bei einem Schaffetus im Alter von 90 Gestationstagen

Oben links - Beginn der Oberbauchlaparotomie - bei der Lokalisation half ein Haltefaden (links unten im Bild)

Oben rechts - Nach korrekter Eröffnung kommen Herzbasis (H) und Zwerchfell (Z) zur Darstellung

Mitte links - Einführen des Aggregates an der Leber (L) vorbei in die fetale Bauchhöhle

Mitte rechts - Einführen des drahttragenden Endes durch das Zwerchfell in Richtung Herzbeutel

Unten - Inzisionsstelle nach Verschluss

Der Schrittmacher konnte zunächst in allen fünf Operationen komplikationslos und hämodynamisch vom Feten gut toleriert in der fetalen Bauchhöhle platziert werden. Bei vier Versuchstieren gelang die folgende parakardiale Positionierung des drahttragenden Schrittmacherendes über die Inzision im Zwerchfell komplikationslos. Wie im Schritt „Sicherung des Kabels“ bereits beschrieben, kam es in einem Fall dieser Gruppe dabei allerdings zum Versterben des Feten durch eine Blutung. Diese Intervention wurde abgebrochen.

In einem Fall wurde der Draht durch den oben beschriebenen Sicherungsstich fixiert. Bei den übrigen drei Interventionen verfügte der Schrittmacher nun über die neue Führungs- und Sicherungsöse. An dieser Öse wurde der Schrittmacher anhand eines mit dem fetoskopischem Instrumentarium ausgeführten Stiches an der abdominalen Faszie im Bereich von deren Übergang zum Diaphragma befestigt. Das Aggregat wurde im Abdomen versenkt.

In allen vier Fällen konnte dieser Operationsschritt erfolgreich in 5 bis 25 Minuten, durchschnittlich innerhalb von 10 Minuten beendet werden.

### **3.8 Verschluss des Zugangsweges zum fetalen Herz**

Der Verschluss des Zugangsweges zum fetalen Herz erfolgte mit resorbierbarem Faden der Stärken 3–0 bis 7–0. Zehn Thorakotomien und fünf Laparotomien mussten auf diese Weise wieder verschlossen werden. Bei beiden Varianten wurden die Zugangswege mit wenigen durchgreifenden, das heißt alle Schichten erfassenden, Einzelknopfnähten versorgt. Der Verschluss gelang bei allen Eingriffen völlig unkompliziert.

Für das Verschließen des Zugangsweges zum fetalen Herz benötigten wir zwischen 10 und 20 Minuten (im Durchschnitt 15 Minuten). Mit diesem Abschnitt des Studienprotokolls war der eigentliche fetal-kardiologische Eingriff erfolgreich abgeschlossen.

### **3.9 Verschluss des Uterus und des mütterlichen Abdomens**

Nach Beendigung des Eingriffs am Feten wurden zunächst alle Haltefäden gelöst und entfernt. Das noch im Uterus verbliebene Insufflationsgas wurde über die Trokare abge-

lassen und zum Teil durch warme, antibiotikahaltige Kochsalzlösung ersetzt. Dann wurden die Trokare entsichert und in die mütterliche Bauchhöhle zurückgezogen, um dort unter Insufflation wieder gesichert zu werden.

Die Notwendigkeit einer speziellen Verschlusstechnik für die uterinen Trokar-Insertionsstellen hing im Wesentlichen vom Durchmesser der verwendeten Trokare ab. Bei den fetoskopischen Operationen, bei denen wir Trokare mit einem Außendurchmesser von 8 mm oder mehr verwendeten, wurden die uterinen Einstichstellen verschlossen, um einem Amnionleck mit Verlust von Fruchtwasser in die maternale Bauchhöhle vorzubeugen. Kamen die Stahl-Trokare mit einem Außendurchmesser von 4 mm zum Einsatz, konnten diese ohne spezielle Vorkehrungen entfernt werden. Somit wurde im Rahmen unserer Studie ein Verschluss nur bei den Kunststoff-Trokaren, bei den 8-mm-Stahl-Trokaren und später beim Schrittmachertrokar erforderlich.

Im Falle der Kunststoff-Trokare wurden die Nylonfäden der drei T-Fastener, die zuvor zur Insertion und Sicherung des Trokars gedient hatten, kurz über der maternalen Bauchhaut abgeschnitten und in das Abdomen des Mutterschafes versenkt. Hier wurden sie nun über der uterinen Inzision mit zwei Nadelhaltern verknotet, die T-Fastener verblieben dabei intrauterin. Bei allen auf diese Weise versorgten Trokar-Insertionsstellen gelang uns so der wasserdichte Verschluss. In den Fällen der 8-mm-Stahl- und der Schrittmachertrokare wurde mittels eines Nahtretrievers ein Stich mit einem resorbierbaren Faden über die uterine Inzision gesetzt. So konnten auch hier die Insertionsstellen in allen Fällen unkompliziert verschlossen werden. Als hilfreich hierbei erwies sich die Kopf-Tieflagerung des Operationstieres, da auf diese Weise das Omentum majus nach kranial rutschte und sich so eine bessere Übersicht über die uterinen Inzisionsstellen ergab.

Zuletzt ließen wir das Pneumoperitoneum ab, die Trokare wurden entfernt und die Inzisionen in der maternalen Bauchwand mittels resorbierbarer Einzelknopfnähte versorgt. Ab einer Nahtlänge von 10 mm geschah dies unter Mitfassen der Faszie.

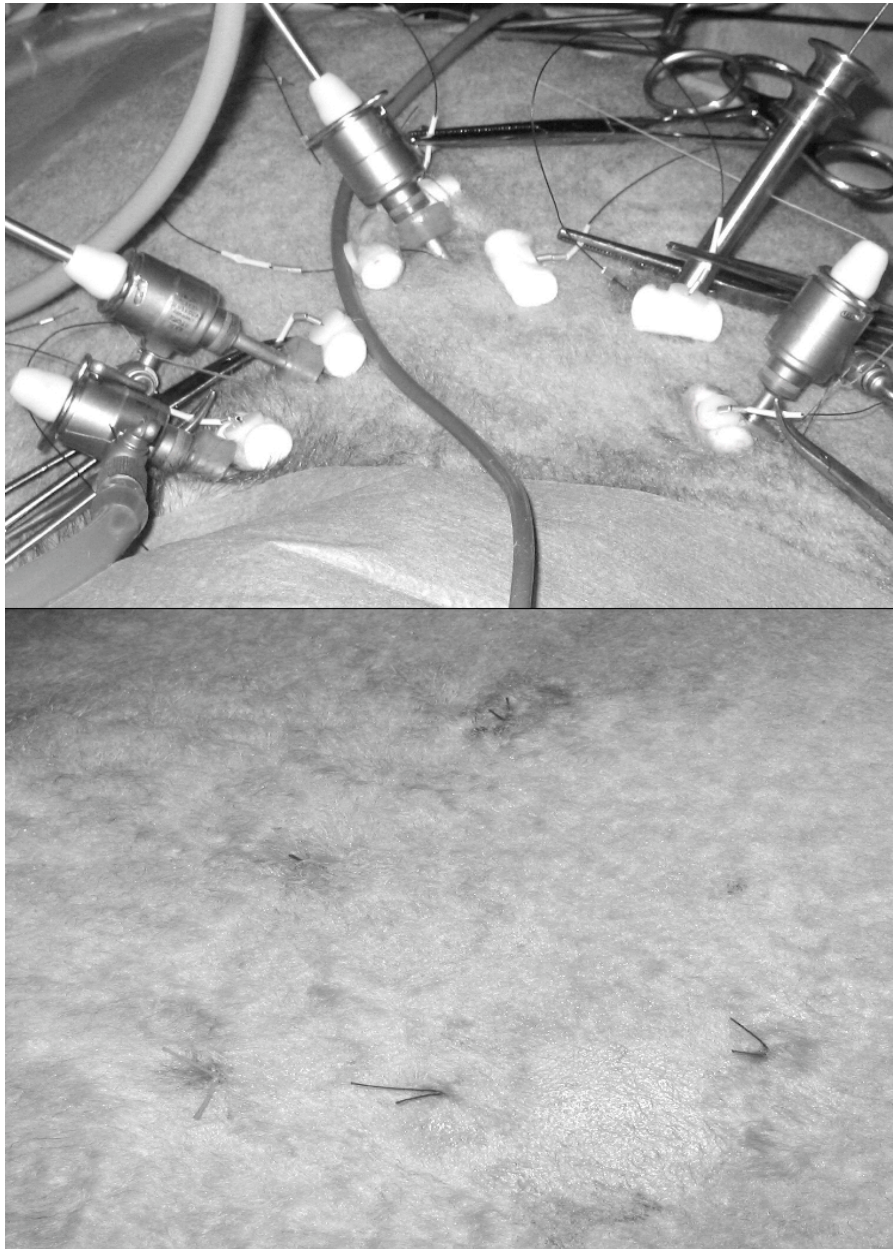


Abb. 7: Perkutanes Setup zur fetoskopischen Schrittmacherimplantation (oben). Die kleinen Inzisionsstellen auf dem Bauch des Mutterschafes am Ende des Eingriffs (unten) charakterisieren die geringe Invasivität des Eingriffs.

Diese abschließenden Schritte konnten bei allen 15 übrigen Versuchstieren unkompliziert in 10 bis 75 Minuten, durchschnittlich in 37 Minuten durchgeführt werden. Die instrumentierten Feten zeigten bei der Ultraschallkontrolle unauffällige Dopplerparameter als deutliche Zeichen ihrer hämodynamischen Unversehrtheit.

Die Operationsdauer der gesamten Intervention betrug im Mittel 277 Minuten, wobei der kürzeste Eingriff 180 und der längste 495 Minuten beanspruchte.

### **3.10 Nachkontrollstudie**

#### **3.10.1 Akute Studien**

Diesem Studienarm wurden drei Versuchstiere zugeordnet, bei denen es im Verlauf des jeweiligen Eingriffs zu Komplikationen gekommen war, welche zum Versterben des operierten Feten geführt hatten.

#### **Muttertiere**

Die Autopsien der drei Muttertiere ließen keine Verletzungen der inneren Organe erkennen. Die uterinen Insertionsstellen waren blutungsfrei und wasserdicht verschlossen, und es war in keinem Fall zu einer Verletzung der Kotyledonen und der Nabelschnur gekommen. Bei einem Mutterschaf fand sich ein Bauchwandhämatom nach Verletzung der venösen Gefäße in diesem Bereich.

#### **Feten**

Die drei operierten Feten wogen zwischen 300 und 500 g und zeigten leichte oberflächliche Hautverletzungen und Hämatome von der Manipulation mit den Greifinstrumenten und den Haltefäden. In keinem Fall war ein Fet durch die perkutane Insertion von T-Fastenern und Trokaren verletzt worden. Die Zugangswege zum fetalen Herz (1x Thorakotomie, 2x Laparotomie) waren von 1,5 bis 2 cm langen Hautschnitten aus erreicht worden. Ein Fet zeigte ein Hämoperikard und eine Verletzung der rechten Koronararterie. Die Analyse des Operationsvideos zeigte, dass sich das Hämoperikard bereits bei der Dislokation des zuvor eingedrehten Schrittmacherdrahtes ausbildete. Somit rührte sie nicht von der dann tödlichen Koronarverletzung her, die sich erst beim zweiten Versuch der Drahtinsertion ereignete.

Die beiden Feten, die während des Versuchs, eine weitere Schlaufe des Schrittmacherkabels in der fetalen Brust zu platzieren, verstarben, zeigten jeweils ein Hämoperikard sowie bei herausgerissener Drahtspitze perforierende Myokardverletzungen. Bei einem dieser Feten wurde im Rahmen der Autopsie festgestellt, dass der zur

Laparotomie verwendete Kauter eine 10 mm lange Verletzung an der Oberfläche des linken Leberlappens verursacht hatte. Hier wurde der komplett intrafetale Schrittmacher im Abdomen lokalisiert und reichte in seiner Ausdehnung von der Oberkante der Leber bis in den Unterbauch, sein drahttragendes Ende durchquerte das Diaphragma auf seinem Weg zum Herzen.

### **3.10.2 Chronische Studien**

Diesem Studienarm wurden die übrigen 15 Versuchstiere zugeordnet, nachdem sie durchschnittlich eine halbe Stunde nach Beendigung der Narkose unversehrt in ihrem Stall standen. Von allen Schwangerschaften des chronischen Armes endeten insgesamt vier vor Erreichen des errechneten Geburtstermins: eine durch das Versterben des Muttertieres, eine durch frühzeitige Euthanasie wegen einer Lähmung des Hinterlaufes und zwei weitere durch Frühgeburt. Die übrigen 11 Muttertiere trugen ihre Schwangerschaften aus.

Es zeigte sich, mit einer Bandbreite von 2 bis 78 postoperativen Tagen, eine durchschnittliche weitere Austragungszeit von 48 Tagen nach minimal-invasiver fetaler Schrittmacherimplantation am Schaf.

#### **Muttertiere**

Bei der Kontrolle am ersten postoperativen Tag wurde bei einem Muttertier lagerungsbedingt eine leichte Parästhesie am rechten Hinterlauf entdeckt, die sich allerdings noch am selben Tag deutlich besserte, so dass das Tier bereits am Abend beschwerdefrei war und seine Schwangerschaft weiter austragen konnte. Ein weiteres Versuchstier musste wegen einer Lähmung des rechten Hinterlaufes eingeschläfert werden. Die Feten dieses Mutterschafes waren bis dahin unauffällig gewesen. Im Verlauf des zweiten postoperativen Tages bekam ein Mutterschaf hohes Fieber, sein Zustand verschlechterte sich trotz Antibiotikagabe rasch, und am Morgen des fünften postoperativen Tages wurde das Tier tot in seinem Stall vorgefunden. Die Autopsie ergab eine massive Peritonitis mit Septikämie als Todesursache. Bei zwei anderen Schwangerschaften kam es zu Frühgeburten, wobei dies im ersten Fall bereits am zweiten postoperativen Tag, im zweiten Fall erst nach drei Wochen geschah.



Die übrigen 11 Muttertiere trugen ihre Schwangerschaften unkompliziert bis zum Entbindungstermin aus. Diese endeten dann entweder durch die Geburt (in 10 Fällen) oder durch Einschläfern des Muttertieres nach Vitalitätskontrolle der Feten (in 1 Fall). Die Obduktionen aller Tiere ergaben, dass die Bauchwandinzisionen unter Bildung von zarten Narben, die unter dem darüber gewachsenen Fell kaum zu sehen waren, verheilt waren.

Abgesehen von dem oben beschriebenen Fall, in dem eines der Mutterschafe an einer Peritonitis verstarb, zeigten sich im Bauchraum der Mutterschafe keinerlei Auffälligkeiten im Sinne von postoperativen Adhäsionen. Die uterinen Insertionsstellen waren ebenfalls unauffällig verheilt.

### **Feten/Neugeborene**

Bei den Autopsien der instrumentierten Feten war zu erkennen, dass sich 13 Tiere bis zum Zeitpunkt der Frühgeburt, Geburt oder Euthanasie normal entwickelt hatten und zeitgerecht gewachsen waren. Die vier übrigen wurden bei unterschiedlichen Befunden tot geboren: Der Fet, dessen Mutter im postoperativen Verlauf eine Peritonitis entwickelt hatte, war beginnend autolytisch, die Obduktion konnte aber dennoch durchgeführt werden. Dies war bei einer anderen Totgeburt aufgrund des Grades der Mazeration nicht mehr möglich, das heißt die Todesursache konnte hier nicht geklärt werden. Der Todeszeitpunkt lag aber vermutlich weit vor dem Tag der Geburt. Die zwei Geschwisterschafe dieses Lamms kamen gesund auf die Welt. Zwei weitere instrumentierte Feten, die zeitgerecht, aber nicht mehr lebend zur Welt kamen, zeigten keine Zeichen von Autolyse, waren mit 2.000 g allerdings sehr zart.

Die während der jeweiligen Eingriffe dokumentierten, oberflächlichen Verletzungen der Feten, die durch Haltefäden und Instrumente entstanden waren, verheilten während der weiteren Tragezeit komplett und waren somit nicht mehr sichtbar. Die Hautschnitte waren in allen Fällen als zarte Narben mit einer Länge von 3 bis 5 cm (in Geburtsterminnähe) zu erkennen und wurden von dichter Schafwolle bedeckt. Sowohl die bei der Thorakotomie notwendige Durchtrennung des Sternums auf Höhe des Xyphoids als auch die bei der

linksseitigen Laparotomie erfolgte Inzision der untersten Rippe links waren ausnahmslos verheilt. In zwei Fällen sah man an der jeweiligen Stelle lediglich eine leichte Unebenheit der fetalen Brustwand als Residuum.

Zwerchfell und Herzbeutel zeigten bis auf jeweils eine kleine Narbe am Inzisionsort keine Auffälligkeiten und der Herzmuskel war selbst in den Fällen, in denen eine Mehrfachpunktion während der Drahtinsertion notwendig geworden war, makroskopisch unauffällig. Die Schrittmacherelektrode befand sich in etwas mehr als der Hälfte der Fälle (6:5) bei Obduktion noch in situ, nämlich eingebettet ins Myokard des Ventrikels.

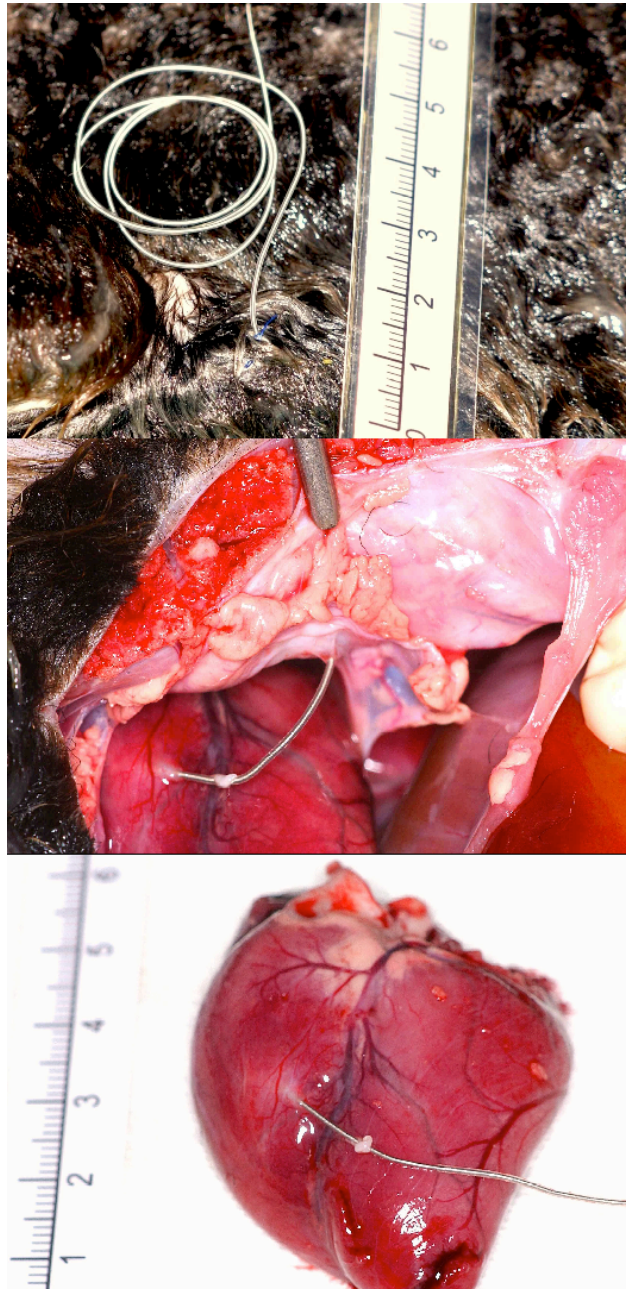


Abb. 8: Postnatale postmortem Befunde nach minimal-invasiver fetoskopischer fetaler Schrittmacherkabelinsertion im Alter von 95 Gestationstagen (Fetus aus Abbildung 3)

Oben - Die Austrittsstelle des proximalen Endes des Schrittmacherkabels aus dem fetalen Subxyphoidalbereich

Mitte - Nach Eröffnung von fetaler Bauch- und Brusthöhle kommt der korrekte Verlauf des Kabels zur Darstellung

Unten - Nach Entnahme des fetalen Herzens zeigt sich der sichere Sitz der Schraubelektrode im Myokard des rechten Ventrikels. Beachtenswert ist die gute Einheilung der Elektrode ohne wesentliche Narbenbildung

In den vier Fällen der chronischen Nachkontrollstudie, in denen das Modell des komplett intrafetalen Schrittmachersystems implantiert worden war, überquerte das drahttragende Ende des Schrittmachers das Diaphragma in Richtung Herz. Das Aggregat befand sich bei allen vier Versuchstieren unterhalb des Zwerchsfells und lag auf der Leber. Es war dabei jeweils an zwei Stellen den umgebenden Strukturen leicht adhären.

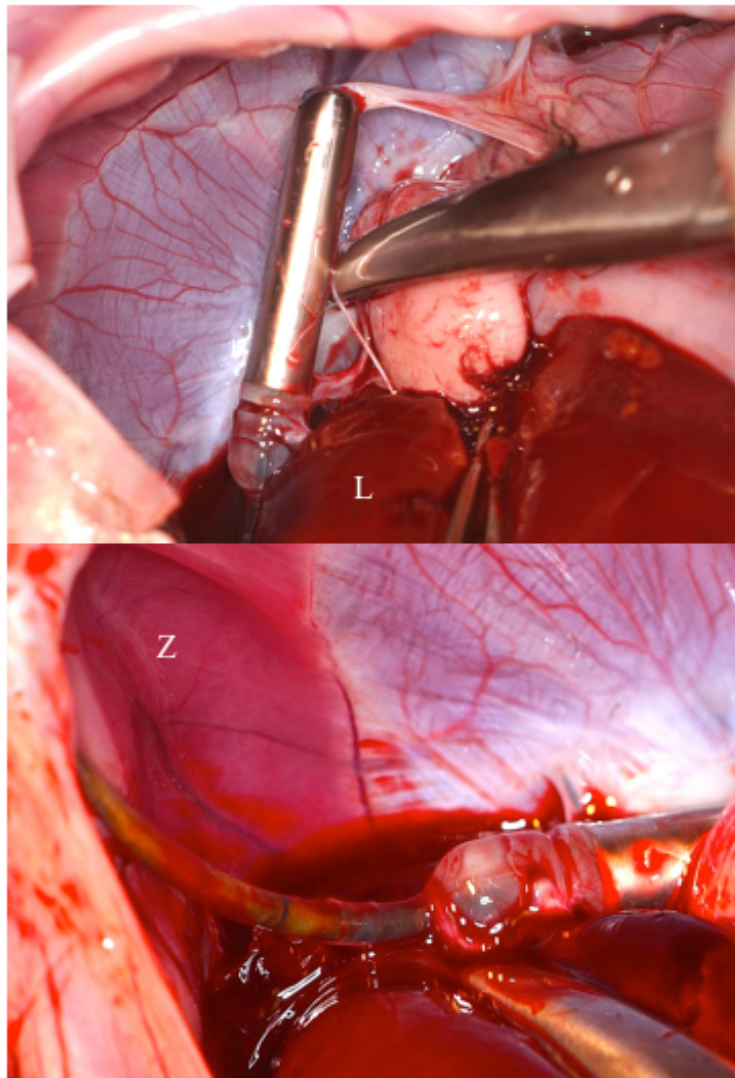


Abb. 9: Postnatale postmortem Befunde nach minimal-invasiver fetoskopischer Schrittmacher-Dummy-Implantation bei Schaffetus im Alter von 90 Gestationstagen (Fetus aus Abbildung 6)

Oben - Nach Eröffnung der fetalen Bauchhöhle kommt das Schrittmacheraggregat auf der Leberkuppe (L) zur Darstellung

Unten - Verlauf der flexiblen Schraubelektrode vom Aggregat durch das Zwerchfell (Z) zum Herzbeutel.

Sowohl im Brust- als auch im Bauchraum der operierten Feten zeigten sich keine funktionell relevanten Verwachsungen. Die Autopsie der Gehirne ergaben in allen Fällen Normalbefunde.

## 4 Diskussion

Unsere Studie an schwangeren Schafen zeigt, dass es mittels eines perkutanen minimal-invasiven fetoskopischen Operationsverfahrens technisch möglich ist, ein miniaturisiertes Schrittmachersystem in einen Feten zu implantieren. Nach weiteren Modifikationen bietet sich die fetale minimal-invasive fetoskopische Schrittmacherimplantation als alternative Therapiemethode bei Versagen nicht-invasiver medikamentöser Therapieansätze bei humanen Feten mit CCHB an. Die Behandlung soll hier das fetale Überleben sichern, die Schwangerschaft verlängern und durch das Erzielen einer fortgeschrittenen fetalen Organreife zum Zeitpunkt der Entbindung die Morbiditätsrate im Rahmen der postnatalen Behandlung senken.

Da bei der minimal-invasiven fetoskopischen Schrittmacherimplantation eine maternale Laparotomie und Hysterotomie nicht erforderlich sind, ist im Vergleich zur offenfetalchirurgischen Vorgehensweise mit einer deutlich niedrigen maternalen Morbidität zu rechnen [Kohl et al., 1997b]. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse einer großen Analyse von Golombeck et al. [2006] gestützt, die drei unterschiedliche invasive fetalchirurgische Verfahren am Fetal Treatment Center der University of California in San Francisco (UCSF) im Zeitraum von Juli 1989 bis Mai 2003 miteinander verglichen: Nach fetoskopischen Eingriffen ergaben sich im Vergleich zum offenen fetalchirurgischen Vorgehen eine geringere Notwendigkeit für Bluttransfusionen sowie ein kürzerer Aufenthalt der Schwangeren auf der Intensivstation und im Krankenhaus überhaupt. Zusätzlich profitierten Mutter und Fet von der Tatsache, dass bei der Fetoskopie - im Gegensatz zur offenen Fetalchirurgie - unmittelbar eingriffsbedingt sehr geringe oder gar keine vorzeitigen Wehen entstanden, so dass der Bedarf an wehenhemmenden Medikamenten (Tokolytika) geringer und von kürzerer Dauer war. Diese Beobachtungen wurden inzwischen auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt [Fowler et al., 2002; Gratacos, 2012; Valsky et al., 2012].

Des Weiteren wird beobachtet, dass bei humanen Feten mit Zwerchfellhernie [Deprest et

al., 2010b; Kohl, 2010; Ruano et al., 2012], Larynxatresie oder Spina bifida [Kohl, 2010; Kohl et al., 2010a; Kohl et al., 2009] sowie bei gesunden Schafen [Kohl et al., 1996] die fetoplazentare und uterine Durchblutung während des fetoskopischen Eingriffs nahezu unverändert bleiben. Im Gegensatz dazu kann es während und nach offen-fetalchirurgischen Eingriffen bei Menschen wie auch Schafen [Kohl et al., 1999; Kohl et al., 1996; Luks et al., 1996] zu einem deutlichen Abfall kommen.

Die aufgezählten Vorteile des fetoskopischen Verfahrens und die auf genau diese Belange zugeschnittenen anästhesiologischen und tokolytischen Protokolle reduzieren außerdem das Risiko der Entstehung eines maternalen Lungenödems. Ebenso sollten sie in der Lage sein, die zusätzliche kardiale Belastung eines Ungeborenen mit CCHB als Folge eingriffsbedingter Medikamentennebenwirkungen zu minimieren [Hering et al., 2009].

#### **4.1 Einzelbetrachtungen der Schritte des Studienprotokolls**

##### **4.1.1 Perkutaner Zugang in die Fruchthöhle**

Der minimal-invasive perkutane Zugang in die Amnionhöhle und somit zum Schaffeten lässt sich sicher, zuverlässig und reproduzierbar mittels kommerziell erhältlicher Trokare durchführen. Zur Platzierung des ersten Trokars ist die Unterstützung durch eine multimodale Ultraschalluntersuchung unverzichtbar. Diese hilft durch die Lokalisierung größerer Blutgefäße in der mütterlichen Bauchdecke, der Gebärmutter und der Plazenta das maternale Blutungsrisiko zu minimieren. Zusätzlich hierzu gelingt die weitere Reduktion des mütterlichen Traumas durch immer stärkere Miniaturisierung der Trokare und Verwendung weniger invasiver Insertionstechniken (Seldinger Technik). Vor allem die Schonung der plazentaren Gefäße erscheint auch für die Feten unserer avisierten Patientengruppe mit häufig bereits dekompensierter Herzinsuffizienz besonders wichtig.

Waren zu Beginn hauptsächlich Trokare mit einem Außendurchmesser von 10 mm im Einsatz, welche mit Hilfe spitzer Trokarhülsen relativ traumatisch in die Fruchthöhle eingebracht wurden, konnten wir die letzten Eingriffe mit Trokaren durchführen, deren Außen-

durchmesser nur noch 4 mm betrug und die mittels Seldingertechnik über nur 1,2 mm große Punktionsstellen platziert wurden. Diese Technik wird heute allgemein auch in der humanen Fetoskopie verwendet [Deprest et al., 2011b; Deprest et al., 2010a; Deprest et al., 2010b; Klaritsch et al., 2009; Kohl, 2004; Kohl et al., 2006b; Peiro et al., 2009].

Die frühen klinischen Erfahrungen mit der minimal-invasiven fetoskopischen Fetalchirurgie bei Ungeborenen mit Spina bifida zeigen, dass ein Zugang in die Fruchthöhle mit mehreren Trokaren inzwischen in den meisten Fällen unkompliziert gelingt und von Mutter und Fet gut vertragen wird [Danzer et al., 2012; Kohl und Gembruch, 2008; Kohl et al., 2009]. Nur in Ausnahmefällen, in denen kräftige maternale Bauchdecken in Kombination mit einer ungünstig gelegenen Vorderwandplazenta vorliegen, kann der Zugang zur Fruchthöhle erschwert oder unmöglich sein.

Die naturgemäß geringere Anhaftung der Amnion- an die Chorionmembran beim Schaf erfordert im Vergleich zum Menschen besondere Aufmerksamkeit bei der perkutanen Trokarinsertion, da hierdurch das intraoperative Auftreten einer chorioamnialen Separation begünstigt wird. Sei es nur partiell oder zu großen Teilen, kann sich das lose in der Fruchthöhle flottierende Amnion als Membran über Teile des Feten legen oder Stränge und Taschen ausbilden, die von leichten Behinderungen des Operateurs bis hin zur völligen Vereitelung der Operation führen können. Im Rahmen unserer Serie traten zweimal größere Membranseparationen auf, die jedoch gut beherrschbar waren und lediglich zur Verlängerung der OP-Dauer führten. Ein Abbruch des Eingriffs war bei keiner Intervention notwendig. Da die chorioamniale Separation in der humanen Fetoskopie nach unseren Erfahrungen sehr viel seltener (< 20 %) auftritt, dürfte sie bei der Übertragung dieser Methode auf den Menschen keine entscheidende Rolle mehr spielen [Kohl, 2008; Kohl et al., 2006b].

Erschwerend führten die immer kleineren Trokardurchmesser allerdings dazu, dass das Operieren in dem hierdurch zunehmend eingeschränkten und schlechter ausgeleuchteten, zweidimensionalen Videofeld und mit immer dünneren Instrumenten technisch noch



anspruchsvoller wurde. Dies spiegelte sich in einer erheblich längeren OP-Dauer als beispielsweise beim offenen Zugangsweg wider. Nach unseren klinischen Erfahrungen mit der Lernkurve ähnlich komplexer fetoskopischer Eingriffe am Menschen erscheint aber auch für eine fetoskopische Schrittmacherimplantation letztendlich eine OP-Dauer von unter 1,5 Stunden denkbar.

#### **4.1.2 Insufflation der Fruchthöhle**

Bei unseren tierexperimentellen Eingriffen verwendeten wir zur Amnioninsufflation nur gefilterte, angewärmte Luft, da bei der von anderen Studiengruppen verwendeten CO<sup>2</sup>-Insufflation (allerdings nach maternaler Laparotomie) fetale Azidosen und konsekutive Fruchttode beobachtet wurden [Gratacos et al., 2001; Kohl et al., 2004; Luks et al., 1994a; Saiki et al., 1997]. In nachfolgenden Studien unserer Arbeitsgruppe haben sich jedoch sowohl Luft als auch CO<sup>2</sup> als insgesamt unschädlich erwiesen [Hering et al., 2009; Kohl et al., 2010b; Kohl et al., 2007]. Während der mittlerweile über 70 zum Teil mehrstündigen Insufflationen wurden keinerlei relevante maternale oder fetale Komplikationen beobachtet [Kohl, 2012; 2010].

#### **4.1.3 Lagerung des Feten zur Durchführung des Eingriffs**

Die korrekte Lagerung des Feten im Uterus ist eine weitere wesentliche Voraussetzung für den technischen Erfolg der minimal-invasiven fetoskopischen Schrittmacherimplantation. Als optimal erwies sich eine dorsoposteriore Lagerung, bei der sowohl Optik als auch die zwei Arbeitstrokare im Dreieck zueinander angeordnet über dem Unterbauch des Feten platziert wurden. So erschlossen sich Spielraum und Blickwinkel am besten, um alle folgenden Manöver der Schrittmacherimplantation ausführen zu können.

Die engen räumlichen Verhältnisse in der Fruchthöhle zum einen, die eingeschränkte, stark vergrößerte, zweidimensionale Sicht mittels des Fetoskopes zum anderen sowie Besonderheiten der Schafanatomie erschwerten gerade die Lagerung der Feten im Rahmen unserer Tierstudie ganz erheblich. Schwierigkeiten entstanden z.B. durch die langen Hälse der Tiere und die Extremitäten, deren Position im narkotisierten Zustand ohne Haltenähte kaum kontrollierbar war. Ein weiterer Unterschied besteht in der Form des Brustkorbs. Dieser ist

beim humanen Feten queroval und liegt nach dorsoposteriorer Lagerung weitgehend stabil in der Gebärmutter. Im Gegensatz dazu ist der Brustkorb des Schaffeten längsoval, so dass die intraoperativ einhergehende Tendenz zu beiden Seiten zu rollen, zusätzlich beherrscht werden muss.

Die fetale Lagerung gelang uns bei allen Eingriffen unter Zuhilfenahme der fetoskopischen Instrumente, eines zeitweisen Flutens der Fruchthöhle (um das passive Bewegen des nun halb schwimmenden und somit leichteren Feten zu vereinfachen) sowie durch am Schaffeten angebrachte Haltefäden. Auch in der humanen, minimal-invasiven Fetalchirurgie an Ungeborenen mit Spina bifida, die ähnlich komplexe Lagerungsmanöver erfordert, lässt sich dieses Ziel inzwischen meistens erreichen [Kohl und Gembruch, 2008; Kohl et al., 2009; Kohl et al., 2006a]. Begünstigend ist hierbei zusätzlich, dass durch die längere humane Nabelschnur und die größere menschliche Fruchthöhle etwas mehr Manipulationsraum besteht.

In dieser wie auch in früheren Studien unserer Arbeitsgruppe zeigte sich, dass das Anbringen von Haltefäden zur Manipulation des Schaffeten weniger traumatisch ist als der alleinige Einsatz fetoskopischer Greif- und Halteinstrumente [Kohl et al., 2000]. In unseren Langzeituntersuchungen zeigten sich die so im Rahmen von Lagerung und weiteren Operationsschritten entstandenen fetalen Hautverletzungen nach der Geburt komplett verheilt.

#### **4.1.4 Zugang zum fetalen Herz**

Die Herstellung des Zugangs zum fetalen Herzen war im Verlauf der Interventionen einer besonderen Dynamik unterworfen, bis er sicher und reproduzierbar durchgeführt werden konnte. So testeten wir zunächst die quere Thorakotomie auf Höhe des Xyphoids. Nach Darstellung des Herzbeutels und dessen Eröffnung konnte nun die Herzspitze erreicht werden.

Die Herausforderung bestand zunächst darin, den richtigen Inzisionsort zu finden, da nur so unvorhergesehenen Verletzungen von Nachbarorganen sowie Bauch- und Brustwand-

gefäßen vorgebeugt werden konnte. War das Auffinden des Inzisionsortes wie im Falle des Feten mit schwarzem Fell oder bei, die Sicht beeinträchtigenden, Blutungen schwierig, verwendeten wir zusätzlich die fetale, transösophageale Echokardiographie, um anatomische Strukturen auf diese Weise endosonographisch präzisieren zu können.

Mit zunehmender Erfahrung gelang der Zugang zum fetalen Herzen immer schneller und zuverlässiger. Dennoch waren bei einigen Schaffeten unerwünschte Verletzungen an Rippen, Sterna und Gefäßen die Folge. Erst durch den Wechsel zur fetalen Oberbauchlaparotomie konnten auch diese unerwünschten Folgen sicher vermieden werden. Zum einen ließ sich so via Zwerchfell die Herzbasis zur Schrittmacherdrahtimplantation erreichen, zum anderen konnte das Schrittmacheraggregat ohne Beeinträchtigung des Feten in dessen Bauchhöhle platziert werden. Das fetale Abdomen erscheint dafür besonders gut geeignet, da hier ausreichend Platz verfügbar ist und keine lebenswichtigen Organe – wie z.B. die Lunge – gestört werden.

Bei unseren nach der Geburt untersuchten Lämmern zeigten sich weder im Brust- noch im Bauchraum funktionell relevante Verwachsungen, was für die Langzeitfolgen unserer Operation von Bedeutung ist.

#### **4.1.5 Insertion des Schrittmacherdrahtes**

Durch intensive Vorstudien an unbelebten Modellen und im Verlauf unserer hier beschriebenen Interventionsreihe gelang es uns in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern der Schrittmacherfirma MEDTRONIC, medizinisches Equipment und operatives Vorgehen schrittweise den Anforderungen einer minimal-invasiven fetoskopischen Schrittmacherimplantation bei humanen Feten anzupassen. Komplikationen wie eine Myokardperforation, das Ausreißen der Elektrode oder die Notwendigkeit einer erneuten Insertion mit Folgekomplikationen als potentielle Ursachen für fetale Verluste ereigneten sich nur wenige Male. Durch Veränderungen der Dicke und Flexibilität des Kabels sowie Modifikationen an der Einschraubelektrode konnte letztlich ein Schrittmacherdraht

entwickelt werden, der sich über eine flexible, transparente Einführhilfe kontrolliert, reproduzierbar und sicher im fetalen Myokard verankern ließ.

In den postnatalen Obduktionen der Schafe des chronischen Studienarmes zeigte sich der jeweilige Herzmuskel selbst nach wiederholten Drahtinsertionen völlig narbenfrei.

#### **4.1.6 Sicherung des Kabels**

Die Sicherung des Schrittmacherkabels ist einer der wichtigsten Schritte, um die Langzeitfunktion der fetalen Schrittmachertherapie garantieren zu können. Es sollten so geringe Zug- und Scherkräfte wie möglich auf die ins Myokard eingedrehte Elektrode einwirken, um einerseits myokardiale Verletzungen und andererseits ein Ausreißen der Drahtspitze im weiteren Verlauf der Schwangerschaft zu vermeiden.

Die Beobachtung, dass bei elf zunächst erfolgreichen Insertionen nach Beendigung der Schwangerschaft nur noch in sechs Fällen die Drähte im Myokard eingeschraubt waren, erklärt sich zum einen durch die Tatsache, dass die ersten Elektroden noch nicht hinreichend entwickelt waren, zum anderen vermutlich dadurch, dass der Draht zwar gesichert, aber aus dem Feten herausgeleitet werden musste und somit frei in der Fruchthöhle lag. Dies machte ihn zusätzlich dislokationsgefährdet.

Bei Verwendung des komplett intrafetalen Systems werden die auf die Drahtspitze wirkenden Zugkräfte in Zukunft nur noch durch den Feten selbst (Myokardkontraktionen und Kindsbewegungen) und nicht zusätzlich durch Interaktionen zwischen ihm und seiner Umgebung bedingt sein.

#### **4.1.7 Ein- und Unterbringung des Schrittmacher-Dummys**

Nachdem der geeignete Zugangsweg zum fetalen Herz via fetaler Laparotomie und Zwerchfellinzision definiert war, konnte mit Entwicklung des intrafetalen Schrittmachers das eigentliche Ziel für die humane Operation erreicht werden. Die besonderen Maße des Schrittmachers erforderten allerdings die Entwicklung eines speziellen Tokars für seinen Transport in die Fruchthöhle. Es erscheint sinnvoll, diesen Schrittmachertrokar in Zukunft

als Ersatz für einen der kleiner dimensionierten Trokare zu verwenden, um deren Gesamtzahl so gering wie möglich zu halten.

Die Unterbringung des Aggregates in ihrer Bauchhöhle tolerierten die Schaffeten durchweg gut und die Langzeitstudien zeigten dessen unveränderte, die anderen Bauchorgane nicht beeinträchtigende Lage im fetalen Abdomen. Die Vorgehensweise erscheint somit auch am Menschen anwendbar. Vor der klinischen Anwendung sollte allerdings noch die sichere Konnektion von Aggregat und Schraubelektrode erprobt werden, um auch hier unvorhergesehene Ereignisse vermeiden zu können.

#### **4.1.8 Verschluss des Zugangsweges zum fetalen Herz**

Am sichersten und schnellsten gelang es uns, mit alle Schichten durchgreifenden Nähten die noch sehr dünnen fetalen Brust- und Bauchwände auch bei den technisch schwierigen fetoskopischen Operationsbedingungen zu verschließen. Als kosmetisch besonders vorteilhaft erwies sich eine fortlaufende Naht. Hierbei entsprach die Länge der nach Geburt zu beobachtenden Narbe der Länge der Inzision zum Zeitpunkt des Eingriffes (1,5 bis 2 cm).

Diese vereinfachte Verschlusstechnik sollte sich unkompliziert auf den humanen Feten übertragen lassen, zumal bereits zahlreiche präzise positionierte Einzelnähte, zum Beispiel zur Fixierung eines Patches über einer Spina bifida, verwendet werden [Kohl, 2010; Kohl und Gembruch, 2008; Kohl et al., 2009; Kohl et al., 2006a]. Alle Schaffeten unserer Studie zeigten sich bei der Obduktion bis auf zarte Narben an Zwerchfell und Herzbeutel unversehrt. Die notwendige Durchtrennung knöcherner Strukturen (Sternum oder unterste Rippe links) war annähernd folgenlos verheilt.

#### **4.1.9 Verschluss des Uterus und des mütterlichen Abdomens**

Die von uns am Schafmodell erarbeiteten und teilweise veröffentlichten Methoden zum perkutanen Uterusverschluss am Ende des fetoskopischen Eingriffes waren technisch schwierig und zeitaufwendig, aber durchführbar [Kohl, 2008; Kohl et al., 2006b; Kohl et al., 1997b; VanderWall et al., 1996]. Am Schafmodell erforderte lediglich der Einsatz dickerer Trokare den Verschluss der jeweiligen Trokarinsertionsstellen. Beim Menschen

sollten selbst kleine Trokarinsertionsstellen verschlossen werden, um die Risiken eines Amnionlecks, einer Infektion oder einer Frühgeburt zu minimieren [Deprest et al., 2011a; Kohl et al., 2006b].

#### **4.1.10 Nachkontrollstudie**

Abgesehen von zwei lagerungsbedingten Paresen der unteren Extremitäten bei den Mutterschafen sowie einer systemischen Infektion, die bei der Übertragung auf den Menschen weitgehend vermeidbar sein sollten [Chescheir, 2009; Kohl et al., 2006b; Peiro et al., 2009], erwies sich die eingriffsbedingte mütterliche Morbidität im Rahmen unserer Nachkontrollstudie als erfreulich niedrig. Zwei Schafe abortierten, das eine 2 Tage, das andere 3 Wochen nach dem Eingriff. Sie illustrieren hiermit die auch beim Menschen zu erwartende Komplikation der Frühgeburtlichkeit nach fetalen Eingriffen.

Alle Mutterschafe konnten aber nach dem fetalchirurgischen Eingriff spontan entbinden und zeigten zum Zeitpunkt der Obduktion - in beiden Studienarmen - keine beeinträchtigenden Folgeerscheinungen im Sinne von nicht verheilten Verletzungen, abdominalen Adhäsionen oder Komplikationen an den uterinen Einstichstellen.

Allein aus dem für den technisch komplizierten, komplett-perkutanen fetoskopischen Eingriff erforderlichen Setup scheinen sich bei Betrachtung aller Feten (beider Studien-Arme, akut und chronisch) keine Komplikationen mehr zu ergeben: Kein Fet zeigte sich intrainerventionell belastet, weder durch direkte Manipulation, noch durch Amnioninfusion, Insufflationsgas und -drücke oder durch potentielle Einflüsse der Fetoskopie auf die placentare Perfusion.

Ein Fet des chronischen Armes verstarb im Rahmen der fulminanten Sepsis seiner Mutter, zeigte aber bei der Obduktion keine kardialen Verletzungen - eine maternale Komplikation, die im Schafmodell aufgrund der stark behaarten Bauchdecken und den sowohl intra- als auch postoperativ eingeschränkten hygienischen Verhältnissen im Tierstall häufiger zu beobachten ist. Im Rahmen der humanen Fetalchirurgie tritt sie dagegen nur sehr selten auf.

Zwei weitere Feten kamen am Geburtstermin zur Welt und waren mit einem Gewicht von jeweils 2000 g stark untergewichtig. Ihre Obduktion ergab keine Hinweise auf eingriffsbedingte Komplikationen. Auch zeigten beide Lämmer keinerlei Anzeichen der Autolyse, was vermuten ließ, dass sie eher als Folge einer Plazentainsuffizienz unter der Geburt verstorben waren. Eine solche Plazentaschwäche könnte allerdings durch eingriffsbedingte Schäden am Netzwerk der placentaren Kotelydonen verursacht worden sein. In der humanen Fetoskopie spielt dies allerdings keine Rolle, da die Plazenta kompakter aufgebaut ist und der Zugang zur Fruchthöhle nicht direkt transplazentar und deshalb ohne große Verletzungsgefahr für die Kotelydonen erfolgt.

Ausreichendes Training der Operateure und modifiziertes technisches Equipment vorausgesetzt, erscheint somit die eigentliche kardiologische Intervention, die Implantation eines Schrittmachers in einen Feten mittels eines komplett-perkutanen fetoskopischen Vorgehens, auch im Hinblick auf den Feten sicher durchführbar.

#### **4.2 Ethische Betrachtung und klinische Einführung**

Vor Anwendung der Methode sollte sichergestellt werden, dass die Feten neben dem CCHB keine weiteren schweren kardialen oder extrakardialen Anomalien aufweisen. Bevorzugt kämen also die mit und ohne maternalen Autoantikörpern assoziierten Fälle in Frage, die eine normale kardiale Anatomie aufweisen.

Die Herzinsuffizienz der Feten sollte noch nicht so stark fortgeschritten sein, dass diese die Operation und die hierzu notwendigen anästhesiologischen und tokolytischen Therapiemaßnahmen nicht mehr überstehen könnten. Es ist anzunehmen, dass bei Vorliegen eines schweren Hydrops die vorgeburtliche Therapie nicht mehr sinnvoll sein wird.

Heutzutage kann der Zustand eines Feten engmaschig mittels CTG, biophysikalischem Profil und Ultraschall erfasst werden, um so rechtzeitig eine drohende Dekompensation erkennen und den erforderlichen Eingriffszeitpunkt festzulegen zu können. Auf Grund der

potentiellen Risiken für Schwangere und Fetus sollte der Eingriff zunächst nur bis zu einem Gestationsalter von etwa 30 Schwangerschaftswochen durchgeführt werden. Ab diesem Gestationsalter bzw. ab einem Gewicht von etwa 1.200 g ist eine neonatale Schrittmacherimplantation bereits möglich [Donofrio et al., 2004] und die vorzeitige Entbindung eine sichere Option.

Inzwischen sind erste Mini-Schrittmachersysteme bis zur klinischen Anwendungsreife weiterentwickelt worden. Einer Schwangeren, deren Ungeborenes mit CCHB und Zeichen der fetalen Herzinsuffizienz noch zu unreif ist, um von einer vorzeitigen Entbindung zu profitieren, könnte nach Ausschöpfen der bisher angewandten medikamentösen Therapien die fetoskopische Schrittmacherimplantation als potentiell lebensrettender Behandlungsversuch angeboten werden.

Gelingt der Eingriff, hat ihr Fetus eine Chance zu überleben. Gelingt er nicht oder wird der Behandlungsversuch erst gar nicht unternommen, verstirbt er an seiner Grunderkrankung.

Bei der klinischen Einführung dieses komplexen experimentellen Eingriffs ist die Überwachung und Begleitung durch die Ethikkommission einer Medizinischen Fakultät sinnvoll.



## 5 Zusammenfassung

### **Transkutane, fetoskopische Schrittmacherimplantation am Schaf**

Eine potentiell lebensrettende Maßnahme bei Feten mit  
kongenitalem Herzblock

Durch einen kongenitalen kompletten Herzblock (congenital complete heart block = CCHB) kann sich bereits präpartal eine lebensbedrohliche, fetale Herzinsuffizienz entwickeln, in deren Folge es häufig zum Versterben des Ungeborenen kommt. Medikamentöse Therapieansätze zeigen nur in Einzelfällen und oft nur passager den gewünschten Erfolg. All diesen Ansätzen gemein ist, dass sich ein einmal entstandener kompletter Herzblock nicht mehr rückgängig machen lässt. Daneben scheiterten bislang alle Versuche, eine effektive intrauterine Schrittmachertherapie durch ultraschallgesteuerte oder offene fetalchirurgische Operationsverfahren durchzuführen.

Daher war das Ziel der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studien, an achtzehn schwangeren Schafen schrittweise eine minimal-invasive Operationstechnik zur fetalen Schrittmacherimplantation zu entwickeln. Unsere Ergebnisse zeigen, dass es mittels eines perkutanen minimal-invasiven fetoskopischen Operationsverfahrens technisch möglich ist, ein miniaturisiertes Schrittmachersystem in einen Feten zu implantieren.

Inzwischen sind erste Mini-Schrittmachersysteme bis zur klinischen Anwendungsreife weiterentwickelt worden. Bei Ungeborenen mit CCHB und Zeichen der fetalen Herzinsuffizienz, welche zu unreif sind, um von einer vorzeitigen Entbindung zu profitieren, könnte die fetoskopische Schrittmacherimplantation als potentiell lebensrettender Behandlungsversuch angeboten werden. Bei der klinischen Einführung dieses komplexen experimentellen Eingriffs ist die Überwachung und Begleitung durch die Ethikkommission einer Medizinischen Fakultät sinnvoll.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adams LL, Gungor S, Salim M, Harman CR, Baschat AA. Regression of fetal heart block and myocardial echogenicity with steroid therapy in maternal Sjogren's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 839-840
2. Ambrosi A, Wahren-Herlenius M. Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 208
3. Anandakumar C, Biswas A, Chew SS, Chia D, Wong YC, Ratnam SS. Direct fetal therapy for hydrops secondary to congenital atrioventricular heart block. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 835-837
4. Assad RS, Aiello VD, Jatene MB, Costa R, Hanley FL, Jatene AD. Cryosurgical ablation of fetal atrioventricular node: new model to treat fetal malignant tachyarrhythmias *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: S629-632
5. Assad RS, Jatene MB, Moreira LF, Sales PC, Costa R, Hanley FL, Jatene AD. Fetal heart block: a new experimental model to assess fetal pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1256-1263
6. Barclay CS, French MA, Ross LD, Sokol RJ. Successful pregnancy following steroid therapy and plasma exchange in a woman with anti-Ro (SS-A) antibodies. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 369-371
7. Baruteau AE, Fouchard S, Behaghel A, Mabo P, Villain E, Thambo JB, Marcon F, Gournay V, Rouault F, Chantepie A, Guillaumont S, Godart F, Bonnet C, Fraise A, Schleich JM, Lusson JR, Dulac Y, Leclercq C, Daubert JC, Schott JJ, Le Marec H, Probst V. Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: a multicentre study. *Eur Heart J* 2012; 33: 622-629
8. Baxi L, Bierman F, Ursell P. Evolution of complete heart block in a fetus and its perinatal management. *Am J Perinatol* 1987; 4: 348-351
9. Berg C, Geipel A, Kohl T, Breuer J, Germer U, Krapp M, Baschat AA, Hansmann M, Gembruch U. Atrioventricular block detected in fetal life: associated anomalies and potential prognostic markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 4-15

10. Berg C, Geipel A, Smrcek J, Krapp M, Germer U, Kohl T, Gembruch U, Baschat AA. Prenatal diagnosis of cardiopulmonary syndromes: a 10-year experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 451-459
11. Bical O, Gallix P, Donzeau-Gouge P, Laborde F, de Riberolles C, Tran Viet T, Toussaint M, Sidi D, Neveux JY. [Antenatal cardiac surgery. Creation of an experimental model of pulmonary stenosis in the fetus and repair in utero]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1985; 78: 445-449
12. Bical O, Gallix P, Toussaint M, Landais P, Gaillard D, Karam J, Neveux JY. Intrauterine versus postnatal repair of created pulmonary artery stenosis in the lamb. Morphologic comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 685-690
13. Boudjemline Y, Rosenblatt J, de La Villeon G, Benifla JL, Bonnet D, Jouannic JM. Development of a new lead for in utero fetal pacing. *Prenat Diagn* 2010; 30: 122-126
14. Brackley KJ, Ismail KM, Wright JG, Kilby MD. The resolution of fetal hydrops using combined maternal digoxin and dexamethasone therapy in a case of isolated complete heart block at 30 weeks gestation. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15: 355-358
15. Breur JM, Kapusta L, Stoutenbeek P, Visser GH, van den Berg P, Meijboom EJ. Isolated congenital atrioventricular block diagnosed in utero: natural history and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21: 469-476
16. Breur JM, Visser GH, Kruize AA, Stoutenbeek P, Meijboom EJ. Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 467-472
17. Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 Suppl 3: 35-37
18. Brucato A, Doria A, Frassi M, Castellino G, Franceschini F, Faden D, Pisoni MP, Solerte L, Muscara M, Lojacono A, Motta M, Cavazzana I, Ghirardello A, Vescovi F, Tombini V, Cimaz R, Gambari PF, Meroni PL, Canesi B, Tincani A. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus* 2002; 11: 716-721
19. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, Muscara M, Vignati G, Stramba-Badiale M, Catelli L, Lojacono A, Cavazzana I, Ghirardello A,

- Vescovi F, Gambari PF, Doria A, Meroni PL, Tincani A. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counter-immunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1832-1835
20. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5: 139-148
21. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, Lee LA, Provost TT, Reichlin M, Rider L, Rupel A, Saleeb S, Weston WL, Skovron ML. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1658-1666
22. Buyon JP, Waltuck J, Kleinman C, Copel J. In utero identification and therapy of congenital heart block. *Lupus* 1995; 4: 116-121
23. Carpenter RJ, Jr., Strasburger JF, Garson A, Jr., Smith RT, Deter RL, Engelhardt HT, Jr. Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1434-1436
24. Chescheir NC. Maternal-fetal surgery: where are we and how did we get here? *Obstet Gynecol* 2009; 113: 717-731
25. Claus R, Hickstein H, Kulz T, Lenschow U, Meiske D, Kotitschke A, Thiesen HJ, Lorenz P. Identification and management of fetuses at risk for, or affected by, congenital heart block associated with autoantibodies to SSA (Ro), SSB (La), or an HsEg5-like autoantigen. *Rheumatol Int* 2006; 26: 886-895
26. Copel JA, Buyon JP, Kleinman CS. Successful in utero therapy of fetal heart block. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1384-1390
27. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, Wechsler B, Vauthier D, Ghillani P, Papo T, Fain O, Musset L, Piette JC. Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1010-1012

28. Crombleholme TM, Harrison MR, Longaker MT, Langer JC, Adzick NS, Bradley S, Duncan B, Verrier ED. Complete heart block in fetal lambs. I. Technique and acute physiological response. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 587-593
29. Cuneo BF, Zhao H, Strasburger JF, Ovadia M, Huhta JC, Wakai RT. Atrial and ventricular rate response and patterns of heart rate acceleration during maternal-fetal terbutaline treatment of fetal complete heart block. *Am J Cardiol* 2007; 100: 661-665
30. Danzer E, Johnson MP, Adzick NS. Fetal surgery for myelomeningocele: progress and perspectives. *Developmental medicine and child neurology* 2012; 54: 8-14
31. Dell'Orfano J, Chou HA, Park D, Mirza H, Stys T, Mahan V, Zavitz DH, Petrikovsky BM, Ovadia M. The monolithic fetal pacemaker: prototype lead design for closed thorax deployment. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 805-811
32. Deloof E, Devlieger H, Van Hoestenbergh R, Van den berghe K, Daenen W, Gewillig M. Management with a staged approach of the premature hydropic fetus due to complete congenital heart block. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 521-523
33. Deprest J, Emonds MP, Richter J, DeKoninck P, Van Mieghem T, Van Schoubroeck D, Devlieger R, De Catte L, Lewi L. Amniopatch for iatrogenic rupture of the fetal membranes. *Prenat Diagn* 2011a; 31: 661-666
34. Deprest J, Nicolaidis K, Done E, Lewi P, Barki G, Largen E, DeKoninck P, Sandaite I, Ville Y, Benachi A, Jani J, Amat-Roldan I, Gratacos E. Technical aspects of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2011b; 46: 22-32
35. Deprest JA, Devlieger R, Srisupundit K, Beck V, Sandaite I, Rusconi S, Claus F, Naulaers G, Van de Velde M, Brady P, Devriendt K, Vermeesch J, Toelen J, Carlon M, Debyser Z, De Catte L, Lewi L. Fetal surgery is a clinical reality. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010a; 15: 58-67
36. Deprest JA, Flake AW, Gratacos E, Ville Y, Hecher K, Nicolaidis K, Johnson MP, Luks FI, Adzick NS, Harrison MR. The making of fetal surgery. *Prenat Diagn* 2010b; 30: 653-667
37. 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

38. Dolara A, Favilli S. Controversies in the therapy of isolated congenital complete heart block. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010; 11: 426-430

39. Donofrio MT, Gullquist SD, Mehta ID, Moskowitz WB. Congenital complete heart block: fetal management protocol, review of the literature, and report of the smallest successful pacemaker implantation. *J Perinatol* 2004; 24: 112-117

40. Eronen M. Outcome of fetuses with heart disease diagnosed in utero. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: 41-46

41. Eronen M, Heikkila P, Teramo K. Congenital complete heart block in the fetus: hemodynamic features, antenatal treatment, and outcome in six cases. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 385-392

42. Eronen M, Siren MK, Ekblad H, Tikanoja T, Julkunen H, Paavilainen T. Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. *Pediatrics* 2000; 106: 86-91

43. Fenton KN, Zinn HE, Heinemann MK, Liddicoat JR, Hanley FL. Long-term survivors of fetal cardiac bypass in lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1423-1427

44. 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

45. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glickstein JS, Buyon JP. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008; 117: 485-493

46. Gembruch U, Bald R, Hansmann M. Color-coded M-mode Doppler echocardiography in the diagnosis of fetal arrhythmia. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990; 50: 286-290

47. Gembruch U, Hansmann M, Redel DA, Bald R, Knopfle G. Fetal complete heart block: antenatal diagnosis, significance and management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 31: 9-22

48. Glatz AC, Gaynor JW, Rhodes LA, Rychik J, Tanel RE, Vetter VL, Kaltman JR, Nicolson SC, Montenegro L, Shah MJ. Outcome of high-risk neonates with congenital complete heart block paced in the first 24 hours after birth. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 767-773
49. 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
50. Gratacos E. Fetoscopy and risk of iatrogenic preterm premature rupture of membranes: not as high as it may seem (in experienced hands). *Fetal Diagn Ther* 2012; 31: 10-11
51. Gratacos 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
52. Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation* 1995; 92: 3394-3396
53. Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Outcome of isolated congenital complete heart block diagnosed in utero. *Heart* 1996; 75: 190-194
54. Harris JP, Alexson CG, Manning JA, Thompson HO. Medical therapy for the hydropic fetus with congenital complete atrioventricular block. *Am J Perinatol* 1993; 10: 217-219
55. Hering R, Hoefl 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
56. Ho SY, Esscher E, Anderson RH, Michaelsson M. Anatomy of congenital complete heart block and relation to maternal anti-Ro antibodies. *Am J Cardiol* 1986; 58: 291-294
57. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004; 110: 1542-1548
58. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 130-137

59. Julkunen H, Kaaja R, Siren MK, Mack C, McCready S, Holthofer H, Kurki P, Maddison P. Immune-mediated congenital heart block (CHB): identifying and counseling patients at risk for having children with CHB. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 97-106
60. Julkunen H, Kaaja R, Wallgren E, Teramo K. Isolated congenital heart block: fetal and infant outcome and familial incidence of heart block. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 11-16
61. Kelle AM, Backer CL, Tsao S, Stewart RD, Franklin WH, Deal BJ, Mavroudis C. Dual-chamber epicardial pacing in neonates with congenital heart block. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 1188-1192
62. Kitano Y, Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Adzick NS. Open fetal surgery for life-threatening fetal malformations. *Semin Perinatol* 1999; 23: 448-461
63. Klaritsch P, Albert K, Van Mieghem T, Gucciardo L, Done E, Bynens B, Deprest J. Instrumental requirements for minimal invasive fetal surgery. *Bjog* 2009; 116: 188-197
64. Kohl T. Fetal echocardiography: new grounds to explore during fetal cardiac intervention. *Pediatr Cardiol* 2002; 23: 334-346
65. Kohl T. Saving the Smallest hearts – Cardiac Intervention for Structural Heart Disease & Arrhythmias in the Fetus. In: Group eMDTF, editor. *Fetal Cardiology*. London, New York: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U, 2003: 497-517
66. Kohl T. Fetoscopic surgery: where are we today? *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17: 315-321
67. Kohl T. Iatrogenic fetal membrane damage from complex fetoscopic surgery in human fetuses might not be amenable to simple closure by collagen plugs. *Prenat Diagn* 2008; 28: 876-877; author reply 878-880
68. Kohl T. Minimally invasive fetoscopic interventions: an overview in 2010. *Surg Endosc* 2010; 24: 2056-2067
69. Kohl T. Foetal cardiac interventions: overview and perspectives in 2012. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 14-16
70. Kohl T, Gembruch U. Current status and prospects of fetoscopic surgery for spina bifida in human fetuses. Response to Fichter et al: Fetal spina bifida repair--current trends and prospects of intrauterine neurosurgery (*Fetal Diagn Ther* 2008;23:271-286). *Fetal Diagn Ther* 2008; 24: 318-320



71. Kohl T, Hering R, Heep A, Schaller C, Meyer B, Greive C, Bizjak G, Buller T, Van de Vondel P, Gogarten W, Bartmann P, Knopfle G, Gembruch U. Percutaneous fetoscopic patch coverage of spina bifida aperta in the human--early clinical experience and potential. *Fetal Diagn Ther* 2006a; 21: 185-193
72. Kohl T, Hering R, Van de Vondel P, Tchatcheva K, Berg C, Bartmann P, Heep A, Franz A, Muller A, Gembruch U. Analysis of the stepwise clinical introduction of experimental percutaneous fetoscopic surgical techniques for upcoming minimally invasive fetal cardiac interventions. *Surg Endosc* 2006b; 20: 1134-1143
73. Kohl T, McElhinney DB, Farrel J, Harrison MR, Scheld HH, Vogt J, Silverman NH. Fetoplacental blood flow predicts outcome after open fetal surgery for diaphragmatic hernia (abstract). *Ped Res* 1996; 43(Suppl): 23
74. Kohl T, McElhinney DB, 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 (abstract). *Eur Heart J* 1999; 20(Suppl): 644A
75. Kohl T, Reckers J, Strumper 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
76. Kohl T, Szabo Z, Suda K, Petrossian E, Ko E, Kececioglu 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* 1997a; 95: 1048-1053
77. Kohl T, Szabo Z, Suda K, Quinn TM, Petrossian E, Harrison MR, Hanley FL. Percutaneous fetal access and uterine closure for fetoscopic surgery. Lessons learned from 16 consecutive procedures in pregnant sheep. *Surg Endosc* 1997b; 11: 819-824
78. 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
79. Kohl T, Tchatcheva K, Merz W, Wartenberg HC, Heep A, Muller A, Franz A, Stressig R, Willinek W, Gembruch U. Percutaneous fetoscopic patch closure of human

spina bifida aperta: advances in fetal surgical techniques may obviate the need for early postnatal neurosurgical intervention. *Surg Endosc* 2009; 23: 890-895

80. Kohl T, Tchatcheva K, Weinbach J, Hering R, Kozlowski P, Stressig R, Gembruch U. Partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI) during minimally invasive fetoscopic surgery: early clinical experience in humans. *Surg Endosc* 2010a; 24: 432-444

81. Kohl T, Witteler R, Strumper 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; 14: 424-430

82. Kohl T, Ziemann M, Weinbach J, Tchatcheva K, Gembruch U, Hasselblatt M. Partial amniotic carbon dioxide insufflation during minimally invasive fetoscopic interventions seems safe for the fetal brain in sheep. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010b; 20: 651-653

83. Koyanagi T, Hara K, Satoh S, Yoshizato T, Nakano H. Relationship between heart rate and rhythm, and cardiac performance assessed in the human fetus in utero. *Int J Cardiol* 1990; 28: 163-171

84. Kwak JG, Kim SJ, Song JY, Choi EY, Lee SY, Shim WS, Lee CH, Lee C, Park CS. Permanent epicardial pacing in pediatric patients: 12-year experience at a single center. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 634-639

85. Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 107-110

86. Liddicoat JR, Klein JR, Reddy VM, Klautz RJ, Teitel DF, Hanley FL. Hemodynamic effects of chronic prenatal ventricular pacing for the treatment of complete atrioventricular block. *Circulation* 1997; 96: 1025-1030

87. Liu J, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Clinical characteristics of neonatal lupus erythematosus. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 34: 265-268

88. Lopes LM, Tavares GM, Damiano AP, Lopes MA, Aiello VD, Schultz R, Zugaib M. Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: one-hundred-sixteen cases from a single institution. *Circulation* 2008; 118: 1268-1275

89. 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* 1994a; 9: 105-109
90. Luks FI, Deprest JA, Vandenberghe K, Laermans I, De Simpelaere L, Brosens IA, Lerut T. Fetoscopy-guided fetal endoscopy in a sheep model. *J Am Coll Surg* 1994b; 178: 609-612
91. 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
92. Machado MV, Tynan MJ, Curry PV, Allan LD. Fetal complete heart block. *Br Heart J* 1988; 60: 512-515
93. Marshall AC, Levine J, Morash D, Silva V, Lock JE, Benson CB, Wilkins-Haug LE, McElhinney DB, Tworetzky W. Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn* 2008; 28: 1023-1028
94. Matsubara S, Morimatsu Y, Shiraishi H, Kuwata T, Ohkuchi A, Izumi A, Takeda S, Suzuki M. Fetus with heart failure due to congenital atrioventricular block treated by maternally administered ritodrine. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 85-88
95. Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972; 4: 85-101
96. Murotsuki J, Okamura K, Watanabe T, Kimura Y, Yajima A. Production of complete heart block and utero cardiac pacing in fetal lambs. *J Obstet Gynaecol* 1995; 21: 233-239
97. Paladini D, Chita SK, Allan LD. Prenatal measurement of cardiothoracic ratio in evaluation of heart disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 20-23
98. Pascoli I, Cester M, Nanhornque K, Paternoster DM. Extremely low ventricular rate in a fetus with an isolated non-autoimmune complete congenital heart block. Case report. *Minerva Ginecol* 2008; 60: 189-191
99. Peiro JL, Carreras E, Guillen G, Arevalo S, Sanchez-Duran MA, Higuera T, Castillo F, Marhuenda C, Lloret J, Martinez-Ibanez V. Therapeutic indications of fetoscopy: a 5-year institutional experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19: 229-236

100. Piercecchi-Marti MD, Mohamed H, Chau C, Liprandi A, Fredouille C. Congenital atrioventricular block: histological aspects. *Forensic Sci Int* 2003; 136: 12-15
101. Pike JI, Donofrio MT, Berul CI. Ineffective therapy, underpowered studies, or merely too little, too late? Risk factors and impact of maternal corticosteroid treatment on outcome in antibody-associated fetal heart block. *Circulation* 2011; 124: 1905-1907
102. Reddy VM, Liddicoat JR, Klein JR, Wampler RK, Hanley FL. Long-term outcome after fetal cardiac bypass: fetal survival to full term and organ abnormalities. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 536-544
103. Rosenthal D, Druzin M, Chin C, Dubin A. A new therapeutic approach to the fetus with congenital complete heart block: preemptive, targeted therapy with dexamethasone. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 689-691
104. Rosenthal E, Gordon PA, Simpson JM, Sharland GK. Letter regarding article by Jaeggi et al, "transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease". *Circulation* 2005; 111: 287-288
105. Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, Ceccon ME, Grasi MS, Tannuri U, Zugaib M. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 20-27
106. Ruffatti A, Milanesi O, Chiandetti L, Cerutti A, Gervasi MT, De Silvestro G, Pengo V, Punzi L. A combination therapy to treat second-degree anti-Ro/La-related congenital heart block. A strategy to avoid stable third-degree heart block? *Lupus* 2012; 21: 666-671
107. Saiki Y, Litwin DE, Bigras JL, Waddell J, Konig A, Baik S, Navsarikar A, Rebeyka IM. Reducing the deleterious effects of intrauterine CO<sub>2</sub> during fetoscopic surgery. *J Surg Res* 1997; 69: 51-54
108. Scagliotti D, Shimokochi DD, Pringle KC. Permanent cardiac pacemaker implant in the fetal lamb. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10: 1253-1261
109. Schmidt KG. Fetal bradyarrhythmia. *Fetal Cardiology*. 1 ed. London, UK: Martin Dunitz, 2003: 345-354

110. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1360-1366
111. Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, Aono T, Kidoguchi K. Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 952-957
112. Siren MK, Julkunen H, Kaaja R. The increasing incidence of isolated congenital heart block in Finland. *J Rheumatol* 1998; 25: 1862-1864
113. Stiehm ER. Fetal defense mechanisms. *Am J Dis Child* 1975; 129: 438-443
114. Tincani A, Danieli E, Nuzzo M, Scarsil M, Motta M, Cimaz R, Lojacono A, Nacinovich R, Taddei F, Doria A, Brucato A, Meroni P. Impact of in utero environment on the offspring of lupus patients. *Lupus* 2006; 15: 801-807
115. Tseng CE, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 31-54
116. Valsky DV, Eixarch E, Martinez-Crespo JM, Acosta ER, Lewi L, Deprest J, Gratacos E. Fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31: 30-34
117. van der Leij JN, Visser GH, Bink-Boelkens MT, Meilof JF, Kallenberg CG. Successful outcome of pregnancy after treatment of maternal anti-Ro (SSA) antibodies with immunosuppressive therapy and plasmapheresis. *Prenat Diagn* 1994; 14: 1003-1007
118. VanderWall KJ, Meuli M, Szabo Z, Bruch SW, Kohl T, Hoffman WY, Adzick NS, Harrison MR. Percutaneous access to the uterus for fetal surgery. *J Laparoendosc Surg* 1996; 6 Suppl 1: 65-67
119. Veille JC, Covitz W. Fetal cardiovascular hemodynamics in the presence of complete atrioventricular block. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1258-1262
120. Walkinshaw SA, Welch CR, McCormack J, Walsh K. In utero pacing for fetal congenital heart block. *Fetal Diagn Ther* 1994; 9: 183-185
121. Welch EM, Hannan RL, DeCampli WM, Rossi AF, Fishberger SB, Zabinsky JA, Burke RP. Urgent permanent pacemaker implantation in critically ill preterm infants. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 274-276

122. Welisch E, Cherlet E, Crespo-Martinez E, Hansky B. A single institution experience with pacemaker implantation in a pediatric population over 25 years. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 1112-1118
123. Whitsett JA, Pollinger J, Matz S. Beta-Adrenergic receptors and catecholamine sensitive adenylate cyclase in developing rat ventricular myocardium: effect of thyroid status. *Pediatr Res* 1982; 16: 463-469
124. Zuppa AA, Fracchiolla A, Cota F, Gallini F, Savarese I, D'Andrea V, Luciano R, Romagnoli C. Infants born to mothers with anti-SSA/Ro autoantibodies: neonatal outcome and follow-up. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47: 231-236

## 7 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all denen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit so tatkräftig und ausdauernd unterstützt haben:

Prof. Dr. Thomas Kohl - für die freundliche Überlassung des Themas und der Wissensvermittlung rund um die Fetalchirurgie

Anja & David - für wohlgemeinten Druck und fachliche Unterstützung während der frühen Vollendungsphase

Meinen Großvätern Hubert und Herbert & Tante Uschi - für ihr Vorbild

Meinen Eltern - für ihre Geduld und die allzeit vorhandene materielle und immaterielle Unterstützung

Dietmar - für Formalia und moralischen Halt

...und meinen Freundinnen