

**Neurologische Funktion und frühkindliche Entwicklung bei Kindern
mit *Spina bifida aperta* nach intrauterin endoskopischer Deckung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Diehl, Danielle
aus Gießen

Gießen 2019

Aus dem Medizinischen Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Abteilung für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie
Sozialpädiatrisches Zentrum,
unter der Leitung von Prof. Dr. Bernd A. Neubauer,
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. B. A. Neubauer

Gutachter: Prof. Dr. B. Rosengarten

Tag der Disputation: 27.10.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Zielsetzung der Arbeit	3
2. Studienkollektiv und Methoden	3
2.1. Studie	3
2.2. Patientenkollektiv	4
2.3. Einschlusskriterien Operation bzw. Studie	4
2.3.1. Einschlusskriterien Kind	4
2.3.2. Einschlusskriterien Mutter	4
2.4. Untersuchungsmethoden	5
2.4.1. Klinische neuropädiatrische Untersuchung und Anamnese	5
2.4.1.1 Hauptbeobachtungsmerkmale der einzelnen Untersuchungen	5
2.4.1.2 Durchführung neuropädiatrische Untersuchung	6
2.4.1.3 Festlegung der anatomischen Läsionshöhe	7
2.4.1.4 Dokumentation Kopfumfang	7
2.4.1.5 Mitbeurteilung Physiotherapie	7
2.4.2. Sonographische Untersuchungen	7
2.4.2.1 Sonographie Schädel	7
2.4.2.2 Sonographie Nieren und Harnwege	8
2.4.2.3 Sonographie Abdomen	8
2.4.3. Videodokumentation	8
2.4.4. MRT des Schädels und der Wirbelsäule	8
2.4.4.1 Beobachtungskriterien im Rahmen der MRT-Untersuchungen	8
2.4.4.2 Kriterien Shuntanlage	9
2.4.5. Entwicklungsdiagnostik mittels <i>Bayley Scales of Infant Development II</i>	9
2.4.5.1. Beschreibung <i>Bayley Scales of Infant Development II</i>	10
2.4.5.2 Durchführung <i>Bayley Scales of Infant Development II</i>	10
2.4.6. Hauptbeobachtungsmerkmale der 30-Monatsuntersuchung	10

2.4.7. Statistische Analysen	10
2.4.7.1 Fisher-Test	11
2.4.7.2 t-Test	11
2.4.7.3 Cochran-Mantel-Haenszel-Test	11
3. Ergebnisse	11
3.1. Patientenkohorte	11
3.1.1. Läsionshöhe der Patientenkohorte	12
3.1.2. Schwangerschaft und Geburt der Patientenkohorte	12
3.1.3. Mortalität der Patientenkohorte	13
4. Ergebnisauswertung MOMS-Studie vs. Gießen	13
4.1. Grundcharakteristika	14
4.1.1. Klumpfuß und Fußdeformitäten	14
4.1.2. Läsionshöhe	14
4.1.3. Herniation der <i>medulla oblongata</i>	14
4.1.4. Grundcharakteristika: Grafik und Tabelle	15
4.2. 30-Monatsergebnisse	17
4.2.1. Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe ≥ 2 Läsionshöhen besser	17
4.2.2. <i>Bayley Scales of Infant Development II Motorisch</i> <i>(Psychomotoric Development Index)</i>	17
4.2.3. Selbstständiges Laufen	17
4.2.4. <i>Bayley Scales of Infant Development II Kognitiv</i> <i>(Mental Development Index)</i>	18
4.2.5. Shuntversorgung nach 12 Monaten	18
4.2.6. Mortalität	18
4.2.7. 30-Monatsergebnisse: Tabelle und Grafik	19
4.3. Subgruppenanalysen	21
4.3.1. Definition: Herniation der <i>medulla oblongata</i> in Gießen	21
4.3.2. Subgruppenanalyse „selbstständiges Laufen“	22
4.3.2.1. Läsionshöhe	22
4.3.2.2. Geschlecht	22

4.3.2.3.	Herniation der <i>medulla oblongata</i>	22
4.3.2.4.	Subgruppenanalyse „selbstständiges Laufen“: Tabelle und Grafik	23
4.3.3.	Subgruppenanalyse „Differenz zw. anatomischer und Funktioneller Läsionshöhe \geq 2 Läsionshöhen besser“	24
4.3.3.1.	Läsionshöhe	24
4.3.3.2.	Geschlecht	24
4.3.3.3.	Herniation der <i>medulla oblongata</i>	25
4.3.3.4.	Subgruppenanalyse „Differenz zw. anatomischer und funktioneller Läsionshöhe \geq 2 Läsionshöhen besser“: Tabelle und Grafik	26
4.3.4.	Subgruppenanalyse „ <i>Bayley Scales of Infant Development II</i> <i>Motorisch PDI \geq 70</i> “	27
4.3.4.1.	Läsionshöhe	27
4.3.4.2.	Geschlecht	27
4.3.4.3.	Herniation der <i>medulla oblongata</i>	28
4.3.4.4.	Subgruppenanalyse „ <i>Bayley Scales of Infant</i> <i>Development II Motorisch PDI \geq 70</i> “: Tabelle und Grafik	29
4.3.5.	Subgruppenanalyse „ <i>Bayley Scales of Infant Development II</i> <i>Kognitiv MDI \geq 70</i> “	30
4.3.5.1.	Läsionshöhe	30
4.3.5.2.	Geschlecht	31
4.3.5.3.	Herniation der <i>medulla oblongata</i>	31
4.3.5.4.	Subgruppenanalyse „ <i>Bayley Scales of Infant</i> <i>Development II Kognitiv MDI \geq 70</i> “: Tabelle und Grafik	32
4.4.	<i>Outcome</i> 30 Monate und Shuntversorgung im Alter von 12 Monaten	33
4.4.1.	Selbstständiges Laufen	33
4.4.1.1.	Mit VP-Shunt im Alter von 12 Monaten	33
4.4.1.2.	Ohne VP-Shunt im Alter von 12 Monaten	34
4.4.2.	Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe \geq 2 Läsionshöhen besser	34
4.4.2.1.	Mit VP-Shunt im Alter von 12 Monaten	34

4.4.2.2.	Ohne VP-Shunt im Alter von 12 Monaten	35
4.4.3.	<i>Bayley Scales of Infant Development II Kognitiv (MDI \geq 70)</i>	35
4.4.3.1.	Mit VP-Shunt im Alter von 12 Monaten	35
4.4.3.2.	Ohne VP-Shunt im Alter von 12 Monaten	35
4.4.4.	<i>Bayley Scales of Infant Development II Motorisch (PDI \geq 70)</i>	35
4.4.4.1.	Mit VP-Shunt im Alter von 12 Monaten	36
4.4.4.2.	Ohne VP-Shunt im Alter von 12 Monaten	36
4.4.5.	Outcome 30 Monate Shuntversorgung im Alter von 12 Monaten: Grafik und Tabelle	37
5.	Diskussion	39
5.1.	Neurologisches <i>outcome</i>	39
5.2.	Klumpfuß und Fußdeformitäten	39
5.3.	Herniation der <i>medulla oblongata</i>	40
5.4.	Läsionshöhe und selbstständiges Laufen	40
5.5.	VP-Shuntversorgung und <i>outcome</i>	42
5.6.	Entwicklungsneurologisches <i>outcome</i> nach 30 Monaten	42
5.7.	<i>Bayley Scales of Infant Development II</i>	44
5.7.1.	<i>MDI – Mental Development Index</i>	44
5.7.2.	<i>PDI – Psychomotoric Development Index</i>	44
5.7.3.	Kritik am <i>Bayley Scales of Infant Development II</i>	45
5.8.	Frühgeburtlichkeit	45
5.9.	Mortalität	46
5.10.	Einschränkungen der Arbeit	47
5.10.1.	Ein- und Ausschlusskriterien	47
5.10.2.	Durchführung Studienuntersuchungen	47
5.10.3.	Kohortenumfang	48
5.10.4.	Untersuchungsteam	48
6.	Ausblick	48
6.1.	Urologisches <i>outcome</i> - Untersuchung zur Blasenkontinenz und vesicourethralem Reflux	48
6.2.	<i>Tethered Cord</i>	49
6.3.	Kognitive und soziale Entwicklung	50

7. Zusammenfassung	50
8. Summary	53
9. Abkürzungsverzeichnis	56
10. Abbildungsverzeichnis	56
11. Tabellenverzeichnis	57
12. Literatur- und Quellenverzeichnis	59
13. Publikationsverzeichnis	64
14. Ehrenwörtliche Erklärung	65
15. Danksagung	66
16. Tabellarischer Lebenslauf	67

1. Einleitung

Die *spina bifida aperta* gehört zu den Neuralrohrdefekten. Hierbei kommt es etwa am 28. bis 29. Tag nach Konzeption zu einer Schlussstörung des Neuralrohrs im Bereich des kaudalen Neuroporus.¹³ Bei einer *spina bifida aperta* droht ein Hydrocephalus sowie eine Paraparese beider Beine mit Blasen- und Mastdarminkontinenz. Kommt es hingegen um den 22. Tag nach Konzeption zu einer Schlussstörung des Neuralrohrs im Bereich des kranialen Neuroporus resultiert ein Anencephalus. Ein Anencephalus ist die schwerste und eine der häufigsten kongenitalen Hirnfehlbildungen, die nicht mit dem extrauterinen Leben vereinbar ist.³⁸

Die *spina bifida aperta* (SBA) ist die häufigste Form der *spina bifida*.³ Die Inzidenz der *spina bifida aperta* liegt bei etwa 4,3 pro 10.000 Lebendgeburten in Europa (EUROCAT-Register)¹⁶ und bei etwa 3,7 pro 10.000 Lebendgeburten in den USA⁹. Die Inzidenz zeigt jedoch einen stetigen Rückgang während der letzten Jahre. Zum einen wegen der zunehmenden Einnahme von Folsäure bereits vor der Schwangerschaft in einigen Ländern, wodurch das Risiko einer *spina bifida aperta* um bis zu 50-70% reduziert werden kann. In den USA und in China zum Beispiel wird Folsäure dem Mehl zugesetzt und ist gesetzlich geregelt, um das Risiko einer *spina bifida aperta* zu reduzieren. Dies zeigt die Bedeutung der Prävention einer *spina bifida aperta*. Zum anderen zeigt die Inzidenz einen deutlichen Rückgang aufgrund der deutlich besser werdenden Ultraschalluntersuchungen, dem hierdurch früheren Erkennen einer *spina bifida aperta* und dem dann häufig durchgeführten Schwangerschaftsabbruch.^{10,11,15,35} Der Schwangerschaftsabbruch ist jedoch nicht für alle Eltern akzeptabel.

Verschiedene Studien, angefangen in den 1980er-Jahren, haben gezeigt, dass die Beweglichkeit der unteren Extremitäten bei Feten mit *spina bifida aperta*, trotz des bereits nachweisbaren Neuralrohrdefektes anfangs noch erhalten ist, dann aber kontinuierlich während der Schwangerschaft nachlässt. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich die Arnold-Chiari-Malformation Typ II sowie ein Hydrocephalus während der Schwangerschaft oft erst neu bilden und im Schwangerschaftsverlauf verschlechtern.⁴¹

Korenkomp und Kollegen²⁷ dokumentierten eine nachlassende Beweglichkeit der unteren Extremitäten und etablierten, gestützt auf pathologische Untersuchungsergebnisse sowie Ergebnisse aus Tierexperimenten, eine „two-hit“-Hypothese.^{20,21,32,43} Hierbei stellt der fehlende Verschluss des Neuralrohrs das erste Problem dar, ‚the first hit‘. Durch den fehlenden Verschluss des Neuralrohrs sind die spinalen Nervenzellen der neurotoxisch wirkenden Amnionflüssigkeit ausgesetzt und unterliegen zudem mechanisch bedingten Veränderungen. Dies stellt das zweite Problem dar, ‚the second hit‘. Gestützt auf diese Hypothese war es denkbar, dass eine frühzeitige

intrauterine Intervention, also ein Verschluss der *spina bifida aperta*, das postnatale *outcome* deutlich verbessern könnte.

Erste experimentelle Interventionen bei *spina bifida aperta* am offenen Uterus in den 1990er-Jahren zeigten zwar eine geringere Rate von Hydrocephali, jedoch keine deutliche Verbesserung der Beweglichkeit der unteren Extremitäten. Indes zeigten sich als Hauptkomplikationen dieser Interventionen mütterliche Infektionen und eine hohe Frühgeburtlichkeitsrate.^{7,44}

Etwa zehn Jahre später wurde die nun bereits ausgereifere offene fetale Operationsmethode schließlich in einer randomisierten prospektiven klinischen Studie, der *Management of Myelomeningocele Study* (MOMS), erneut überprüft. Die MOMS-Studie verglich die intrauterine Versorgung einer *spina bifida aperta* mittels Hysterotomie mit der postnatalen Deckung einer *spina bifida aperta*.¹ Sie zeigte eine deutliche Verbesserung der Beweglichkeit der unteren Extremitäten sowie einen deutlichen Rückgang der Notwendigkeit einer Shuntimplantation bei vorgeburtlich operierten Patienten im Vergleich zu nachgeburtlich operierten Patienten im Alter von 30 Monaten. So zeigte sich, dass in der pränatal operierten Gruppe nur 42,8% der Patienten eine Shuntversorgung benötigen, wohingegen 82% der Patienten der postnatal operierten Gruppe eine solche benötigen. Bei knapp 45% der pränatal operierten Patienten ist ein freies selbstständiges Laufen möglich, bei den postnatal operierten Patienten gelingt dies nur knapp 24%. Es zeigt sich außerdem eine deutlich bessere motorische Funktion der unteren Extremitäten (gemessen an der Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Höhe der Läsion).^{1,18}

Unlängst konnten die Daten des 30-Monats-*outcome* der kompletten Kohorte der MOMS-Studie¹⁸ die zuvor erhobenen Ergebnisse bestätigen und noch einmal verdeutlichen, dass eine pränatale Versorgung der *spina bifida aperta* eine signifikante Verbesserung der kognitiven und motorischen Funktionen bedeutet im Vergleich zur postnatalen Versorgung einer SBA.

Die offene fetale Operationsmethode per Hysterotomie ist jedoch ein sehr invasiver Eingriff, bei dem die Bauchdecke und der Uterus der Mutter gänzlich geöffnet werden muss. Daher wurde bereits vor längerer Zeit überprüft, ob eventuell endoskopisch, also mit einem weniger invasiven Eingriff, gleiche Erfolge erzielt werden können. Erste fetoskopische Operationen durch Tullipan und Bruner⁸ schlossen lediglich eine kleine Zahl an Patienten ein. Es zeigten sich hierbei jedoch viele Komplikationen, unter anderem den Tod eines Fetus. Im Verlauf wurde durch Kohl und Kollegen an der Universität Bonn in den Jahren 2003 bis 2009 eine unabhängige Studie mit einer Kohorte von 19 Feten durchgeführt, wovon 13 Feten fetoskopisch intrauterin mit einem Patchverschluss versorgt wurden.^{24,25} Hierbei zeigte sich eine bessere neuromotorische Funktion der unteren Extremitäten sowie eine deutlich reduzierte Anzahl an Shuntimplantationen im Vergleich zu den Patienten, die postnatal operativ versorgt wurden.⁴⁷ Nichtsdestoweniger zeigten

sich bei diesen frühen Versuchen Komplikationen wie der Tod von Feten, sehr hohe Frühgeburtlichkeitsraten sowie mehrere technische Probleme, wie z. B. Probleme bei der Auswahl der passenden Trokare oder das richtige Einbringen des Patches, sodass es zu einem sauberen und dichten Verschluss des Defektes kam.

Nach Weiterentwicklung der Technik wurde an 72 Feten mit *spina bifida aperta* an der Klinik für Gynäkologie bzw. dem Deutschen Zentrum für Fetalchirurgie in Gießen im Zeitraum von Oktober 2010 bis August 2014 eine minimal invasive fetoskopische Operation durchgeführt.

Das Ziel der hier vorgelegten Beobachtungsstudie ist es, die Auswirkung dieser Operation auf die Kinder, insbesondere auf die neuromotorische Funktion der unteren Extremitäten, der Möglichkeit des selbstständigen Laufens und der Rate der Shuntimplantationen zu überprüfen.

1.1. Zielsetzung der Arbeit

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, das neurologische *outcome* jener Patienten zu erfassen, die durch eine intrauterine fetoskopische Operation an einer *spina bifida aperta* in Gießen versorgt wurden und dieses mit dem *outcome* des offenen intrauterinen Eingriffs der MOMS-Studie¹⁸ zu vergleichen.

Es sollte überprüft werden, ob durch die fetoskopische intrauterine Operation wesentliche Unterschiede im *outcome* bzgl. der Motorik der unteren Extremitäten gegeben sind. Außerdem wurde überprüft, ob im Alter von 30 Monaten die Möglichkeit des selbstständigen freien Laufens gegeben ist. Ebenso wurde die Notwendigkeit einer Shuntversorgung und die Mortalität verglichen.

Des Weiteren wurde abschließend im Alter von 30 Monaten eine ausführliche Entwicklungsdiagnostik mittels der *Bayley Scales of Infant Development II* zur Beurteilung der Kognition und der Motorik der Patienten im Vergleich zu jenen Patienten der MOMS¹⁸ durchgeführt. Dies vor allem, um mögliche Probleme bzw. Nachteile bezüglich der Frühgeburtlichkeit der Patienten zu überprüfen.

2. Studienkollektiv und Methoden

2.1. Studie

Es handelt sich bei vorliegender Studie um eine monozentrische, am Universitätsklinikum Gießen im Zentrum für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie durchgeführte Beobachtungsstudie. Es wurde ein Patientenkollektiv, das eine fetoskopische intrauterine Versorgung der *spina bifida aperta* erhielt, über einen Zeitraum von 30 Monaten (korrigiert) nach Geburt nachuntersucht.

2.2. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 52 Patienten, die im Zeitraum von Oktober 2010 bis August 2014 durch Professor T. Kohl und seinem Team eine fetoskopische intrauterine operative Versorgung der *spina bifida aperta* erhalten haben. Die Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2011 bis November 2014 geboren.

Die Eltern der nachuntersuchten Kinder gaben alle ihr Einverständnis zur Studie.

Die fetoskopische intrauterine Versorgung der *spina bifida aperta* wurde zwischen der 21+0 SSW und der 29+1 SSW (Mittelwert 23+5 SSW) durchgeführt. Hierbei wurden Patienten mit einer Läsionshöhe von Th 11/12 bis S1 operiert.

Alle Kinder wurden per *sectio caesare* zwischen der 27+5 SSW und der 38+3 SSW geboren.

Zwei Patienten verstarben infolge von Funktionsstörungen des Stammhirns bei *Arnold-Chiari-Malformation II* innerhalb des ersten Lebensmonats.

Durch den Operateur wurde vor Durchführung der intrauterinen fetoskopischen Operation die technische Machbarkeit festgelegt. Zudem wurde eine Einschätzung der Beinbeweglichkeit sowie des Hydrocephalus und der bestehenden *Arnold-Chiari-Malformation II* vorgenommen.

Es gab Ein- bzw. Ausschlusskriterien für das Kind sowie die Mutter, die durch den Operateur, Professor T. Kohl, festgelegt wurden. Praktisch wurden in Gießen jedoch alle Kinder mit erhaltener Beinbeweglichkeit und einer Schwangerschaftsdauer von unter 26 SSW operiert. Ein Patient wurde nach der 29. SSW intrauterin fetoskopisch operiert. Bei diesem Patienten lag nach Angaben des Operateurs eine gute Beinbeweglichkeit vor und nur ein milde ausgeprägter Hydrocephalus.

2.3. Einschlusskriterien Operation bzw. Studie (Vorgabe Prof. T. Kohl)²⁶

2.3.1. Einschlusskriterien Kind

- Erhaltene Beweglichkeit der Beine
- keine weiteren Anomalien / Fehlbildungen (normaler Karyotyp)
- Lokalisation des Defektes zwischen T1 und S1
- Chiari II Malformation
- Hydrocephalus \leq 16 mm
- keine Kyphose

2.3.2. Einschlusskriterien Mutter

- mütterlicher BMI \leq 45 bei posteriorer Lage der Plazenta

- mütterlicher BMI \leq 35 bei anteriorer Lage der Plazenta
- Länge der Cervix \geq 15 mm
- Einlingsschwangerschaft
- Möglichkeit der Einführung der Trokare in Abhängigkeit der plazentaren Lage (keine Placenta praevia)
- keine Alloimmunisation der Erythrozyten oder Thrombozyten
- keine Infektion mit Hepatitis oder HIV
- keine akute oder chronische Erkrankung, welche das Risiko einer Anästhesie, der Operation oder des perioperativen Managements erhöht

Für Einzelheiten des fetoskopischen operativen Vorgehens wird verwiesen auf *Kohl, T. et al.: Percutaneous minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta - Part I Surgical technique (Journal of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2014).*²⁶

Für Einzelheiten des mütterlichen Outcomes nach durchgeführter fetoskopischer operativer Versorgung einer *spina bifida aperta* wird verwiesen auf *Degenhardt, J. et al.: Percutaneous minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta - Part II Maternal management and outcome (Journal of Ultrasound of Obstetrics & Gynecology 2014)*¹⁴

2.4. Untersuchungsmethoden

2.4.1. Klinische neuropädiatrische Untersuchung und Anamnese

Die klinischen Untersuchungen der Patienten wurden kurze Zeit nach Geburt (max. eine Woche nach Geburt bzw. sobald der Gesundheitszustand des Patienten eine Untersuchung zuließ) sowie im korrigierten Alter von drei, 12 und 30 Monaten durchgeführt.

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde eine ausführliche neuropädiatrische Untersuchung mit Videodokumentation der motorischen Entwicklung, insbesondere der Beinbeweglichkeit und möglicher Fußfehlstellungen, dokumentiert.

Zudem wurde eine ausführliche Anamnese mit der Familie der Patienten durchgeführt. Hierbei wurden insbesondere die Fördermaßnahmen (Physiotherapie, Frühförderung), die Hilfsmittelversorgung (Einlagen, Orthesen, Rollstuhl, Posterior-Rollator) und die Notwendigkeit eines Katheterisierens erfragt und dokumentiert.

2.4.1.1 Hauptbeobachtungsmerkmale der einzelnen Untersuchungen

Die Hauptbeobachtungsmerkmale während der Untersuchungen waren der neurologische Status, mit eingeschlossen hierbei die funktionelle vs. die anatomische Höhe der Läsion, die

Notwendigkeit einer Shuntversorgung sowie speziell im Alter von korrigiert 30 Monaten die Möglichkeit des selbstständigen Laufens.

2.4.1.2 Durchführung neuropädiatrische Untersuchung

Die neuropädiatrische Untersuchung wurde standardisiert durchgeführt und dann einer funktionellen Läsionshöhe zugeteilt (Tabellen 1&2). Die funktionelle Läsionshöhe besagt, dass eine Bewegung gegen die Schwerkraft möglich ist, d.h. ein Kraftgrad 3 von 5 besteht.¹²

Tabelle 1 Zuordnung funktionelle Läsionshöhe untere Extremität (modifizierte Form)

Hüftflexion	L1-L2
Knieextension	L3-L4
Fuß Dorsalextension	L4-L5
Extension der Zehen	L5, S1
Fuß Plantarflexion	S1-S2

Tabelle 2 Zuordnung funktionelle Läsionshöhe obere Extremität (modifizierte Form)

Unterarmflexion	C5-C6
Armabduktion	C5-C6
Extension der Hand	C5-C6
Unterarmextension	C7
Extension der Finger	C7-C8

Die Muskelkraft bzw. der Kraftgrad der unteren sowie der oberen Extremitäten wurde hierbei auf einer Skala von 0-5 eingeteilt:

0 = keine Bewegung

1 = eben sichtbare Bewegung

2 = Bewegung ohne Schwerkraft

3 = Bewegung gegen Schwerkraft

4 = Bewegung gegen Widerstand

5 = normale Kraft.

2.4.1.3 Festlegung der anatomischen Läsionshöhe

Die anatomische Läsionshöhe wurde bereits vor Geburt intrauterin per Sonographie festgestellt bzw. festgelegt und zudem bei den meisten Patienten, etwa 85%, im Verlauf zusätzlich durch MRT-Untersuchungen der Wirbelsäule bestätigt.

2.4.1.4 Dokumentation Kopfumfang

Zu den angegebenen Untersuchungszeitpunkten (kurz nach Geburt, drei, 12 und 30 Monate) wurden die aktuellen Kopfumfänge der Patienten in Perzentilen nach *Feton* aufgetragen. So konnte der Verlauf und mögliche Abweichungen beobachtet und dokumentiert werden. Ein perzentilenschneidendes Wachstum des Kopfes konnte auf eine Liquorzirkulationsstörung hinweisen und veranlasste weitere Diagnostik.

2.4.1.5 Mitbeurteilung Physiotherapie

Es fand während der Untersuchungen zu den Zeitpunkten kurz nach Geburt, im korrigierten Alter von drei sowie 12 Monaten zusätzlich eine physiotherapeutische Mitbeurteilung der Patienten statt.

2.4.2. Sonographische Untersuchungen

Bei den Untersuchungen kurz nach Geburt, im korrigierten Alter von drei sowie 12 Monaten wurden jeweils sonographische Kontrollen des Schädels sowie der Niere und Harnwege durchgeführt. Bei Patienten mit Shuntversorgung wurde zudem eine Sonographie des Abdomens durchgeführt.

2.4.2.1 Sonographie Schädel

Hierbei wurde besonders auf die Ventrikelweite und die Morphologie der Ventrikel sowie Fehlbildungen im Bereich des Gehirns und des Schädels geachtet. Zeigten sich Auffälligkeiten in der Morphologie der Ventrikel im Verlauf oder auch eine Zunahme der Weite der Ventrikel, so war dies ein Hinweis auf eine mögliche Liquorzirkulationsstörung. Dann wurde weitere Diagnostik mittels MRT eingeleitet um die Notwendigkeit einer Shuntanlage zu überprüfen. Bei Patienten mit Shuntversorgung wurde zudem auf die Lage des Shunts im Ventrikelsystem geachtet.

2.4.2.2 Sonographie Nieren und Harnwege

Im Bereich der Nieren und der Harnwege wurde v. a. auf Restharn, einen vesicourethralen Reflux, Nierenbeckenerweiterungen sowie Auffälligkeiten oder Fehlbildungen der Niere und der Harnwege geachtet. Zeigten sich Auffälligkeiten wie Restharn oder ein vesicourthraler Reflux, so wurde weitere Diagnostik (Zystomanometrie, Miktionszystourethrogramm (MCU)) veranlasst, um die Notwendigkeit eines Katheterisierens zu überprüfen.

2.4.2.3 Sonographie Abdomen

In der Sonographie des Abdomens bei Patienten mit Shuntversorgung wurde auf freie Flüssigkeit als Indikator zur regelrechten Shuntfunktion geachtet sowie auf die Lage des Shunts.

2.4.3. Videodokumentation

Bei den Untersuchungen im korrigierten Alter von drei, 12 sowie 30 Monaten wurden Videodokumentationen der motorischen Entwicklung der Patienten durchgeführt. Dies v. a. um eine objektive Beurteilung der motorischen Entwicklung zu ermöglichen und zu dokumentieren.

2.4.4. MRT des Schädels und der Wirbelsäule

Eine erste MRT-Untersuchung des Schädels und der Wirbelsäule wurde bei den meisten Patienten bereits in den ersten Lebenswochen durchgeführt. Dies v. a. zur Diagnostik bei bestehendem Hydrocephalus und der Frage nach der Notwendigkeit einer Shuntanlage.

Bei jenen Patienten, bei denen nicht schon in den ersten Lebenswochen eine MRT-Untersuchung des Schädels und der Wirbelsäule durchgeführt wurde, wurde diese im ersten Lebensjahr, spätestens jedoch im Alter von korrigiert 12-13 Monaten durchgeführt.

2.4.4.1 Beobachtungskriterien im Rahmen der MRT-Untersuchungen

Besonderes Augenmerk bei den durchgeführten MRT-Untersuchungen lag neben der Beurteilung des Hydrocephalus und der Notwendigkeit einer Shuntimplantation auf weiteren Fehlbildungen des ZNS, insbesondere einer *Arnold-Chiari-Malformation II*, und auf dem Vorhandensein eines *tethered cord* im Bereich des durch Prof. Kohl während der fetoskopisch intrauterinen Operation aufgebrauchten Patches.

2.4.4.2 Kriterien Shuntanlage

Bei Notwendigkeit zur Shuntanlage wurden „Shunt-Kriterien“, die an die MOMS-Studie^{1,18} angepasst wurden, herangezogen.

Tabelle 3 Shunt-Kriterien (angepasst an die MOMS-Studie)^{1,18}

<p>1. At least two of the following:</p> <ul style="list-style-type: none">• an increase in the greatest occipital-frontal circumference adjusted for gestational age defined as crossing percentiles. Patients who cross centiles and subsequently plateau do not meet this criteria.• a bulging fontanelle (defined as above the bone assessed when the baby is in an upright position and not crying) or split sutures or sunsetting sign (eyes appear to look downward with the sclera prominent over the iris)• increasing hydrocephalus on consecutive imaging studies determined by increase in ratio of biventricular diameter to biparietal diameter according to the method of O’Hayon et al.• head circumference > 95th percentile for gestational age
Or
<p>2. presence of marked syringomyelia (syrinx with expansion of spinal cord) with ventriculomegaly (undefined).</p>
Or
<p>3. ventriculomegaly (undefined) and symptoms of Chiari malformation (stridor, swallowing difficulties, apnea, bradycardia)</p>
Or
<p>4. persistent cerebrospinal fluid leakage from the SBA wound or bulging at the repair site</p>

2.4.5. Entwicklungsdiagnostik mittels *Bayley Scales of Infant Development II*

Bei der letzten abschließenden Untersuchung im korrigierten Alter von 30 Monaten wurde eine ausführliche standardisierte Entwicklungsdiagnostik mittels der *Bayley Scales of Infant Development II* durchgeführt. Hierbei wurde die Kognition (*Mental Development Index (MDI)*) sowie die Motorik (*Psychomotor Development Index (PDI)*) standardisiert getestet. Ein *Mental Development Index* ≥ 70 entspricht einer altersentsprechenden kognitiven Entwicklung, ein *Psychomotoric Development Index* ≥ 70 entspricht einer altersentsprechenden motorischen Entwicklung.

2.4.5.1. Beschreibung *Bayley Scales of Infant Development II*

Der *Bayley Scales of Infant Development II* ist ein pädiatrischer Entwicklungstest. Der Test wurde von der Psychologin Nancy Bayley entwickelt. Die 2. Version aus dem Jahr 1993 ist für Kinder im Alter von einem Monat bis zu 42 Monaten geeignet. Der Test gilt als „Goldstandard“ psychometrischer Untersuchungen für Kinder. Ursprünglich diente er der Beschreibung einer normalen frühkindlichen Entwicklung. Heute wird er v. a. zur Identifizierung von Risikokindern, also Kinder mit Entwicklungsstörungen, eingesetzt. Der Test hat sich für die Überprüfung von Entwicklungsverzögerungen und deren gezielter Förderung besonders im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit und Mehrlingsgeburten als internationaler Standard bewährt. Der *Bayley Scales of Infant Development II* besteht aus drei Teilen: einer Kognitions-Skala, einer Motorik-Skala sowie der Verhaltensbeurteilung. Mittels der kognitiven und der motorischen Skala werden das kognitive, sprachliche, persönlich-soziale sowie das fein- und grobmotorische Entwicklungsniveau des Kindes beurteilt.^{19,31}

2.4.5.2 Durchführung *Bayley Scales of Infant Development II*

Die Durchführung des *Bayley Scales of Infant Development II* erfolgte durch Ergotherapeuten und Pädagogen des Zentrums für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie (SPZ) in Gießen. Der *Bayley Scales of Infant Development II* wurde standardisiert durchgeführt.

2.4.6. Hauptbeobachtungsmerkmale der 30-Monatsuntersuchung

Die Hauptbeobachtungsmerkmale im korrigierten Alter von 30 Monate waren die Differenz zwischen funktioneller vs. anatomischer Läsionshöhe, die Möglichkeit bzw. die Qualität des selbstständigen Laufens sowie die Ergebnisse der *Bayley Scales of Infant Development II*. Außerdem wurde die Notwendigkeit einer Shuntversorgung dokumentiert.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der beiden Studien zu erlangen, wurden der Zeitpunkt der letzten Untersuchung mit 30 Monaten sowie die Kriterien gleich denen der MOMS-Studie¹⁸ gewählt.

2.4.7. Statistische Analysen

Alle Auswertungen wurden durch Frau Dr. Windhorst aus dem Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen mit dem Programm R (r-project.org) in der Version 3.5.2 durchgeführt.

Angegeben werden die Daten als Odds Ratio mit einem 95%-Konfidenzintervall (estimate, upper, lower) sowie p-Werten.

p-Werte $< 0,05$ wurden als Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Gruppen gedeutet.

2.4.7.1 Fisher-Test

Für die Auswertung der binären Daten wurde der exakte Test nach Fischer verwendet. Mit dem exakten Fisher-Test kann überprüft werden, ob zwei dichotome Merkmale X und Y unabhängig voneinander sind. Damit stellt der Fisher-Test eine Alternative zum Chi-Quadrat-Test dar, der ohne Voraussetzungen an die Stichprobengröße auskommt und robuste Ergebnisse liefert.⁴²

2.4.7.2 t-Test

Der t-Test kann verwendet werden, um zu bestimmen, ob zwei Stichproben sich statistisch signifikant unterscheiden. Am häufigsten wird der t-Test dort verwendet, wo eine kategorische dichotome Variable und eine Messvariable vorhanden sind. Der Zweistichproben-t-Test überprüft, ob der Mittelwert beider Stichproben gleich ist. Es wird damit überprüft, ob beide Stichproben aus derselben Population stammen. Hierbei wird angenommen, dass die Varianz beider Stichproben gleich ist.³⁰

2.4.7.3 Cochran-Mantel-Haenszel-Test

Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird verwendet, um die bedingten Assoziationen zwischen zwei binären Variablen bei Vorhandensein einer dritten kategorialen Variablen zu testen. Es wird ein p-Wert zur Bewertung der Signifikanz berechnet.³³

3. Ergebnisse

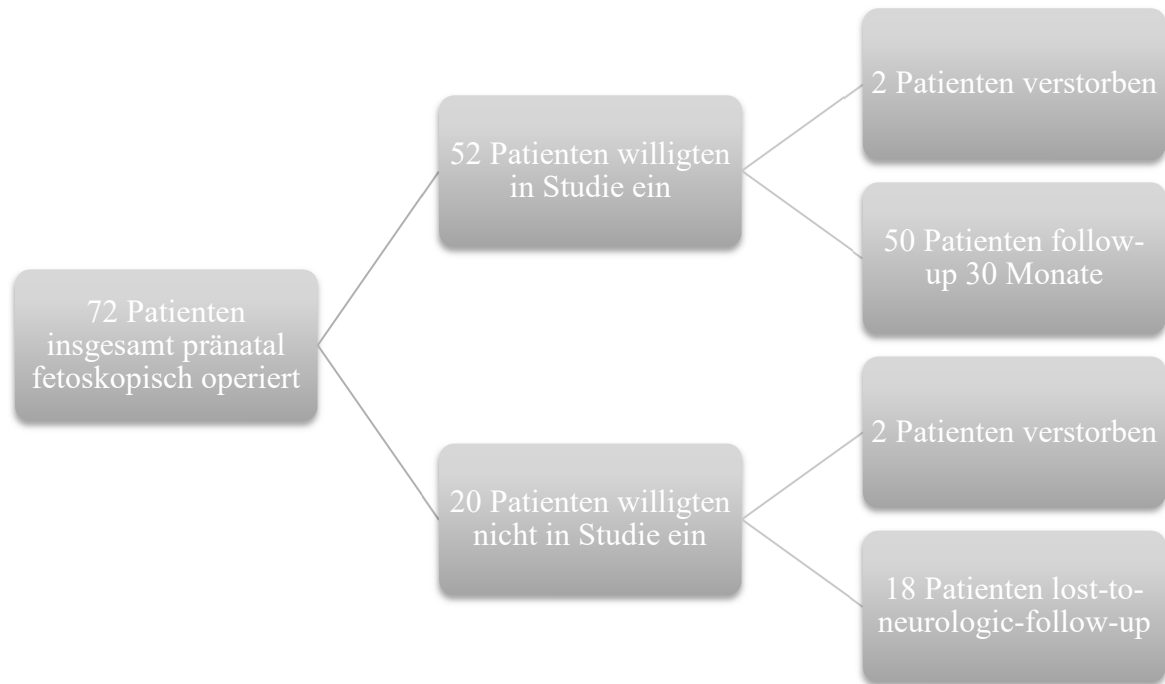
Die erhobenen Daten der Gießener Studie wurden verglichen mit den Daten der MOMS-Studie (*Management of Myelomeningocele Study*), also der pränatal offenen per Hysterotomie operativ versorgten Gruppe.¹⁸

3.1. Patientenkohorte

In der MOMS-Studie unterzogen sich 91 Frauen der pränatalen offenen Operation per Hysterotomie bei *spina bifida aperta* des ungeborenen Kindes.¹⁸

In Gießen unterzogen sich 72 Frauen der pränatalen fetoskopischen Operation bei *spina bifida aperta* des ungeborenen Kindes im Zeitraum von Oktober 2010 bis August 2014. Die Kinder wurden im Zeitraum von Januar 2011 bis November 2014 entbunden. 52 Kinder, welche pränatal fetoskopisch bei *spina bifida aperta* operiert wurden, wurden in Gießen nachuntersucht. Dies entspricht etwa 72 % der gesamten Kohorte.

Grafik Patientenkohorte



Grafik „Patientenkohorte“: schematische Darstellung der Patientenkohorte

3.1.1. Läsionshöhe der Patientenkohorte

Die Läsionshöhe der Patienten der MOMS-Studie wird von thorakal bis sakral (S1) angegeben.¹⁸ Die Läsionshöhe lag bei den nachuntersuchten Patienten in Gießen zwischen Th 11/12 und S1.

3.1.2. Schwangerschaft und Geburt der Patientenkohorte

Alle Feten überlebten die pränatale fetoskopische Operation sowohl im Kollektiv der MOMS-Studie¹⁸ als auch in Gießen.

In der MOMS-Studie wurden alle Patienten *per sectio* entbunden. Die mittlere Schwangerschaftsdauer lag bei 34+1 SSW.¹

In Gießen wurden ebenfalls alle Patienten *per sectio* entbunden. Die *Sectiones* fanden zwischen der 27+5 SSW und der 38+3 SSW statt. Die mittlere Schwangerschaftsdauer lag bei 33+1 SSW (OR 1,43; 95% KI 0,36-2,5; p=0,009). In Gießen ist die mittlere Schwangerschaftsdauer kürzer als in der MOMS-Studie^{1,18}.

In der MOMS-Studie¹ wurden 13% der Patienten vor der 30. SSW geboren, in Gießen wurden 11,7% der Patienten vor der 30. SSW geboren (OR 0,85; 95% KI 0,27-2,67; p=1).

3.1.3. Mortalität der Patientenkohorte

In der MOMS-Studie verstarben vier Patienten. Ein Patient verstarb noch intrauterin, ein Patient infolge der extremen Frühgeburtlichkeit. Zwei weitere Patienten verstarben im Verlauf noch vor der 30-Monatsuntersuchung.¹⁸ In Gießen starben zwei Patienten der nachuntersuchten Gruppe im ersten Lebensmonat infolge von *Arnold-Chiari II-Malformationen* im Rahmen von Funktionsstörungen des Stammhirns. Insgesamt starben von den im Zeitraum von Oktober 2010 bis August 2014 72 pränatal operierten Patienten vier Patienten. Ein Patient verstarb infolge extremer Frühgeburtlichkeit, ein Patient an einer Trisomie 13 und die zwei Patienten mit *Arnold-Chiari II-Malformation* im ersten Lebensmonat.

4. Ergebnisauswertung MOMS-Studie¹⁸ vs. Gießen

MOMS-Studie¹⁸

- 91 Patienten insgesamt in der pränatalen Gruppe
- 4 Verstorbene vor der 30-Monatsuntersuchung
- 0 “lost to follow-up” für 30-Monatsuntersuchung
- 87 komplette *Bayley Scales of Infant Development II*
- 87 komplette neurologische Nachuntersuchungen

Gießen

- 52 Patienten insgesamt
- 2 Verstorbene vor der 30-Monatsuntersuchung
- 0 “lost to follow-up” für 30-Monatsuntersuchung

- 50 komplette *Bayley Scales of Infant Development II*
- 50 komplette neurologische Nachuntersuchungen

4.1. Grundcharakteristika

Die Grundcharakteristika der beiden Gruppen sind ähnlich (siehe Grafik und Tabelle „Grundcharakteristika“).

4.1.1. Klumpfuß und Fußdeformitäten

Im Vergleich mit der MOMS-Studie^{1,18} zeigte sich in Gießen eine deutliche Reduktion der Klumpfüße (26,4% vs. 4%; OR 0,11; 95% KI 0,01-0,49; p=0,001). Es zeigte sich außerdem bei deutlich mehr der pränatal operierten Patienten in der MOMS-Studie^{1,18} Fußdeformitäten als dies in der Gießener Gruppe dokumentiert wurde (50% vs. 22%; OR 0,27; 95% KI 0,11-0,63; p=0,001). In Gießen zählten Sichelfuß, Hackenfuß sowie Spaltfuß zu den Fußdeformitäten. Es konnte leider nicht abschließend geklärt werden, wie die Definition des Klumpfußes bzw. der anderen Fußdeformitäten in der MOMS-Studie^{1,18} vorgenommen wurden. Ein Anschreiben an die Autoren der MOMS-Studie^{1,18} blieb ohne Antwort. Daher ist eine abschließende Beurteilung dieses Ergebnisses nicht sicher möglich.

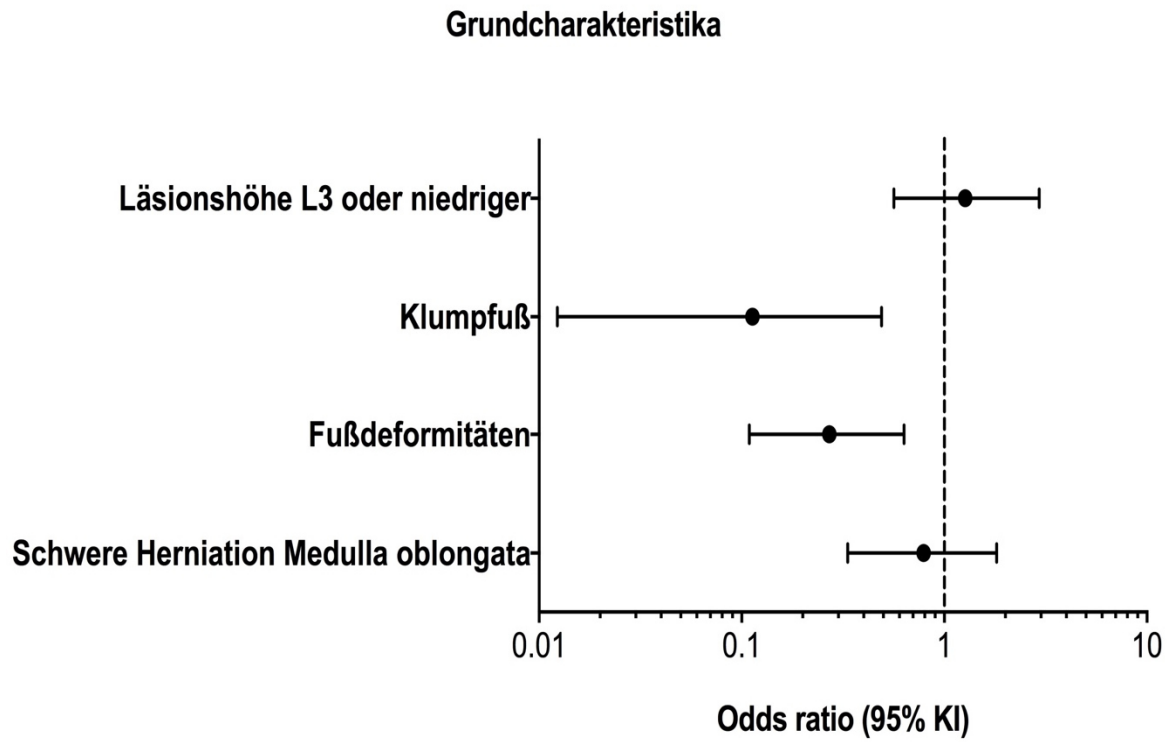
4.1.2. Läsionshöhe

Beide Gruppen unterscheiden sich nicht in der Läsionshöhe \leq L3 (OR 1,27; 95% KI 0,56-2,94; p=0,575). In der MOMS-Studie¹⁸ hatten 62 Patienten (68,1%) eine Läsionshöhe \leq L3, in Gießen waren es 38 Patienten (73,07%).

4.1.3. Herniation der *medulla oblongata*

Eine schwere Herniation der *medulla oblongata* lag in der MOMS-Studie¹⁸ bei 27 Patienten (29,7%) vor, in Gießen bei 13 Patienten (25%). Es gibt somit keinen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in diesem Hinblick (OR 0,79; 95% KI 0,33-1,81; p=0,699).

4.1.4. Grundcharakteristika: Grafik und Tabelle



Grafik „Grundcharakteristika“: Daten rechts der Scheide (1) entspricht Gießener Gruppe (in \log^{10}), Daten links der Scheide (1) entspricht MOMS^{1,18} (in \log^{10}); *KI* Konfidenzintervall

Grundcharakteristika: Tabelle

	Gießen		MOMS prä¹⁸			
	no/mw	%/sd	no/mw	%/sd	p value	OR (95% KI)
n^a	52		91			
weibliches Geschlecht	27	51,92%	42	46,20%	0,602	1,26 (0,60-2,64)
Gestationsalter bei OP (SSW)	23,69	1,83	23,7	1,4	0,99	
Alter Mutter bei OP (Jahre)	31,58	4,79	29,2	5,2	0,44	
BMI Mutter vor OP (kg/m²)	26,27	3,71	26,3	3,7	0,99	
Länge Cervix vor OP (cm)	4,23	0,76	3,95	0,76	0,51	
anteriore Lage Placenta	20	38,46%	43	47,30%	0,382	0,7 (0,33-1,47)
Läsionshöhe					0,855	
thorakal	2	3,84%	4	4,40%		
L1-L2	12	23,07%	25	27,50%		
L3-L4	20	38,46%	37	40,70%		
L5-S1	18	34,61%	25	27,50%		
Läsionshöhe <=/ L3	38	73,07%	62	68,10%	0,575	1,27 (0,56-2,94)
Klumpfuß	2	4%	24	26,40%	0,001	0,11 (0,01-0,49)
Fußdeformitäten (MOMS I¹, n 78)	11	22%	39	50,00%	0,001	0,27 (0,11-0,63)
schwere Herniation <i>medulla oblongata</i>	13	25,00%	27	29,70%	0,699	0,79 (0,33-1,81)

Tabelle „Grundcharakteristika“: Daten angegeben als Anzahl der Patienten (%) oder als +/- SD (Standardabweichung); *MW* Mittelwert; *KI* Konfidenzintervall; *OR* Odds Ratio; *SSW* Schwangerschaftswoche; ^a verstorbene Patienten eingeschlossen

4.2. 30-Monatsergebnisse

Das *outcome* der beiden Gruppen nach 30 Monaten unterscheidet sich in den Bereichen „Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe“ sowie „*Bayley Scales of Infant Development II Motorisch (Psychomotoric Development Index)*“ (siehe Tabelle und Grafik „30-Monatsergebnisse“).

4.2.1. Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe

>= 2 Läsionshöhen besser

Die Patienten der Gießener Gruppe zeigten häufiger eine mehr als zwei funktionelle Segmente bessere Funktion als die entsprechende anatomische Läsionshöhe erwarten lassen würde (46% vs. 26,4%; OR 2,33; 95% KI 1,07-5,14; p=0,026) und häufiger mehr als eine funktionelle Läsionshöhe besser als die entsprechende anatomische Läsionshöhe (34% vs. 11,5%; OR 3,89; 95% KI 1,51-10,56; p=0,003). Ebenso zeigte sich in der Gießener Gruppe seltener ein Befund, der mehr als zwei funktionelle Läsionshöhen schlechter war als die entsprechende anatomische Läsionshöhe es erwarten lassen würde im Vergleich zu den Ergebnissen der MOMS-Studie¹⁸ (2% vs. 16,1%; OR 0,11; 95% KI 0,002-0,76; p=0,01).

4.2.2. *Bayley Scales of Infant Development II Motorisch (Psychomotoric Development Index)*

Bei den Patienten der MOMS-Studie¹⁸ zeigte sich in den *Bayley Scales of Infant Development II Motorisch (PDI)* ein schlechteres Abschneiden als bei den Patienten in der Gießener Gruppe.

In der MOMS-Studie¹⁸ zeigten 41 Patienten (47,1%) einen *PDI* >= 50, 38 Patienten (43,7%) eine *PDI* >=70 und 13 Patienten (14,9%) einen *PDI* >= 85. In Gießen zeigten 37 Patienten einen *PDI* >= 50 (74%; OR 2,98; 95% KI 1,38-6,72; p=0,003), 35 Patienten einen *PDI* >= 70 (70%; OR 2,85; 95% KI 1,33-6,28; p=0,005) und 22 Patienten einen *PDI* >= 85 (44%; OR 4,35; 95% KI 1,83-10,73; p=0,0002).

Anmerkung: Ein *PDI* >= 70 entspricht einer altersentsprechenden Entwicklung.

4.2.3. Selbstständiges Laufen

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen der MOMS-Studie¹⁸ und der Gießener Gruppe in Bezug auf das selbstständigen Laufen (44,8% vs. 46%; OR 1,06; 95% KI 0,50-2,22; p=1). Auch beim Laufen mit Orthesen/Hilfsmitteln zeigte sich kein Unterschied zwischen der MOMS-Studie¹⁸ und der Gießener Gruppe (27,6% vs. 38%; OR 1,60; 95% KI 0,72-3,55; p=0,256). Bei den Patienten, die nicht selbstständig laufen können, zeigte sich zwischen der MOMS-Studie¹⁸

und der Gießener Gruppe ebenfalls kein Unterschied im Ergebnis (27,6% vs. 16%; OR 0,51; 95% KI 0,18-1,31; p= 0,149).

4.2.4. Bayley Scales of Infant Development II Kognitiv (Mental Development Index)

Im *Bayley Scales of Infant Development II Kognitiv (Mental Development Index)* zeigten sich bei den Gruppen erneut keine Unterschiede.

In der MOMS-Studie¹⁸ zeigten 83 Patienten (95,4%) einen *MDI* \geq 50, 76 Patienten (87,4%) eine *MDI* \geq 70 und 65 Patienten (74,7%) einen *MDI* \geq 85.

In Gießen zeigten 46 Patienten einen *MDI* \geq 50 (92%; OR 0,74; 95% KI 0,21-2,76; p=0,575), 40 Patienten einen *MDI* \geq 70 (80%; OR 0,66; 95% KI 0,26-1,7; p=0,377) und 36 Patienten einen *MDI* \geq 85 (72%; OR 0,90; 95% KI 0,4-2,05; p=0,849).

Anmerkung: Ein *MDI* \geq 70 entspricht einer altersentsprechenden Entwicklung.

4.2.5. Shuntversorgung nach 12 Monaten

Es zeigte sich bei der Shuntversorgung im Alter von 12 Monaten zwischen der MOMS-Studie^{1,18} und der Gießener Gruppe erneut kein Unterschied (42,85% vs. 48,14%; OR 1,23; 95% KI 0,59-2,57; p=0,605). In der Gießener Gruppe wurde gleich der MOMS-Studie^{1,18} angenommen, dass die Patienten, die verstorben sind, mit einem Shunt versorgt wurden. Die verstorbenen Patienten wurden in die Shuntversorgung nach 12 Monaten mit einbezogen.

4.2.6. Mortalität

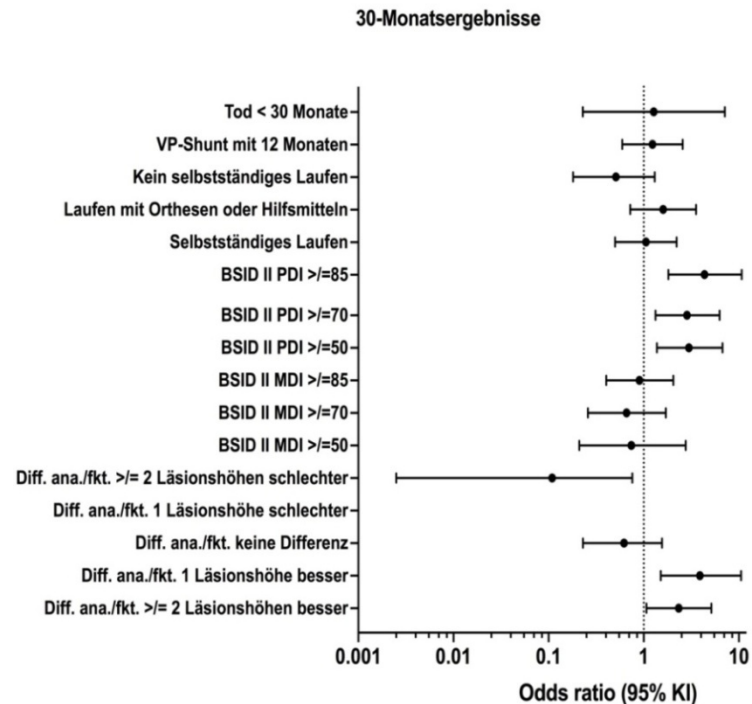
Es zeigte sich auch kein Unterschied zwischen der MOMS-Studie^{1,18} und der Gießener Gruppe bezüglich der Mortalität (4,4% vs. 3,85%; OR 0,87; 95% KI 0,08-6,33; p=1). Betrachtet man die Mortalität der 72 Patienten, die im Zeitraum von Oktober 2010 bis August 2014 pränatal fetoskopisch operiert wurden, zeigt sich auch hier kein Unterschied zwischen der MOMS-Studie^{1,18} und Gießen (4,4% vs. 5,5%; OR 1,27; 95% KI 0,22-7,12; p=0,732).

4.2.7. 30-Monatsergebnisse: Tabelle und Grafik

	Gießen		MOMS prä¹⁸		p value	OR (95% KI)
	no/mw	sd/%	no/mw	sd/%		
Tod < 30 Monate	4	5,55%	4	4,40%	0,732	1,27 (0,22-7,12)
Bayley Scales II Kognitiv	93,64	17,43	89,5	15		
Differenz zw. anatom. Vs. funkt. Läsionshöhe	1,7	1,59	-0,8	5,5	0	2,5 (2,03-2,97)
Bayley Scale II Kognitiv (MDI)						
>/=50 Cutoff	46	92%	83	95,40%	0,575	0,74 (0,21-2,76)
>/=70 Cutoff	40	80,00%	76	87,40%	0,377	0,66 (0,26-1,7)
>/=85 Cutoff	36	72%	65	74,70%	0,849	0,90 (0,4-2,05)
Differenz zw. anatom. vs. funkt. Läsionshöhe						
>/= 2 Läsionshöhe besser	23	46%	23	26,40%	0,026	2,33 (1,07-5,14)
1 Läsionshöhe besser	17	34%	10	11,50%	0,003	3,89 (1,51-10,56)
keine Differenz	9	18%	23	26,40%	0,304	0,62 (0,23-1,55)
1 Läsionshöhe schlechter	0	0%	17	19,50%	0,0003	0 (0-0,37)
>/= 2 Läsionshöhen schlechter	1	2%	14	16,10%	0,01	0,11 (0,002-0,76)
Bayley Scales II Motorisch (PDI)						
MW	78,08	20%	63,9	17,30%	0,037	14,18 (0,87-27,49)
>/=50 Cutoff	37	74%	41	47,10%	0,003	2,98 (1,38-6,72)
>/=70 Cutoff	35	70%	38	43,70%	0,005	2,85 (1,33-6,28)
>/=85 Cutoff	22	44%	13	14,90%	0,0002	4,35 (1,83-10,73)
selbstständiges Laufen	23	46%	39	44,80%	1	1,06 (0,50-2,22)

Laufstatus					0,23	
kein selbstständiges Laufen	8	16%	24	27,60%	0,149	0,51 (0,18-1,31)
Laufen mit Orthesen/Hilfsmitteln	19	38%	24	27,60%	0,256	1,60 (0,72-3,55)
freies selbstständiges Laufen	23	46%	39	44,80%	1	1,06 (0,50-2,22)
VP-Shunt im Alter von 12 Monaten	26	48,14%	39	42,85%	0,605	1,23 (0,59-2,57)

Tabelle „30-Monatsergebnisse“: Daten angegeben als Anzahl der Patienten (%) oder als +/- SD (Standartabweichung); *MW* Mittelwert; *MDI* Mental Development Index; *PDI* Psychomotoric Development Index; *KI* Konfidenzintervall; *OR* Odds Ratio



Anmerkung zur Grafik „30-Monatsergebnisse“:

Die Darstellung eines Graphen bei „Differenz ana./fkt. 1 Läsionshöhe schlechter“ ist nicht möglich, da in der Gießener Gruppe kein Patient mit einer Läsionshöhe schlechter vorhanden ist.

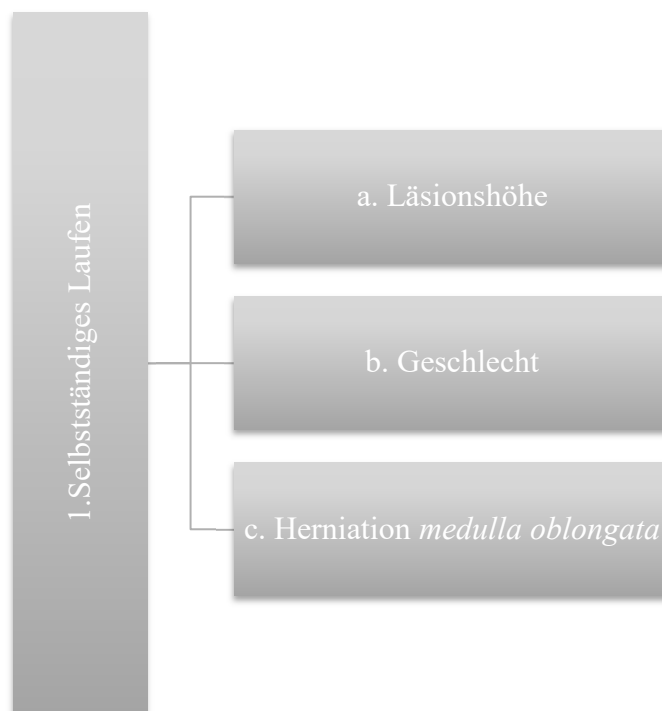
Grafik „30-Monatsergebnisse“: Daten rechts der Scheide (1) entspricht Gießener Kohorte (in \log^{10}), Daten links der Scheide (1) entspricht MOMS^{1,18} (in \log^{10}); *KI* Konfidenzintervall; *BSID II* Bayley Scales of Infant Development, 2.Version; *PDI* Psychomotoric Development Index; *MDI* Mental Development Index

4.3. Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen wurden in Anlehnung an die MOMS-Studie¹⁸ durchgeführt. Hierbei wurden die Subgruppen „selbständiges Laufen“, die „Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe ≥ 2 Läsionshöhen besser“, der „*Bayley Scales of Infant Development II Motorisch* ≥ 70 (*Psychomotoric Development Index/PDI*)“ sowie der „*Bayley Scales of Infant Development II Kognitiv* ≥ 70 (*Mental Development Index/MDI*)“ im Zusammenhang mit Läsionshöhe, Geschlecht und Herniation der *medulla oblongata* verglichen.

Subgruppenanalyse Grafik

- | | |
|---|--|
| 1. Selbstständiges Laufen | a. Läsionshöhe |
| 2. Differenz ana. vs. funk. Läsionshöhe ≥ 2 besser | b. Geschlecht |
| 3. <i>Bayley Scales of Infant Development II PDI</i> | c. Herniation der <i>medulla oblongata</i> |
| 4. <i>Bayley Scales of Infant Development II MDI</i> | |



Grafik „Subgruppenanalyse“: schematische Darstellung der Vorgehensweise der Subgruppenanalysen, hier am Beispiel der Subgruppenanalyse „selbstständiges Laufen“

4.3.1. Definition: Herniation der *medulla oblongata* in Gießen

Die Herniation der *medulla oblongata* wurde in Gießen wie folgt festgelegt:
Es wurde eine Linie zwischen *clivus* und *os occipitale* verwendet, welche durch die *medulla oblongata* überschritten wurde oder nicht. Wurde diese Linie um 1-5 mm überschritten, wurde

eine Einteilung in eine milde/moderate Form der Herniation der *medulla oblongata* vorgenommen. Lag die Überschreitung dieser Linie bei > 5 mm, wurde eine Einteilung in eine schwere Form der Herniation der *medulla oblongata* vorgenommen.

Es konnte nicht geklärt werden, wie diese Einteilung in der MOMS-Studie¹⁸ vorgenommen wurde.

4.3.2. Subgruppenanalyse „selbstständiges Laufen“

Insgesamt zeigten sich im Vergleich der MOMS-Studie¹⁸ und der Gießener Gruppe keine Unterschiede (siehe Tabelle und Grafik „selbstständiges Laufen“).

4.3.2.1. Läsionshöhe

In beiden Gruppen liefen mehr Patienten selbstständig mit einer Läsionshöhe zwischen L3-S1 (55,7% vs. 44%). In der MOMS-Studie¹⁸ liefen fünf Patienten mit einer Läsionshöhe im Bereich von T1-L2, in Gießen nur ein Patient (19,2% vs. 2%). Ein deutlicher Unterschied besteht nicht (OR 0,314; 95% KI 0,006-3,084; $p=0,398$).

4.3.2.2. Geschlecht

In der MOMS-Studie¹⁸ liefen 39 Patienten selbstständig, hiervon sind 15 Mädchen (38,5%) und 24 Jungen (50%). In Gießen liefen 23 Patienten selbstständig, hiervon sind 13 Mädchen (26%) und 10 Jungen (20%). Während in der MOMS-Studie¹⁸ mehr Jungen selbstständig liefen, sind es in Gießen etwas mehr Mädchen. Ein deutlicher Unterschied besteht nicht (OR 2,055; 95% KI 0,646-6,76; $p=0,195$).

4.3.2.3. Herniation der *medulla oblongata*

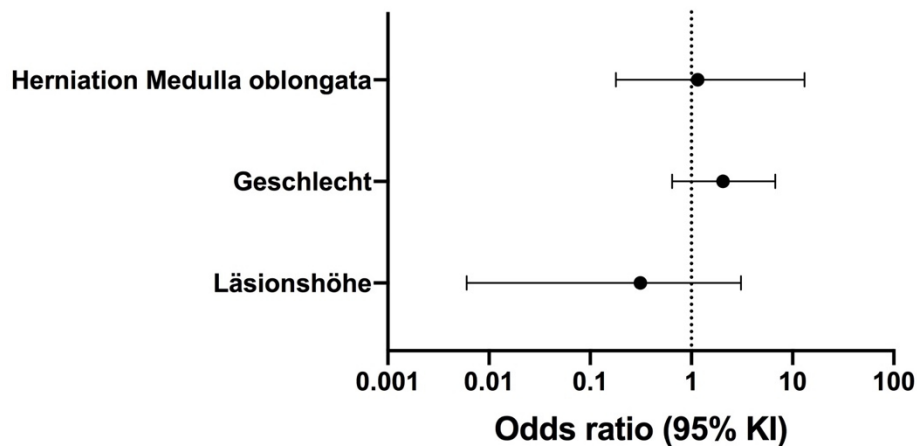
In der MOMS-Studie¹⁸ zeigten alle 39 Patienten eine Herniation der *medulla oblongata*, wobei 31 Patienten (49,2%) eine milde bzw. moderate Form aufwiesen und acht Patienten (33,3%) eine schwere Form. In Gießen zeigten 11 Patienten eine Herniation der *medulla oblongata*, wobei neun Patienten (18%) eine milde bzw. moderate Form zeigten und zwei Patienten (4%) eine schwere Form. Ein Unterschied zeigt sich nicht (OR 1,158; 95% KI 0,18-13,11; $p=1$).

4.3.2.4 Subgruppenanalyse „selbstständiges Laufen“: Tabelle und Grafik

	Gießen		MOMS prä¹⁸			
	no	%	no	%	p value	OR (95% KI)
Läsionshöhe					0,398	0,314 (0,006-3,084)
T1-L2	1	2%	5	19,20%		
L3-S1	22	44%	34	55,70%		
Geschlecht					0,195	2,055 (0,646-6,76)
w	13	26%	15	38,50%		
m	10	20%	24	50%		
Herniation <i>medulla oblongata</i>					1	1,158 (0,18-13,11)
mild/moderat	9	18%	31	49,20%		
schwer	2	4%	8	33,30%		
n	50		91			
n selbstständiges Laufen	23		39			

Tabelle „selbstständiges Laufen“: Daten angegeben als Anzahl der Patienten und in %; *KI* Konfidenzintervall; *OR* Odds Ratio

Subgruppenanalyse Selbstständiges Laufen



Grafik „selbstständiges Laufen“: Daten rechts der Scheide (1) entspricht Gießener Kohorte (in \log^{10}), Daten links der Scheide (1) entspricht MOMS¹⁸ (in \log^{10}); KI Konfidenzintervall

4.3.3. Subgruppenanalyse „Differenz zw. anatomischer und funktioneller Läsionshöhe ≥ 2 Läsionshöhen besser“

Im Vergleich zwischen der MOMS-Studie¹⁸ und der Gruppe aus Gießen zeigten sich keine Unterschiede (siehe Tabelle und Grafik „Differenz zw. anatomischer und funktioneller Läsionshöhe ≥ 2 Läsionshöhen besser“).

4.3.3.1. Läsionshöhe

In der MOMS-Studie¹⁸ wie auch in der Gießener Gruppe zeigten 23 Patienten eine funktionelle Läsionshöhe ≥ 2 Segmente besser als die anatomische Läsionshöhe. Es zeigte sich kein Unterschied (OR 1; 95% KI 0,267-3,744; $p=1$).

In der MOMS-Studie¹⁸ befanden sich 10 Patienten (38,5%) mit einer Läsionshöhe T1-L2 und 13 Patienten (21,3%) mit einer Läsionshöhe L3-S1. In der Gießener Gruppe befanden sich 10 Patienten (20%) mit einer Läsionshöhe T1-L2 und 13 Patienten (26%) mit einer Läsionshöhe L3-S1.

4.3.3.2. Geschlecht

In der MOMS-Studie¹⁸ befanden sich 12 Mädchen zu 11 Jungen (30,8%/22,9%), in Gießen liegt die Geschlechterverteilung ebenfalls bei 12 Mädchen zu 11 Jungen (24%/22%) (OR 1; 95% KI 0,27-3,7; $p=1$).

4.3.3.3. Herniation der *medulla oblongata*

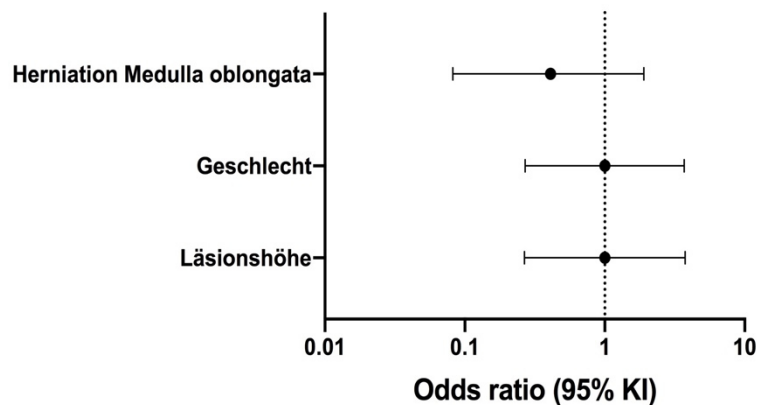
In der MOMS-Studie¹⁸ zeigten alle 23 Patienten eine Herniation der *medulla oblongata*, wobei 15 Patienten (23,8%) eine milde bzw. moderate Form aufwiesen und acht Patienten (33,3%) eine schwere Form. In Gießen zeigten 14 Patienten eine Herniation der *medulla oblongata*, wobei sechs Patienten (12%) eine milde bzw. moderate Form zeigten und acht Patienten (16%) eine schwere Form boten. Es bestand kein Unterschied zwischen den beiden Kollektiven (OR 0,41; 95% KI 0,082-1,902; p=0,305).

4.3.3.4 Subgruppenanalyse „Differenz zw. anatomischer und funktioneller Läsionshöhe ≥ 2 Läsionshöhen besser“: Tabelle und Grafik

	Gießen		MOMS prä ¹⁸			
	no	%	no	%	p value	OR (95% KI)
Läsionshöhe					1	1 (0,267-3,744)
T1-L2	10	20%	10	38,50%		
L3-S1	13	26%	13	21,30%		
Geschlecht					1	1 (0,27-3,7)
w	12	24%	12	30,80%		
m	11	22%	11	22,90%		
Herniation <i>medulla oblongata</i>					0,305	0,41 (0,082-1,902)
mild/moderat	6	12%	15	23,80%		
schwer	8	16%	8	33,30%		
n gesamt	50		91			
n ≥ 2 Läsionshöhen besser	23		23			

Tabelle „Differenz zw. anatomischer und funktioneller Läsionshöhe ≥ 2 Läsionshöhen besser“: Daten angegeben als Anzahl der Patienten und in %; *KI* Konfidenzintervall; *OR* Odds Ratio

Subgruppenanalyse Differenz ana./fkt. Läsionshöhe ≥ 2 Läsionshöhen besser



Grafik „Differenz ana./fkt. Läsionshöhe ≥ 2 Läsionshöhen besser“: Daten rechts der Scheide (1) entspricht Gießener Kohorte (in \log^{10}), Daten links der Scheide (1) entspricht MOMS¹⁸ (in \log^{10}); KI Konfidenzintervall

4.3.4. Subgruppenanalyse „*Bayley Scales of Infant Development II Motorisch PDI ≥ 70* “

In der MOMS-Studie¹⁸ wiesen 38 Patienten einen *PDI ≥ 70* auf und in der Gießener Gruppe 35 Patienten (siehe Tabelle und Grafik „*Bayley Scales of Infant Development II Motorisch PDI ≥ 70* “).

Anmerkung: Ein *PDI ≥ 70* entspricht einer altersentsprechenden Entwicklung.

4.3.4.1. Läsionshöhe

In der MOMS-Studie¹⁸ zeigten sechs Patienten (23,1%) eine Läsionshöhe zwischen T1-L2 und 32 Patienten (52,5%) eine Läsionshöhe zwischen L3-S1. In der Gießener Gruppe zeigten fünf Patienten (10%) eine Läsionshöhe zwischen T1-L2 und 30 Patienten (60%) eine Läsionshöhe zwischen L3-S1. Ein Unterschied bestand nicht (OR 0,89; 95% KI 0,193-3,918; $p=1$).

4.3.4.2. Geschlecht

Im Vergleich der MOMS-Studie¹⁸ mit der Gießener Gruppe zeigte sich eine Umkehrung in der Geschlechterverteilung. In Gießen hatten deutlich mehr Mädchen ($n=21$, 42%) einen *PDI ≥ 70* als in der MOMS-Studie¹⁸ ($n=14$, 35,9%). Hingegen hatten bei der MOMS-Studie¹⁸ deutlich mehr Jungen ($n=24$, 50%) einen *PDI ≥ 70* als in der Gießener Gruppe ($n=14$, 28%). Ein Unterschied bestand jedoch nicht (OR 2,537; 95% KI 0,907-7,365; $p=0,062$).

4.3.4.3. Herniation der *medulla oblongata*

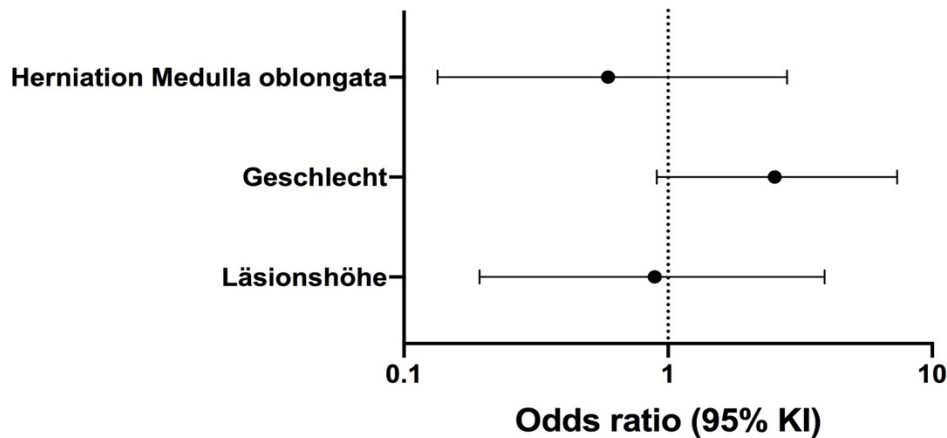
In der MOMS-Studie¹⁸ zeigte sich bei 38 Patienten mit einem *PDI* ≥ 70 eine Herniation der *medulla oblongata*. Hiervon waren 30 Patienten (47,6%) von einer milden bzw. moderaten Form betroffen und acht Patienten (33,3 %) waren von einer schweren Form betroffen. In Gießen litten 16 Patienten mit einem *PDI* ≥ 70 an einer Herniation der *medulla oblongata*. 11 Patienten (22%) wiesen eine milde bzw. moderate Form auf, fünf Patienten (10%) eine schwere Form der Herniation. Ein Unterschied wurde nicht beobachtet (OR 0,593; 95% KI 0,134-2,821; $p= 0,493$).

4.3.4.4. Subgruppenanalyse „*Bayley Scales of Infant Development II Motorisch PDI >= 70*“: Tabelle und Grafik

	Gießen		MOMS prä 18			
	no	%	no	%	p value	OR (95% KI)
Läsionshöhe					1	0,89 (0,193-3,918)
T1-L2	5	10%	6	23,10%		
L3-S1	30	60%	32	52,50%		
Geschlecht					0,062	2,537 (0,907-7,365)
w	21	42%	14	35,90%		
m	14	28%	24	50%		
Herniation <i>medulla oblongata</i>					0,493	0,593 (0,134-2,821)
mild/moderat	11	22%	30	47,60%		
schwer	5	10%	8	33,30%		
n gesamt	50		91			
n PDI >= 70	35		38			

Tabelle „*Bayley Scales of Infant Development // Motorisch PDI >= 70*“: Daten angegeben als Anzahl der Patienten und in %; *PDI* Psychomotoric Development Index; *KI* Konfidenzintervall; *OR* Odds Ratio

Subgruppenanalyse BSID II PDI ≥ 70



Grafik „Bayley Scales of Infant Development // Motorisch PDI ≥ 70 “: Daten rechts der Scheide (1) entspricht Gießener Kohorte (in \log^{10}), Daten links der Scheide (1) entspricht MOMS¹⁸ (in \log^{10}); *BSID II Bayley Scales of Infant Development II*; PDI Psychomotoric Development Index; KI Konfidenzintervall

4.3.5. Subgruppenanalyse „Bayley Scales of Infant Development II Kognitiv MDI ≥ 70 “

Im Vergleich zwischen der MOMS-Studie¹⁸ und der Gießener Gruppe zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf die Kognitionsparameter (siehe Tabelle und Grafik „Bayley Scales of Infant Development II Kognitiv MDI ≥ 70 “). In der MOMS-Studie¹⁸ wiesen 76 Patienten einen MDI ≥ 70 auf, in der Gießener Gruppe wiesen 46 Patienten einen MDI ≥ 70 auf.

Anmerkung: Ein MDI ≥ 70 entspricht einer altersentsprechenden Entwicklung.

4.3.5.1. Läsionshöhe

In der MOMS-Studie¹⁸ zeigten 22 Patienten (84,6%) eine Läsionshöhe zwischen T1-L2 und 54 Patienten (88,5%) eine Läsionshöhe zwischen L3-S1. In Gießen zeigten 11 Patienten (22%) eine Läsionshöhe zwischen T1-L2 und 35 Patienten (70%) eine Läsionshöhe zwischen L3-S1. Bezüglich der Läsionshöhe bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen (OR 0,773; 95% KI 0,299-1,912; $p=0,675$).

4.3.5.2. Geschlecht

In der MOMS-Studie¹⁸ waren 34 Patienten (87,2%) Mädchen und 42 Patienten (87,5%) Jungen. Im Kollektiv aus Gießen waren 25 Patienten (50%) Mädchen und 21 Patienten (42%) waren Jungen. Ein Unterschied bestand nicht (OR 1,466; 95% KI 0,661-3,279; p=0,352).

4.3.5.3. Herniation der *medulla oblongata*

In der MOMS-Studie¹⁸ lag bei 76 Patienten eine Herniation der *medulla oblongata* vor. Bei 58 Patienten (92,1%) lag eine milde bzw. moderate Form der Herniation vor, bei 18 Patienten (75%) lag eine schwere Form vor. In der Gießener Gruppe wiesen 35 Patienten eine Herniation der *medulla oblongata* auf. Bei 15 Patienten (30%) lag eine milde bzw. moderate Form vor, bei zehn Patienten (20%) lag eine schwere Form vor. Es bestand kein Unterschied (OR 0,469; 95% KI 0,162-1,383; p=0,128).

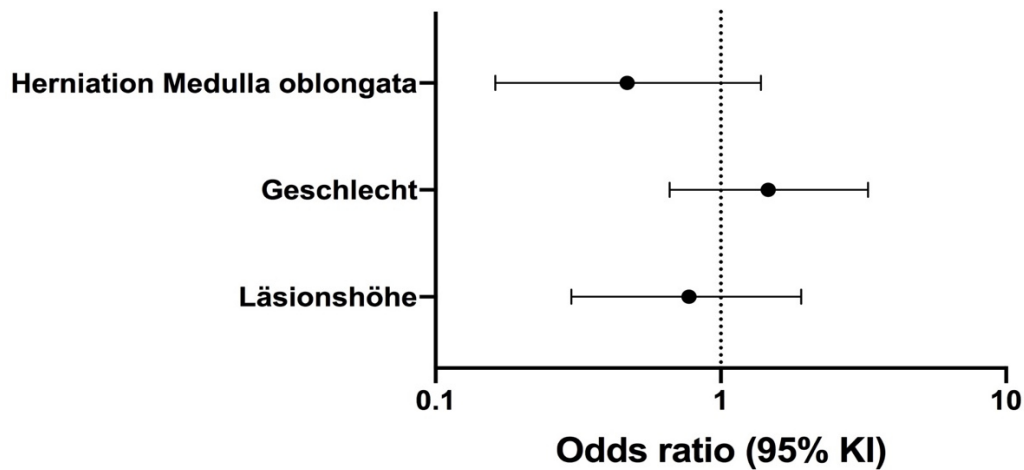
Die Daten der MOMS-Studie¹⁸ erscheinen hier nicht plausibel, da die Prozentangaben bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten nicht stimmt bzw. nicht nachvollzogen werden kann (siehe Tabelle Subgruppenanalyse „*Bayley Scales of Infant Development II Kognitiv MDI >/= 70*“).

4.3.5.4. Subgruppenanalyse „*Bayley Scales of Infant Development II Kognitiv MDI >= 70*“: Tabelle und Grafik

	Gießen		MOMS prä ¹⁸			
	no	%	no	%	p value	OR (95% KI)
Läsionshöhe					0,675	0,773 (0,299-1,912)
T1-L2	11	22%	22	84,60%		
L3-S1	35	70%	54	88,50%		
Geschlecht					0,352	1,466 (0,661-3,279)
w	25	50%	34	87,20%		
m	21	42%	42	87,50%		
Herniation <i>Medulla oblongata</i>					0,128	0,469 (0,162-1,383)
mild/moderat	15	30%	58	92,10%		
schwer	10	20%	18	75%		
n gesamt	50		91			
n MDI >= 70	46		76			

Tabelle „*Bayley Scales of Infant Development II Kognitiv MDI >= 70*“: Daten angegeben als Anzahl der Patienten und in %; *MDI* Mental Development Index; *KI* Konfidenzintervall; *OR* Odds Ratio

Subgruppenanalyse BSID II MDI ≥ 70



Grafik „Bayley Scales of Infant Development // Kognitiv MDI ≥ 70 “: Daten rechts der Scheide (1) entspricht Gießener Kohorte (in \log^{10}), Daten links der Scheide (1) entspricht MOMS¹⁸ (in \log^{10}); BSID II Bayley Scales of Infant Development II; MDI Mental Development Index; KI Konfidenzintervall

4.4. Outcome 30 Monate und Shuntversorgung im Alter von 12 Monaten

Beim „Outcome 30 Monate und Shuntversorgung im Alter von 12 Monaten“ wurde überprüft, ob die Shuntversorgung im Alter von 12 Monaten eine Auswirkung auf das selbstständige Laufen und die „Differenz zwischen der anatomischen und funktionellen Läsionshöhe ≥ 2 Läsionshöhen besser“ hat. Außerdem wurde die Auswirkung auf die Ergebnisse der „Bayley Scales of Infant Development II Motorisch und Kognitiv (PDI ≥ 70 und MDI ≥ 70)“ überprüft (siehe Grafik und Tabelle „Outcome 30 Monate Shuntversorgung im Alter von 12 Monaten“).

4.4.1. Selbstständiges Laufen

Es zeigte sich beim selbstständigen Laufen kein Unterschied zwischen dem Kollektiv der MOMS-Studie¹⁸ und der Gruppe in Gießen, unabhängig davon, ob im Alter von 12 Monaten eine Shuntversorgung vorgenommen wurde oder nicht (OR 1,59; 95% KI 0,624-4,133; $p=0,38$ vs. OR 2,795; 95% KI 0,773-10,937; $p=0,092$).

4.4.1.1. Mit VP-Shunt im Alter von 12 Monaten

In der MOMS-Studie¹⁸ waren im Alter von 12 Monaten insgesamt 39 Patienten mit einem Shunt versorgt. Hiervon erlernten 15 Patienten (38%) selbstständig zu laufen, 24 Patienten

(62%) gelang dies nicht. In Gießen waren im Alter von 12 Monaten 22 Patienten mit einem VP-Shunt versorgt. Davon erlernten sieben Patienten (31,8%) das selbstständig Laufen. 15 Patienten (68,18%), die mit einem Shunt versorgt waren, gelang dies nicht.

4.4.1.2. Ohne VP-Shunt im Alter von 12 Monaten

In der MOMS-Studie¹⁸ wurden 48 Patienten im Alter von 12 Monaten nicht mit einem Shunt versorgt. Von diesen Patienten gelang es 24 Patienten (50%) selbstständig zu laufen und 24 Patienten (50%) gelang dies nicht. In Gießen waren 28 Patienten im Alter von 12 Monaten nicht mit einem VP-Shunt versorgt. Von diesen Patienten gelang 16 Patienten (57,14%) das selbstständige Laufen, 12 Patienten (42,85%) gelang dies nicht.

4.4.2. Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe

>= 2 Läsionshöhen besser

Es zeigte sich bei der Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe ≥ 2 Läsionshöhen kein Unterschied zwischen der MOMS-Studie¹⁸ und der Gießener Gruppe, unabhängig davon, ob im Alter von 12 Monaten eine Shuntversorgung vorgenommen wurde oder nicht (OR 1,07; 95% KI 0,372-3,18; $p=1$ vs. OR 0,392; 95% KI 0,104-1,396; $p=0,153$).

In Gießen gab es verhältnismäßig viele Patienten mit einer Shuntversorgung, die eine Differenz von ≥ 2 Läsionshöhen besser zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe aufwiesen. Andererseits war in Gießen die Chance tendenziell geringer, dass eine Shunt-Versorgung und eine Differenz von < 2 Rückenmarkssegmenten schlechter zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe auftraten.

4.4.2.1. Mit VP-Shunt im Alter von 12 Monaten

In der MOMS-Studie¹⁸ waren zehn Patienten (26%) im Alter von 12 Monaten mit einem Shunt versorgt und wiesen eine Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe ≥ 2 Läsionshöhen besser auf, in Gießen waren es 13 Patienten (59,09%). In der MOMS-Studie¹⁸ waren 29 Patienten (74%) mit einem Shunt versorgt und wiesen eine Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe von schlechter als zwei Rückenmarkssegmenten auf, neun Patienten (40,9%) waren es in Gießen.

4.4.2.2. Ohne VP-Shunt im Alter von 12 Monaten

In der MOMS-Studie¹⁸ waren 13 Patienten (27%) im Alter von 12 Monaten nicht mit einem Shunt versorgt und zeigten eine Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe ≥ 2 Läsionshöhe besser, in der Gießener Gruppe waren es zehn Patienten (35,71%). In der MOMS-Studie¹⁸ waren 35 Patienten (73%) im Alter von 12 Monaten nicht mit einem Shunt versorgt und wiesen eine Differenz zwischen der anatomischen und der funktionellen Läsionshöhe < 2 Rückenmarkssegmenten schlechter auf, 18 Patienten (64,28%) waren es in Gießen.

4.4.3. Bayley Scales of Infant Development II Kognitiv (MDI ≥ 70)

Es zeigte sich zwischen dem Kollektiv der MOMS-Studie¹⁸ und der Gießener Gruppe kein Unterschied im kognitiven Teil des *Bayley Scales of Infant Development II (MDI ≥ 70)*, unabhängig davon, ob im Alter von 12 Monaten eine Shuntversorgung vorgenommen wurde oder nicht (OR 2,381; 95% KI 0,55-12,068; $p=0,208$ vs. OR 4,144; 95% KI 0,306-231,59; $p=0,307$).

Anmerkung: Ein MDI ≥ 70 entspricht einer altersentsprechenden Entwicklung.

4.4.3.1. Mit VP-Shunt im Alter von 12 Monaten

In der MOMS-Studie¹⁸ waren 32 Patienten (82%) im Alter von 12 Monaten mit einem Shunt versorgt und wiesen einen MDI ≥ 70 auf, sieben Patienten (18%) mit Shuntversorgung wiesen einen MDI < 70 auf. In der Gießener Gruppe waren 19 Patienten (86,36%) im Alter von 12 Monaten mit einem Shunt versorgt und wiesen eine MDI ≥ 70 auf, drei Patienten (13,63%) mit Shuntversorgung wiesen einen MDI < 70 auf.

4.4.3.2. Ohne VP-Shunt im Alter von 12 Monaten

44 Patienten (92%) der MOMS-Studie¹⁸ ohne Shuntversorgung wiesen einen MDI ≥ 70 auf, vier Patienten (8%) wiesen einen MDI < 70 auf.

27 Patienten (96,42%) in Gießen ohne Shuntversorgung im Alter von 12 Monaten wiesen einen MDI ≥ 70 auf, ein Patient wies einen MDI < 70 auf.

4.4.4. Bayley Scales of Infant Development II Motorisch (PDI ≥ 70)

Es zeigte sich zwischen der MOMS-Studie¹⁸ und der Gießener Gruppe kein Unterschied im motorischen Teil des *Bayley Scales of Infant Development II (PDI ≥ 70)*, wenn ein Shunt

gelegt wurde im Alter von 12 Monaten (OR 2,15; 95% KI 0,834-5,74; $p=0,087$ vs. OR 1,14; 95% KI 0,325-3,86; $p=1$).

Zwischen der MOMS-Studie¹⁸ und der Gießener Gruppe bestand jedoch ein Unterschied im motorischen Teil des *Bayley Scales of Infant Development II* ($PDI \geq 70$), wenn *kein* Shunt gelegt wurde im Alter von 12 Monaten (OR 5,4; 95%-KI 1,52-24,68; $p=0,003$ vs. OR 9,9; 95%-KI 2,28-54,22; $p=0,0004$). Der Unterschied bestand zugunsten der Gießener Gruppe, die bessere Ergebnisse zeigen konnte.

Anmerkung: Ein $PDI \geq 70$ entspricht einer altersentsprechenden Entwicklung.

4.4.4.1. Mit VP-Shunt im Alter von 12 Monaten

Beim *Outcome* nach 30 Monaten zeigte sich zwischen der MOMS-Studie¹⁸ und der Gießener Gruppe kein Unterschied im motorischen Teil des *Bayley Scales of Infant Development II* ($PDI \geq 70$), wenn *ein* Shunt gelegt wurde (OR 2,15; 95% KI 0,834-5,74; $p=0,087$ vs. OR 1,14; 95% KI 0,325-3,86; $p=1$). Es ist jedoch anzumerken, dass die Konfidenzintervalle der Ergebnisse, aufgrund der kleinen Kohorte, des $PDI \geq 70$ sehr breit sind und die Ergebnisse daher mit Vorsicht interpretiert werden müssen, da sich hierdurch die Unsicherheit der erhobenen Werte erhöht.

In der MOMS-Studie¹⁸ waren 13 Patienten (33%) im Alter von 12 Monaten mit einem Shunt versorgt und wiesen einen $PDI \geq 70$ auf, 26 Patienten (67%) waren Shunt-versorgt und wiesen einen $PDI < 70$ auf. In Gießen waren acht Patienten (36,36%) im Alter von 12 Monaten mit einem Shunt versorgt und wiesen einen $PDI \geq 70$ auf, 14 Patienten (63,63%) mit Shuntversorgung wiesen eine $PDI < 70$ auf.

4.4.4.2. Ohne VP-Shunt im Alter von 12 Monaten

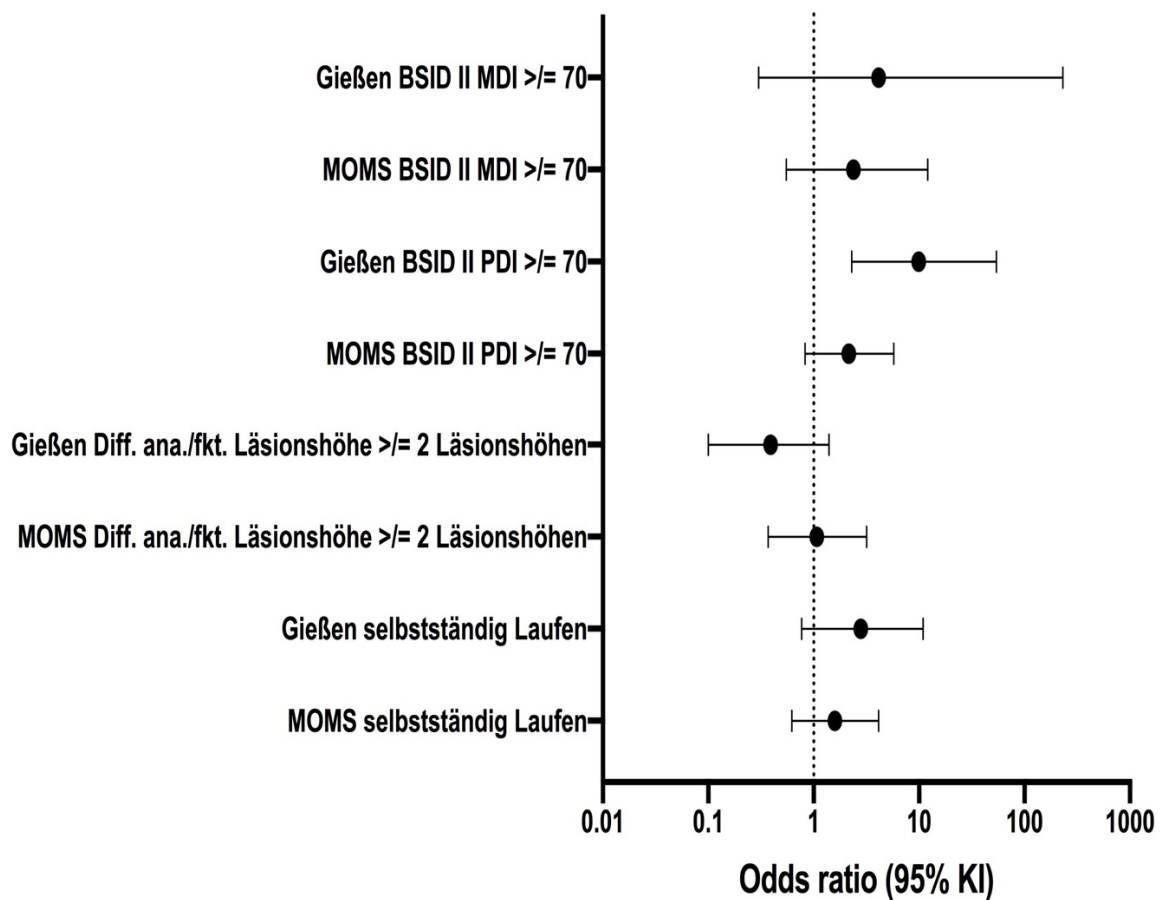
Zwischen der MOMS-Studie¹⁸ und der Gießener Gruppe zeigte sich ein Unterschied beim *outcome* nach 30 Monaten, wenn *keine* Shuntversorgung mit 12 Monaten stattfand (OR 5,4; 95%-KI 1,52-24,68; $p=0,003$ vs. OR 9,9; 95%-KI 2,28-54,22; $p=0,0004$). In Gießen war die Chance, dass ein $PDI \geq 70$ erreicht wurde größer, wenn *keine* Shuntversorgung stattfand als in der MOMS-Studie¹⁸. Es ist jedoch anzumerken, dass die Konfidenzintervalle der Ergebnisse, aufgrund der kleinen Kohorte, des $PDI \geq 70$ sehr breit sind und die Ergebnisse daher mit Vorsicht interpretiert werden müssen, da sich hierdurch die Unsicherheit der erhobenen Werte erhöht.

25 Patienten (52%) in der MOMS-Studie¹⁸ hatten keine Shunt-Versorgung und wiesen einen $PDI \geq 70$ auf, 23 Patienten (48%) wiesen ohne Shunt einen $PDI < 70$ auf. In Gießen waren

im Alter von 12 Monaten 24 Patienten (85,71%) nicht mit einem Shunt versorgt und wiesen einen *PDI* ≥ 70 auf, vier Patienten (14,28%) ohne Shunt-Versorgung wiesen einen *PDI* < 70 auf.

4.4.5. Outcome 30 Monate Shuntversorgung im Alter von 12 Monaten: Grafik und Tabelle

Outcome 30 Monate Shuntversorgung im Alter von 12 Monaten



Grafik „Outcome 30 Monate Shuntversorgung im Alter von 12 Monaten“: Daten rechts der Scheide (1) entspricht Gießener Kohorte (in \log^{10}), Daten links der Scheide (1) entspricht MOMS¹⁸ (in \log^{10}); *BSID II Bayley Scales of Infant Development II*; *MDI* Mental Development Index; *PDI* Psychomotoric Development Index; *KI* Konfidenzintervall; es wurde in Gießen wie auch in der MOMS-Studie¹⁸ jeweils die Patienten mit und ohne Shunt auf die verschiedenen Parameter (selbstständiges Laufen, Diff. ana./fkt. ≥ 2 Läsionshöhen, *BSID II MDI* und *PDI*) verglichen und die Ergebnisse dann gegenübergestellt.

Outcome 30 Monate	Shunt ja	Gießen		MOMS prä¹⁸			Gießen/MOMS prä¹⁸		Shunt nein mit 12 Monaten	Gießen		MOMS prä¹⁸		Gießen/MOMS prä¹⁸	
		no	%	no	%		p value	OR (95% KI)		no	%	no	%	p value	OR (95% KI)
selbstständig Laufen		7	31,8%	15	38%				selbstständig Laufen	16	57,14%	24	50%	0,092/ 0,38	2,795 (0,773-10,937)/ 1,59 (0,624-4,133)
kein selbstständiges Laufen		15	68,18%	24	62%				kein selbstständiges Laufen	12	42,85%	24	50%		
Differenz >= 2 Läsionshöhen besser		13	59,09%	10	26%				Differenz >= 2 Läsionshöhen besser	10	35,71%	13	27%	0,153/ 1	0,392 (0,104-1,396)/ 1,07 (0,372-3,18)
Differenz < 2 Läsionshöhen schlechter		9	40,90%	29	74%				Differenz < 2 Läsionshöhen schlechter	18	64,28%	35	73%		
BSID II PDI >= 70		8	36,36%	13	33%		1/ 0,087	1,14 (0,325-3,86)/ 2,15 (0,834-5,74)	BSID II PDI >= 70	24	85,71%	25	52%	0,0004/ 0,003	9,9 (2,285-54,22)/ 5,4 (1,53-24,79)
BSID II PDI < 70		14	63,63%	26	67%				BSID II PDI < 70	4	14,28%	23	48%		
BSID II MDI >= 70		19	86,36%	32	82%				BSID II MDI >= 70	27	96,42%	44	92%	0,307/ 0,208	4,144 (0,306-231,59)/ 2,381 (0,55-12,068)
BSID II MDI < 70		3	13,63%	7	18%				BSID II MDI < 70	1	3,57%	4	8%		
n		22		39					n	28		48			

Tabelle "Outcome 30 Monate und Shuntversorgung mit 12 Monaten": Daten angegeben als Anzahl der Patienten und in %; *BSID* Bayley Scales of Infant Development, Second Edition; *MDI* Mental Development Index; *PDI* Psychomotoric Development Index; *KI* Konfidenzintervall; *OR* Odds Ratio; **MOMS** Daten **fett**; es wurden in Gießen und in der MOMS-Studie¹⁸ die Patienten mit und ohne Shunt auf die verschiedenen Parameter verglichen und die Ergebnisse dann gegenübergestellt

5. Diskussion

Die vorgelegte Arbeit überprüft das *outcome* von Patienten mit intrauterin fetoskopisch operierter *spina bifida aperta* im Alter von 30 Monaten. Insgesamt wurden 50 in Gießen operierte Patienten eingeschlossen.

Es wurde das neurologische *outcome* bzw. die motorische Funktion der unteren Extremitäten, gemessen an der Differenz der anatomischen vs. der funktionellen Läsionshöhe, und die Möglichkeit des selbstständigen Laufens im Alter von 30 Monaten untersucht.

Zusätzlich wurde die Notwendigkeit einer Shuntversorgung evaluiert. Es sollte überprüft werden, ob es einen Unterschied in der Entwicklung der Patienten innerhalb von 30 Monaten gibt, wenn eine Shuntversorgung vorliegt im Vergleich zu Kindern ohne Shuntversorgung.

Außerdem wurde eine standardisierte Entwicklungsdiagnostik mittels der *Bayley Scales of Infant Development II*, sowohl kognitiv (*MDI – Mental Development Index*) als auch motorisch (*PDI - Psychomotoric Development Index*), im Alter von 30 Monaten durchgeführt.

Die erhobenen Daten wurden mit den Daten der MOMS-Studie¹⁸ (*Management of Myelomeningocele Study*) verglichen und statistisch ausgewertet. In der MOMS-Studie¹⁸ wurden im Rahmen eines randomisierten kontrollierten Protokolls eine Gruppe der Patienten intrauterin per Hysterotomie operiert und eine andere Gruppe postnatal.

5.1. Neurologisches *outcome*

In der MOMS-Studie¹⁸ konnte gezeigt werden, dass die meisten Patienten der pränatalen Gruppe (68,1%) eine Läsionshöhe \leq L3 aufweisen. Auch in der postnatalen Gruppe der MOMS-Studie¹⁸ zeigte sich bei 82,6%¹⁸ der Patienten eine Läsionshöhe \leq L3. Dies zeigte sich auch in der Gießener Gruppe (73%; OR 1,27; 95% KI 0,56-2,94; $p=0,57$). Somit bestätigt sich, dass die *spina bifida aperta* am häufigstem im Bereich \leq L3 auftritt.

5.2. Klumpfuß und Fußdeformitäten

Im Vergleich mit der pränatalen Gruppe der MOMS-Studie^{1,18} zeigt sich in Gießen eine deutliche Reduktion der Klumpfüße (26,4% vs. 4%; OR 0,11; 95% KI 0,01-0,49; $p=0,001$). Es zeigten außerdem deutlich mehr der pränatal operierten Patienten in der

MOMS-Studie^{1,18} Fußdeformitäten als in Gießen (50% vs. 22%; OR 0,27; 95% KI 0,11-0,63; p=0,001). Auch in der postnatal operierten Gruppe der MOMS-Studie^{1,18} zeigt sich im Vergleich zur Gießener Gruppe ein schlechteres Ergebnis bezüglich der Klumpfüße (20,7%)^{1,18} und der Fußdeformitäten (45%)^{1,18}. In Gießen zählten Sichelfuß, Hackenfuß sowie Spaltfuß zu den Fußdeformitäten. Es konnte nicht geklärt werden, wie die Definition des Klumpfußes bzw. der anderen Fußdeformitäten in der MOMS-Studie^{1,18} vorgenommen wurden. Ein Anschreiben an die Kollegen der MOMS-Studie^{1,18} mit der Frage, wie die Definition bzw. die Einteilung des Klumpfußes und der anderen Fußdeformitäten vorgenommen wurde, wurde nicht beantwortet. Daher ist eine abschließende Beurteilung dieses Ergebnisses nicht möglich. Denkbar wäre es, dass die Einschlusskriterien der MOMS-Studie^{1,18} strenger gefasst wurden, als dies bei uns üblich ist. Standardisierte Definitionen existieren für diese Symptome nicht.

5.3. Herniation der *medulla oblongata*

In der MOMS-Studie¹⁸ waren 27 Patienten der pränatalen Gruppe (29,7%) von einer schweren Herniation der *medulla oblongata* betroffen. In der postnatalen Gruppe der MOMS-Studie¹⁸ zeigt sich bei 25%¹⁸ der Patienten eine schwere Herniation der *medulla oblongata*. In Gießen wurde bei 13 Patienten (25%; OR 0,79; 95% KI 0,33-1,81; p=0,699) eine schwere Herniation der *medulla oblongata* beobachtet. Somit scheint die fetoskopische intrauterine Versorgung keinen Vorteil vor der offenen intrauterinen Versorgung zu haben in Hinblick auf die Verhinderung oder Minimierung einer Herniation der *medulla oblongata*. Es lässt sich auch kein Vorteil der intrauterinen Operation im Vergleich zur postnatalen Operation bei *spina bifida aperta* aus den Ergebnissen ableiten.

5.4. Läsionshöhe und selbstständiges Laufen

Die anatomische Läsionshöhe bei Patienten mit *spina bifida aperta* ist einer der Schlüsselfaktoren um das neurologische *outcome* der Patienten zu prognostizieren.³⁴ Der Großteil der Patienten zeigt eine deutlich bessere neuromotorische Funktion der unteren Extremitäten nach pränatal intrauteriner Operation als aufgrund der anatomischen Läsionshöhe anzunehmen wäre im Vergleich zu postnatal operierten Patienten. Dies wird durch die Daten der MOMS-Studie¹⁸ im Vergleich zwischen postnatal operierten Patienten und pränatal operierten Patienten noch einmal verdeutlicht (p 0,002)¹⁸.

In Gießen zeigen die Patienten häufiger mehr als zwei (46% vs. 26,4%; OR 2,33; 95% KI 1,07-5,14; p=0,026) bzw. eine (34% vs. 11,5%; OR 3,89; 95% KI 1,51-10,56; p=0,003) funktionelle Läsionshöhen besser als die anatomische Läsionshöhe im Vergleich zur MOMS-Studie¹⁸. Zudem zeigte sich, dass in Gießen im Vergleich zur MOMS-Studie¹⁸ (2% vs. 16,1%; OR 0,11; 95% KI 0,002-0,76; p=0,01) deutlich weniger Patienten mit mehr als zwei funktionellen Läsionshöhen schlechter sind, als die anatomische Läsionshöhe annehmen ließe. Somit scheint die fetoskopisch intrauterine Operation hier einen Vorteil gegenüber der offenen intrauterinen Operation per Hysterotomie zu haben.

Allerdings zeigt sich trotz dieses Ergebnisses kein Unterschied beim selbstständigen freien Laufen ohne Orthesen oder Hilfsmittel nach 30 Monaten in beiden Gruppen (44,8% vs. 46%; OR 1,06; 95% KI 0,50-2,22; p=1). Da das selbstständige freie Laufen für die Patienten im Alltag ausschlaggebend ist und hierdurch die Lebensqualität deutlich verbessert wird, ist dieses Ergebnis sicher höher zu werten als die Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe. Vergleicht man dieses Ergebnis mit dem der postnatal operierten Gruppe der MOMS-Studie¹⁸, zeigt sich ein Unterschied zwischen den pränatal operierten Patienten und den postnatal operierten Patienten beim selbstständigen freien Laufen ohne Orthesen oder Hilfsmittel nach 30 Monaten. In der postnatal operierten Gruppe erlangen nur 23,9% das selbstständige freie Laufen ohne Orthesen oder Hilfsmittel im Vergleich zur pränatal operierten Gruppe (44,8%; OR 1,88; 95% KI 1,21-2,92; p=0,004)¹⁸.

Insgesamt laufen mehr Patienten selbstständig mit einer Läsionshöhe zwischen L3-S1. Dies zeigt sich in der MOMS-Studie¹⁸ wie auch in Gießen (55,7% vs. 44%; OR 0,314; 95% KI 0,006-3,084; p=0,398). In der postnatal operierten Gruppe der MOMS-Studie¹⁸ weisen alle Patienten (23,9%)¹⁸, die selbstständig laufen, eine Läsionshöhe zwischen L3-S1 auf. Dies ist sicher darauf zurückzuführen, dass je tiefer die Läsion am Rückenmark im Bereich der *spina bifida aperta* liegt, die Schädigung der Nervenfasern in diesem Bereich die Fähigkeit des selbstständigen Laufens nicht vollständig beeinflussen.

Während in der MOMS-Studie¹⁸ mehr Jungen selbstständig frei Laufen, sind es in Gießen mehr Mädchen.

5.5. VP-Shuntversorgung und outcome

Die Notwendigkeit einer Shuntversorgung stellt eines der Hauptprobleme bei Patienten mit *spina bifida aperta* dar³⁷. In der MOMS-Studie¹⁸ zeigt sich nach offener intrauteriner Operation per Hysterotomie eine Rate der Shuntversorgungen nach 12 Monaten von 42,85%. Die Rate der Shuntversorgungen bei der Gruppe der postnatal operierten Patienten der MOMS-Studie^{1,18} lag nach 12 Monaten bei 82% (OR 0,48; 95% KI 0,36-0,64; $p = <0,001$)¹. Nach fetoskopischer intrauteriner Operation der *spina bifida aperta* in Gießen liegt die Rate der Shuntversorgungen nach 12 Monaten bei 48,14% (OR 1,23; 95% KI 0,59-2,57; $p=0,60$). Es zeigt sich somit kein Unterschied zwischen den Operationsmethoden.

In der MOMS-Studie^{1,18} hatte eine Kommission, die bzgl. der Operationsmethode geblindet war, bestehend aus Radiologen und Neuroradiologen, die Indikation zur Shuntversorgung gestellt. Dies war in der Gießener Gruppe nicht der Fall. In Gießen wurden daher an die MOMS-Studie^{1,18} angepasste „Shunt-Kriterien“ angewandt, wenn die Notwendigkeit zur Shuntanlage bestand (Tabelle 3, Anhang). Allerdings wurden nicht alle Patienten, bei denen eine Shuntanlage notwendig wurde, in Gießen mit einem Shunt versorgt, sondern in anderen heimatnahen Kliniken. Daher ist nicht immer klar, in wie weit auch in den anderen Kliniken die angepassten „Shunt-Kriterien“ angewandt wurden, obwohl dies durch die Untersucher und auch von Seiten des Operateurs empfohlen wurde. Hier besteht ein Defizit in der sicheren Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Insgesamt zeigt sich sowohl durch die fetoskopisch intrauterine Operation wie auch durch die offene intrauterine Operation per Hysterotomie eine deutliche Reduktion der Notwendigkeit einer Shuntversorgung bei Patienten mit einer *spina bifida aperta* im Vergleich zu Patienten, die postnatal bei *spina bifida aperta* operiert wurden. Hierdurch haben die intrauterinen Operationen einen deutlichen Vorteil gegenüber der postnatalen Operation bei *spina bifida aperta*.

5.6. Entwicklungsneurologisches outcome nach 30 Monaten

Die Patienten, die im Alter von 12 Monaten mit einem Shunt versorgt waren, wurden im Alter von 30 Monaten mit den Patienten verglichen, bei denen keine Shuntversorgung notwendig war. Der Vergleich wurde anhand der Kriterien „selbstständiges Laufen“, „Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe ≥ 2 Läsionshöhen besser“ sowie der „*Bayley Scales of Infant*

Development II kognitiv (*MDI-Mental Development Index*) und motorisch (*PDI-Psychomotoric Development Index*)“ durchgeführt.

Sowohl in der pränatalen Gruppe der MOMS-Studie¹⁸ als auch in der Gießener Gruppe konnten keine Unterschiede zwischen den Patienten mit bzw. ohne Shuntversorgung im Alter von 12 Monaten bezüglich der Kriterien „selbstständiges Laufen“ (OR 1,59; 95% KI 0,624-4,133; p=0,38 vs. OR 2,795; 95% KI 0,773-10,937; p=0,092), „Differenz zwischen anatomischer und funktioneller Läsionshöhe \geq 2 Läsionshöhen besser“ (OR 1,07; 95% KI 0,372-3,18; p=1 vs. OR 0,392; 95% KI 0,104-1,396; p=0,153) sowie dem kognitiven Teil der *Bayley Scales of Infant Development II* (OR 2,381; 95% KI 0,55-12,068; p=0,208 vs. OR 4,144; 95% KI 0,306-231,59; p=0,307) festgestellt werden. Die Shuntversorgung im Alter von 12 Monaten hat somit keinen Einfluss auf das *outcome* nach 30 Monaten bezüglich des selbstständigen Laufens und der kognitiven Entwicklung der Patienten sowohl in der MOMS-Studie¹⁸ als auch in Gießen.

Allerdings zeigt sich beim *outcome* des motorischen Teils der *Bayley Scales of Infant Development II (PDI-Psychomotoric Development Index)* nach 30 Monaten ein Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Shuntversorgung. Lag im Alter von 12 Monaten *keine* Shuntversorgung vor, so zeigt sich in der MOMS-Studie¹⁸ (OR 5,4; 95% KI 1,53-24,79; p=0,003), dass die Chance auf das Erreichen eines PDI \geq 70, der einer altersentsprechenden Entwicklung entspricht, weniger wahrscheinlicher ist als in Gießen (OR 9,9; 95% KI 2,285-54,22; p=0,0004).

Lag im Alter von 12 Monaten *eine* Shuntversorgung vor, so zeigt sich kein Unterschied im *outcome* nach 30 Monaten beim PDI \geq 70, der einer altersentsprechenden Entwicklung entspricht, sowohl in der MOMS-Studie¹⁸ (OR 2,15; 95% KI 0,834-5,74; p=0,087), als auch in der Gießener Gruppe (OR 1,14; 95% KI 0,325-3,86; p=1).

Es ist jedoch anzumerken, dass die Konfidenzintervalle der Ergebnisse, aufgrund der kleinen Kohorte, des PDI \geq 70 sehr breit sind und die Ergebnisse daher mit Vorsicht interpretiert werden müssen, da sich hierdurch die Unsicherheit der erhobenen Werte erhöht. Außerdem sollte bedacht werden, dass im Rahmen der *Bayley Scales of Infant Development II*, hier der motorische Teil, immer auch die Motivation und Mitarbeit der

Patienten sowie der Testdurchführende die Ergebnisse mitbestimmen. Daher kann es auch hierdurch zur Beeinträchtigung der erhobenen Ergebnisse kommen.

5.7. Bayley Scales of Infant Development II

Die Entwicklung der Patienten mit intrauterin fetoskopisch operierter *spina bifida aperta* sowie derer, die intrauterin offen operiert wurden, wurde im Alter von 30 Monaten mittels der *Bayley Scales of Infant Development II* standardisiert getestet.

Es wurde die kognitive (*MDI – Mental Development Index*) und die motorische (*PDI – Psychomotoric Development Index*) Entwicklung überprüft. Ein *MDI* ≥ 70 entspricht einer altersentsprechenden kognitiven Entwicklung, ein *PDI* ≥ 70 entspricht einer altersentsprechenden motorischen Entwicklung.

5.7.1. MDI – Mental Development Index

In der kognitiven Entwicklung (*MDI* ≥ 70) zeigen die Patienten der MOMS-Studie¹⁸ im Vergleich zu den Patienten aus Gießen nach intrauterin fetoskopischer Operation keinen Unterschied (87,4% vs. 80%; OR 0,66; 95% KI 0,26-1,7; $p=0,377$).

Auch Patienten, die postnatal bei *spina bifida aperta* im Rahmen der MOMS-Studie¹⁸ operiert wurden, zeigen ähnliche Ergebnisse. 83% der postnatal operierten Patienten haben einen *MDI* ≥ 70 (OR 1,05; 95% KI 0,93-1,19; $p=0,41$)¹⁸. Die kognitive Entwicklung scheint unabhängig von der durchgeführten Operationsmethode zu sein

Beim *MDI* zeigt sich keine Geschlechterwendigkeit in beiden Gruppen. Patienten mit einem *MDI* ≥ 70 haben in der MOMS-Studie¹⁸ wie auch in Gießen häufiger eine Läsionshöhe zwischen L3-S1 (88,5% vs. 70%; OR 0,773; 95% 0,299-1,912; $p=0,675$) als zwischen T1-L2. Möglicherweise kann dies damit in Zusammenhang gebracht werden, dass Patienten mit einer Läsionshöhe zwischen T1-L2 mehr Probleme in ihrer Entwicklung haben, vor allem in der motorischen Entwicklung, so dass hierdurch die kognitive Entwicklung verzögert bzw. beeinträchtigt ist.

5.7.2. PDI – Psychomotoric Development Index

In der motorischen Entwicklung zeigt die pränatale Gruppe der MOMS-Studie¹⁸ ein deutlich schlechteres *outcome* als die Gießener Gruppe. In der MOMS-Studie¹⁸ erreichten nur 38 Patienten (43,7%) einen *PDI* ≥ 70 und somit eine altersentsprechende Entwicklung. Die postnatal operierte Gruppe der MOMS-Studie¹⁸ zeigt ähnliche Ergebnisse wie die pränatal offen operierte Gruppe der MOMS-Studie¹⁸

beim $PDI \geq 70$ (43,7% vs. 31,8%; OR 1,37; 95% KI 0,93-2,02; $p=0,11$)¹⁸. In Gießen erreichten 35 Patienten (70%) einen $PDI \geq 70$ und somit eine altersentsprechende Entwicklung (OR 2,85; 95% KI 1,33-6,28; $p=0,005$).

Zudem fällt auf, dass in Gießen deutlich mehr Mädchen als Jungen einen $PDI \geq 70$ aufweisen (42% vs. 28%). In der MOMS-Studie¹⁸ zeigt sich das Verhältnis umgekehrt. Hier haben deutlich mehr Jungen einen $PDI \geq 70$ als Mädchen (50% vs. 35,9%). Daher kann nicht, wie zunächst in der MOMS-Studie¹⁸ angenommen, davon ausgegangen werden, dass Jungen in ihrer motorischen Funktion ein besseres *outcome* zeigen als Mädchen nach intrauteriner Operation.

Insgesamt zeigen deutlich mehr Patienten einen $PDI \geq 70$, wenn die Läsionshöhe zwischen L3-S1 liegt. Dies zeigt sich in der MOMS-Studie¹⁸ wie auch in Gießen (52,5% vs. 60%; OR 0,89; 95% KI 0,193-3,918; $p=1$). Hierdurch kann das Ergebnis des selbstständigen Laufens der Patienten, wobei mehr Patienten mit einer Läsionshöhe $>L3$ laufen, noch einmal bestätigt werden.

5.7.3. Kritik am *Bayley Scales of Infant Development II*

Auch wenn der *Bayley Scales of Infant Development II* standardisiert durchgeführt wird, ist sicher zu bedenken, dass die Mitarbeit und Motivation des Patienten sowie der jeweilige Testdurchführende maßgeblich am Ergebnis des Tests beteiligt sind. Daher sollte vor allem das Ergebnis des motorischen Teils (*PDI-Psychomotoric Development Index*) kritisch betrachtet werden und nicht auf die Operationsmethode zurückgeführt werden.

5.8. Frühgeburtlichkeit

Es zeigt sich weiterhin eine hohe Rate an Frühgeburtlichkeit sowohl in der MOMS-Studie¹⁸ als auch in Gießen. Auch wenn diese im Verlauf und der Entwicklung der Methode abgenommen hat, so ist in der pränatalen Gruppe der MOMS-Studie¹⁸ eine mittlere Schwangerschaftsdauer von 34+1 SSW zu verzeichnen (OR 1,43; 95% KI 0,36-2,5; $p=0,009$). 13% der Patienten wurden in der MOMS-Studie¹⁸ sogar vor der 30. SSW entbunden (OR 0,85; 95% KI 0,24-2,67; $p=1$). Die mittlere Schwangerschaftsdauer der Patienten der postnatal operierten Gruppe der MOMS-Studie¹ lag bei 37+3 SSW und es wurde kein Patient vor der 30. SSW entbunden. In Gießen lag die mittlere Schwangerschaftsdauer bei 33+1 SSW und 11,7% der Patienten wurden vor der 30.

SSW entbunden. Die mittlere Schwangerschaftsdauer der fetoskopisch operierten Patienten war kürzer als die der pränatalen Gruppe der MOMS-Studie¹⁸. Hier zeigt sich ein Vorteil der postnatal operierten Patienten im Vergleich zu den pränatal, ob fetoskopisch oder offen, operierten Patienten.

Die Frühgeburtlichkeit birgt natürlich weiterhin, neben den Problemen, die durch die *spina bifida aperta* bedingt sind, Probleme, welche durch die verfrühte Entbindung auftreten können. Unter anderem sind dies häufig neurologische Probleme, wie zum Beispiel intraventrikuläre Blutungen, Parenchymlutungen oder die periventrikuläre Leukomalazie, die die weitere Entwicklung der Patienten deutlich beeinflussen können. Obwohl sich die neonatologische Versorgung der Patienten in den letzten Jahren deutlich verbessert hat, so kann die weitere Entwicklung, motorisch wie kognitiv, der Patienten durch auftretende Probleme wie zum Beispiel eine Parenchymlutung mitunter weiterhin stark beeinflusst werden.^{22,29,45}

5.9. Mortalität

Bei der MOMS-Studie^{1,18} verstarben vier Patienten der pränatalen Gruppe (4,4%). Hier verstarb ein Patient noch intrauterin, ein weiterer Patient kurze Zeit nach Geburt infolge extremer Frühgeburtlichkeit. Zwei Patienten verstarben im Verlauf noch vor der 30-Monatsuntersuchung. In der postnatalen Gruppe der MOMS-Studie^{1,18} verstarben ebenfalls vier Patienten (3,3%). Im Vergleich mit der pränatalen Gruppe der MOMS-Studie^{1,18} zeigt sich kein Unterschied bezüglich der Mortalität (OR 1,34; 95% KI 0,31-5,85; $p=0,72$)¹⁸. In Gießen verstarben vier Patienten der 72 Patienten, die pränatal fetoskopisch operiert wurden (5,5%). Zwei Patienten verstarben postnatal infolge einer *Arnold-Chiari-II-Malformation* und im Rahmen dessen an Funktionsstörungen des Stammhirns. Ein Patient verstarb infolge extremer Frühgeburtlichkeit und ein weiterer infolge einer Trisomie 13.

Es zeigt sich kein Unterschied (OR 1,27; 95% KI 0,22-7,12; $p=0,73$) bezüglich der Mortalität zwischen der offenen intrauterinen und der fetoskopischen intrauterinen Operationsmethode.

Allerdings ist anzumerken, dass in der MOMS-Studie^{1,18} eine positive Vorselektion der Patienten aufgrund der Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien stattgefunden hat, wie z.B. normaler Karyotyp, keine weiteren Fehlbildungen, kein mütterlicher BMI > 35 etc. In Gießen gab es ebenfalls Ein- und Ausschlusskriterien. Diese wurden durch den

Operateur („*Fetal selection*“ in: Kohl et al.: *Percutaneous minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta – Part I Surgical technique*, 2014)²⁶ individuell festgelegt und differieren mit den in der MOMS-Studie^{1,18} festgelegten Kriterien. So wurden z. B. Mütter mit einem BMI > 45 in Gießen mit in die Studie eingeschlossen, während diese in der MOMS-Studie^{1,18} ausgeschlossen wurden.

Insgesamt ist jedoch zu sagen, dass die Überlebenschancen der Patienten nach intrauteriner Versorgung, fetoskopisch oder offen, der *spina bifida aperta* in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat. Dies ist möglicherweise der Weiterentwicklung der Operationsmethoden und der operativen Routine zu schulden.

5.10. Einschränkungen der Arbeit

5.10.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Vergleichbarkeit der in Gießen fetoskopisch intrauterin versorgten Patienten mit denen der MOMS-Studie¹⁸ ist in einigen Punkten eingeschränkt. Ein Aspekt ist, dass es in der MOMS-Studie^{1,18} Einschluss- und Ausschlusskriterien gab. Diese differieren zu den Kriterien der Gießener Studie („*Fetal Selection*“ in Kohl et al. *Percutaneous minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta – Part I Surgical technique*, 2014)²⁶. So wurden beispielsweise in der MOMS-Studie^{1,18} Mütter mit einem BMI > 45 von der Studie ausgeschlossen, während diese in Gießen miteingeschlossen wurden. Praktisch wurden in Gießen alle Kinder mit erhaltener Beinbeweglichkeit und einer Schwangerschaftsdauer von unter 26 SSW operiert.

5.10.2. Durchführung Studienuntersuchungen

Ein weiteres Problem ist, dass die in Gießen intrauterin fetoskopisch operierten Patienten nicht alle in Gießen entbunden wurden und so die erste Untersuchung während der ersten Lebenstage nicht durch den Studienarzt durchgeführt werden konnte. Erschwerend kam hinzu, dass die Patienten und ihre Familien in ganz Deutschland verteilt leben sowie teilweise im Ausland, sodass die Rekrutierung der Patienten durchaus schwierig und aufwendig war. Letztlich konnten jedoch alle 50 Patienten des Kollektivs der intrauterin fetoskopisch operierten Patienten in die 30-Monatsabschlußuntersuchung eingeschlossen werden.

5.10.3. Kohortenumfang

Als eine weitere Einschränkung der Studie kann der geringe Umfang der Kohorte von 50 Patienten gewertet werden, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt sein kann. In der MOMS-Studie¹⁸ umfasste die Kohorte der pränatalen Gruppe 91 Patienten und die Kohorte der postnatalen Gruppe 92 Patienten. Auch diese Kohorten sind nicht sehr groß, was auch in der MOMS-Studie¹⁸ die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt.

5.10.4. Untersuchungsteam

Des Weiteren kommt hinzu, dass die Patienten in Gießen nicht wie bei der MOMS-Studie¹⁸ durch ein mehrköpfiges unabhängiges Team von Kinderärzten untersucht wurden. Die Patienten wurden in Gießen bei allen durchgeführten Untersuchungen von einem bzw. zwei Kinderärzten (Studienärzte) neuropädiatrisch untersucht.

Ebenso erfolgte die Auswertung der MRT und der Sonographien nicht durch ein unabhängiges Expertenteam von Neuroradiologen und Radiologen. Die Auswertung erfolgte durch Neuroradiologen und Kinderradiologen des Universitätsklinikums Gießen.

Schließlich wurde die Durchführung der *Bayley Scales of Infant Development II* ausschließlich durch erfahrene Pädagogen und Ergotherapeuten der Abteilung für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie des Universitätsklinikums in Gießen vorgenommen.

6. Ausblick

6.1. Urologisches *outcome* - Untersuchung zur Blasenkontinenz und vesicourethralem Reflux

In der MOMS-Studie¹⁸ zeigte sich beim urologischen *outcome* der Patienten eine Reduktion des vesicourethralen Reflux sowie eine Reduktion der Trabekelblase im Alter von 30 Monaten. Eine Reduktion des Einmalkatheterisierens der Patienten konnte nicht dokumentiert werden. Das urologische *outcome* der Patienten nach durchgeführter pränatal fetoskopischer Operation zeigt in der Gießener Gruppe möglicherweise eine Reduzierung des Einmalkatheterisierens und der medikamentösen Behandlung. 62 % der Patienten in Gießen werden im Alter von 30 Monaten *nicht* Einmalkatheterisiert oder medikamentös behandelt.

In Gießen zeigt sich, wie auch in der MOMS-Studie¹⁸, eine Reduktion des vesicourethralen Reflux sowie eine Reduktion der Trabekelblase.

Die Schwierigkeit der Beurteilung der Daten liegt darin, dass die Patienten in verschiedenen Zentren betreut werden und somit keine einheitliche bzw. standardisierte Vorgehensweise bezüglich der urologischen Situation und deren Behandlung vorliegt. Mittlerweile wurde eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasen- und Mastdarmentleerungsstörung bei Patienten mit *spina bifida aperta* unter Mitwirkung von Kindernephrologen und -urologen, Neurourologen, Neuropädiatern und Neurochirurgen erarbeitet. Es ist daher zu hoffen, dass es hiermit möglich ist, eine einheitliche Vorgehensweise in der Behandlung der neurogenen Blasen- und Mastdarmentleerungsstörung zu erreichen und so dauerhaften Schäden des Harntraktes und der Nieren entgegenwirken zu können.^{2,4}

6.2. Tethered Cord

Die Operationsmethoden zum Verschluss einer *spina bifida aperta* unterscheiden sich deutlich zwischen der pränatal offenen Methode per Hysterotomie und der pränatal fetoskopischen Methode.

Bei beiden Methoden besteht jedoch das Risiko eines *tethered cord*. In der MOMS-Studie¹⁸ wird bei nahezu 100 % der pränatal operierten Patienten ein *tethered cord* beschrieben. In Gießen liegt die Rate der Patienten mit *tethered cord* bei 88%.

Ob dieses *tethered cord* im Verlauf der Zeit symptomatisch wird und einer operativen Versorgung bedarf, ist aktuell nach einem Beobachtungszeitraum von 30 Monaten nicht abschließend zu klären. Hierfür ist es sicher notwendig, dass die Patienten auch in Zukunft weiter nachbeobachtet werden, um Zeichen bzw. Symptome eines *tethered cord* frühzeitig erkennen zu können und ggf. zu behandeln. Dies wird aktuell bereits in der MOMS 2 im Rahmen einer Studie durchgeführt. Auch in Gießen werden die Patienten mit pränatal fetoskopisch operierter *spina bifida aperta* nachbeobachtet.

Da bei einem *tethered cord* neurologische, urologische sowie orthopädische Probleme auftreten, sollte immer mit einem multidisziplinären Team gearbeitet werden. Allerdings gibt es in der Indikationsstellung zur Operation bei *tethered cord* keine einheitliche Vorgehensweise. Daher wäre es hilfreich einheitliche Kriterien zu schaffen, die bei der Bewertung der Symptome helfen sowie bei der Indikationsstellung für eine mögliche Operation. Um solch eine einheitliche Leitlinie zu schaffen ist es sicherlich

notwendig weitere prospektive Studien durchzuführen. Wie zum Beispiel das Projekt des „International Tethered Cord Partnership“, wobei 12 Institutionen in sieben Ländern an einer Datenbank über den Verlauf bei *tethered cord* zusammenarbeiten.^{5,6,36}

6.3. Kognitive und soziale Entwicklung

Die kognitive Entwicklung der Patienten mit *spina bifida aperta* hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Diese positive Entwicklung ist sicher der besseren körperlichen Versorgung der Patienten anzurechnen sowie der besseren Förderung zum Beispiel mittels Physiotherapie und Ergotherapie oder auch Integrationsmaßnahme im Kindergarten und der Schule. Allerdings zeigt sich, dass viele Patienten mit *spina bifida aperta* große Schwierigkeiten in der sozialen Integration und selbstständigen Lebensführung im Jugendlichen- bzw. im Erwachsenenalter haben. Gründe hierfür sind unter anderem die häufig auftretende Inkontinenz der Patienten und das damit verbundene Katheterisieren, eine *overprotection* durch die Eltern der Patienten und das Gefühl der Andersartigkeit zum Beispiel durch die Versorgung mit einem Rollstuhl.

Um diesen Problemen frühzeitig entgegenwirken zu können ist es wichtig, dass die Patienten und ihre Familien professionelle Unterstützung, zum Beispiel durch spezialisierte Pflegekräfte oder auch Selbsthilfegruppen und psychologische Betreuung, erhalten und in einem sozialpädiatrischen Zentrum angebunden sind. Hiermit sollte erreicht werden, dass die Patienten und ihre Familien die Erkrankung akzeptieren und sich mit ihr identifizieren können, da dies eine wichtige Voraussetzung zur Integration in die Gesellschaft darstellt. Je besser die Patienten mit ihrer Erkrankung und den damit verbundenen Einschränkungen zurechtkommen, umso besser gelingt die soziale Integration und die selbstständige Lebensführung.^{17,23,39,40}

7. Zusammenfassung

Die *spina bifida aperta* gehört zu den Neuralrohrdefekten. Am 28. bis 29. Tag nach Konzeption kommt es am kaudalen Neuroporus zu einer Schlussstörung des Neuralrohrs. Hierdurch drohen ein Hydrocephalus sowie eine Paraparese beider Beine mit Blasen- und Mastdarminkontinenz.

In den 1980er-Jahren zeigten bereits einzelne Studien, dass mit Fortschreiten der Schwangerschaft bei Feten mit *spina bifida aperta* die zunächst noch vorhandene Beweglichkeit der unteren Extremitäten deutlich nachlässt und zudem eine Entwicklung

bzw. Zunahme der *Arnold-Chiari-Malformation II* sowie eines Hydrocephalus zu verzeichnen ist. Aufgrund dieser Beobachtungen erschien es denkbar, dass eine pränatale intrauterine Deckung der *spina bifida aperta* das *outcome* der Patienten verbessern könnte.

In den 1990er-Jahren wurden dann erste experimentelle Operationen am offenen Uterus bei *spina bifida aperta* durchgeführt. Damals zeigte sich zwar eine Reduktion der Rate der Hydrocephali, jedoch keine deutliche Verbesserung der Beweglichkeit der unteren Extremitäten. Etwa zehn Jahre später wurde im Rahmen einer randomisierten prospektiven klinischen Studie, der *Management of Myelomenigocele Study (MOMS)*, die nun bereits ausgereifere offene fetale Operationsmethode erneut überprüft und mit dem bisherigen medizinischen Standard der postnatalen Operation verglichen. Hier konnte bei den intrauterin operierten Patienten ein deutlicher Rückgang der Notwendigkeit einer Shunt-Implantation dokumentiert werden sowie eine deutliche Verbesserung der Beweglichkeit der unteren Extremitäten im Vergleich zu postnatal operierten Patienten mit *spina bifida aperta*. Die intrauterin operierten Patienten erlangten zudem deutlich häufiger ein selbstständiges freies Laufen im Vergleich zu den postnatal operierten Patienten.

Da die offene Operationsmethode per Hysterotomie jedoch ein hoch invasiver Eingriff ist, wurden bereits vor der MOMS-Studie erste fetoskopische Operationen, zunächst durch Tullipan und Bruner, dann durch Kohl und Kollegen, in den Jahren 2003 bis 2009, durchgeführt.

Auch bei dieser Operationsmethode fand sich eine deutliche Reduktion der Notwendigkeit der Shunt-Implantation sowie eine Verbesserung der Beweglichkeit der unteren Extremitäten im Vergleich zu postnatal operierten Patienten mit *spina bifida aperta*. Allerdings war dieser Ansatz mit einer hohen Komplikationsrate verbunden. Dies führte dazu, dass diese Technik in den USA nicht weiter verfolgt wurde.

Nach Weiterentwicklung der fetoskopischen Technik, wurden 72 Feten mit *spina bifida aperta* im Zeitraum von Oktober 2010 bis August 2014 an der Klinik für Gynäkologie bzw. dem Deutschen Zentrum für Fetalchirurgie in Gießen durch Kohl und Kollegen fetoskopisch operiert. Die Ergebnisse des *outcome* dieser Patienten wurden mit dem *outcome* der Patienten nach offener intrauteriner Operation aus der MOMS-Studie verglichen. Die Hauptbeobachtungskriterien beim *outcome* nach 30 Monaten waren die neurologische Funktion der unteren Extremitäten mit der Möglichkeit des selbstständigen Laufens, die Notwendigkeit einer Shunt-Implantation

und die Mortalität. Zudem wurde mittels der *Bayley Scales of Infant Development II* die gesamte Entwicklung der Patienten beurteilt. Es wurden 50 Patienten nach fetoskopisch pränataler Operation mit *spina bifida aperta* eingeschlossen.

Es konnte gezeigt werden, dass die Mehrheit der Patienten nach pränatal fetoskopischer Operation ein deutlich besseres neurologisches *outcome* zeigten, als durch die anatomische Läsionshöhe anzunehmen gewesen wäre im Vergleich zu den Daten der MOMS-Studie der postnatal operierten Patienten. Insgesamt erlangten 44,8% der Patienten ein selbstständiges freies Laufen nach pränatal offener Operation. Nach pränatal fetoskopischer Operation erlangten 46% (OR 1,06; 95% KI 0,50-2,22; $p=1$) ein freies selbstständiges Laufen. Ein deutlicher Unterschied zwischen den pränatal offen operierten Patienten der MOMS-Studie und den in Gießen pränatal endoskopisch operierten Patienten bestand somit nicht.

Im Weiteren zeigte sich, dass die Rate der Shuntversorgungen in der pränatalen Gruppe der MOMS-Studie deutlich auf etwa 42,85% reduziert werden konnte. Bei den postnatal operierten Patienten der MOMS-Studie hatten ca. 80% der Patienten eine Liquorableitung (VP-Shunt) erhalten.

In der pränatal fetoskopisch operierten Patientengruppe in Gießen zeigt sich eine Rate von Shuntversorgungen von 48,14% (OR 1,23; 95% KI 0,59-2,57; $p=0,60$). Ein deutlicher Unterschied besteht nicht.

Die Untersuchung der kognitiven Entwicklung mittels *Bayley Scales of Infant Development II* ergab im Kollektiv der MOMS-Studie bei 87,4% der Patienten und im Gießener Kollektiv bei 80% der Patienten eine altersentsprechende Entwicklung (OR 0,66; 95% KI 0,26-1,7; $p=0,377$). Wiederrum besteht kein deutlicher Unterschied.

Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigt sich beim *outcome* nach 30 Monaten in der motorischen Entwicklung, die ebenso Bestandteil der *Bayley Scales of Infant Development II* ist. Hier fanden sich in der MOMS-Studie 43,7% der Patienten mit einer altersentsprechenden Entwicklung (OR 2,85; 95% KI 1,33-6,28; $p=0,005$), in Gießen erreichten 70% der Patienten eine altersentsprechende Entwicklung und zeigen somit ein besseres Abschneiden.

Die Mortalität nach pränatal fetoskopischer Operation liegt bei 5,5%. Sie unterscheidet sich nicht im Vergleich zur pränatal offenen Operation von 4,4% (OR 1,27; 95% KI 0,22-7,12; $p=0,73$).

Zusammenfassend kann man festhalten, dass die pränatale fetoskopische Operationsmethode eine effektive Methode zur Behandlung einer *spina bifida aperta* darstellt und sich in den untersuchten Parametern des neurologischen *outcome* (Möglichkeit des selbstständigen Laufens, Notwendigkeit einer Shuntversorgung und Mortalität) nicht von den Ergebnissen der offenen intrauterinen Technik der MOMS-Studie unterscheidet. Daher sollten beide Methoden, als Alternative zur postnatalen Operation, bei Patienten mit pränatal bekannter *spina bifida aperta* als mögliche Behandlungsmethoden mit den werdenden Eltern diskutiert werden.

8. Summary

Spina bifida aperta is the most common neural tube defect. Between day 28 and 29 after conception the neural tube fails to close. This results in hydrocephalus, paraparesis of both legs along with a bladder and rectum incontinence.

In the 1980s, single studies showed that the initial existent mobility of the lower extremities noticeably declines with the proceeding of pregnancy. Moreover, an increase of the *Arnold-Chiari-Malformation II* as well as the hydrocephalus was observed. Due to these observations, it is conceivable that a prenatal intrauterine surgery of the *spina bifida aperta* would benefit the *outcome* of the patients.

In the 1990s, first experimental surgeries on the open uterus in the case of *spina bifida aperta* has been conducted. Back then, a reduction of hydrocephali rates have been noted, however a distinct improvement of the mobility of the lower extremities was not observed. Approximately ten years later, the now well-engineered open fetal surgery method was again tested within the scope of a randomized prospective clinical study, the *Management of Myelomenigocele Study (MOMS)*. Intrauterin surgery was compared with the medical standard of postnatal surgeries. Herein, a considerable decrease of necessity of a shunt implantation was documented as well as an improvement of mobility of the lower extremities compared to the postnatal operated patients with *spina bifida aperta*. Furthermore, the intrauterine operated patients distinctly reached the ability to walk independently more frequently than postnatal operated patients.

As the open surgery method via hysterotomy is a very invasive procedure, initial fetoscopic surgeries have been performed, first by Tullipan and Bruner, followed by Kohl and colleagues between 2003 and 2009. Within this surgical method, a considerable

decrease of shunt implantation as well as an improvement of mobility of the lower extremities compared to postnatal operated patients with *spina bifida aperta* were observed. However, this approach was associated with a higher risk of complications, like prematurity which led to a termination of these studies in the USA.

After further development of the fetoscopic technique, 72 fetuses with *spina bifida aperta* have undergone minimal invasive fetoscopic surgery at the clinic for gynecology, by Kohl and colleagues between October 2010 and August 2014.

In this thesis the *outcomes* of these patients were compared to the *outcomes* of patients of open intrauterine surgeries taken from the MOMS-Study. The main observation criteria of the *outcome* after 30 months were the neurologic functions of the lower extremities with the ability of walking independently, the necessity of a shunt implantation, and mortality rate. Moreover, with the help of the *Bayley Scales of Infant Development II* the patients' over-all development was evaluated. Included were 50 patients after fetoscopic prenatal surgeries with *spina bifida aperta*.

It has to be pointed out that the majority of patients who underwent prenatal fetoscopic surgery showed a significant improved neurologic *outcome*, against what would have been expected according the anatomic lesion level compared to the data drawn from the MOMS-Study of postnatal operated patients.

All in all, 44.8% of patients reached the ability to walk independently after a prenatal open surgery (MOMS), compared to 46% of patients undergoing a prenatal fetoscopic surgery (OR 1.06; 95% CI 0.50-2.22; $p=1$) reached the same goal. Hence, an obvious difference between prenatal open operated patients of the MOMS-Study and the prenatal endoscopic operated patients in Gießen cannot be found.

Furthermore, it was shown that the rate of shunt care within the prenatal group of the MOMS-Study was noticeably reduced to 42.85%. In the case of the postnatal surgeries of the MOMS-study, about 80% of patients received a liquor derivation (VP-Shunt).

Within the prenatal fetoscopic operated patient group in Gießen, a shunt care rate of 48.14% (OR 1.23; 95% CI 0.59-2.57; $p=0.60$) was shown. A clear difference does not exist.

The examinations concerning cognitive development with respect to age via *Bayley Scales of Infant Development II* resulted in the collective of the MOMS-Study at 87.4% of patients, and 80% of patients for the Gießen collective (OR 0.66; 95% CI 0.26-1.7; $p=0.377$). Again, no distinct difference.

A more obvious difference between both groups can be seen at the *outcome* after 30 months as far as the motoric development, which is also a part of *Bayley Scales of Infant Development II*, is concerned. 43.7% of patients of the MOMS-Study developed age accordingly (OR 2.85; 95% CI 1.33-6.28; p=0.005) compared to the 70% of patients from Gießen, hence proving a better *outcome*.

The mortality rate after a prenatal fetoscopic surgery lies at 5.5% which does not differ much from the 4.4% of prenatal open surgeries (OR 1.27; 95% CI 0.22-7.12; p=0.732).

To sum up, it can be said that the prenatal fetoscopic surgery method is an effective treatment of *spina bifida aperta*. Neurologic outcome does not differ from the results obtained after open intrauterine technique of the MOMS-study as far as the examined parameters (the ability of walking independently, the necessity of a shunt treatment, and the mortality rate) are concerned. As a consequence, both methods along with postnatal surgery, for patients with prenatally known *spina bifida aperta* should be offered to the expecting parents as possible treatment modalities.

9. Abkürzungsverzeichnis

ACM	Arnold-Chiari-Malformation
BSID II	Bayley Scales of Infant Development II. Version
KI	Konfidenzintervall
MCU	Miktionszystourethrographie
MDI	Mental Development Index
MOMS	Management of Myelomeningocele Study
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
PDI	Psychomotoric Development Index
SBA	Spina bifida aperta
SSW	Schwangerschaftswoche
ZNS	Zentrales Nervensystem

10. Abbildungsverzeichnis

- Grafik „Patientenkohorte“, S. 12
- Grafik „Grundcharakteristika“, S. 15
- Grafik „30-Monatsergebnisse“, S. 20
- Grafik „Subgruppenanalyse“, S.21
- Grafik „selbstständiges Laufen“, S. 24
- Grafik „Differenz zw. anatomischer und funktioneller Läsionshöhe“, S. 27
- Grafik „*Bayley Scales of Infant Development // Motorisch PDI ≥ 70* “, S. 30
- Grafik „*Bayley Scales of Infant Development // Kognitiv MDI ≥ 70* “, S. 33
- Grafik „*Outcome 30 Monate und Shuntversorgung mit 12 Monaten*“, S. 37

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Zuordnung funktionelles Niveau (modifizierte Form)

Hüftflexion	L1-L2
Knieextension	L3-L4
Fuß Dorsalextension	L4-L5
Extension der Zehen	L5, S1
Fuß Plantarflexion	S1-S2

Tabelle 2 Zuordnung funktionelles Niveau obere Extremität (modifizierte Form)

Unterarmflexion	C5-C6
Armabduktion	C5-C6
Extension der Hand	C5-C6
Unterarmextension	C7
Extension der Finger	C7-C8

Tabelle 3 Shunt-Kriterien (angepasst an die MOMS)¹⁸

1. At least **two** of the following:

- An **increase in the greatest occipital-frontal** circumference adjusted for gestational age defined as **crossing percentiles**. Patients who cross centiles and subsequently plateau do not meet this criteria
- A **bulging fontanelle** (defined as above the bone assessed when the baby is in an upright position and not crying) or **split sutures** or **sunsetting sign** (eyes appear to look downward with the sclera prominent over the iris)
- Increasing hydrocephalus on consecutive imaging studies determined by **increase in ratio of biventricular diameter to biparietal diameter** according to the method of

O'Hayon et al.

- **Head circumference > 95th percentile for gestational age**

or

2. Presence of marked syringomyelia (syrinx with expansion of spinal cord) **with ventriculomegaly** (undefined).

or

3. Ventriculomegaly (undefined) **and symptoms of Chiari malformation** (stridor, swallowing difficulties, apnea, bradycardia)

or

4. Persistent cerebrospinal fluid leakage from the SBA wound or bulging at the repair site

- Tabelle „Grundcharakteristika“, S. 16
- Tabelle „30-Monatsergebnisse“, S. 19f.
- Tabelle „Subgruppenanalyse „selbstständiges Laufen““, S. 23
- Tabelle „Subgruppenanalyse ‚Differenz zw. anatomischer und funktioneller Läsionshöhe‘“, S. 26
- Tabelle „Subgruppenanalyse ‘*Bayley Scales of Infant Development // Motorisch PDI >/=70*’“, S. 29
- Tabelle „Subgruppenanalyse ‘*Bayley Scales of Infant Development // Kognitiv MDI >/=70*’“, S. 32
- Tabelle “*Outcome 30 Monate und Shuntversorgung mit 12 Monaten*“, S. 38

12. Literatur- und Quellenverzeichnis

- 1 Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW3, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of SBA. *N. Engl. J. Med.* 2011;364: pp. 993-1004.
- 2 Arbeitsgemeinschaft Spina Bifida und Hydrocephalus e.V. Selbsthilfe seit 1966.
- 3 Au K, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16.
- 4 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043_0471_S2k_neurogenen_Blasenfunktionsst%C3%B6rungen_mit_Meningomyelocele_2013-abgelaufen.pdf; zuletzt aufgerufen am 27.08.2019.
- 5 Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA (2001): Spina Bifida Outcome: A 25-Year prospective. *Pediatr Neurosurg* 34,114-120.
- 6 Bowman RM, Mohan A, Ito J, Seibly JM, McLone DG (2009): Tethered Cord Release: A Long-Term Study in 114 Patients. *J Neurosurg Pediatr* 3 (3),181-187.
- 7 Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, Walsh WF, Silva SR, Hernanz-Schulman M, Lowe LH, Reed GW. Fetal surgery for SBA and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA* 1999;282: pp. 1819-1825.
- 8 Bruner JP, Tulipan NE, Richards WO. Endoscopic coverage of fetal open SBA in utero. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997;176: pp. 256-257.
- 9 Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, Xing J, Mai CT, Collins JS, Devine O, Petrini J, Ramadhani TA, Hobbs CA, Kirby RS. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the united states, 1999-2001. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* 2006;76: pp. 747-756.

- 10 Clemmensen D, Thygesen M, Rasmussen MM, Fenger-Grøn M, Petersen OB, Mosdal C. Decreased incidence of SBA at birth: effect of folic acid recommendations or prenatal diagnostics. *Childs Nerv Syst* 2011;27: pp. 1951-1955.
- 11 Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.* 1992;327: pp. 1832-1835.
- 12 Danzer E, Gerdes M, Bebbington MW, Sutton LN, Melchionni J, Adzick NS, Wilson RD, Johnson MP. Lower extremity neuromotor function and short-term ambulatory potential following in utero SBA surgery. *Fetal. Diagn. Ther.* 2009;25: pp. 47-53.
- 13 De Catte L, De Keersmaecker, Claus F. Prenatal neurologic anomalies. Sonographic diagnosis and treatment. *Pediatr Drugs* 2012; 14: 143-155.
- 14 Degenhardt J. et al. Percutaneous minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta – Part II Maternal management and outcome (*Journal of Ultrasound of Obstetrics & Gynecology* 2014).
- 15 De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh S, Lowry RB, Sibbald B, Evans JA, Van den Hof MC, Zimmer P, Crowley M, Fernandez B, Lee NS, Niyonsenga T. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N. Engl. J. Med.* 2007;357: pp. 135-142.
- 16 EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/PrevalenceTables> (data uploaded 16/04/2013).
- 17 Fägerskiöld, A. M. & Glad Mattsson, G. (2010). Disabled children and adolescents may be outsiders in the community. *International Nursing Review*, 57, 470-477.

- 18 Farmer DL, Thom EA, Brock JW, et al. The Management of Myelomeningocele Study: full cohort 30-month pediatric outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:256.e 1-13.
- 19 Gabel S et al. Understanding psychological testing in children: a guide for health professionals. Springer 1986, pp. 66.
- 20 Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM. The paralysis associated with SBA: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery* 1990;26: pp. 987-992.
- 21 Heffez DS, Aryanpur J, Rotellini NA, Hutchins GM, Freeman JM. Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism. *Neurosurgery* 1993;32: pp. 1005-1010.
- 22 Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM (2002) Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86: F86-90.
- 23 Kinavey, Ch. (2007). Adolescents born with Spina Bifida: Experiential worlds and biopsychosocial developmental challenges. *Comprehensive Pediatric Nursing*, 30, 147-164.
- 24 Kohl T, Tchatcheva K, Merz W, Wartenberg HC, Heep A, Müller 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: pp. 890-895.
- 25 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.* 2006;21: pp. 185-193.

- 26 Kohl T et al. Percutaneous minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta – Part I Surgical technique. Journal of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2014.
- 27 Korenkomp M, Van Gool J, Bruinese H, Kriek R. Early fetal movements in SBA. Lancet 1986;1: pp. 917-918.
- 28 Lorber J. Spina bifida cystica. Results of treatment of 270 consecutive cases with criteria for selection for the future. Dis. Child. 1972; 47: pp. 854-873.
- 29 Maier RF, Obladen M (Hrsg.) (2011) Neugeborenenintensivmedizin, Evidenz und Erfahrung, 341-381, 8.Auflage, Berlin, Springer
- 30 <https://matheguru.com/stochastik/t-test.html>; zuletzt aufgerufen: 25.07.2019
- 31 Matson J. Handbook of Assessment in Persons with Intellectual Disability. Academic Press 2007, pp. 61 ff.
- 32 Michejda M. Intrauterine treatment of spina bifida: primate model. Z Kinderchir 1984;39: pp. 259-261.
- 33 <https://support.minitab.com/de-de/minitab/18/help-and-how-to/statistics/tables/supporting-topics/other-statistics-and-tests/what-is-the-cochran-mantel-haenszel-test/>.; zuletzt aufgerufen: 25.07.2019.
- 34 Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. Lancet 2004; 364: pp. 1885-1895.
- 35 MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study. Lancet 1991;338: pp. 131-137.

- 36 Mulholland CB, Aranda G, Arrendo LA, Calgna E, Contreras F, Espinoza DM, Gonzalez JB, Hoil JA, Komolafe E, Lazareff JA, Liu Y, Soto-Mancilla JL (2011): The International Tethered Cord Partnership: Beginnings, Process and Status. *Surg Neurol Int* 2, 38.
- 37 Oakeshott P, Hunt GM. Long-term outcome in open spina bifida. *Br J Gen Pract* 2003; 53: pp. 632-636.
- 38 Omran H, Panteliadis CP. Neural Tube Defects. In: Panteliadis CP, Korinthenberg R (Hrsg): *Paediatric Neurology – Theory and Practice*. Stuttgart: Thieme; 2005, 252-266.
- 39 Ridosh, M., Braun, P., Roux, G., Bellin, M. & Sawin, K. (2011). Transition in young adults with spina bifida: a qualitative study. *Child: Care, Health and Development*, 37, 6,866-874.
- 40 Sawin, K. J., Bellin, M. H., Roux, G., Buran, C. F. & Brei, T. J. (2009). The Experience of Self-Management in Adolescent Women with Spina Bifida. *Rehabilitation Nursing*, 34, 1,26-38.
- 41 Sival DA, Begeer JH, Staal-Schreinemachers AL, Vos-Niël JM, Beekhuis JR, Prechtel HF. Perinatal motor behaviour and neurological outcome in spina bifida aperta. *Early Hum. Dev.* 1997;50: pp. 27-37.
- 42 <https://www.statistik-nachhilfe.de/ratgeber/statistik/induktive-statistik/signifikanztests-hypothesentests/pruefung-auf-unabhaengigkeit/exakter-fisher-test>; zuletzt aufgerufen: 25.07.2019.
- 43 Stiefel D, Copp AJ, Meuli M. Fetal spina bifida in a mouse model: loss of neural function in utero. *J. Neurosurg.* 2007;106: pp. 213-221.

- 44 Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, Johnson MP, Crombleholme TM, Flake AW. Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for SBA. *JAMA* 1999;282: pp. 1826-1831.
- 45 Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK (2001) Variations in intraventricular haemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr* 138: 525-31.
- 46 Tarui T, Kim A, Flake A, et al. Amniotic fluid transcriptomics reflects novel disease mechanisms in fetuses with myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 587. e1-10.
- 47 Verbeek RJ, Heep A, Maurits NM, Cremer R, Hoving EW, Brouwer OF, van der Hoeven JH, Sival DA. Fetal endoscopic SBA closure preserves segmental neurological function. *Dev Med Child Neurol* 2012;54: pp. 15-22.

13. Publikationsverzeichnis

Teile dieser Arbeit wurden publiziert in:

Diehl D, Belke F, Kohl T, Axt-Fliedner R, Degenhardt J, Khaleeva A, Öhmke F, Faas D, Ehrhardt H, Kolodziej M, Uhl E, Windhorst AC, Neubauer BA (2020) Intrauterine Percutaneous Fetoscopic Repair of Myelomeningocele – 30 months follow up data. *Journal of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*

14. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus- Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

15. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die an der Entstehung dieser Arbeit in irgendeiner Form beteiligt waren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Neubauer für die Überlassung des Themas und die engagierte Betreuung.

Ein ebenso großer Dank gilt den Patienten und deren Familien, die an der Studie teilgenommen haben und so diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Weiter möchte mich bei Frau Dr. Windhorst für die statistische Ausarbeitung der Daten bedanken.

Ich möchte außerdem dem Team des SPZ der kinderneurologischen Abteilung der Kinderklinik Gießen, hier insbesondere Frau Guth-Barczynski, Frau Holland, Frau Will und Frau Keller, für die gute Zusammenarbeit danken.

Zudem möchte ich Friederike Dey danken, für die zu Anfang gesammelten Daten und die Unterstützung zu Anfang der Studie und der Arbeit.

Ein weiterer Dank gilt Kevin Knecht für die Hilfe bei der Erstellung der Grafiken.

Magdalena Fritsch danke ich für die Hilfe bei Übersetzungen.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Groß, die mir jederzeit beratend zur Seite stand und von der ich in dieser Zeit sehr viel gelernt habe.

Und nicht zuletzt verspüre ich eine riesengroße Dankbarkeit gegenüber meinem Freund sowie meiner Familie, die mich während aller Phasen dieser Arbeit ermutigend und unterstützend begleiteten. Ganz besonders möchte ich noch meiner kleinen Schwester Fabienne danken für das Korrekturlesen und das Formatieren der Arbeit.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**