

Retrospektive Analyse der fetalen Versorgung bei minimal-
invasiver Patchabdeckung einer Spina bifida aperta unter
materno-fetaler Allgemeinnarkose von 2010-2016

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Eggert, Stefanie, geb. Lauinger

aus Karlsruhe

Gießen 2018

Aus der Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Hans-Rudolf Tinneberg,
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. Jan Degenhardt

Gutachter: Prof. Dr. med. Eberhard Uhl

Tag der Disputation: 14.06.2019

Meinem Mann und meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Klassifikation.....	2
1.2 Neuroembryologische Entstehung.....	3
1.3 Klinische Symptome ohne pränatale Therapie	4
1.3.1 Allgemeines	4
1.3.2 Chiari II Malformation.....	4
1.4 Geschichte der Pränatalen Therapie	5
1.4.1 Die Anfänge	5
1.4.2 Studien an Tieren	6
1.4.3 Erste klinische Erfahrung am Menschen	6
1.4.4 Vergleichsstudie: pränatale vs. postnatale Therapie (MOMS)	7
1.4.5 Fetoskopische minimal-invasive Therapie der Spina bifida.....	8
2. Material & Methodik.....	11
2.1 Methode der Dopplersonographie	11
2.1.1 Technische Grundlagen	11
2.1.2 Geräteeinstellungen und Fehlerquellen.....	12
2.1.3 Analyse von Dopplersignalen der Umbilikalgefäße	13
2.2 Studienorganisation	15
2.2.1 Zeitfenster und Patientenkollektiv	15
2.2.2 Allgemeiner Ablauf	16

2.2.3 Anästhesiologische Überwachung	17
2.2.4 Chirurgisches Vorgehen.....	17
2.2.5 Perioperatives Vorgehen	18
2.2.6 Dopplersonographische Überwachung während des Operationsverlaufs.....	18
2.3 Erhobene Parameter und deren Erfassung.....	21
2.4 Datenanalyse und Statistik.....	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Ergebnisse von Basisdaten des Studienkollektives	23
3.1.1 Alter der Schwangeren zum Operationszeitpunkt	23
3.1.2 Gestationsalter der Feten zum Zeitpunkt der Operation	24
3.1.3 Plazentaposition	24
3.1.4 Operationsdauer	25
3.1.5 Dauer der PACI.....	26
3.1.6 Höhe des maximalen Insufflationsdruckes während der Operation	27
3.1.7 Häufigkeit einer Amnioninfusion	27
3.1.8 Menge der Amnioninfusion	28
3.2 Ergebnisse der Widerstandindizes im zeitlichen Verlauf.....	28
3.2.1 Pulsatility-Index (PI).....	29
3.2.2 Resistance-Index (RI)	30
3.2.3 S/D-Ratio	31
3.3 Ergebnisse der Vmax der Umbilikalgefäße im zeitlichen Verlauf.....	32

3.3.1 Vmax der A. umbilicalis	32
3.3.2 Vmax der V. umbilicalis	33
3.4 Beobachtung von kritischen Dopplerereignissen	35
3.4.1 Häufigkeit des Auftretens eines AEDF.....	35
3.4.2 Zeitpunkt des Auftretens eines AEDF	35
3.4.3 Häufigkeit des Auftretens eines REDF oder Pulsationen der V. umbilicalis .	36
3.5 Interaktionseffekte der Widerstandsindizes mit verschiedenen Variablen.....	36
3.5.1 Die Widerstandsindizes in Abhängigkeit von der Operationsdauer	37
3.5.2 Die Widerstandsindizes in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes	38
3.5.3 Die Widerstandsindizes in Abhängigkeit von der Insufflationsdauer	39
3.5.4 Die Widerstandsindizes in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion....	40
3.5.5 Die Widerstandsindizes in Abhängigkeit von der Plazentaposition	41
3.6 Interaktionseffekte der Vmax der Umbilikalgefäße mit verschiedenen Variablen	43
3.6.1 Die Vmax der Umbilikalgefäße in Abhängigkeit von der Operationsdauer...43	
3.6.2 Die Vmax der Umbilikalgefäße in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes	44
3.6.3 Die Vmax der Umbilikalgefäße in Abhängigkeit von der Insufflationsdauer	46
3.6.4 Die Vmax der Umbilikalgefäße in Abhängigkeit von der Gabe einer Amnioninfusion	48
3.6.5 Die Vmax der Umbilikalgefäße in Abhängigkeit von der Plazentaposition...50	
3.7 Vergleich der Feten mit und ohne Entwicklung eines AEDF	54
4. Diskussion	59

4.1 Beantwortung der Fragestellung.....	59
4.1.1 Wie reagiert der fetale Kreislauf auf einen fetoskopischen Patchverschluss bei SBA unter materno-fetaler Allgemeinnarkose?.....	59
4.1.2 Besonderheiten im Auftreten eines AEDF	60
4.2 Beurteilung der Messmethode und Verbindung zu anderen Studien mit abnormen Dopplerereignissen	61
4.3 Diskussion der Methodik – retrospektive Datenanalyse	64
4.4 Verschiedene fetale SBA-OP-Methoden und ihre intraoperative Überwachung..	66
4.4.1 Pränatal offen chirurgisches Vorgehen (MOMS-Studie)	66
4.4.2 Fetoskopisches minimal-invasives Vorgehen in Deutschland.....	67
4.4.3 Fetoskopisches minimal-invasives Vorgehen in Brasilien	69
4.5 Mögliche Einflussnehmende Parameter auf die intraoperative fetale Kreislaufsituation.....	70
4.5.1 Anästhesie	71
4.5.2 PACI und Amnioninfusion	73
4.5.3 Operationsdauer und Plazentaposition.....	76
4.6 Ausblick.....	77
4.7 Zusammenfassung	78
4.8 Summary.....	79
Abbildungsverzeichnis	93
Diagrammverzeichnis.....	94
Tabellenverzeichnis.....	98
Abkürzungsverzeichnis	102

Anlagen	104
Erklärung zur Dissertation	107
Danksagung.....	108

1. Einleitung

Spina bifida gehört als Fehlbildung des zentralen Nervensystems zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen (5,1 pro 10.000 Geburten in Kontinentaleuropa). Dabei tritt die Myelomeningocele (MMC), eine Unterform der Spina bifida, unter den Neuralrohrdefekten besonders zahlreich auf. Sie ist durch eine partielle Verschlussstörung des Neuralrohres mit sackartiger Ausstülpung von Rückenmarksanteilen durch einen Wirbelbogendefekt gekennzeichnet. Die Fehlanlage des Myelons führt ohne Therapie klinisch zu einer Querschnittssymptomatik auf Höhe des jeweiligen Segments. [3, 88]

Neuralrohrdefekte haben eine multifaktorielle Genese und sind pränatal im Rahmen einer detaillierten Fehlbildungsdiagnostik mittels Ultraschall erkennbar. Die prä- und perikonzeptionelle Folsäure-Einnahme führt zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenzraten. [3, 22, 87, 106]

Lange beschränkten sich die Therapiemöglichkeiten auf die postnatale neurochirurgische Operation, die weiterhin als Goldstandard gelten kann. Ohne diese Operation verstarb ein Großteil der geborenen Kinder mit offener Spina bifida innerhalb der ersten drei Lebensmonate, hauptsächlich an Infektionen. Die postnatale Operation sicherte diesen Kindern fast immer das Überleben, bestehende Ausfallerscheinungen konnten jedoch nicht verbessert werden. [2, 78]

Unter diesem Gesichtspunkt entwickelte sich die Idee der pränatalen Therapie der Spina bifida. Ziel pränataler Therapien ist es, neurologische Ausfallerscheinungen zu lindern. Dabei spielt die „two-hit“ Theorie der Genese der Erkrankung eine entscheidende Rolle: Das endgültige neurologische Defizit resultiert aus einer Kombination von fehlerhaftem Neuralrohrverschluss und Rückenmarksverletzung, welche durch die fortwährende Exposition des Nervengewebes in utero entsteht. [2, 75]

In den USA wurde 2002 eine prospektiv-randomisierte Studie in drei spezialisierten Zentren begonnen, um die Ergebnisse der offen fetal-chirurgischen Versorgung mit der konventionellen postnatalen Operation zu vergleichen (MOMS-Studie). Dabei konnte in

der Gruppe der pränatal operierten Kinder eine Reduktion der Morbidität gezeigt werden (Shuntrate 40 % vs. 82%, Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel 42% vs. 21%). [2]

Die pränatale Therapie beschränkt sich heutzutage nicht nur auf die offene Intervention, sondern es besteht auch die Möglichkeit der fetalen minimal-invasiven Therapie. [55, 62]

Zur besseren Einordnung wird im Folgenden kurz eine Klassifikation, die Grundlagen der Entstehung sowie klinische Symptome der Erkrankung vorgestellt. Anschließend folgt ein Überblick über die Entwicklungsgeschichte der pränatalen Therapie.

Abgeschlossen wird dieses Kapitel mit der Vorstellung der minimal-invasiven Therapie bei Spina bifida. Diese Therapieform, die heute eine Alternative zu der offenen chirurgischen Behandlung bietet, stellt die Grundlage für die in dieser Arbeit gestellten Fragestellung dar: Wie reagiert der fetale Kreislauf auf einen minimal-invasiven Patchverschluss bei Spina bifida aperta während maternaler Allgemeinnarkose?

Diese Fragestellung konnte mit Hilfe einer seriellen spektraldopplersonographischen retrospektiven und teilweise prospektiven Analyse untersucht werden.

1.1 Klassifikation

Spina bifida kann je nach dem Ausmaß der Beteiligung an Nervengewebe in eine offene und eine geschlossene Form unterteilt werden.

Spina bifida occulta wird durch Defekte der sekundären Neurulation hervorgerufen und schließt unzählige geschlossene Wirbelsäulendefekte mit ein. Diese von Epithel bedeckten Defekte weisen keine Rückenmarks- oder Meningenbeteiligung auf.

Spina bifida aperta (SBA) wird durch eine fehlerhafte primäre Neurulation mit dem Ergebnis von Nerven- oder Meningenbeteiligung verursacht. Hier gibt es zwei Hauptformen: Die Meningomyelocele (MMC) und die Meningocele. Bei der häufigeren von beiden, der MMC, prolabieren Rückenmark und Meningen durch eine offene Stelle

der Wirbelsäule. Die Meningocele ist die leichtere Form, hier ragen die Meningen nach außen und bilden einen Bruchsack.[106]

1.2 Neuroembryologische Entstehung

Das fetale Nervensystem beginnt sich am 18. Tag der Gastration zu entwickeln, dabei leitet sich das primitive Neuralrohr vom Ektoderm ab. Das Ektoderm des dorsalen Anteils des Embryos zusammen mit der darunterliegenden Chorda dorsalis und dem chordalen Mesoderm induziert die Anordnung der Neuralplatte. [72]

Der Verschluss des Neuroektoderms beginnt am 22. Tag der Gastration und ist mit dem Einstülpen der seitlichen Wülste der Neuralplatte vollendet. Es ist die Neuralrinne entstanden. Der anteriore Neuroporus verschließt sich um den 25. bis 26. Tag und der posteriore Neuroporus verschließt sich zwei bis drei Tage später. Eine geschlossene kontinuierliche Höhle, die das primitive Ventrikelsystem und den Zentralkanal des Rückenmarks bildet, ist geformt. [7, 72]

Je nach Lage und Ausmaß des fehlerhaften Neuralrohrverschlusses entstehen unterschiedlich große Defekte an verschiedenen anatomischen Lokalisationen. Die MMC entsteht bei fehlerhaftem Verschluss des Neuroporus caudalis. Die Mehrheit dieser Läsionen tritt im lumbalen und lumbosakralen Bereich auf. [7, 72]

Das über mehrere Segmente dorsal unverschlossene Rückenmark bildet eine Neuralplatte (Plakode). Die Dorsalseite der Plakode entspricht dem Inneren des Neuralrohrs und ist völlig unbedeckt, das heißt es fehlen median die Haut, die tiefen Rückenmuskeln und die Wirbelbögen. Die Ventralseite der Plakode entspricht der Rückenmarksoberfläche, ist von Pia und Arachnoidea überzogen und gibt sowohl die ventralen als auch die dorsalen Nervenwurzeln ab. [43]

Skelettale Anomalien, wie das Fehlen von Wirbelbögen, die seitliche Dislokation von Pedikeln und ein verbreiteter Spinalkanal finden sich einheitlich bei allen Läsionen; ein inkompletter Hautverschluss ist aber von Fall zu Fall unterschiedlich stark ausgeprägt. [72]

1.3 Klinische Symptome ohne pränatale Therapie

1.3.1 Allgemeines

Klinische Merkmale sind von der Höhe des Läsionsortes und von dem Ausmaß der Läsion abhängig. [72] Grundsätzlich bestehen durch die spinale Querschnittssymptomatik motorische und sensible Beeinträchtigungen der unteren Extremitäten, neurogene Blasen- und Darmentleerungsstörungen, [3, 7, 46, 72, 78] sexuelle Dysfunktionen [7, 78] und 50% der Männer haben Fertilitätsstörungen. [7]

Aufgrund beeinträchtigter Innervation und mangelnder fetaler Bewegung in utero und treten häufig orthopädische Fehlbildungen der unteren Extremitäten auf. [7, 72] Dazu gehören beispielsweise dislozierte Hüften, Klumpfüße und angeborene Kontrakturen. [45, 48, 72, 92]

Die Mortalität und Morbidität der Fehlbildung ist von der Höhe der Läsion abhängig. [72] Bei einer Defekthöhe \geq L4 sinkt die Wahrscheinlichkeit trotz postnataler Therapie ohne Hilfsmittel Laufen zu lernen signifikant (T-L3: 37% vs. L4-S1: 86%) [21, 72]. In zahlreichen Studien deuten die Ergebnisse darauf hin, dass 80-100% der postnatal operierten Kinder mit einer höhergradigen Läsionshöhe nicht selbstständig gehfähig sind. [11, 13, 19] Dagegen lernen bis zu 80% der Patienten mit einer sakralen Spina bifida das Laufen. [92]

Die orthopädischen und neurologischen Defizite stehen nicht im direkten Zusammenhang mit den urologischen Fehlfunktionen, sie können sich stark voneinander unterscheiden. [24]

Im Laufe des Lebens wird bei 90% der Kinder mit einer MMC eine Blasenentleerung mittels des Einmalkatheterisierens (clean intermittent catheterization = CIC) notwendig um aufsteigende Infektionen und eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu verhindern. [70]

1.3.2 Chiari II Malformation

Die Chiari II Malformation, die für die offene Spina bifida charakteristisch ist und in 90% der Fälle auftritt, wurde 1891 erstmals von Hans Chiari beschrieben und ist mit einem kongenitalen Hydrozephalus assoziiert. [18]

Diese Fehlbildung ist komplex und betrifft sowohl das Neuroektoderm, als auch das umliegende Mesoderm. Zu den neuroektodermalen Veränderungen zählt die Kaudalverlagerung der inferioren Kleinhirnanteile sowie des kaudalen Hirnstammes durch ein erweitertes Foramen magnum in den zervikalen Spinalkanal.

Die mesenchymalen Veränderungen betreffend, ist eine zu kleine hintere Schädelgrube, ein tief liegendes Tentorium mit einer stark erweiterten tentorialen Inzisierung, ein verkürzter Clivus und eine Inwärtswölbung der Frontalschädelknochen zu finden. [71]

Wenn der Neuralrohrverschluss wie im Falle einer SBA unvollständig bleibt und Liquor über den Defekt nach außen drainiert, bleibt ein angemessenes Wachstum der Hirnbläschen, des Ventrikelsystems sowie der hinteren Schädelgrube aus und dies resultiert in einer unvollständigen desorganisierten Nervenentwicklung. [27, 49, 86]

Eine zu kleine hintere Schädelgrube behindert die Entwicklung der Liquorräume und den normalen Liquorfluss und als Resultat entsteht ein Hydrozephalus. [71]

Die Shunt-Raten bei Kindern mit MMC, die nicht pränatal operiert wurden, werden in der Literatur mit 80-85% angegeben. [89]

Die Mortalität ist aber auch unter MMC-Patienten, die mit einem Shunt versorgt werden hoch, sie wird mit 7,5 bis 35% angegeben. [47] Die Patienten leiden unter Shunt-Fehlfunktionen sowie Infektionen und es sind oft mehrfache Shunt Revisionen nötig. [13]

1.4 Geschichte der Pränatalen Therapie

1.4.1 Die Anfänge

Vor knapp 65 Jahren publizierten Patten und Cameron die ersten histologischen Beschreibungen zu MMC-Läsionen nach der Geburt. Zu sehen waren eine Degeneration von Nervengewebe und eine massive Entzündungsreaktion als Auswirkung von mechanischen Kräften unter der Geburt. Sie erkannten jedoch nicht, dass diese in der Spätschwangerschaft und unter der Geburt auftretenden Läsionen und sekundär ausgelösten Phänomene die hauptverantwortlichen Probleme des neurologischen Defizits bei MMC sind. [17, 82]

Erst weitere detaillierte pathologische Untersuchungen menschlicher Feten mit SBA ergaben, dass das Nervengewebe des Rückenmarks in der Frühschwangerschaft histologisch intakt war und es erst im Laufe der Schwangerschaft fortschreitenden Schaden nahm (two-hit hypothese). [44, 73]

1.4.2 Studien an Tieren

Es wurde die Hypothese formuliert, pränatale Therapie könne die Auswirkungen des second-hit mildern. [74]

Michejda erzeugte eine MMC-ähnliche Läsion an Primaten. Die Gruppe der Primaten, bei welcher die Läsion vorgeburtlich abgedeckt wurde, zeigte nachgeburtlich keine neurologischen Ausfallerscheinungen. Bei der nicht pränatal unbehandelten Primatengruppe hingegen konnten solche Defizite beobachtet werden. [76]

Ähnliche Experimente wurden an Ratten-, Mäuse- und Schweinefeten durchgeführt. Die Ergebnisse unterstützen die These, dass eine pränatale Abdeckung der iatrogen hervorgerufenen spinalen Läsion zu einer verbesserten neurologischen Funktion führen. [23, 40, 41, 100]

1.4.3 Erste klinische Erfahrung am Menschen

Die erste Veröffentlichung zu einem intrauterinen Verschluss einer MMC beim Menschen stammt aus dem Jahr 1997 von Bruner et al. Dabei wurden die Rückenmarksläsionen bei vier Feten der 22. bis 24. Schwangerschaftswoche, fetoskopisch mit einem mütterlichen Hauttransplantat versorgt. Präoperativ wurden mittels Amniozentese chromosomale Aberrationen ausgeschlossen. Ein Fetus starb im Operationssaal aufgrund einer Plazentaablösung, ein weiterer wurde eine Woche nach dem Eingriff geboren und starb an frühgeburtlichen Komplikationen. Die anderen Kinder wurden in der 28. bzw. 35. Schwangerschaftswoche per Kaiserschnitt geboren, benötigten nachgeburtlich eine Abdeckung ihrer spinalen Läsion sowie einen ventrikuloperitonealen Shunt aufgrund eines Hydrozephalus, hatten aber nur milde motorische und somatosensorische Defizite der unteren Extremität. [15]

Nach diesen ersten fetoskopischen Erfahrungen, wurde in den Jahren danach die offen-chirurgische Methode mit Laparotomie und Hysterotomie der Schwangeren favorisiert. [1, 14, 103]

In den darauffolgenden Jahren wurden mehrere Studien an amerikanischen Zentren mit dieser Operationsmethode durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass es durch die pränatale Operation bei den Feten zu einem Rückgang der Chiari II Malformation kommt und in der Folge dessen nachgeburtlich seltener ein ventrikuloperitonealer Shunt angelegt werden muss als bei den konventionell operierten Kindern. [50, 104]

Zum sensomotorischen Outcome der Beinfunktion bei pränataler Therapie variieren die Studienergebnisse. Bei einem Teil der Kinder kam es postoperativ zu einer Verbesserung, bei einem anderen Teil zu einer Verschlechterung der erwarteten Beinfunktion. [50, 102]

1.4.4 Vergleichsstudie: pränatale vs. postnatale Therapie (MOMS)

Zum Vergleich von pränataler und postnataler Therapie wurde in den USA im Jahr 2003 in drei spezialisierten Zentren eine prospektiv-randomisierte Studie begonnen.

Dazu wurden insgesamt 200 geeignete Schwangere entweder für eine offen chirurgische pränatale Behandlung vor der 26. Schwangerschaftswoche oder für die bisher als Standard geltende postnatale Behandlung zufällig ausgewählt.

Hauptuntersuchungskriterien waren zum einen die fetale- und die neonatale Sterblichkeit, zum anderen die Notwendigkeit einer ventrikuloperitonealen Shuntimplantierung innerhalb der ersten zwölf Lebensmonate. Ein weiteres Hauptuntersuchungskriterium war die geistige als auch die motorische Entwicklung der Kinder im Alter von 30 Monaten.

Die Studie wurde vorzeitig nach der Auswahl von 183 randomisierten Patienten aufgrund des großen Erfolges der pränatalen Therapie abgebrochen. Die Ergebnisse, welche für die Zukunft richtungsweisend waren, wurden im Jahr 2011 im „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht.

Es konnte eine deutliche Verminderung der Shuntrate bei den pränatal operierten Kindern im Alter von einem Jahr nachgewiesen werden: 40% der pränatal und 82% der

postnatal behandelten Kinder benötigten innerhalb eines Jahres einen ventrikuloperitonealen Shunt. Die perinatale Mortalität in der Gruppe der pränatal Operierten lag bei 3% versus 2% in der Kontrollgruppe. Eine bessere mentale und motorische Entwicklung der pränatal operierten Kinder im Alter von 30 Monaten war zu verzeichnen: Ohne Hilfsmittel lernten 42% der Kinder das Laufen, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, in der nur 21% der Kinder selbstständig gehfähig waren.

Auch Nachteile der pränatalen Behandlungsmethode wurden offengelegt. Bei den pränatal operierten Feten kam es im Laufe der Entwicklung häufiger zu Anheftungen des Rückenmarks („tethered cord“) mit dem umliegenden Gewebe (8% versus 1% in der postnatal operierten Gruppe).

Weiterhin wurde insbesondere einer Erhöhung der mütterlichen Risiken bei den pränatal Behandelten im Vergleich zu der Kontrollgruppe beobachtet: eine Membrantrennung von Chorion und Amnion (26% versus 0%), ein Oligohydramnion (21% versus 4%), eine vorzeitige Plazentaablösung (6% versus 0%), eine Chorioamnionitis (3% versus 0%), ein vorzeitiger Blasensprung (46% versus 8%) sowie ein vorzeitiger Wehenbeginn (38% versus 14%) traten auf. Außerdem war die durch die Hysterotomie entstandene Uteruswunde zum Zeitpunkt der Geburt nur bei 64% der Patientinnen gut verheilt. Eine erhöhte Rate an Frühgeburten insbesondere vor der 30. Schwangerschaftswoche (13% versus 0%) mit den damit verbundenen Komplikationen konnte dokumentiert werden. [2]

1.4.5 Fetoskopische minimal-invasive Therapie der Spina bifida

Obgleich die MOMS Studie, die Vorteile einer pränatalen Therapie für ausgewählte Feten mit MMC ausführlich dargelegt hat, bleiben die erhöhten Risiken, die diese Methode mit sich bringt, für die werdenden Mütter bestehen. [2, 98]

Um diese zu minimieren, gab es schon früh in der Geschichte der Fetalchirurgie den Gedanken der endoskopischen Abdeckung des Defekts. Nicht nur Bruner und Tulipan, welche die Pioniere auf diesem Gebiet waren, versuchten sich an dieser Herausforderung. [15] Auch Farmer et al. behandelten drei Feten mit einem fetoskopischen Verfahren, scheiterten dann aber an technischen Schwierigkeiten und verwarfen diese Methode. [30]

Im Laufe der Zeit wurde in mehreren Tier-Studien eine Lösung für die technischen Probleme auf diesem Gebiet gesucht, die Ansätze waren dabei sehr unterschiedlich. Mit Hilfe von Modellen am Schaf wurde sowohl eine gaslose fetoskopische Operationsmethode erprobt als auch eine Methode mit einer unterschiedlichen Anzahl an Operationstrokaren. [57, 60, 83, 85]

Ein am Universitätsklinikum Bonn entwickeltes perkutanes endoskopisches Verfahren wurde im Jahr 2006 erstmals an menschlichen Feten angewandt. Dabei wurde die komplexe Operationstechnik weiterentwickelt, doch das Ziel sowohl das neurologische Outcome der ungeborenen Kinder als auch die Sicherheit der werdenden Mütter zu verbessern, konnte nicht vollständig realisiert werden. [58]

Nach eingehender Überarbeitung der Methode und noch vor der Veröffentlichung der MOMS Studienergebnisse, wurden von Kohl et al. im Jahr 2008 zwei weitere perkutane endoskopische Patchverschlüsse an Feten mit SBA durchgeführt. Die Einschlusskriterien waren denen der MOMS Studie ähnlich und die Kinder benötigten postpartal keine weitere neurochirurgische Abdeckung ihrer spinalen Läsion. Beide Säuglinge zeigten eine Rückbildung ihrer Chiari II Malformation und bei einem der beiden war keine Shuntimplantation nötig. [62]

Im Jahr 2012 wurde eine matched pair Analyse publiziert, in der das fetoskopische mit dem postnatalen Vorgehen verglichen wurde. Von den 19 zwischen 2003 und 2009 durchgeführten endoskopischen Operationen, konnten 13 erfolgreich abgeschlossen werden. Drei Eingriffe mussten aufgrund von hämorrhagischen Komplikationen beendet werden und bei weiteren drei kam es zum Tod der Feten. Es konnte gezeigt werden, dass ähnlich den Ergebnissen der MOMS Studie, die minimal-invasiv operierten Kinder eine bessere sensorische wie motorische Funktion der unteren Extremitäten aufwiesen. Es wurde seltener eine Implantierung eines ventrikuloperitonealen Shunts nötig (31% vs. 92%) und auch der Analreflex dieser Kinder war häufiger vorhanden, als in der Gruppe der postnatal behandelten Kinder (42% vs. 0%). Die neue Behandlungsmethode konnte mit vielen Vorzügen aufwarten, jedoch gab es noch verbesserungswürdige Punkte. Dazu gehören insbesondere der frühe Geburtszeitpunkt nach im Durchschnitt 32 Schwangerschaftswochen versus 39 Schwangerschaftswochen in der Kontrollgruppe. Die mit einer Frühgeburt verbundenen

Komplikationen wie das Atemnotsyndrom bei Neugeborenen und die Notwendigkeit einer Beatmung sind als Folge davon zu nennen. Bei einem Teil der Mütter kam es zu einer Chorioamnionitis (23%), einem vorzeitigen Blasensprung (85%) und zu einem postoperativen Oligohydramnion (62%). [105]

Die fetoskopische Operationstechnik wurde in der Zeit von 2010 bis 2016 im deutschen Zentrum für Fetalchirurgie (DZFT) im Universitätsklinikum Gießen von Kohl und dessen Operationsteam fortwährend verbessert.

Eine retrospektive Analyse von 51 perkutan minimal-invasiv operierten Feten mit SBA, die im Zeitraum von 2010 bis 2013 behandelt wurden, konnte die Fortschritte dieser Methode genauer darstellen. Die Ergebnisse und das chirurgische Vorgehen wurden im Jahr 2014 veröffentlicht: Alle pränatal operierten Kinder überlebten den Eingriff und 90% davon kamen nach der 30. Schwangerschaftswoche zur Welt. Ein Kind starb als Frühgeburt, die durch eine Chorioamnionitis hervorgerufen wurde und zwei weitere starben in den ersten Lebensmonaten an den Folgen der Chiari II Malformation. Unabhängig der Plazentaposition konnten alle Eingriffe bis auf einen erfolgreich durchgeführt werden, dieser wurde aufgrund einer aufgetretenen Trokarlockerung frühzeitig beendet. Die mütterlichen Membrandefekte an den Einstichstellen konnten nach Entfernen der Trokare in 47 Fällen vollständig bedeckt werden, in den verbleibenden 4 Fällen konnten von den drei Trokareinstichstellen nur zwei komplett verschlossen werden. [55]

So kam es in 43 Fällen durch ein Amnionleck zum Verlust von Fruchtwasser, doch zumeist erst nach der vollendeten 30. Schwangerschaftswoche. [26]

Die Geburt per Kaiserschnitt wurde im Mittel in der 33. Schwangerschaftswoche durchgeführt und die dabei beobachteten Einstichstellen der Minitrokare waren zu diesem Zeitpunkt gut verheilt. Es kam in keinem Fall zu einer Ruptur, Dehiszenz oder Verdünnung der Uteruswand, welche eventuell negative Auswirkungen auf eine Folgeschwangerschaft hätte. Der Eingriff darf heute als für die Schwangere sicheres Operationsverfahren gelten.[26]

Ein fortwährendes Ziel der minimal-invasiven Fetalchirurgie ist neben der Optimierung der maternalen Sicherheitsaspekte, die Risiken für die Feten zu reduzieren. Diese Arbeit

legt den Fokus dabei auf die intraoperative Analyse der fetoplazentaren Blutflüsse. Mit der retrospektiven Analyse von 108 spektraldopplersonographischen Untersuchungen im Zeitraum von 2010 bis 2016 zu verschiedenen Zeitpunkten am Operationstag soll ein Beitrag zur weiteren Verbesserung der bisherigen Therapie von Kindern mit SBA geleistet werden. Dabei soll in erster Linie die Fragestellung beantwortet werden, wie der fetale Kreislauf auf einen minimal-invasiven Patchverschluss bei SBA während maternaler Allgemeinnarkose reagiert, aber auch eine Ableitung möglicher Einflussparameter stattfinden. Daraus ergeben sich wiederum neue Aspekte, welche zukünftig zu untersuchen sind.

2. Material & Methodik

2.1 Methode der Dopplersonographie

Die Dopplersonographie findet seit Ende der 70er Jahre Anwendung in der pränatalen Diagnostik. [31] Heute zählt unter anderem der begründete Verdacht auf eine fetale Fehlbildung zu den Indikationen für die Durchführung einer Dopplersonographie in der Schwangerschaft. [53]

2.1.1 Technische Grundlagen

Der Dopplereffekt, welcher von Christian Doppler im Jahr 1842 das erste Mal erwähnt wurde, beschreibt das physikalische Grundprinzip auf dem die Dopplersonographie beruht. [28, 96]

Heute wird in der Medizintechnik ein gepulster Doppler (Pulsed-Wave) verwendet um Strömungsgeschwindigkeiten des Blutes zu messen, indem die im Schallkopf liegenden Piezokristallgruppen Dopplersignale aussenden und empfangen. Die ausgestrahlten Schallwellen werden an den korpuskulären Blutbestandteilen, welche ständig in Bewegung sind, reflektiert und es kommt zu einer Frequenzänderung. Diese ist proportional zu der Blutströmungsgeschwindigkeit und so kann aus der Frequenzverschiebung die Strömungsgeschwindigkeit der korpuskulären Blutbestandteile errechnet werden. Werden die Dopplersignale zeitgleich durch den Aufbau eines B-(Brightness)-Bildes sichtbar gemacht, nennt sich das Duplex-Verfahren. [96, 99]

Die Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) ist die Häufigkeit, in der der Kristall die Signale versendet, sie kann am Gerät eingestellt werden. [96, 99]

2.1.2 Geräteeinstellungen und Fehlerquellen

Um das komplette Geschwindigkeitsspektrum eines Gefäßes abzuleiten, wird ein großes in der Gefäßmitte sitzendes *Dopplerfenster* gewählt (5-10mm). Besonders wenn die Messung des Pulsatilitätsindex (PI) angestrebt wird ist das wichtig, da in diesem Fall die Angabe der mittleren Geschwindigkeit ($V_{\text{mean max}}$) in die Berechnung miteingeht. Wird ein großes Dopplerfenster eingestellt, kann gleichzeitig das Signal einer Arterie und Vene abgeleitet werden. [99]

Ein großer *Insonationswinkel* (vor allem $>60^\circ$) führt zu falschen Messwerten, daher sollte er klein gehalten werden. Im Fall eines 90° Winkels kann es zu keiner Frequenzverschiebung kommen, weil der Reflektor (z.B. Erythrozyten) senkrecht zum Sende- und Empfängerkrystall steht. [96]

Der *Gefäßwandfilter* (Wall-Motion-Filter) verringert Bewegungen der Gefäßwand, welche zu störenden Frequenzen führen können. Er sollte möglichst im Bereich von < 100 Hz oder mindestens kleiner als die fetale Herzfrequenz eingestellt werden, sonst können niedrige Frequenzen weggefiltert werden. Dabei kann es sowohl zu einer Verzerrung der Indizes (Qualität) als auch der mittleren Geschwindigkeiten (Quantität) kommen. [96, 99]

Die Skalierung für die *Pulsrepetitionsfrequenz* (PRF) muss oft neu eingestellt werden, da sich die Strömungsgeschwindigkeiten in den unterschiedlichen fetalen und maternalen Blutgefäßen stark unterscheiden. [99]

Messfehler können entstehen, wenn hohe Strömungsgeschwindigkeiten auftreten, das Gefäß weit in der Tiefe liegt oder der Insonationswinkel gering ist. Je nach Zustand muss dann die PRF variiert werden. [96, 99]

Andere Messfehler können durch maternale oder fetale Unruhe ausgelöst werden. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, ist eine Messung unter Ruhebedingungen anzustreben. Es sollten keine fetalen Atembewegungen zu verzeichnen sein und die fetale Herzfrequenz sollte im normofrequenten Bereich (110-150 /min) liegen. Insbesondere die gemessenen RI-Werte verlieren sonst ihre Aussagekraft, da sich die Herzfrequenz indirekt proportional zu dem RI verhält. [96, 99]

2.1.3 Analyse von Dopplersignalen der Umbilikalgefäße

Am Ultraschallgerät wird die Strömung des Blutes normalerweise zweidimensional mit der Zeit auf der X-Achse und dem Frequenzspektrum auf der y-Achse dargestellt. Es können verschiedene Geschwindigkeiten angegeben werden:

V max: Die Hüllkurve des Dopplersignals bestimmt die Gesamtheit der Maximalgeschwindigkeiten.

V mean max: Das Integral ergibt die durchschnittliche Geschwindigkeit der Maximalgeschwindigkeiten einer Herzaktion.

Die Aktivität des Herzens legt den systolischen Strompuls (S) fest und die Blutabflussgeschwindigkeit den diastolischen Strompuls (D). Sie ist vom Gefäßwiderstand und von der Dehnbarkeit des Gefäßes (Compliance) abhängig. [95]

Die Analyse der Qualität des Dopplersignals ist weitgehend winkelunabhängig, ihre wichtigsten Größen sind die V mean max, das systolische (A) und diastolische Maximum (B). Die quantitative Analyse ist dagegen winkelabhängig und im klinischen Alltag spielt sie wegen der damit verbundenen Fehlerquelle keine große Rolle. [95]

In der Routinemessung wird die Dopplersignalanalyse häufig mittels Indizes (PI, RI, S/D-Ratio) und Geschwindigkeiten aufgezeigt. Außerdem kann die Hüllkurve auf das Vorhandensein bestimmter Auffälligkeiten hin analysiert werden: Die Bezeichnung AEDF steht dabei für „absent enddiastolic flow“ und die Bezeichnung REDF für „reverse enddiastolic flow“. [99]

Resistance-Index (RI): Er beschreibt in welchem Verhältnis sich das diastolische Maximum zum systolischen Maximum verringert. Dabei hängt der diastolische Blutrückfluss vom peripheren Gefäßwiderstand ab und das diastolische Maximum verhält sich umgekehrt proportional zum peripheren Gefäßwiderstand. Ist also der RI hoch, kann daraus geschlossen werden, dass der Gefäßwiderstand ebenfalls hoch ist und folglich ein geringer Blutfluss vorliegt. $RI = (A-B) / A$

A/B-Ratio: Sie gibt das Verhältnis von systolischem Maximum (A) zu diastolischem Maximum (B) an und besitzt die gleiche Aussagekraft wie der RI weil sie dieselben Größen für die Berechnung verwendet. $A/B\text{-Ratio} = A / B$

Pulsatility-Index (PI): Er ergibt sich aus dem systolischen Maximum (A) minus dem diastolischen Maximum (B) dividiert durch die mittlere Flussgeschwindigkeit des Blutes ($V_{\text{mean max}}$). Das bedeutet, je geringer die Blutflussgeschwindigkeit und je größer der Widerstand im Gefäß, desto höher wird der Pulsatility-Index. $PI = (A-B) / V_{\text{mean max}}$

Um dopplersonographische Messwerte der *Arteria und Vena umbilicalis* zu erhalten, wird eine freie Nabelschnurschlinge ausgewählt. Der Insonationswinkel ist optimalerweise klein zu halten und die Gefäße können durch das Hinzuschalten des Farbdopplers gut voneinander unterschieden werden. An welcher Stelle des Nabelschnurgefäßes das Signal in Bezug auf den Fetus oder die Plazenta abgeleitet wird, ist ohne klinische Bedeutung. [94, 99]

Die A. umbilicalis zeigt den Blutfluss im fetoplazentaren Stromgebiet an. Während das Volumen des Blutstromes mit Fortschreiten der Schwangerschaft zunimmt, sinkt der Widerstand im Gefäßbett der Plazenta kontinuierlich. Dieses Verhalten lässt sich anhand der Indizes ablesen. Gemessene Werte über der 95. Perzentile sind als pathologisch einzustufen, dabei ist auf eine Einstufung je nach Gestationalalter zu achten. Ihr Verlauf ist monophasisch schwach pulsatil mit einem systolischen Maximum und einem diastolischen Minimum. Morphologische Veränderungen des fetoplazentaren Stromgebietes äußern sich in Form eines reduzierten enddiastolischen Blutflusses. Sie

können ein Hinweis auf eine Kreislaufzentralisation bei Verschlechterung des fetalen Zustandes sein. [39, 94, 99]

Die visuelle Analyse der Strömungssignale der A. umbilicalis beinhaltet die Bezeichnungen AEDF und REDF. Dabei handelt es sich in beiden Fällen um pathologische Dopplersignale, die eine Störung der Hämodynamik des fetoplazentaren Stromgebietes anzeigen. Es kann entweder ein Nullfluss (AEDF) oder bei Fortschreiten der fetalen Zustandsverschlechterung ein rückwärts-gerichteter Fluss (REDF) der A. umbilicalis beobachtet werden. Beide Ereignisse sind in Zusammenhang mit bestimmten Erkrankungen mit einer hohen perinatalen Mortalität und Morbidität vergesellschaftet. [95, 99]

Die Nabelschnurvene zeigt den entgegengesetzten Blutstrom der Arterie, von Plazenta zum Fetus an. Ihr Verlauf ist kontinuierlich und enddiastolische bzw. mehrphasige Pulsationen der Strömung werden als Pathologie gewertet. [95, 99] Sie treten häufig in Kombination mit einem AEDF auf und können ein Hinweis auf kardiale Funktionsstörungen sein. [6]

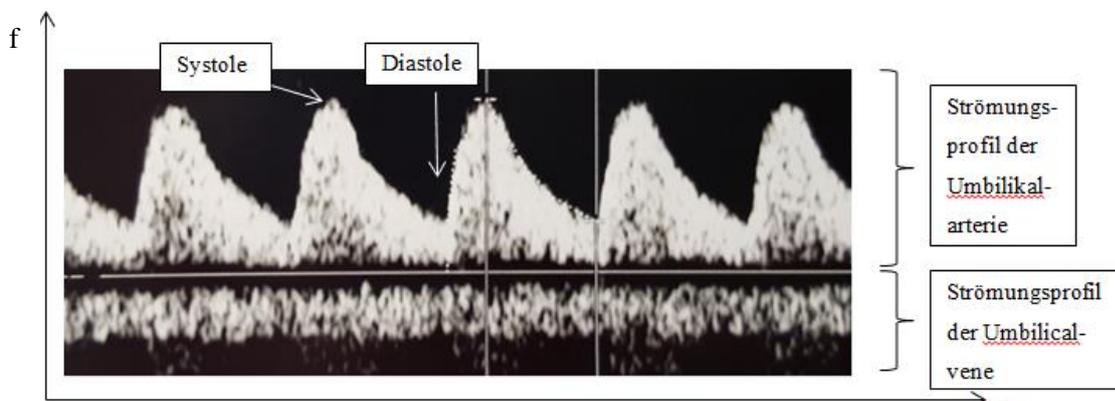


Abbildung 1: Darstellung einer schematischen Hüllkurve der Umbilikalgefäße mit Systole und Diastole (t = Zeit, f = Frequenz)

2.2 Studienorganisation

2.2.1 Zeitfenster und Patientenkollektiv

Im Zeitraum von August 2010 bis Januar 2016 konnten bei minimal-invasiven fetoskopischen Eingriffen bei Kindern mit SBA dopplersonographische Datensätze gesammelt werden.

Von den im DZFT von Prof. Kohl und seinem Team in diesem Zeitrahmen insgesamt 113 durchgeführten Spina bifida Operationen, erfolgte bei 108 davon eine retrospektive Analyse der Dopplersignale. Bei den übrigen fünf Operationen lagen keine dopplersonographischen Datensätze vor und aus diesem Grund wurden sie von der Analyse ausgeschlossen. Die Datensätze von 67 Patienten waren vollständig vorhanden, bei 41 fehlten teilweise ein oder mehrere Werte der dopplersonographischen Messungen. Die inkompletten Werte wurden trotzdem in die statistische Auswertung miteingeschlossen und aus diesem Grund wird im Ergebnisteil nicht immer von der Grundgesamtheit n=108 ausgegangen. Die tatsächlich vorhandenen Werte sind in den Tabellen unter dem Punkt „N“ gekennzeichnet.

2.2.2 Allgemeiner Ablauf

Die Vorstellung der Schwangeren am DZFT erfolgt meist auf Zuweisung des behandelnden Gynäkologen oder einem Spezialisten für Pränatalmedizin. Nach einer ausführlichen Ultraschalluntersuchung findet eine erste Beratung in Bezug auf die Fehlbildung Spina bifida und deren mögliche Auswirkungen auf die Klinik des Kindes statt. Die Beratung wird dabei interdisziplinär und ergebnisoffen geführt. Es wird der Einfluss der Läsionshöhe, der Hirnfehlbildung und der standardisierten postnatalen chirurgischen Therapie auf die Erkrankung genauso erläutert, wie der Nutzen und die Risiken einer fetoskopischen Therapie. Außerdem wird über die maternale und fetale perioperative und perinatale Behandlung sowie den Geburtsmodus gesprochen. [26]

Die Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien für den minimal-invasiven fetoskopischen Patchverschluss bei SBA werden im Folgenden kurz genannt.

Schwangere mit akuten oder chronischen Erkrankungen, welche das chirurgische Risiko unverhältnismäßig erhöhen, werden ausgeschlossen. Das Vorliegen einer Vorderwandplazenta oder starker maternaler Adipositas kann den technischen Erfolg einer Operation gefährden oder in manchen Fällen unmöglich machen. [26]

Fetale Einschlusskriterien sind ein normaler mittels Amniozentese festgestellter Karyotyp sowie keine weiteren per Ultraschall oder fetalem MRT detektierten

Malformationen. Außerdem zählen eine Chiari II Malformation und ein Durchmesser der Seitenventrikel von < 16 mm (per Ultraschall oder MRT gemessen) zu den Einschlusskriterien. Die Defekthöhe sollte zwischen Th1 und S1 gelegen sein. [55]

2.2.3 Anästhesiologische Überwachung

Alle Operationen erfolgen unter materno-fetaler Allgemeinnarkose. Ziel ist eine ausreichende Relaxation der Uterusmuskulatur sowie die Aufrechterhaltung von suffizienten fetoplazentaren und materno-plazentaren Blutflüssen über den Zeitraum der Operation. Die intraoperative Überwachung der Schwangeren schließt ein fortlaufendes EKG, eine invasive arterielle und zentralvenöse Blutdruckmessung und die Bestimmung der Narkosetiefe mittels Bispectral Index Monitoring mit ein. Weiterhin werden die Sauerstoffsättigung, die Urinproduktion, das extravaskuläre Lungenwasser und die Körpertemperatur überwacht. [26]

2.2.4 Chirurgisches Vorgehen

Unter Ultraschallkontrolle werden perkutan drei bis vier Trokare mit einem Aussendurchmesser von 5 mm mittels modifizierter Seldinger-Technik in der Fruchthöhle platziert. Zum Einbringen der Führungsdrähte wurde die Haut zuvor mit einer 18-gauge Nadel, welche einen Durchmesser von 1,2 mm hat, punktiert. Um eine Dislokation der eingebrachten Trokare zu verhindern, werden sie intrauterin mit Hilfe von T-fastenern und kutan mittels Silikonscheiben befestigt. Um während des Eingriffs eine bessere Sicht auf den Feten und das Operationsgebiet zu gewährleisten, wird danach ein Teil des Fruchtwassers entfernt und es beginnt die Insufflation mit Kohlenstoffdioxid (PACI). Anschließend wird mit der Lagerung des Fetus begonnen, hier finden spezielle Endoskopie-Geräte Verwendung, welche in Zusammenarbeit mit der Firma Karl Storz (Tuttlingen) entwickelt wurden. Die vorhandene fetale Läsion wird mit einer elektrischen Nadel umschnitten, von umliegenden Geweberesten befreit und gespült. Anschließend wird die Läsion je nach Notwendigkeit entweder mit einem oder mehreren Patches gedeckt, welche mit (Nitinol-U-) Clips befestigt werden. Es erfolgt eine Abdichtungsprobe.

Danach folgt eine ausgiebige Spülung des Uterus mit warmer antibiotikahaltiger Ringer-Lösung und die Ausleitung des insufflierten Kohlendioxidgases. Die Trokareinstichstellen werden verschlossen und die Haut genäht. [55]

2.2.5 Perioperatives Vorgehen

Es erfolgt eine perioperative Antibiotikaphylaxe und postoperativ eine 24-stündige intensivmedizinische Überwachung. Zur postoperativen Tokolyseinfusion wird der Oxytocin-Antagonist Atosiban verwendet und zur maternalen und fetalen Analgesie Piritramid.

Die postoperative fetale Überwachung beinhaltet serielle Ultraschalluntersuchungen. Dabei wird die Fruchtwassermenge, der Zustand von Chorion und Amnion, Bewegungen des Fetus, fetoplazentare und zerebrale Blutflüsse, die Position des Patches, die Ventrikelweite, die Größe der Cisterna magna und die Rückbildung der Chiari II Malformation erfasst. In der Regel erfolgt innerhalb einer Woche post operationem die Entlassung in die ambulante Weiterbetreuung.

Bei komplikationslosem postoperativem Verlauf wird die Geburt per elektiver Sectio caesarea nach abgeschlossener Frühgeburtlichkeit geplant. [26]

2.2.6 Dopplersonographische Überwachung während des Operationsverlaufs

Um die fetale Kreislaufsituation vor, während und nach dem fetoskopischen Eingriff beurteilen zu können, wurden serielle Spektraldoppler-Untersuchungen mit Messungen der Maximalgeschwindigkeit (V_{max}) der A. umbilicalis sowie der Widerstandsindizes (PI, RI, S/D-Ratio) vorgenommen. Die Messungen fanden jeweils vor der Operation, nach der Narkoseeinleitung, nach anästhesiologischer Anlage von arteriellem und zentralvenösem Zugang, vor der PACI und nach Beendigung des Eingriffs statt.

Messzeitpunkt		zeitlicher Zusammenhang
0	pre X	vor Operationsbeginn
1	post induction 1	nach Narkoseeinleitung
2	post induction 2	nach anästhesiologischer ZVK-Anlage
3	post induction 5	vor PACI
4	post X	nach der Operation

Tabelle 1: Gewählte Messzeitpunkte während der minimal-invasiven SBA OPs und deren zeitlicher Zusammenhang

Beispielhaft sind nachfolgend Abbildungen der dopplersonographischen Flussprofile zu den insgesamt fünf Messzeitpunkten dargestellt, sie sind alle einem Fetus zugehörig. Alle Messungen wurden mit dem Ultraschallgerät ACUSON Sequoia 512 (Firma Siemens) durch Prof. Kohl im DZFT aufgezeichnet.

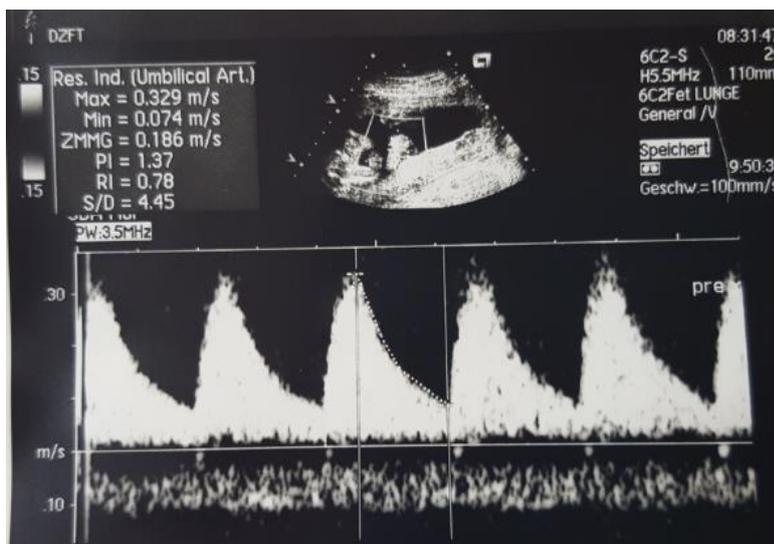


Abbildung 2: Flussprofil der A. umbilicalis zum ersten Messzeitpunkt vor der Operation (pre x) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

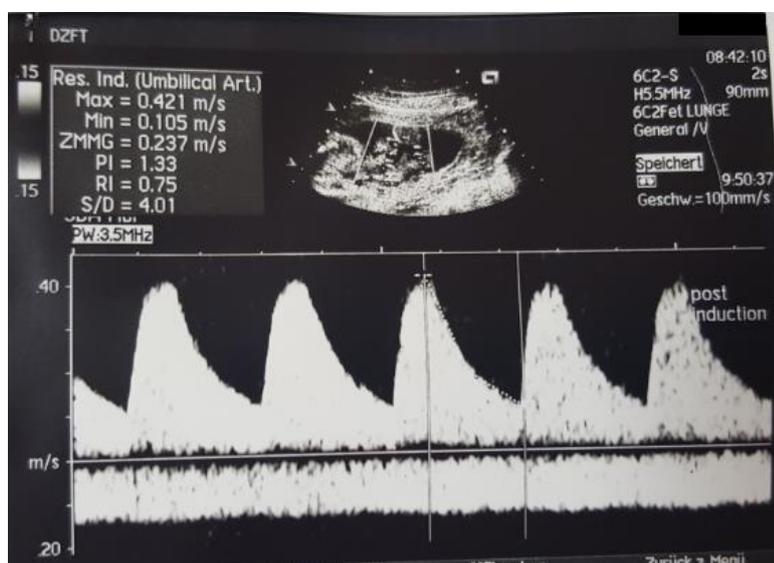


Abbildung 3: Flussprofil der A. umbilicalis zum zweiten Messzeitpunkt nach der Narkoseeinleitung (post induction 1) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

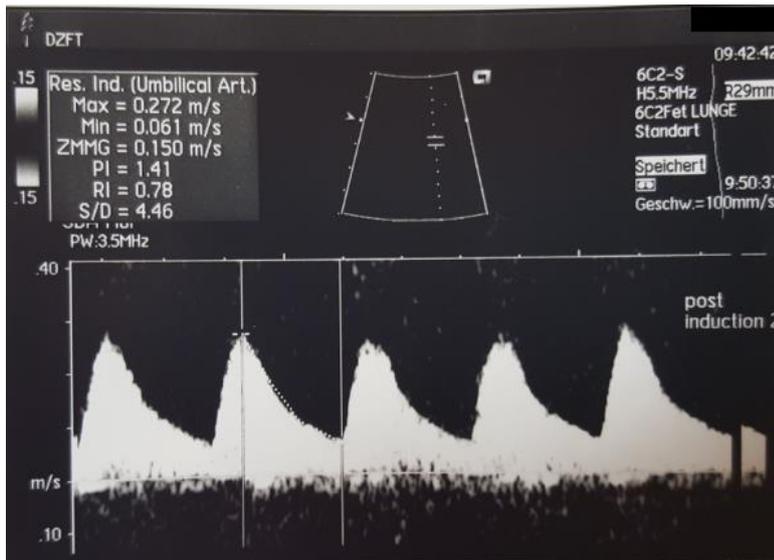


Abbildung 4: Flussprofil der A. umbilicalis zum dritten Messzeitpunkt nach anästhesiologischer Anlage eines arteriellen und venösen Zugangs (post induction 2) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

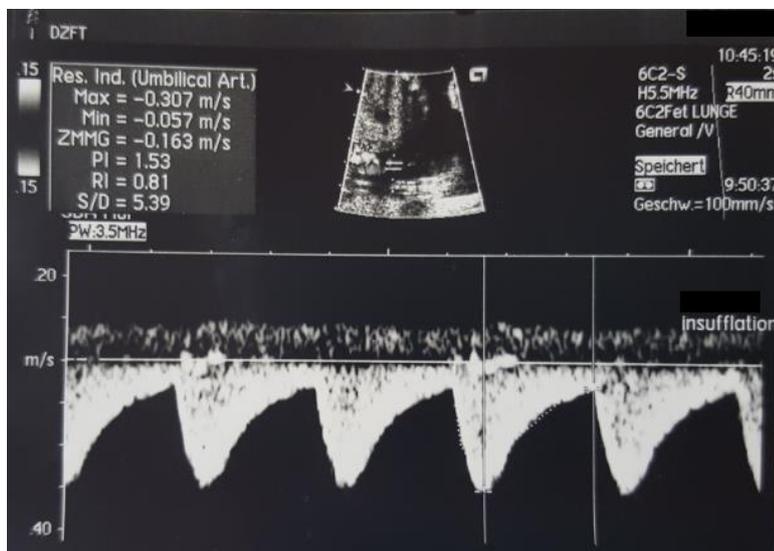


Abbildung 5: Flussprofil der A. umbilicalis zum vierten Messzeitpunkt vor PACI (post induction 5) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

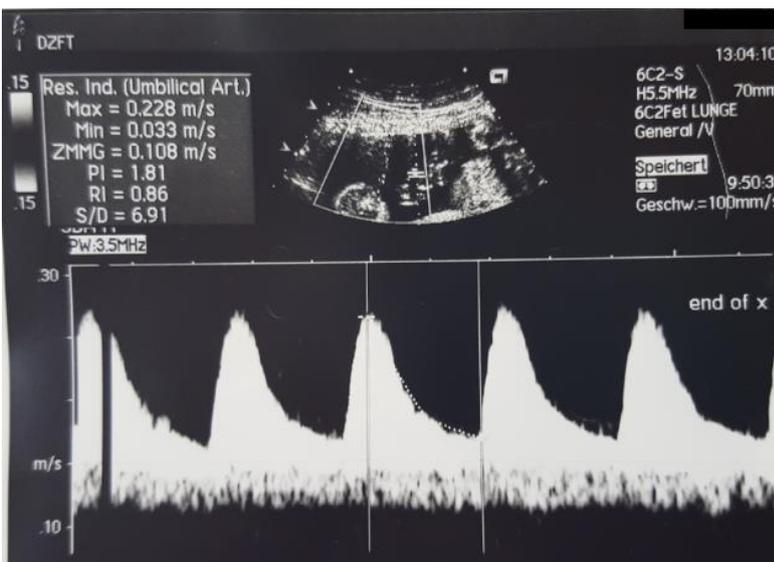


Abbildung 6: Flussprofil der A. umbilicalis zum letzten Messzeitpunkt nach der Operation (post x) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

2.3 Erhobene Parameter und deren Erfassung

Die Parameter, welche bei der retrospektiven Analyse der 108 Patienten erhoben wurden, umfassen das Alter der werdenden Mutter und das Gestationsalter des Feten zum Zeitpunkt der Operation, die Operationsdauer (Skin-to-skin time), die Dauer der PACI, die Plazentaposition und den maximalen Druck der PACI im Verlauf des Eingriffs. Weiterhin wurde erhoben, ob während des Eingriffs eine Amnioninfusion durchgeführt wurde und wenn ja, wie groß die infundierte Menge war. Diese Parameter konnten den Operationsberichten entnommen werden. Mittels Spektraldoppler wurden die Widerstandsindizes PI, RI und S/D-Ratio der A. umbilicalis ermittelt und das Vorliegen eines AEDF oder REDF überprüft.

Da die Vmax der V. umbilicalis in den meisten Fällen nicht metrisch bestimmt worden ist, wurde sie überwiegend visuell mittels der vorhandenen Ausdrücke retrospektiv abgelesen. Dabei konnten keine vollständigen Datensätze gesammelt werden, da das Dopplerfenster nicht zu jedem Messzeitpunkt so groß gewählt worden war, dass ihre Signale abgeleitet worden sind. Weiterhin wurde bei den vorhandenen Dopplersignalen der V.umbilicalis visuell analysiert, ob Pulsationen der Vene vorlagen oder nicht. Nachfolgend ist die Erfassung der Vmax der Nabelvene dargestellt.

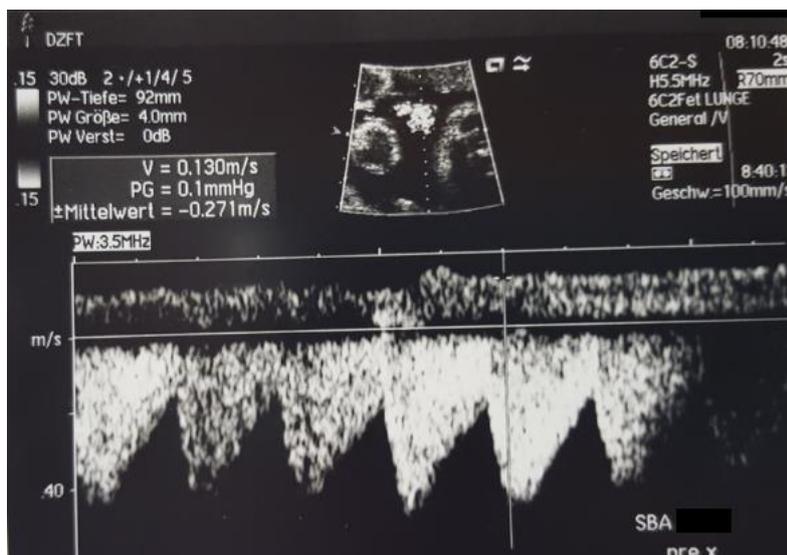


Abbildung 7: Flussprofil und Bestimmung der max. Geschwindigkeit der V. umbilicalis zum ersten Messzeitpunkt (pre x) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen hat die retrospektive Datenanalyse der Studien genehmigt (Bewilligung 173/13 vom 18.07.2013).

2.4 Datenanalyse und Statistik

Statistisch wurden der zeitliche Verlauf der Widerstandindizes (PI, RI, S/D-Ratio) und der zeitliche Verlauf der Vmax der Nabelarterie und Nabelvene analysiert und in Form von Boxplot-Diagrammen dargestellt. Der Verlauf der insgesamt fünf zeitlichen Messpunkte (0-4) wurde in Abhängigkeit von verschiedenen Variablen untersucht und ebenfalls in Boxplot-Diagrammen festgehalten. Dazu gehören die Operationsdauer, der maximale Insufflationsdruck, die Dauer der PACI, die Amnioninfusion und die Plazentaposition.

In Bezug auf die Operationsdauer, wurde zwischen einer unter 180 minütigen und einer ≥ 180 minütigen Operationsdauer unterschieden. Genauso wurde der maximale Insufflationsdruck in zwei Gruppen unterteilt, die eine Gruppe hatte einen Druck unter 16 mmHg, in der anderen lag er ≥ 16 mmHg. Bezüglich der Dauer der PACI wurde zwischen einer ≤ 170 minütigen und einer über 170 minütigen Insufflationsdauer differenziert. In Abhängigkeit von der Plazentaposition wurde untersucht, ob eine Vorderwand-, eine Hinterwandplazenta, eine Vorderseitenwand- oder eine Hinterseitenwandplazenta vorlag. Außerdem wurde analysiert, ob im Verlauf des Eingriffs eine Amnioninfusion durchgeführt wurde oder nicht. Die Dichotomisierung der Operationsdauer erfolgte orientierend am ersten Quartil um zu überprüfen, welchen Einfluss im Speziellen eine kurze Operationsdauer auf die Werte der Widerstandindizes und der Strömungsgeschwindigkeiten zeigt - ob sich dadurch Vorteile hinsichtlich der fetalen Versorgung erkennen lassen. Die Dichotomisierung der Insufflationsdauer und des Insufflationsdruckes wurde orientierend am Median ausgewählt, jedoch in beiden Fällen etwas oberhalb davon, um zu untersuchen, ob sich längere Insufflationszeiten bzw. hohe Drücke intraoperativ negativ auf die Indizes und auf die fetale Versorgung auswirken.

Bei der statistischen Auswertung wurde SAS 9.2 eingesetzt. Der Einfluss der genannten Variablen auf die Zielgröße wurde über gemischte lineare Modelle untersucht. Als Testergebnisse wurden p-Werte angegeben, die Tests wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Rolf Fimmers (Institut für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn) durchgeführt. Neben SAS 9.2 kam auch Microsoft

Excel 2010 zum Einsatz. Hiermit wurden Median, Mittelwerte, Standardabweichungen aller erhobenen Parameter untersucht und eine grafische Darstellung in Histogramm-, Säulen- und Boxplotdiagramm-Form vorgenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse von Basisdaten des Studienkollektives

Die metrischen Ergebnisse der Basisdaten sind mit Hilfe von Histogrammen grafisch dargestellt. Dabei stellen die blauen Balken die absolute Häufigkeit der Ereignisse dar, der rote Kurvenverlauf zeigt die kumulative Häufigkeit an. Die Plazentaposition und das Ereignis der Amnioninfusion im Verlauf der Operation sind anhand von Säulendiagrammen dargestellt.

3.1.1 Alter der Schwangeren zum Operationszeitpunkt

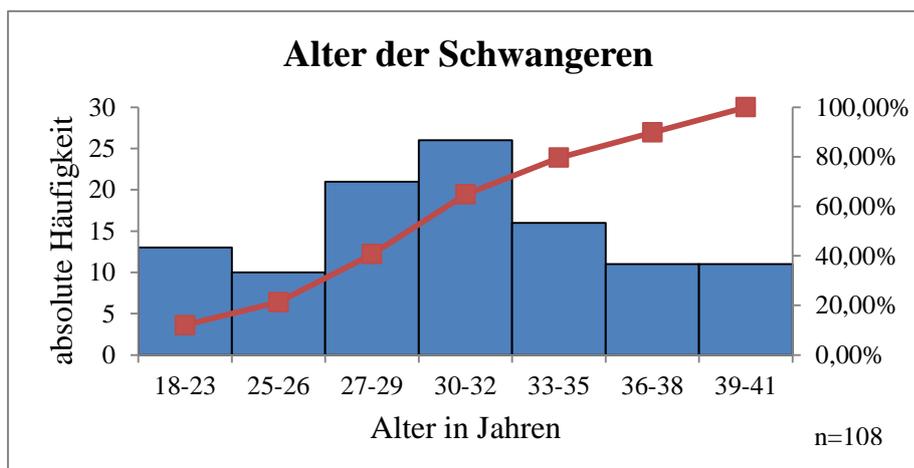


Diagramm 1:
Alter der Schwangeren zum Operationszeitpunkt bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Das Alter der werdenden Mütter zum Zeitpunkt der Operation betrug im Durchschnitt 30,7 Jahre. Der Median liegt bei 31 Jahren und die Standardabweichung (SD) bei 5,55 Jahren. Knapp 80% der operierten Schwangeren sind 35 Jahre oder jünger und circa 10% sind über 38 Jahre alt.

3.1.2 Gestationsalter der Feten zum Zeitpunkt der Operation

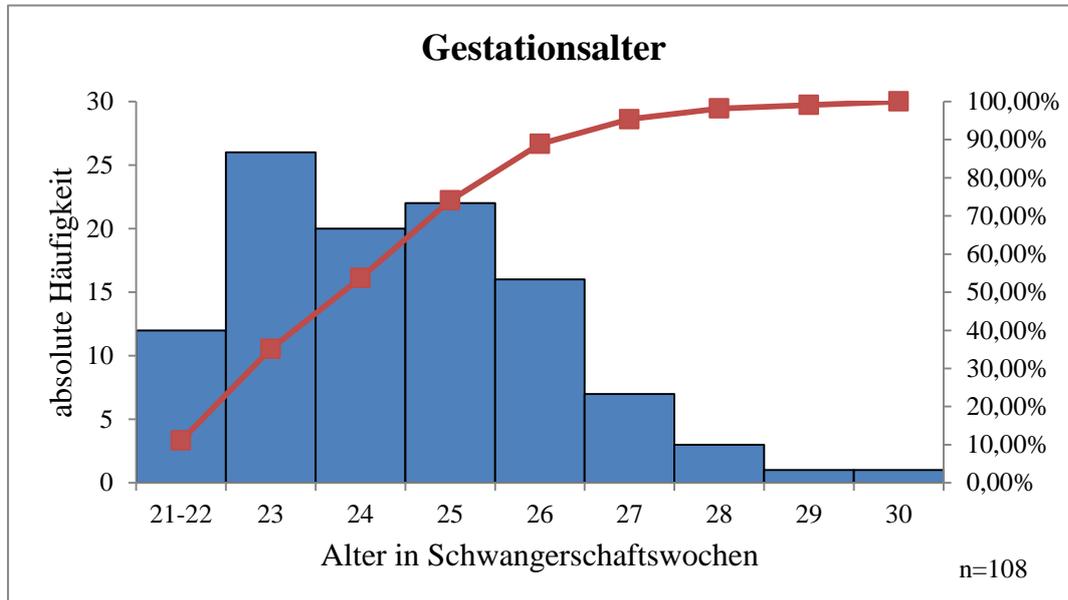


Diagramm 2: Gestationsalter der Feten zum Operationszeitpunkt bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Die Feten sind zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich 24+0 Schwangerschaftswochen alt. Die SD beträgt 1 Woche und 5 Tage und der Bereich reicht von 21+0 bis 29+1 Schwangerschaftswochen. Der Median des Gestationsalters liegt bei 24+0 Schwangerschaftswochen. Knapp 89% der Werte liegen zwischen der 22. und 26. Schwangerschaftswoche, nur ein geringer Teil der Feten (11%) wurde nach der 26+6 Schwangerschaftswoche operiert.

3.1.3 Plazentaposition

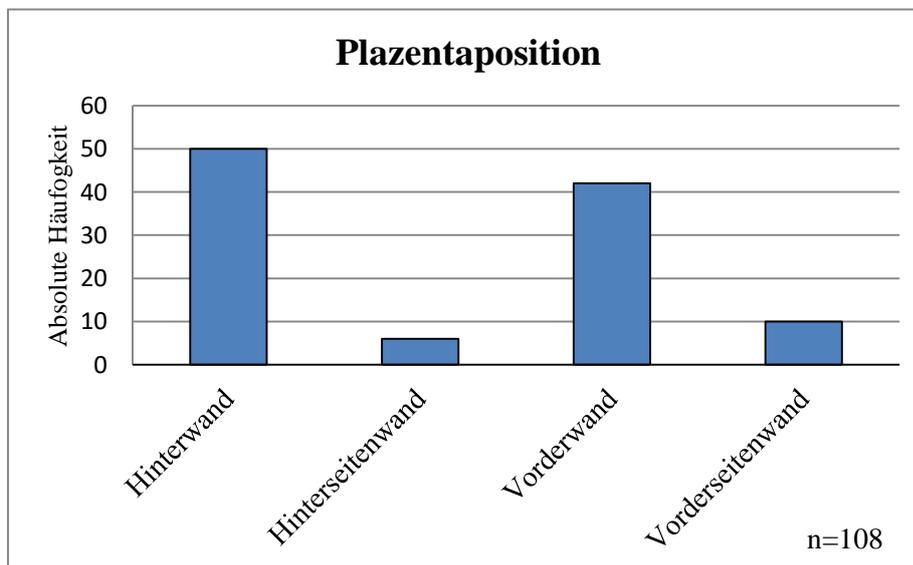


Diagramm 3: Plazentaposition der Feten bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Von den insgesamt 108 Operierten hatte der größte Teil der Feten (46%) eine Hinterwandplazenta und 42 (39%) zeigten eine Vorderwandplazenta. Bei einem kleinen Teil (9%) war die Plazenta an der Vorderseitenwand gelegen und bei 6 Feten (6%) lag eine Hinterseitenwandplazenta vor.

3.1.4 Operationsdauer

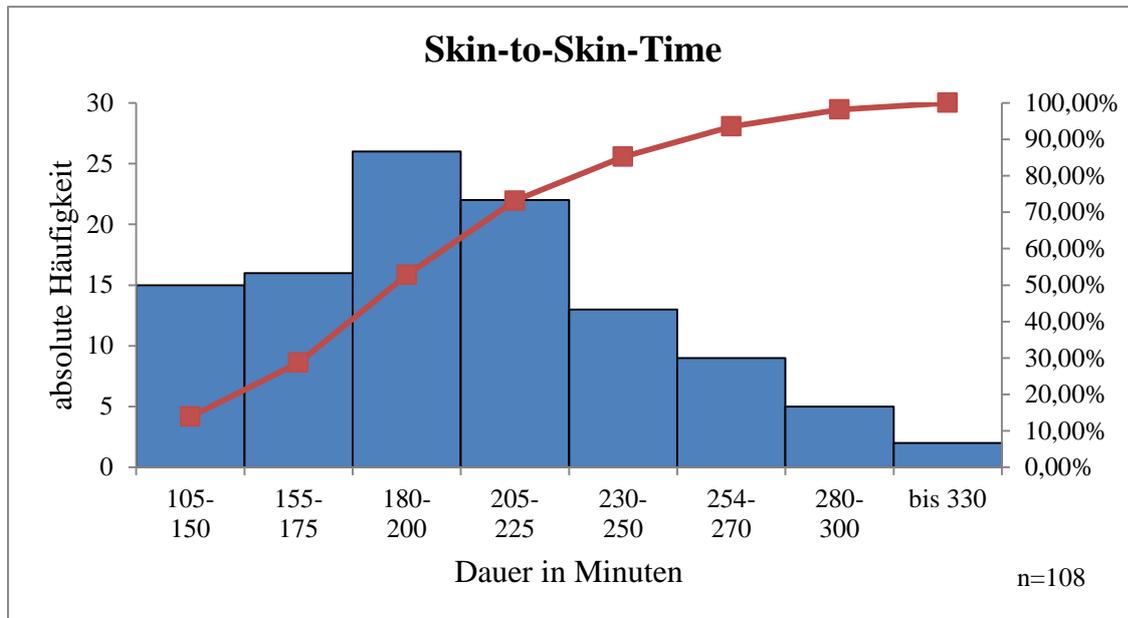


Diagramm 4: Skin-to-skin time der Operation bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Die skin-to-skin time betrug im Durchschnitt 203 Minuten (SD: 46 Minuten). Der Zeitbereich in dem alle Operationen stattfanden liegt zwischen 105 und 330 Minuten und der Median beträgt 195 Minuten. Über die Hälfte der Feten wurde innerhalb von 200 Minuten operiert und knapp 2/3 innerhalb von 225 Minuten. Bei 16 der 108 Feten betrug die Operationszeit über 250 Minuten.

3.1.5 Dauer der PACI

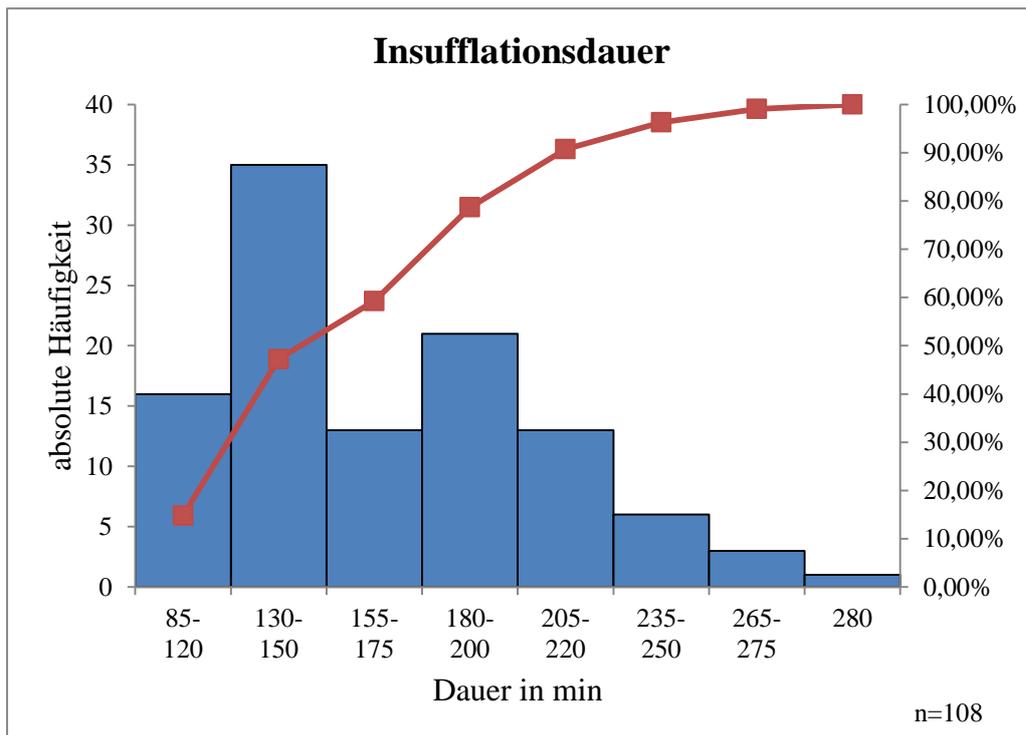


Diagramm 5: Dauer der PACI während minimal-invasiver SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Die Dauer der PACI betrug im Durchschnitt 168 Minuten, der Median liegt mit 160 Minuten etwas darunter (SD: 44 Minuten). Bei circa der Hälfte aller Patienten konnte die PACI innerhalb von 150 Minuten beendet werden. Im Histogramm zeigt sich, dass bei knapp 10 % der Patienten eine Insufflation von über 225 Minuten erfolgte.

3.1.6 Höhe des maximalen Insufflationsdruckes während der Operation

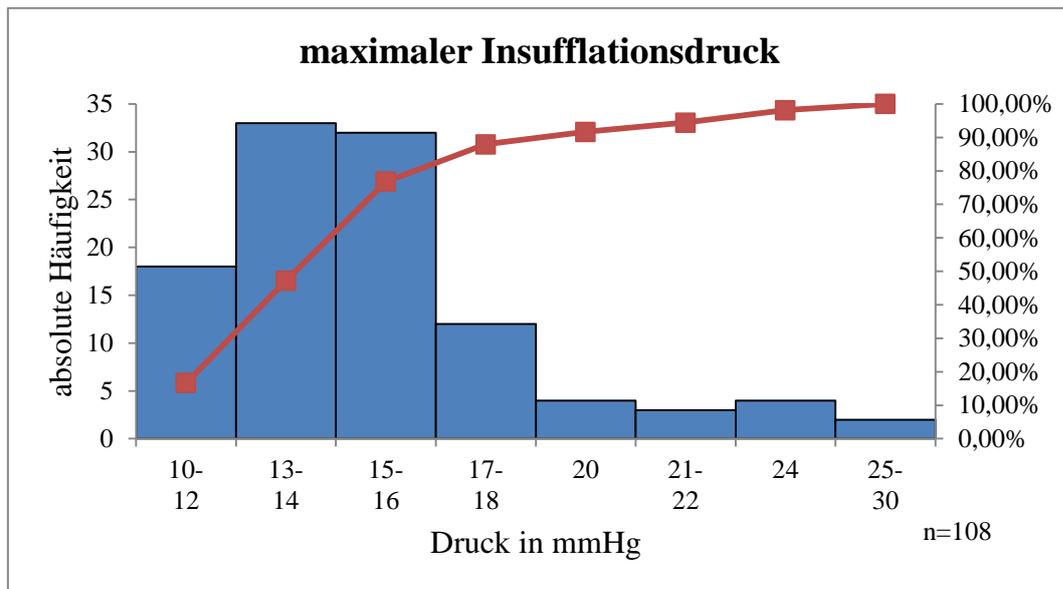


Diagramm 6: Maximaler Insufflationsdruck während minimal-invasiver SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Im Durchschnitt lagen die maximalen Druckwerte der PACI bei 15,4 mmHg. Der Median beträgt 15 mmHg (SD: 3,5 mmHg). Im Histogramm ist zu erkennen, dass knapp die Hälfte der Werte im Bereich zwischen 10 und 14 mmHg liegen. Bei über 2/3 der Patienten sind maximale Insufflationswerte von 16 mmHg oder darunter ausreichend nur bei 10 % der Patienten wurden Druckwerte über 20 mmHg angewandt.

3.1.7 Häufigkeit einer Amnioninfusion

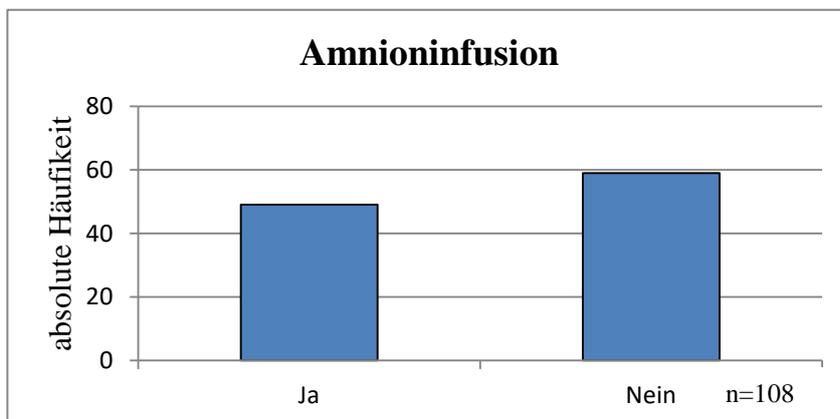


Diagramm 7: Häufigkeit der Gabe einer Amnioninfusion während minimal-invasiver SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Im Verlauf des fetoskopischen Eingriffs wurde bei 49 (45%) der Schwangeren eine Amnioninfusion durchgeführt. Bei dem größeren Anteil des Patientenkollektives (55 %) wurde keine Amnioninfusion gegeben.

3.1.8 Menge der Amnioninfusion

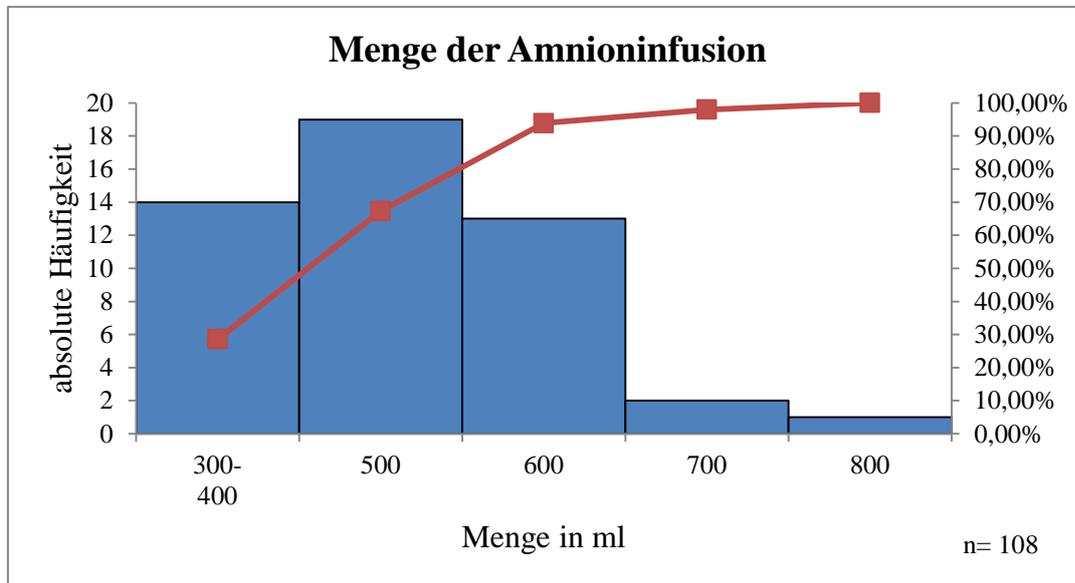


Diagramm 8: Menge der Amnioninfusion während minimal-invasiver SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Im Histogramm zeigt sich, dass bei 29 % der Patienten die Menge von 400 ml infundierter Flüssigkeit nicht überschritten wurde. Knapp 6 % der Schwangeren bekamen im Verlauf des Eingriffs eine Amnioninfusion mit über 600 ml Flüssigkeit.

3.2 Ergebnisse der Widerstandindizes im zeitlichen Verlauf

Die Ergebnisse der drei Widerstandindices (PI, RI und S/D-Ratio) sind anhand von Boxplot-Diagrammen dargestellt. Dabei sind bei allen Boxplot Diagrammen auf der X-Achse die Messzeitpunkte festgelegt. Diese werden mit Zeitpunkt 0: „vor OP“, Zeitpunkt 1: „post induction 1“ (nach Narkoseeinleitung), Zeitpunkt 2: „post induction 2“ (nach anästhesiologischer Vorbereitung), Zeitpunkt 3: „post induction 5“ (vor PACI) und Zeitpunkt 4: „nach OP“ angegeben. In den zugehörigen Wertetabellen sind die Messwerte von 0-4 gestaffelt (siehe dazu Tabelle 1). Auf der y-Achse sind die Werte der Widerstandsindices, die zu den jeweiligen Zeitpunkten dopplersonographisch gemessen wurden, aufgetragen. Diese sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Bei den vorangegangenen Variablen wurde von der Gesamtheit des Stichprobenumfangs von $n = 108$ ausgegangen. Bei den folgenden Ergebnissen, dazu gehören die der Widerstandindices und der Flussgeschwindigkeiten der Umbilikalgefäße wurde von Fall zu Fall von unterschiedlichen Stichprobenumfängen ausgegangen, da retrospektiv teilweise keine vollständigen Datensätze erhoben werden konnten. Die dazugehörige Datentabelle zeigt die Einzelheiten, dabei ist unter Punkt „n“ die tatsächliche Stichprobengröße zu finden.

3.2.1 Pulsatility-Index (PI)

Analysevariable: PI									
time	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
0	108	104	1,27	0,21	0,73	1,13	1,26	1,42	1,96
1	108	102	1,32	0,28	0,82	1,13	1,26	1,45	2,42
2	108	94	1,44	0,24	0,92	1,25	1,44	1,58	2,07
3	108	82	1,53	0,29	0,83	1,33	1,53	1,74	2,28
4	108	94	1,73	0,38	0,91	1,50	1,75	1,98	2,62

Tabelle 2: Die Werte des PI im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

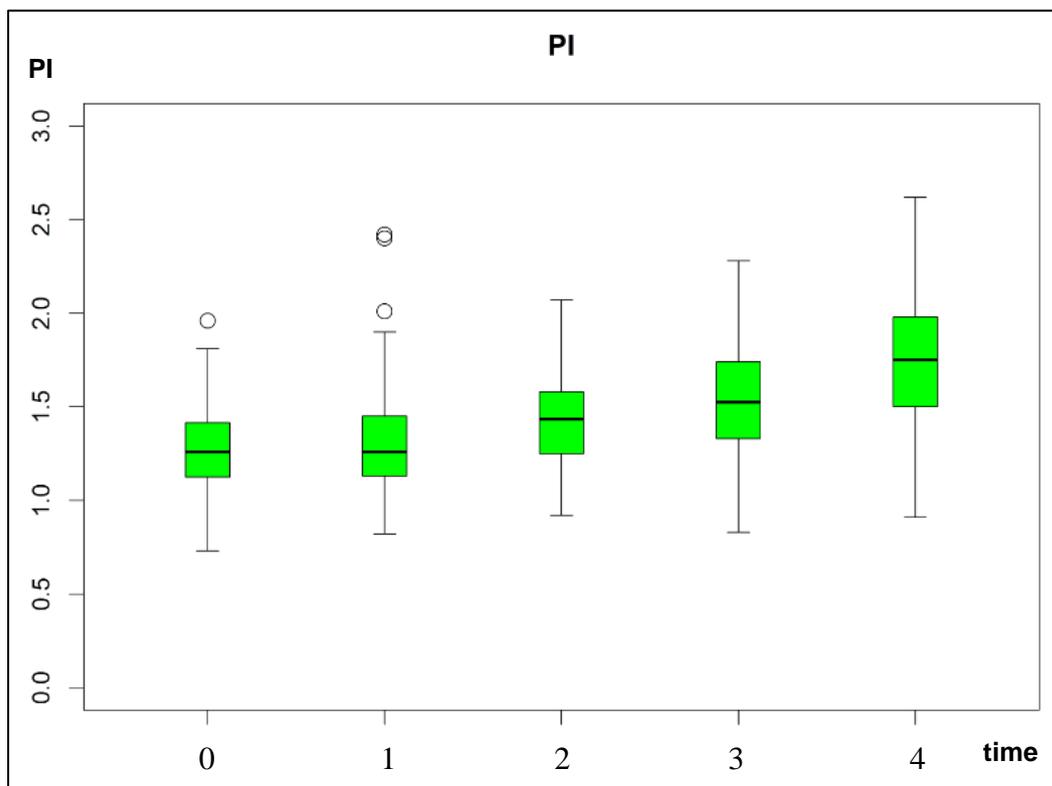


Diagramm 9: Darstellung der Werte des PI im zeitlichen Verlauf der Messungen der 108 minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen, (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP)

Der PI nimmt im Verlauf der festgelegten Messzeitpunkte statistisch signifikant zu ($p < 0.0001$). Dabei liegen die Werte des Medians während der ersten Messung bei 1,26 und die des Mittelwertes bei 1,27. Bei der letzten Messung nach der Operation liegen sie bei 1,75 bzw. bei 1,73. Die größte Veränderung im Mittelwert ist von Messzeitpunkt 3 (vor PACI) zu 4 (nach OP) zu beobachten. Die Blutflussgeschwindigkeit der Nabelarterie nimmt im Verlauf des Eingriffs ab während der Gefäßwiderstand größer wird.

3.2.2 Resistance-Index (RI)

Analysevariable: RI									
time	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
0	108	105	0,74	0,07	0,51	0,68	0,75	0,79	0,99
1	108	102	0,76	0,12	0,56	0,70	0,75	0,80	1,46
2	108	93	0,79	0,07	0,61	0,74	0,79	0,84	0,92
3	108	82	0,80	0,07	0,57	0,76	0,81	0,85	0,97
4	108	94	0,84	0,09	0,58	0,77	0,86	0,91	0,99

Tabelle 3: Die Werte des RI im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

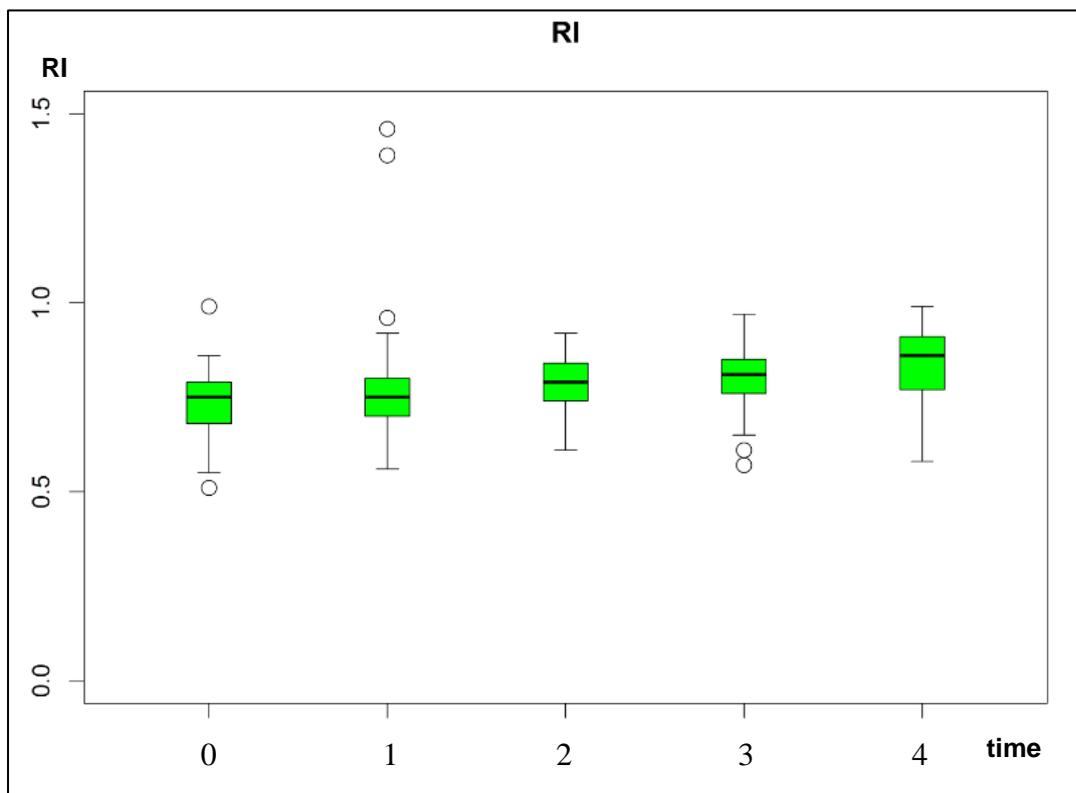


Diagramm 10: Darstellung der Werte des RI im zeitlichen Verlauf der Messungen der 108 minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen, (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP)

Der RI nimmt im zeitlichen Verlauf statistisch signifikant zu ($p < 0.0001$). Vor Operationsbeginn liegt der Median bei 0,75 und nach Ende des Eingriffs ist er auf 0,86 angestiegen. Der Mittelwert steigt von 0,74 auf 0,84 an. Die stärksten Veränderungen im Mittelwert können von dem Zeitpunkt 3 (vor PACI) zum Messzeitpunkt 4 (nach OP) beobachtet werden.

3.2.3 S/D-Ratio

Analysevariable: S/D-Ratio									
time	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
0	108	104	4,89	7,93	2,05	3,17	4,01	4,75	84,20
1	108	102	4,41	2,37	2,20	3,33	3,96	4,74	23,00
2	108	94	5,25	1,98	2,59	3,79	4,87	6,19	12,57
3	108	82	6,02	3,74	0,75	4,11	5,35	6,86	31,82
4	108	94	10,78	17,75	2,39	4,40	7,04	10,69	154,20

Tabelle 4: Die Werte der S/D-Ratio im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

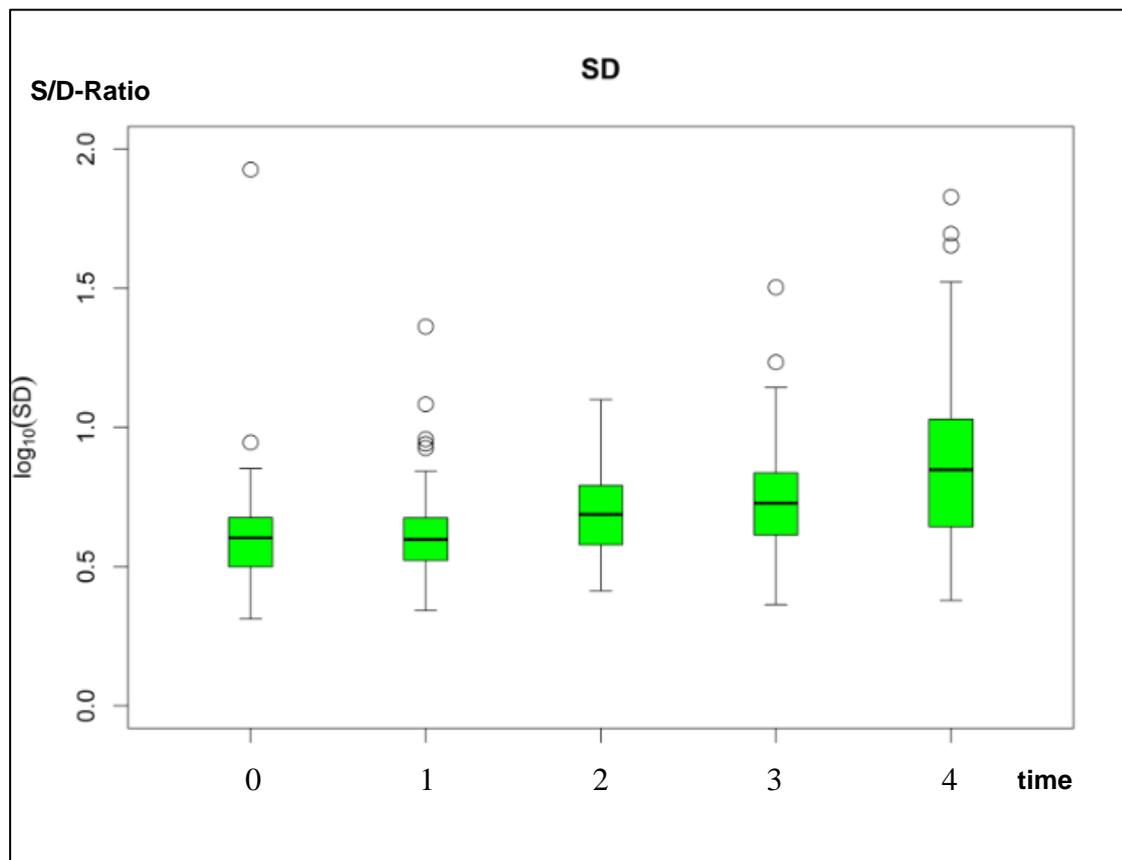


Diagramm 11: Darstellung der Werte der S/D-Ratio im zeitlichen Verlauf der Messungen der 108 minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen, (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP)

Bei der S/D-Ratio kann im zeitlichen Verlauf eine Zunahme der Medianwerte vom Beginn (4,01) bis zum Ende der Operation (7,04) beobachtet werden. Ihre Werte unterliegen insgesamt stärkeren Schwankungen als die der anderen Widerstandindizes. Der Mittelwert ist durch sogenannte „Ausreißer“ etwas verzerrt: Vor der Operation werden Werte zwischen 2,05 und 84,20 gemessen und zum letzten Messzeitpunkt werden Maximalwerte von 154,20 festgestellt, dagegen liegen die Minimalwerte zu diesem Zeitpunkt bei 2,39. Die SD variiert ebenfalls, am Ende ist sie mit 17,75 am größten. Insgesamt ist eine signifikante Wertezunahme der S/D-Ratio-Werte im Messverlauf zu verzeichnen ($p < 0.0001$).

3.3 Ergebnisse der Vmax der Umbilikalgefäße im zeitlichen Verlauf

Die Ergebnisse der Vmax der Umbilikalgefäße im zeitlichen Verlauf der Messungen sind anhand von Boxplot-Diagrammen grafisch dargestellt. Dabei sind, wie schon bei den vorherigen Diagrammen, auf der X-Achse die fünf verschiedenen Messzeitpunkte festgelegt. Auf der y-Achse sind die Vmax in der Einheit m/s aufgetragen.

3.3.1 Vmax der A. umbilicalis

Analysevariable: Vmax A. umbilicalis									
time	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
0	108	104	0,36	0,06	0,25	0,32	0,35	0,39	0,50
1	108	102	0,39	0,07	0,23	0,35	0,38	0,43	0,56
2	108	94	0,35	0,06	0,20	0,30	0,33	0,39	0,51
3	108	82	0,32	0,07	0,17	0,27	0,32	0,37	0,51
4	108	94	0,27	0,09	0,14	0,22	0,26	0,30	0,81

Tabelle 5: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

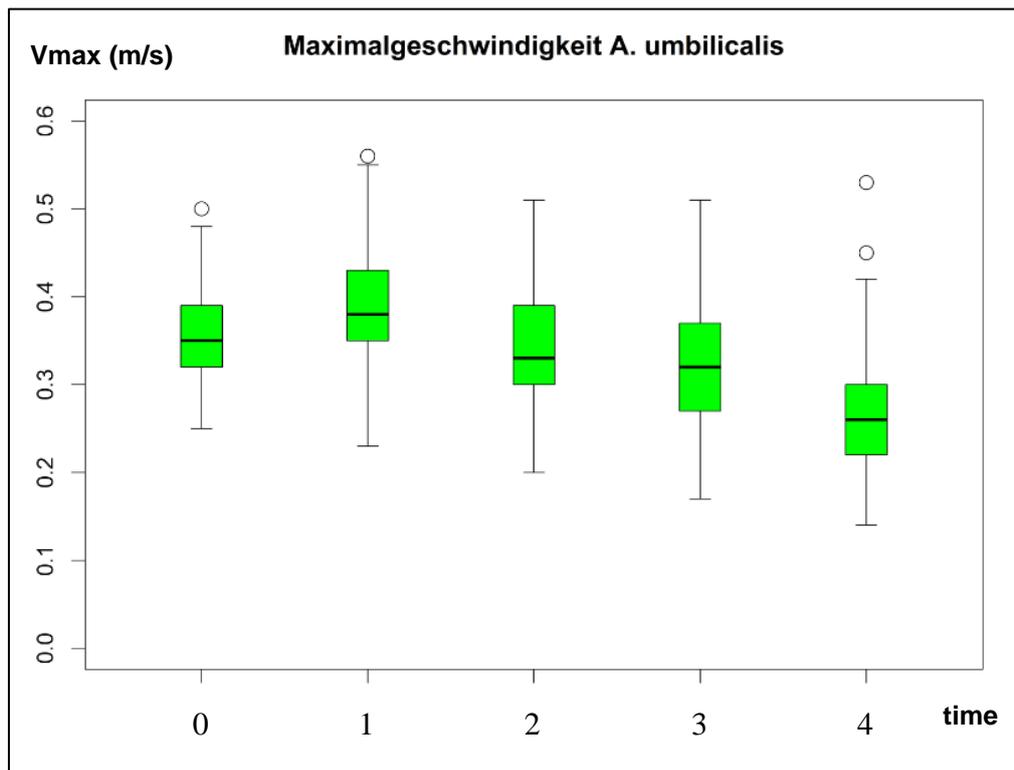


Diagramm 12: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis im zeitlichen Verlauf der Messungen der 108 minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen, (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP)

Die gemessene Geschwindigkeit der A. umbilicalis nimmt im zeitlichen Verlauf statistisch signifikant ab ($p < 0.0001$). Zu Beginn beträgt der Wert des Medians noch 0,35 zum Ende hin ist er auf 0,26 abgefallen. Der Mittelwert fällt von 0,36 auf 0,27 ab. Die größte Wertedifferenz ist während des letzten Messzeitpunktes zu beobachten: Hier beträgt der kleinste gemessene Wert 0,14 m/s, der Größte liegt dagegen bei 0,81 m/s. Die SD ist insgesamt klein und bewegt sich aufgerundet zwischen 0,06 und 0,09. Die stärkste Veränderung der Messwerte des Mittelwertes ist von Zeitpunkt 3 (vor PACI) zu dem Messzeitpunkt 4 (nach OP) hin zu erkennen.

3.3.2 Vmax der V. umbilicalis

Wie die Vmax der A. umbilicalis nimmt die der V. umbilicalis auch statistisch signifikant ab ($p < 0.0001$). Die größte Streuung der Messwerte wird zum Zeitpunkt 0 vor dem Operationsbeginn festgestellt, hier beträgt der kleinste beobachtete Wert bei 0,02 m/s und der Größte 0,20 m/s. Die SD ist insgesamt klein und liegt gerundet

zwischen 0,02 und 0,03 m/s. Die größte Veränderung der medianen Werte wird von Zeitpunkt 3 (vor PACI) zu Zeitpunkt 4 (nach OP) beobachtet.

Analysevariable: Vmax V. umbilicalis									
time	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
0	108	94	0,11	0,03	0,02	0,09	0,10	0,12	0,20
1	108	89	0,11	0,03	0,05	0,10	0,11	0,13	0,19
2	108	80	0,10	0,02	0,05	0,09	0,10	0,11	0,17
3	108	77	0,09	0,02	0,03	0,08	0,09	0,10	0,17
4	108	75	0,08	0,03	0,02	0,05	0,08	0,09	0,18

Tabelle 6: Die Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

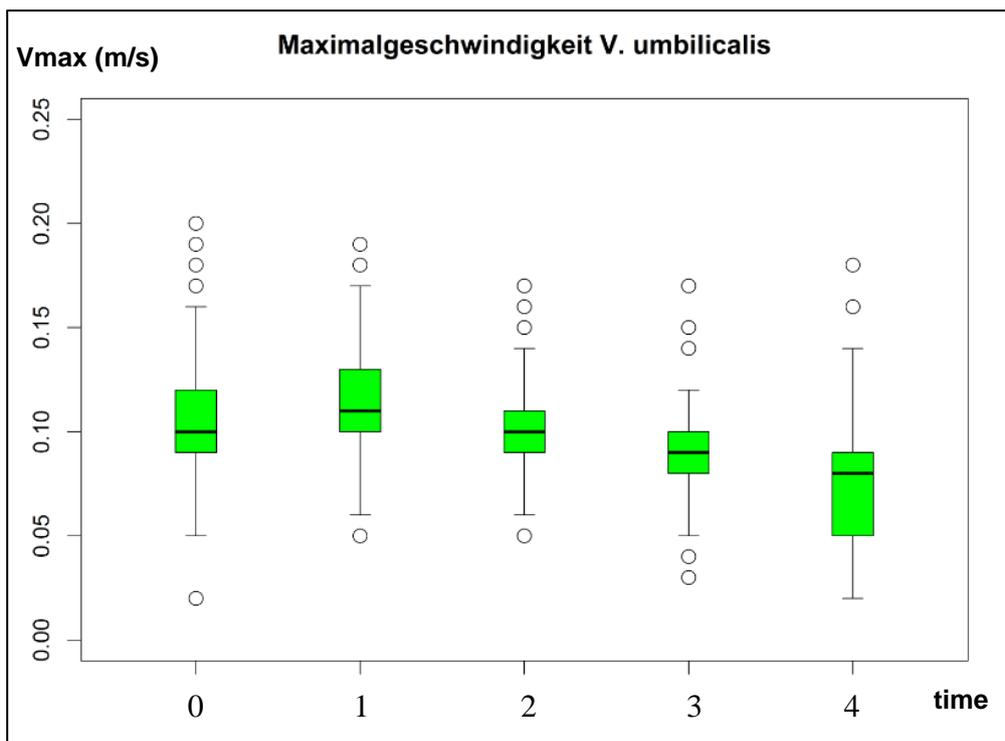


Diagramm 13: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis im zeitlichen Verlauf der Messungen der 108 minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen, (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP)

3.4 Beobachtung von kritischen Dopplerereignissen

3.4.1 Häufigkeit des Auftretens eines AEDF

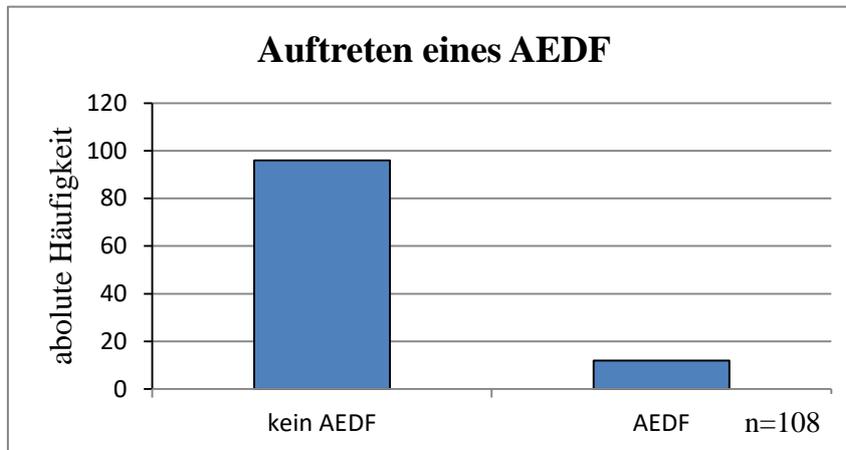


Diagramm 14: Häufigkeit des Auftretens eines AEDF der A. umbilicalis im Verlauf der Messungen der 108 minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Bei 96 Feten (89%) konnte im Verlauf der dopplersonographischen Messungen kein enddiastolischer Nullfluss der A. umbilicalis (AEDF) beobachtet werden. Die verbliebenen 12 Feten (11%) zeigten während der Messungen ein AEDF der A. umbilicalis.

3.4.2 Zeitpunkt des Auftretens eines AEDF

Bei 10 der 12 Fälle konnte während der letzten dopplersonographischen Messung am Ende des Eingriffs kein enddiastolischer Blutfluss in der A. umbilicalis gefunden werden. Die anderen beiden Feten zeigten dagegen zu Beginn der Messungen ein AEDF. Dies trat in beiden Fällen aufgrund von mütterlichem Stress vor dem Eingriff auf.

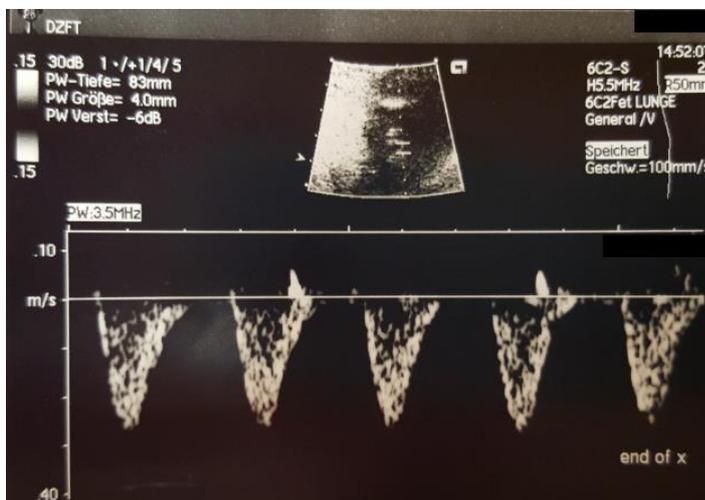


Abbildung 8: Flussprofil mit AEDF der A. umbilicalis zum letzten Messzeitpunkt während einer minimal-invasiven SBA OP am DZFT 2010-2016 in Gießen

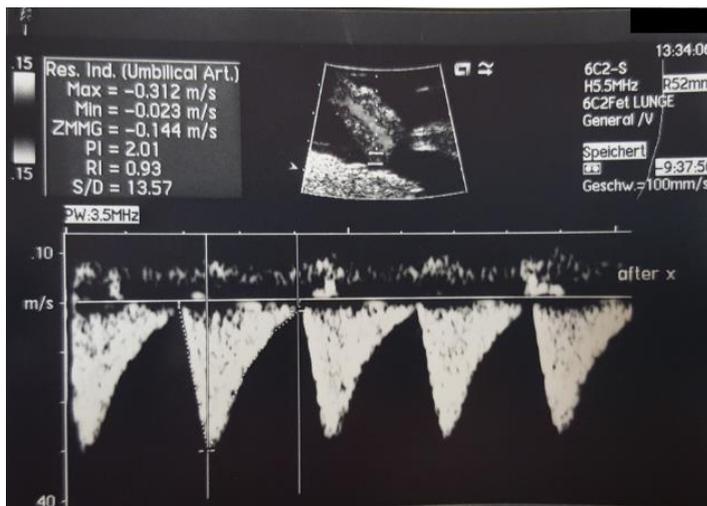


Abbildung 9: Flussprofil mit metrischer Erfassung eines AEDF der A. umbilicalis zum letzten Messzeitpunkt während einer minimal-invasiven SBA OP am DZFT 2010-2016 in Gießen

3.4.3 Häufigkeit des Auftretens eines REDF oder Pulsationen der V. umbilicalis

In keinem der 108 untersuchten Fälle zeigte sich im Laufe der Messungen während des festoskopischen Patchverschlusses bei SBA ein rückwärts gerichteter Fluss in der A. umbilicalis (REDF). Es traten zu keinem gemessenen Zeitpunkt atemunabhängige Pulsationen in der Nabelvene auf.

3.5 Interaktionseffekte der Widerstandsindizes mit verschiedenen Variablen

Im Folgenden wird der zeitliche Verlauf der drei Widerstandsindizes in Abhängigkeit von der Operationsdauer (<180 min und ≥ 180 min), dem maximalen Insufflationsdruck (>16 mmHg und ≤ 16 mmHg), der Insufflationsdauer (<170 min und ≥ 170 min), der Gabe einer Amnioninfusion und der Plazentaposition statistisch ausgewertet. Dabei wurde auf eine Diagrammdarstellung des RI und der SD-Ratio verzichtet und anstatt dessen jeweils ein Boxplot-Diagramm des PI dargestellt. Dies konnte erfolgen, weil die Ergebniswerte der beiden anderen Widerstandsindizes keine bedeutende Differenz im Vergleich zu dem PI zeigen und der PI den anderen Widerstandsindizes bei pathologischen Dopplersignalen überlegen ist. [95] Das Signifikanzniveau α ist bei 0,05 festgelegt worden. Die p-Werte sind auf die zweite Nachkommastellen gerundet.

3.5.1 Die Widerstandsindizes in Abhängigkeit von der Operationsdauer

Analysevariable: PI										
OP-Dauer	time	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
1	3	31	29	1,56	0,27	0,83	1,40	1,54	1,74	1,99
	4	31	31	1,80	0,41	1,04	1,53	1,75	2,09	2,62
2	3	77	53	1,51	0,31	0,95	1,25	1,52	1,72	2,28
	4	77	63	1,70	0,37	0,91	1,44	1,75	1,98	2,55

Tabelle 7: Die Werte des PI in Abhängigkeit von der Operationsdauer (Gruppe 1: <180 min, Gruppe 2: ≥ 180 min) zu den letzten beiden Messzeitpunkten (time 3: vor PACI, time 4: nach OP) im zeitlichen Verlauf bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

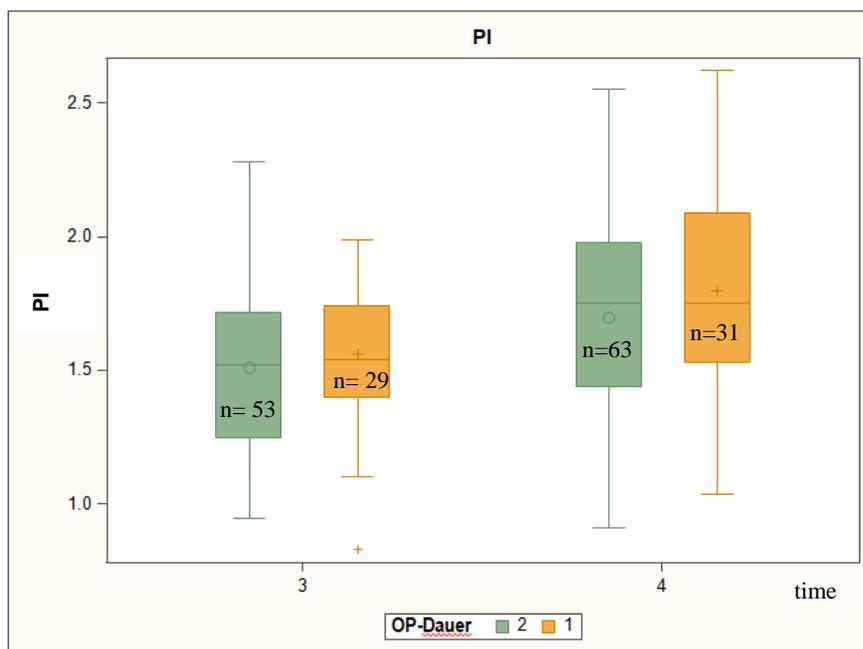


Diagramm 15: Darstellung der Werte des PI in Abhängigkeit von der Operationsdauer (orange: <180 min, grün: ≥180 min) zu den letzten beiden Messzeitpunkten (3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Die Skin-to-skin time liegt zwischen Messzeitpunkt 2 (nach anästhesiologischer Vorbereitung) und Messzeitpunkt 3 (vor PACI) und startet mit der Schnittführung zum Positionieren der Trokare im graviden Uterus. Das Ende der Operationsdauer liegt zwischen Messzeitpunkt 3 und Messzeitpunkt 4 und ist mit der Hautnaht abgeschlossen. Damit werden die Werte des Messzeitpunktes 3 (vor PACI) und 4 (nach OP), welche hier anhand eines Boxplot Diagramms dargestellt sind, beeinflusst. Auf der y-Achse sind die Werte für PI aufgetragen, auf der X-Achse sind die beiden beeinflussten Messzeitpunkte aufgezeigt. Grün ist die Patientengruppe gefärbt, bei der die OP-Dauer ≥180 min liegt. Orange ist die Gruppe gefärbt, bei welcher die OP-Dauer unter 180 min liegt.

Der PI steigt unabhängig von der Operationsdauer im zeitlichen Verlauf der Messungen an. Dabei sind keine signifikanten Unterschiede ($p= 0,16$) zwischen den beiden untersuchten Gruppen zu finden. Genauso verhält es sich auch bei den anderen Widerstandsindizes: RI und S/D-Ratio. Sie steigen im zeitlichen Verlauf an und ein signifikanter Gruppenunterschied konnte nicht festgestellt werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind in diesem Fall und im Folgenden nur die Tabellenwerte und Boxplot-Diagramme von PI dargestellt.

3.5.2 Die Widerstandsindizes in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes

Analysevariable : PI									
Insuff.-Druck	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
1	62	55	1,67	0,35	0,91	1,44	1,70	1,97	2,62
2	46	39	1,81	0,41	0,96	1,52	1,82	2,15	2,61

Tabelle 8: Die Werte des PI in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes (Gruppe 1: < 16 mmHg, Gruppe 2: ≥ 16 mmHg) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

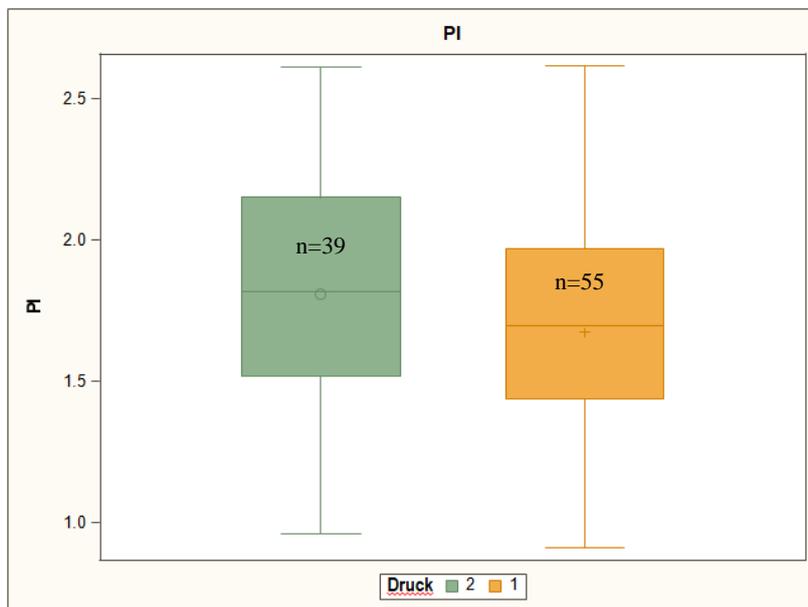


Diagramm 16: Darstellung der Werte des PI in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes (orange: < 16 mmHg, grün: ≥ 16 mmHg) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Der Start der PACI liegt direkt nach dem Messzeitpunkt 3 (vor PACI) und damit hat der max. Insufflationsdruck Einfluss auf die letzte dopplersonographische Messung, welche nach Beendigung der Operation durchgeführt wurde. Diese ist hier auf der X-Achse des Boxplotdiagrammes dargestellt. Auf der y-Achse sind alle Werte des PI aufgetragen. Grün wurde die Patientengruppe gefärbt, bei welcher der maximale Insufflationsdruck

≥ 16 mmHg liegt. Orange ist die Gruppe gefärbt, bei welcher der max. Druck unter 16 mmHg liegt.

Die Werte des PI der Patientengruppe mit höheren max. Insufflationsdrücken liegen etwas über denen der anderen Gruppe. Zwischen den untersuchten Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede. Der p-Wert liegt bei den statistischen Berechnungen bei $p = 0,08$.

3.5.3 Die Widerstandsindizes in Abhängigkeit von der Insufflationsdauer

Analysevariable : PI									
Insuff.-Dauer	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
1	56	51	1,72	0,42	0,91	1,39	1,75	1,97	2,62
2	52	43	1,75	0,34	1,10	1,51	1,70	1,99	2,55

Tabelle 9: Die Werte des PI in Abhängigkeit der Insufflationsdauer (Gruppe 1: < 170 min, Gruppe 2: ≥ 170 min) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

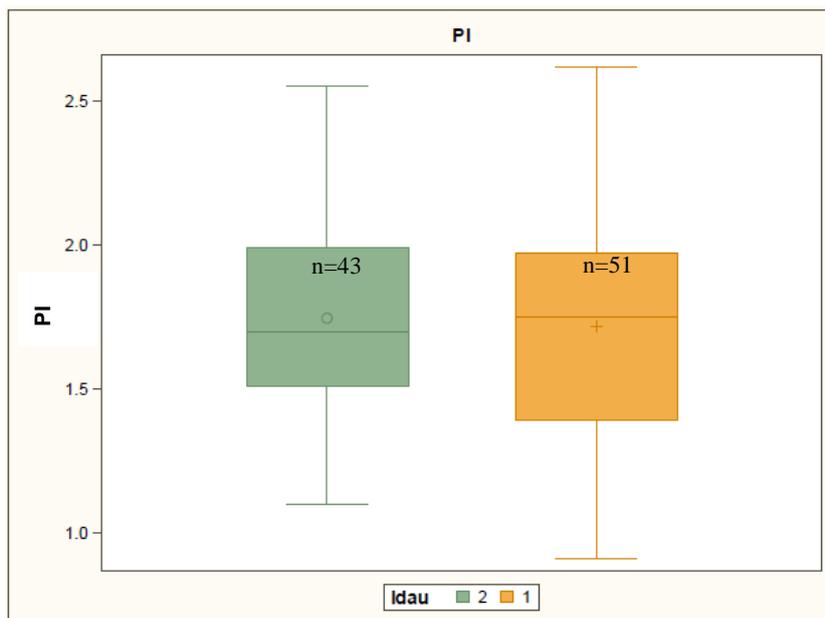


Diagramm 17: Darstellung der Werte des PI in Abhängigkeit der Insufflationsdauer (orange: < 170 min, grün: ≥ 170 min) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Die Dauer der PACI beginnt nach dem Messpunkt 3 (vor PACI) und wird vor dem Messpunkt 4 (nach OP) beendet, damit nimmt sie auf diesen Einfluss. Messzeitpunkt 4 ist hier im Boxplot-Diagramm auf der X-Achse dargestellt. Auf der y-Achse sind die Werte zu finden, die der PI annimmt. Dabei ist die Patientengruppe mit einer Insufflationsdauer von ≥ 170 Minuten grün gefärbt, die mit einer kürzeren (unter 170 Minuten) Insufflationsdauer ist orange angefärbt.

Zwischen den beiden untersuchten Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede ($p=0,71$). Im Falle der anderen gemessenen Widerstandsindizes bestehen ebenfalls keine signifikanten Gruppendifferenzen.

3.5.4 Die Widerstandsindizes in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion

Analysevariable: PI										
Amnioninfusion	time	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
ja	3	49	29	1,56	0,26	1,05	1,40	1,53	1,74	2,05
	4	49	38	1,79	0,37	1,10	1,51	1,81	1,99	2,62
nein	3	58	52	1,50	0,31	0,83	1,27	1,52	1,73	2,28
	4	58	55	1,69	0,39	0,91	1,41	1,70	1,96	2,61

Tabelle 10: Die Werte des PI in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion zu den letzten beiden Messzeitpunkten (time 3: vor PACI, time 4: nach OP) im zeitlichen Verlauf bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

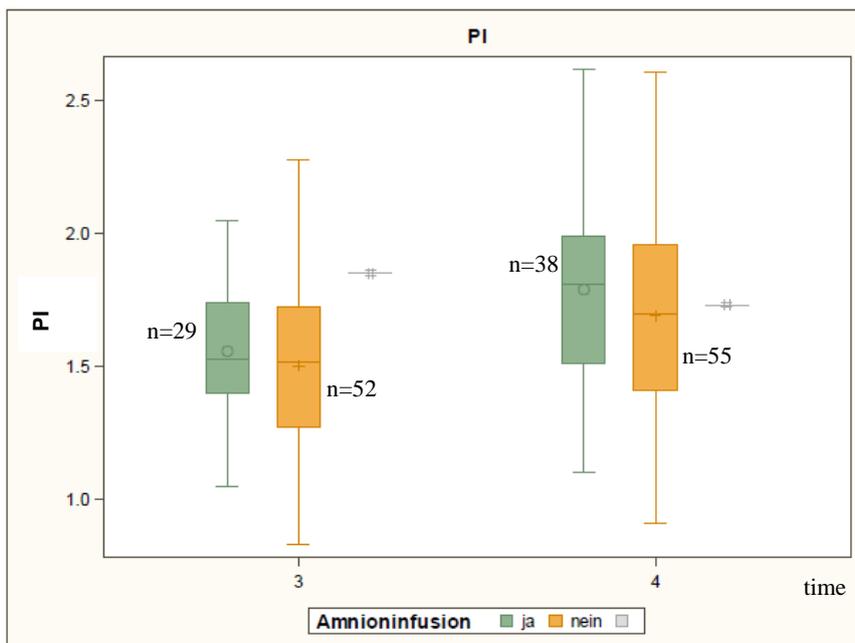


Diagramm 18: Darstellung der Werte des PI in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion zu den letzten beiden Messzeitpunkten (3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Falls während der Operation eine Amnioninfusion stattfindet, wird sie meist nach dem Einbringen des ersten Operation-Trokars, also zwischen dem Messzeitpunkt 2 (nach anästhesiologischer Vorbereitung) und Messzeitpunkt 3 (vor PACI) gegeben. Danach erfolgt die Platzierung der weiteren Trokare. Damit hat sie Einfluss auf die gemessenen Werte von Messzeitpunkt 3 und 4, welche hier in Form eines Boxplot-Diagramms zur Darstellung kommen. Auf der y-Achse sind die Werte für PI aufgetragen, auf der X-Achse sind die beiden beeinflussten Messzeitpunkte aufgezeigt. Die Patientengruppe

ohne Gabe einer Amnioninfusion ist orange dargestellt, die Gruppe, welche im Verlauf eine Amnioninfusion erhalten hat ist farblich grün hervorgehoben.

Im zeitlichen Verlauf nimmt der PI unabhängig von der Gabe einer Amnioninfusion zu. Zwischen den beiden untersuchten Gruppen besteht keine signifikante Differenz, der berechnete P-Wert beträgt $p = 0,83$. Genauso verhält es sich auch mit den anderen Widerstandsindizes: RI und S/D-Ratio. Sie stiegen im zeitlichen Verlauf an und es konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

3.5.5 Die Widerstandsindizes in Abhängigkeit von der Plazentaposition

Analysevariable: PI										
Plazentaposition	time	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
Hinterseiten wand	0	6	5	1,19	0,13	1,08	1,10	1,14	1,23	1,39
	1	6	5	1,19	0,16	1,05	1,07	1,13	1,31	1,41
	2	6	6	1,35	0,17	1,10	1,21	1,36	1,49	1,56
	3	6	3	1,82	0,37	1,52	1,52	1,71	2,23	2,23
	4	6	3	2,01	0,26	1,79	1,79	1,93	2,30	2,30
Hinterwand	0	50	49	1,28	0,21	0,73	1,14	1,25	1,40	1,96
	1	50	47	1,32	0,28	0,82	1,12	1,28	1,46	2,40
	2	50	41	1,46	0,24	1,08	1,26	1,42	1,59	2,07
	3	50	39	1,50	0,27	0,95	1,27	1,50	1,72	2,28
	4	50	46	1,74	0,38	1,10	1,50	1,70	2,05	2,61
Vorderseiten wand	0	10	10	1,36	0,28	1,05	1,08	1,30	1,68	1,81
	1	10	10	1,36	0,19	1,09	1,18	1,37	1,51	1,70
	2	10	9	1,52	0,29	0,92	1,41	1,50	1,75	1,88
	3	10	8	1,62	0,36	1,00	1,38	1,71	1,89	2,05
	4	10	8	1,72	0,41	0,96	1,54	1,68	2,06	2,22
Vorderwand	0	42	40	1,26	0,21	0,79	1,11	1,28	1,47	1,60
	1	42	40	1,33	0,30	0,91	1,14	1,25	1,45	2,42
	2	42	38	1,41	0,23	1,00	1,20	1,44	1,57	1,81
	3	42	32	1,51	0,29	0,83	1,32	1,54	1,74	1,99
	4	42	37	1,70	0,39	0,91	1,31	1,76	1,95	2,62

Tabelle 11: Die Werte des PI in Abhängigkeit von der Plazentaposition im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP; time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

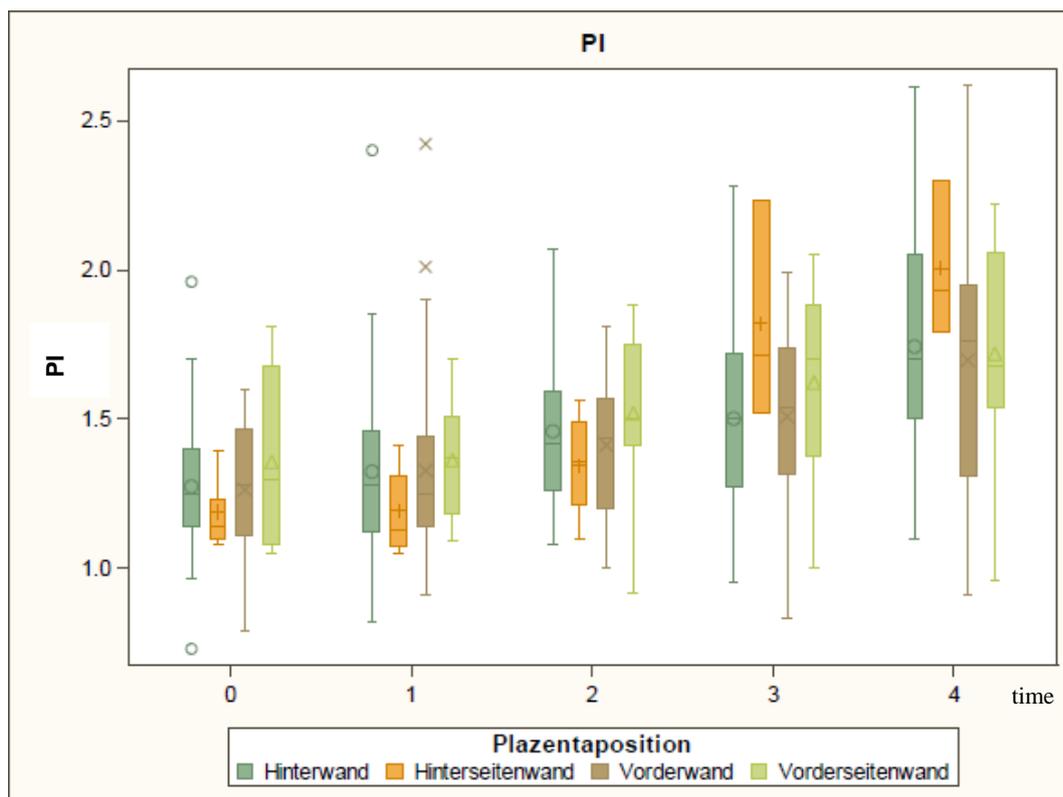


Diagramm 19: Darstellung der Werte des PI in Abhängigkeit von der Plazentaposition im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP; time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Im Boxplotdiagramm werden die vorgekommenen vier verschiedenen Plazentapositionen farblich getrennt dargestellt. Es ist auf den kleinen Stichprobenumfang bei der Hinterseitenwandplazenta (n=6) und bei der Vorderseitenwandplazenta (n=10) zu achten. Auf der X-Achse sind die insgesamt fünf Messzeitpunkte aufgetragen, auf der y-Achse die Werte, welche der PI dazu annimmt.

Zwischen den vier untersuchten Plazentagruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,21$). Bei der Kopplung der Plazentaposition an den zeitlichen Verlauf (time*Plazentaposition) kann kein bedeutender Unterschied gefunden werden ($p = 0,14$). Im Fall der anderen beiden Widerstandsindizes konnte auch kein signifikanter Gruppenunterschied gefunden werden.

3.6 Interaktionseffekte der Vmax der Umbilikalgefäße mit verschiedenen Variablen

3.6.1 Die Vmax der Umbilikalgefäße in Abhängigkeit von der Operationsdauer

Analysevariable: Vmax A. umbilicalis										
OP-Dauer	time	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
1	3	31	29	0,32	0,07	0,17	0,26	0,32	0,37	0,51
	4	31	31	0,25	0,06	0,14	0,20	0,24	0,28	0,40
2	3	77	53	0,33	0,07	0,20	0,27	0,33	0,37	0,49
	4	77	63	0,28	0,10	0,15	0,22	0,27	0,31	0,81

Tabelle 12: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit von der Operationsdauer (Gruppe 1: <180 min, Gruppe 2: ≥ 180 min) zu den letzten beiden Messzeitpunkten (time 3: vor PACI, time 4: nach OP) im zeitlichen Verlauf bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

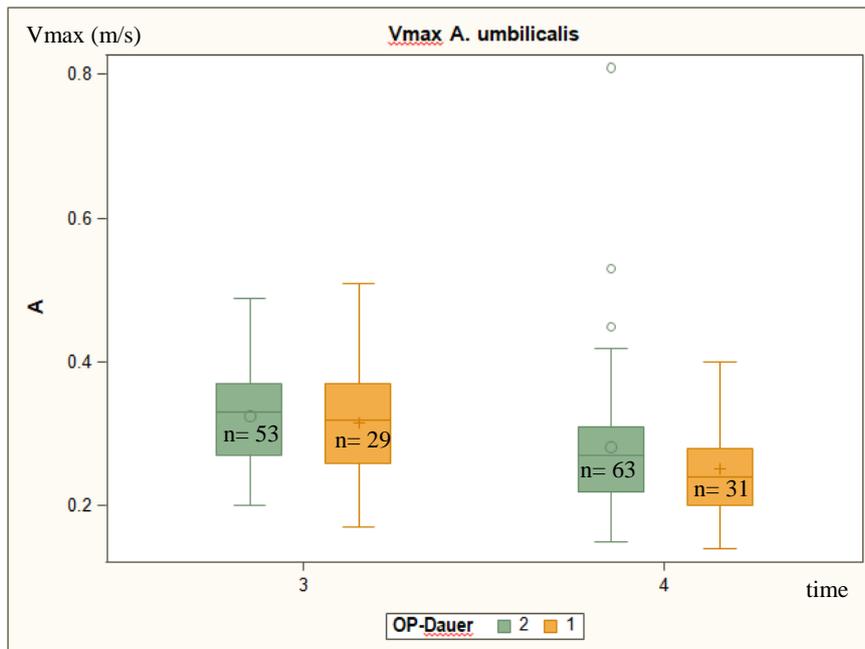


Diagramm 20: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Operationsdauer (orange: <180 min, grün: ≥180 min) zu den letzten beiden Messzeitpunkten (3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Analysevariable: Vmax V. umbilicalis										
OP-Dauer	time	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
1	3	31	24	0,09	0,02	0,03	0,09	0,10	0,10	0,15
	4	31	19	0,08	0,03	0,02	0,05	0,07	0,09	0,14
2	3	77	53	0,09	0,02	0,04	0,08	0,09	0,10	0,17
	4	77	56	0,08	0,03	0,02	0,05	0,08	0,10	0,18

Tabelle 13: Die Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit von der Operationsdauer (Gruppe 1: <180 min, Gruppe 2: ≥ 180 min) zu den letzten beiden Messzeitpunkten (time 3: vor PACI, time 4: nach OP) im zeitlichen Verlauf bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

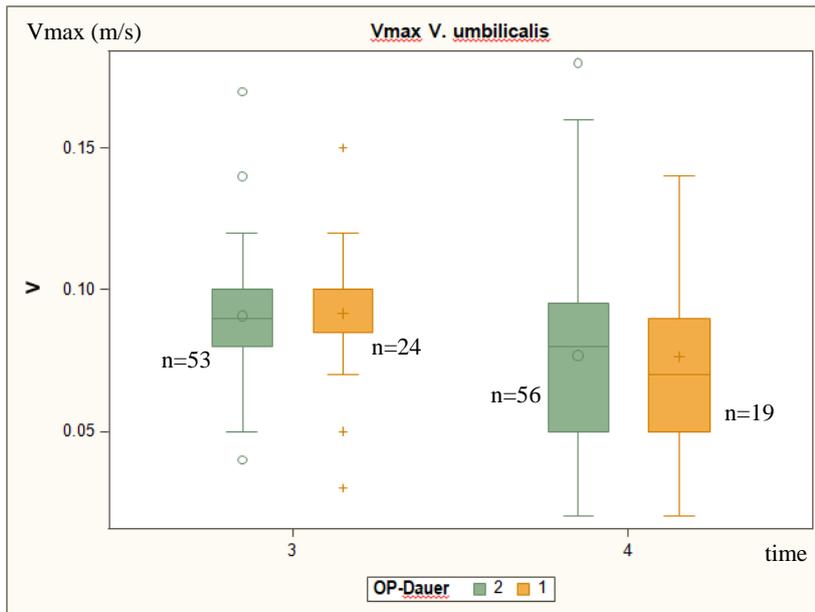


Diagramm 21: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Operationsdauer (orange: < 180 min, grün: ≥ 180 min) zu den letzten beiden Messzeitpunkten (3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

In den oben dargestellten Boxplotdiagrammen ist die Patientengruppe grün gefärbt, bei der die OP-Dauer ≥ 180 min liegt. Orange ist die Gruppe gefärbt, bei welcher die OP-Dauer unter 180 min liegt. Auf der y-Achse sind jeweils die Werte der Vmax der Umbilikalgefäße in der Einheit m/s dargestellt und auf der X-Achse sind die Messzeitpunkte aufgeführt, auf welche die Operationsdauer Einfluss nimmt. Diese beginnt vor dem Messzeitpunkt 3 (vor PACI) und endet kurz vor dem Messzeitpunkt 4 (nach OP).

Sowohl die Vmax der A. umbilicalis als auch die der V. umbilicalis nehmen unabhängig von der Operationsdauer im Verlauf ab. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen gefunden werden. Im Fall der A. umbilicalis lag der p-Wert bei $p=0,12$, im Fall der V. umbilicalis bei $p=0,96$.

3.6.2 Die Vmax der Umbilikalgefäße in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes

Analysevariable: Vmax A. umbilicalis									
Insuff.-Druck	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
1	62	55	0,27	0,07	0,15	0,23	0,26	0,30	0,53
2	46	39	0,28	0,11	0,14	0,21	0,26	0,30	0,81

Tabelle 14: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes (Gruppe 1: < 16 mmHg, Gruppe 2: ≥ 16 mmHg) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

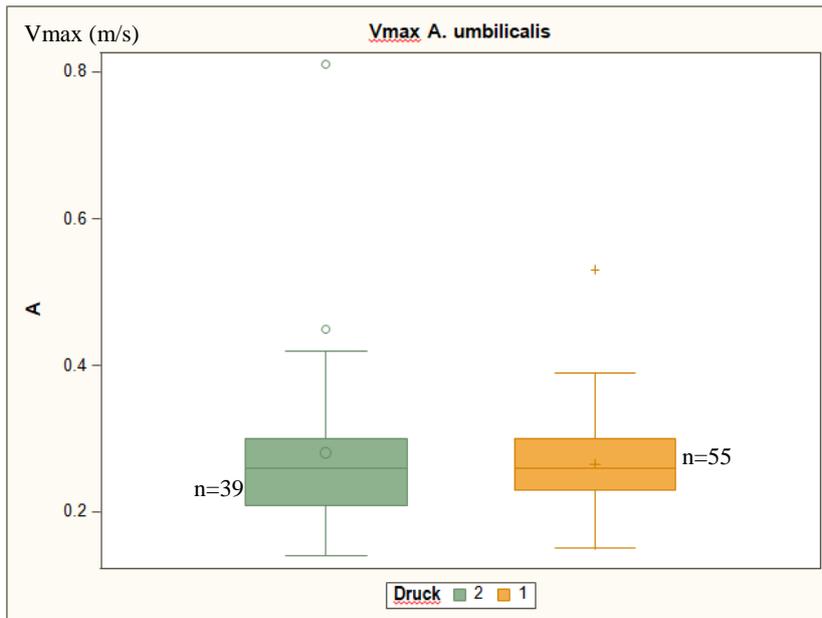


Diagramm 22: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes (orange: <16mmHg, grün: ≥ 16 mmHg) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Analysevariable: Vmax V. umbilicalis									
Insuff.-Druck	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
1	62	44	0,08	0,03	0,02	0,05	0,08	0,09	0,14
2	46	31	0,08	0,04	0,03	0,05	0,07	0,10	0,18

Tabelle 15: Die Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes (Gruppe 1: < 16 mmHg, Gruppe 2: ≥ 16 mmHg) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

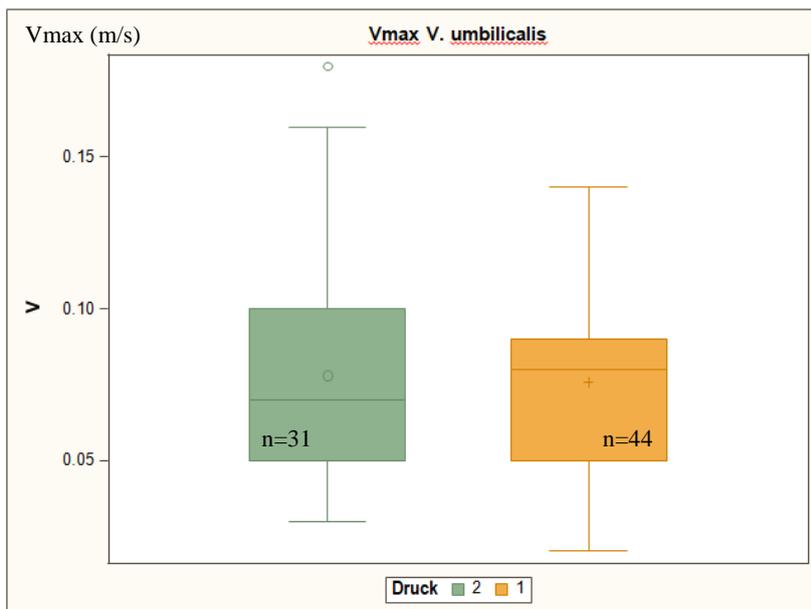


Diagramm 23: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes (orange: <16mmHg, grün: ≥ 16 mmHg) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Die PACI wird nach dem Messzeitpunkt 3 (vor PACI) gestartet und vor dem Messzeitpunkt 4 (nach OP) beendet, damit nimmt der max. Insufflationsdruck Einfluss auf die letzte Messung (nach OP). Diese ist auf der X-Achse der Boxplotdiagramme der Umbilikalgefäße zu sehen. Auf der y-Achse sind jeweils die Vmax (in m/s) aufgetragen, welche während der letzten Messung beobachtet wurden. Grün wurde die Patientengruppe gefärbt, bei welcher der maximale Insufflationsdruck ≥ 16 mmHg liegt. Orange ist die Gruppe gefärbt, bei welcher der max. Druck unter 16 mmHg liegt.

Zwischen den beiden untersuchten Gruppen gibt es sowohl bei den Messungen der Vmax der A. umbilicalis als auch der V. umbilicalis keinen signifikanten Unterschied. Der p-Wert der A. umbilicalis liegt in statistischen Berechnungen bei $p = 0,37$ und der der V. umbilicalis bei $p = 0,79$.

3.6.3 Die Vmax der Umbilikalgefäße in Abhängigkeit von der Insufflationsdauer

Analysevariable: Vmax A. umbilicalis									
Insuff.-Dauer	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
1	56	51	0,26	0,07	0,14	0,21	0,25	0,28	0,53
2	52	43	0,29	0,10	0,15	0,22	0,28	0,31	0,81

Tabelle 16: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Insufflationsdauer (Gruppe 1: < 170 min, Gruppe 2: ≥ 170 min) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

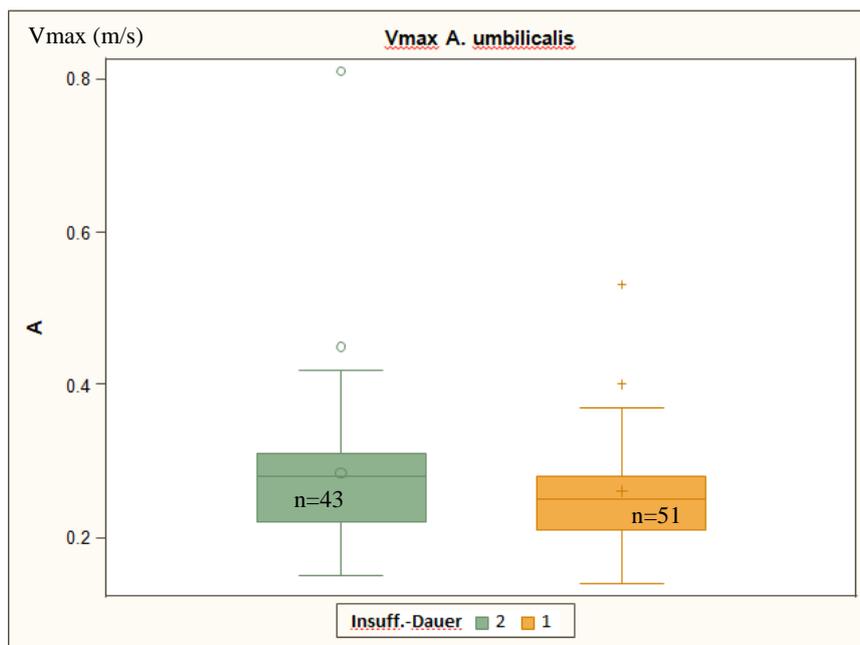


Diagramm 24: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Insufflationsdauer (orange: < 170 min, grün: ≥ 170 min) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Analysevariable: Vmax V. umbilicalis									
Insuff.-Dauer	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
1	56	36	0,08	0,03	0,02	0,06	0,09	0,10	0,14
2	52	39	0,07	0,04	0,02	0,05	0,07	0,09	0,18

Tabelle 17: Die Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Insufflationsdauer (Gruppe 1: < 170 min, Gruppe 2: ≥ 170 min) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

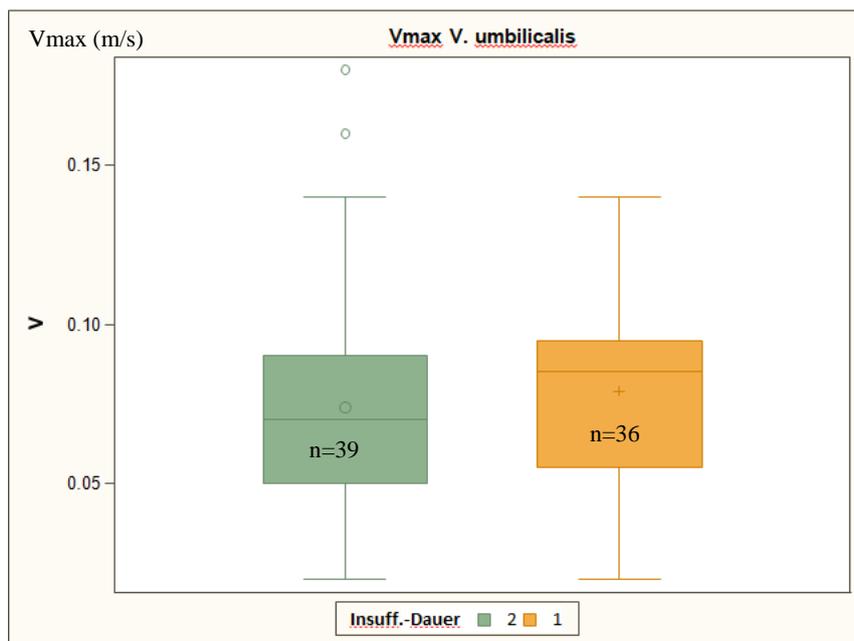


Diagramm 25: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Insufflationsdauer (orange: <170 min, grün: ≥ 170 min) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Die Dauer der PACI nimmt genauso wie der max. Insufflationsdruck Einfluss auf den letzten Messzeitpunkt (nach OP), welcher in den beiden Boxplotdiagrammen auf der X-Achse dargestellt ist. Auf der y-Achse ist die Vmax der Umbilikalgefäße in der Einheit m/s aufgetragen. Dabei ist die Patientengruppe mit einer Insufflationsdauer von ≥ 170 Minuten grün gefärbt und die mit einer kürzeren (unter 170 Minuten) Insufflationsdauer orange angefärbt.

Zwischen den untersuchten Gruppen gibt es weder bei den durchgeführten Messungen der A. umbilicalis noch der V. umbilicalis signifikante Unterschiede. Die p-Werte liegen im Fall der A. umbilicalis bei $p = 0,18$ und im Fall der V. umbilicalis bei $p = 0,50$.

3.6.4 Die Vmax der Umbilikalgefäße in Abhängigkeit von der Gabe einer Amnioninfusion

Analysevariable: Vmax A. umbilicalis										
Amnioninfusion	time	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
ja	3	49	29	0,34	0,07	0,20	0,29	0,33	0,38	0,51
	4	49	38	0,29	0,10	0,16	0,23	0,27	0,31	0,81
nein	3	58	52	0,31	0,07	0,17	0,26	0,31	0,37	0,46
	4	58	55	0,26	0,08	0,14	0,21	0,26	0,30	0,53

Tabelle 18: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion (time 3: vor PACI, time 4: nach OP) im zeitlichen Verlauf bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

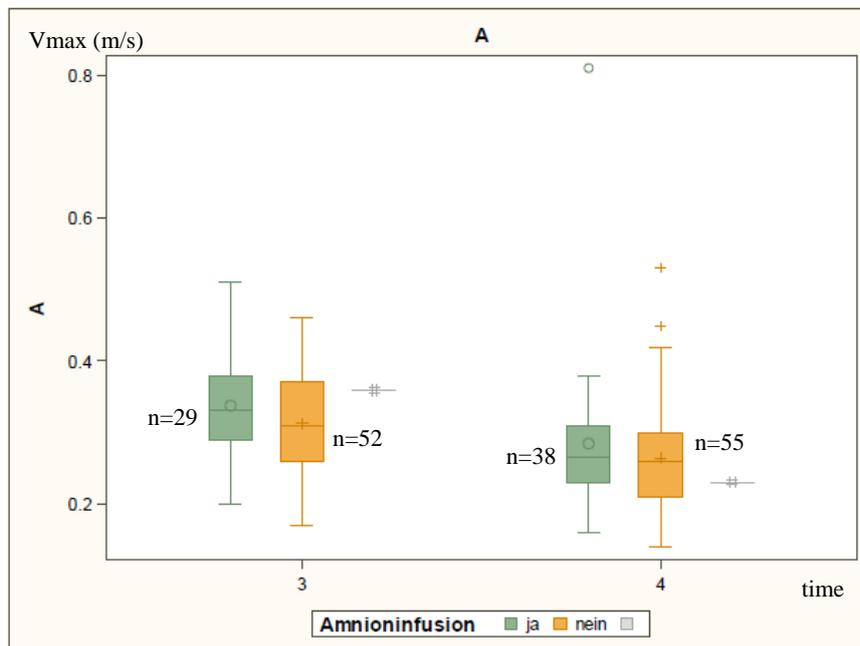


Diagramm 26: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion zu den letzten beiden Messzeitpunkten (3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Analysevariable: Vmax V. umbilicalis										
Amnioninfusion	time	Anzahl Beob.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
ja	3	49	31	0,09	0,03	0,04	0,08	0,09	0,11	0,15
	4	49	37	0,08	0,03	0,02	0,05	0,08	0,09	0,18
nein	3	58	45	0,09	0,02	0,03	0,08	0,09	0,10	0,17
	4	58	38	0,08	0,03	0,02	0,05	0,08	0,09	0,16

Tabelle 19: Die Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion (time 3: vor PACI, time 4: nach OP) im zeitlichen Verlauf bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

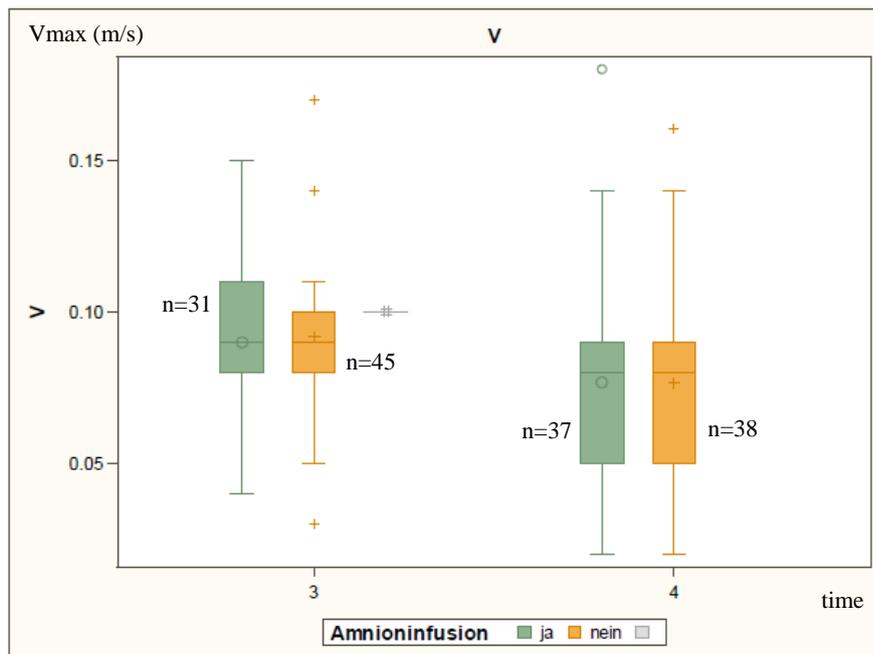


Diagramm 27: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion zu den letzten beiden Messzeitpunkten (3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Die Durchführung einer Amnioninfusion findet falls nötig zwischen Messzeitpunkt 2 (nach anästhesiologischer Vorbereitung) und Messzeitpunkt 3 (vor PACI) statt. Damit beeinflusst sie die Messzeitpunkte 3 und 4, welche hier auf der X-Achse der Boxplotdiagramme zur Darstellung kommen. Auf der y-Achse sind die gemessenen Vmax (in m/s) der Umbilikalgefäße aufgetragen. Die Patientengruppe ohne Gabe einer Amnioninfusion ist orange dargestellt. Die Gruppe, welche im Verlauf des Eingriffs eine Amnioninfusion erhalten hat ist hier farblich grün hervorgehoben.

Im zeitlichen Verlauf kommt es unabhängig von der Gabe einer Amnioninfusion zu einer Abnahme der Vmax in den Umbilikalgefäßen. Zwischen den untersuchten Gruppen besteht keine signifikante Differenz, weder bei der untersuchten A. umbilicalis ($p = 0,88$) noch bei der V. umbilicalis ($p = 0,81$). Es hat keinen Einfluss auf die max. Flussgeschwindigkeiten der Umbilikalgefäße, ob die Feten während des Eingriffs eine Amnioninfusion erhalten oder nicht.

3.6.5 Die Vmax der Umbilikalgefäße in Abhängigkeit von der Plazentaposition

Analysevariable: Vmax A. umbilicalis										
Plazenta- position	time	Anzahl Beob.	n	Mittel wert	SD	Mini- mum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maxi- mum
Hinterseiten wand	0	6	5	0,34	0,04	0,32	0,32	0,33	0,34	0,41
	1	6	5	0,43	0,08	0,34	0,36	0,43	0,46	0,54
	2	6	6	0,36	0,08	0,24	0,31	0,36	0,39	0,48
	3	6	3	0,33	0,06	0,29	0,29	0,30	0,40	0,40
	4	6	3	0,24	0,02	0,22	0,22	0,24	0,26	0,26
Hinterwand	0	50	49	0,35	0,05	0,25	0,33	0,35	0,39	0,47
	1	50	47	0,40	0,07	0,25	0,36	0,38	0,43	0,56
	2	50	41	0,35	0,06	0,20	0,31	0,34	0,39	0,49
	3	50	39	0,33	0,08	0,20	0,27	0,31	0,39	0,51
	4	50	46	0,29	0,10	0,15	0,23	0,27	0,31	0,81
Vorderseiten wand	0	10	10	0,36	0,06	0,25	0,34	0,35	0,38	0,50
	1	10	10	0,36	0,07	0,23	0,30	0,38	0,42	0,44
	2	10	9	0,33	0,04	0,29	0,30	0,31	0,35	0,39
	3	10	8	0,29	0,06	0,17	0,25	0,32	0,34	0,36
	4	10	8	0,25	0,05	0,20	0,21	0,24	0,29	0,33
Vorderwand	0	42	40	0,36	0,07	0,25	0,31	0,35	0,41	0,50
	1	42	40	0,38	0,07	0,25	0,34	0,38	0,43	0,55
	2	42	38	0,35	0,06	0,27	0,30	0,33	0,40	0,51
	3	42	32	0,32	0,06	0,21	0,27	0,34	0,37	0,46
	4	42	37	0,26	0,07	0,14	0,21	0,25	0,28	0,53

Tabelle 20: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Plazentaposition im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP; time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

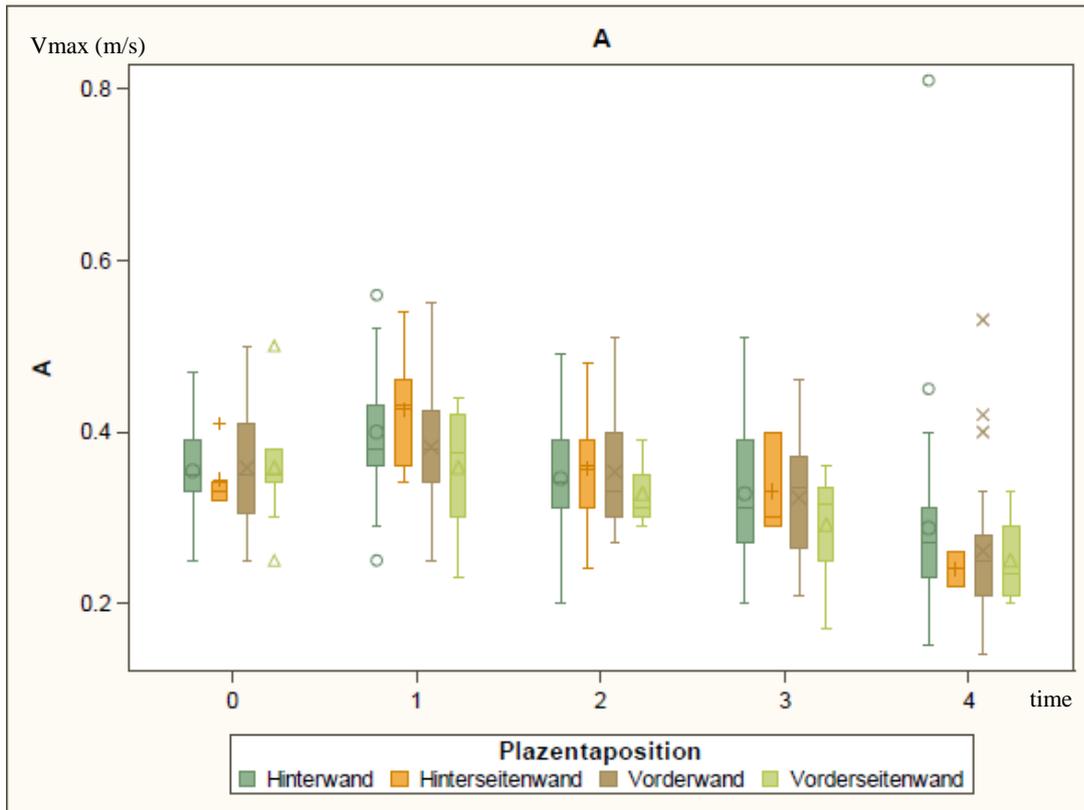


Diagramm 28: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Plazentaposition im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP; time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Analysevariable: Vmax V. umbilicalis										
Plazenta- position	time	Anzahl Beob.	n	Mittel wert	SD	Mini- mum	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maxi- mum
Hinterseiten wand	0	6	4	0,11	0,04	0,05	0,08	0,11	0,14	0,15
	1	6	4	0,12	0,04	0,08	0,10	0,12	0,15	0,18
	2	6	5	0,10	0,02	0,08	0,08	0,10	0,12	0,12
	3	6	4	0,09	0,01	0,07	0,08	0,10	0,10	0,10
	4	6	4	0,08	0,03	0,05	0,05	0,08	0,10	0,10
Hinterwand	0	50	43	0,11	0,03	0,05	0,09	0,10	0,12	0,19
	1	50	42	0,12	0,03	0,06	0,10	0,11	0,13	0,18
	2	50	35	0,10	0,03	0,05	0,08	0,10	0,12	0,17
	3	50	38	0,09	0,02	0,05	0,08	0,09	0,10	0,17
	4	50	36	0,08	0,03	0,03	0,06	0,08	0,10	0,18
Vorderseiten wand	0	10	9	0,09	0,03	0,05	0,08	0,10	0,11	0,12
	1	10	9	0,11	0,05	0,05	0,08	0,10	0,12	0,19
	2	10	6	0,10	0,01	0,08	0,10	0,11	0,11	0,12
	3	10	6	0,09	0,02	0,06	0,06	0,10	0,10	0,11
	4	10	5	0,07	0,03	0,03	0,05	0,08	0,09	0,10
Vorderwand	0	42	38	0,11	0,03	0,02	0,10	0,10	0,12	0,20
	1	42	34	0,11	0,03	0,06	0,10	0,11	0,13	0,18
	2	42	34	0,10	0,02	0,06	0,10	0,10	0,10	0,15
	3	42	29	0,09	0,03	0,03	0,08	0,09	0,10	0,15
	4	42	30	0,07	0,03	0,02	0,05	0,07	0,09	0,14

Tabelle 21: Die Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Plazentaposition im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP; time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

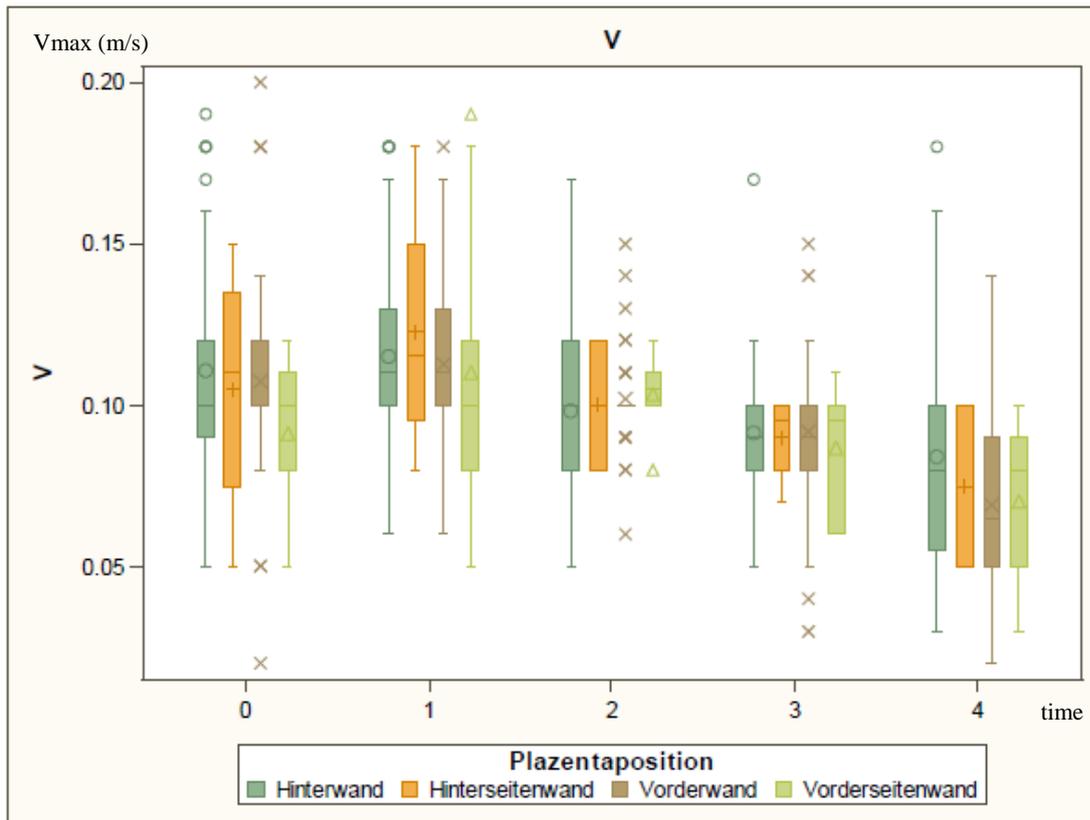


Diagramm 29: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Plazentaposition im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP; time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

In den dargestellten Boxplotdiagrammen sind die vorgekommenen Plazentapositionen mit vier unterschiedlichen Farben dargestellt. Auf der X-Achse sind jeweils die insgesamt fünf Messzeitpunkte festgelegt und auf der y-Achse die zugehörigen Werte, welche die Vmax der A. umbilicalis bzw. V. umbilicalis dazu annimmt. Dabei ist auf den kleinen Stichprobenumfang im Falle der Hinterseitenwandplazenta (n=6) und der Vorderseitenwandplazenta (n=10) zu achten.

Im zeitlichen Verlauf der fünf Messungen kommt es zu einer Abnahme der Vmax in den Umbilikalgefäßen. Zwischen den vier untersuchten Gruppen gibt es hinsichtlich des Einflusses der Plazentaposition sowohl auf die Vmax der A. umbilicalis als auch auf die V. umbilicalis keinen signifikanten Unterschied. Der ermittelte p-Wert der A. umbilicalis liegt bei $p = 0,88$ und der der V. umbilicalis liegt bei $p = 0,57$. Bei der Kopplung der Plazentaposition an den zeitlichen Verlauf (time*Plazentaposition) kann

bei der Betrachtung der Geschwindigkeiten der Umbilikalgefäße kein bedeutender Unterschied gefunden werden. (A. umbilicalis: $p = 0,69$; V. umbilicalis: $p = 0,73$).

3.7 Vergleich der Feten mit und ohne Entwicklung eines AEDF

Insgesamt wurde bei 12 Feten ein AEDF im Verlauf des Eingriffs beobachtet, dagegen zeigten 96 Feten normale Blutflussmuster der A. umbilicalis während der durchgeführten Messungen. Auf den kleinen Stichprobenumfang von $n = 12$ im Falle der Feten mit Entwicklung eines AEDF ist im Folgenden zu achten. Ein Vergleich der beiden Gruppen wurde vorgenommen, um mögliche Zusammenhänge und Ursachen der Entwicklung eines AEDF aufzudecken. Bei Betrachtung der untersuchten Parameter sind insgesamt kaum Unterschiede zwischen den Gruppen der Feten aufgefallen. Das Alter der Schwangeren, die Operationsdauer, die Dauer der PACI, die max. Insufflationsdrücke und die Menge der Amnioninfusion unterscheiden sich zwischen den Gruppen marginal. In der Gruppe der Feten, welche ein AEDF entwickelten, erhielten 66,7% ($n=8$) eine Amnioninfusion während des Eingriffs, wohingegen es in der Vergleichsgruppe 42,3% ($n=41$) waren. Eine mögliche Beeinflussung der Widerstandsindizes und der V_{max} der Umbilikalgefäße durch eine durchgeführte Amnioninfusion bleibt zu diskutieren. Die Feten, welche im Verlauf ein AEDF entwickelten, waren zum Zeitpunkt des Eingriffs durchschnittlich $22+6$ Schwangerschaftswochen alt, In der Vergleichsgruppe der Feten ohne AEDF im Messverlauf lag das Gestationsalter bei $24+1$ Schwangerschaftswochen.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des PI und der V_{max} der A. umbilicalis im zeitlichen Verlauf der insgesamt fünf Messungen in Tabellenform und bildlich als Boxplot-Diagramme dargestellt. Es wurden die Unterschiede zwischen den Feten mit und ohne Entwicklung eines AEDF herausgearbeitet. Da bei pathologischen Dopplerwerten der PI als der aussagekräftigste der drei untersuchten Widerstandsindizes gilt, wurde auf eine Darstellung des RI und S/D-Ratio verzichtet. [95] Es waren nicht zu jedem Messzeitpunkt vollständige Daten vorhanden, sodass in der Tabelle unter „n“ die tatsächlich untersuchten Daten gekennzeichnet sind. Das Zeichen „Q1“ in den folgenden vier Tabellen bezeichnet das untere Quartil, das Zeichen „Q3“ steht für das obere Quartil der Messwerte.

PI der A. umbilicalis (AEDF)

time	Anzahl Beobacht.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
0	12	12	1,51	0,24	1,23	1,33	1,48	1,69	1,96
1	12	12	1,38	0,23	1,07	1,22	1,40	1,45	1,85
2	12	10	1,55	0,26	1,21	1,38	1,52	1,72	2,02
3	12	7	1,85	0,19	1,50	1,78	1,89	1,99	2,05
4	12	8	2,30	0,23	2,01	2,14	2,29	2,43	2,62

Tabelle 22: Die Werte des PI der A. umbilicalis der 12 Feten mit Entwicklung eines AEDF im Verlauf der fünf Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

PI der A. umbilicalis

time	Anzahl Beobacht.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
0	96	92	1,24	0,19	0,73	1,10	1,23	1,39	1,69
1	96	90	1,32	0,28	0,82	1,13	1,25	1,45	2,42
2	96	84	1,43	0,23	0,92	1,25	1,43	1,57	2,07
3	96	75	1,50	0,28	0,83	1,30	1,52	1,71	2,28
4	96	86	1,68	0,35	0,91	1,46	1,72	1,94	2,55

Tabelle 23: Die Werte des PI der A. umbilicalis der 96 Feten ohne Entwicklung eines AEDF im Verlauf der fünf Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

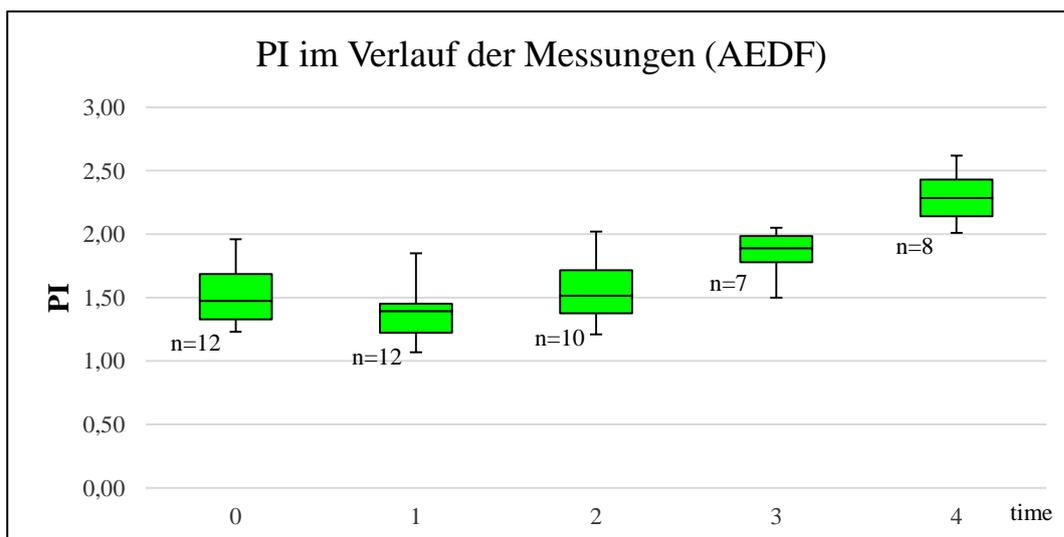


Diagramm 30: Darstellung der Werte des PI der A. umbilicalis der 12 Feten mit Entwicklung eines AEDF im Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

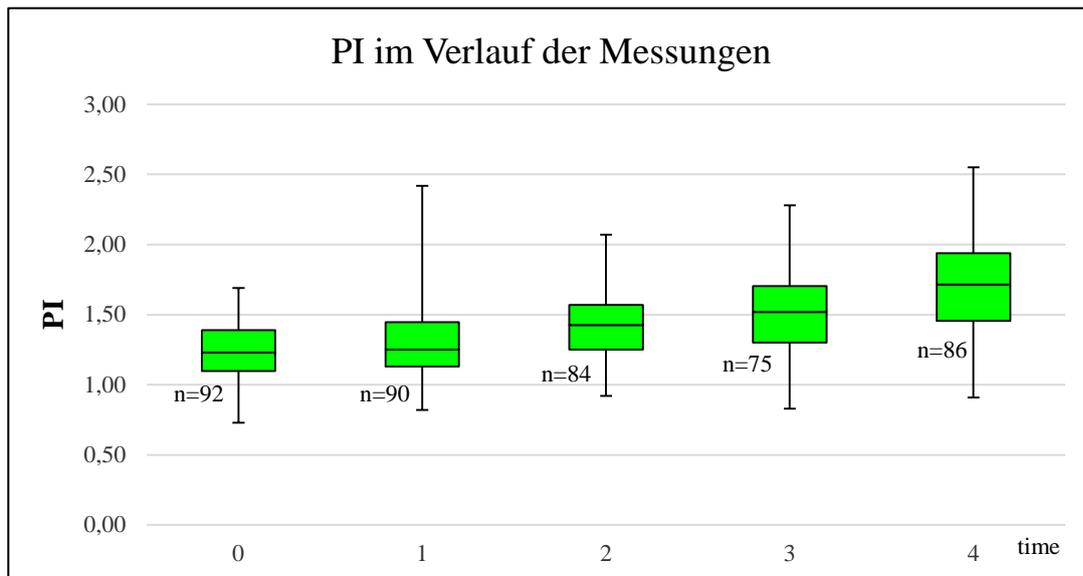


Diagramm 31: Darstellung der Werte des PI der A. umbilicalis der 96 Feten ohne Entwicklung eines AEDF im Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Der PI steigt im zeitlichen Verlauf der Messungen bei beiden untersuchten Gruppen an. Dabei starten die Feten, welche meist zum Ende hin ein AEDF entwickeln, mit deutlich höheren Ausgangswerten in den Eingriff. Beispielsweise nimmt der Median zum Messzeitpunkt 2 (nach anästhesiologischer Vorbereitung) denselben Wert (1,52) an, welchen er bei den Feten mit normalen Blutflusskurven erst zum darauffolgenden Messzeitpunkt 3 (vor PACI) aufweist. Bei Betrachtung des letzten Messzeitpunktes fällt auf, dass alle beobachteten Werte des PI der Feten mit AEDF über 2,00 liegen. Die Werte der Feten ohne Entwicklung eines AEDF liegen zu diesem Zeitpunkt zu über 75% darunter.

Vmax der A. umbilicalis (AEDF)

time	Anzahl Beobacht.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
0	12	12	0,37	0,07	0,28	0,32	0,35	0,39	0,50
1	12	12	0,39	0,10	0,25	0,33	0,37	0,49	0,52
2	12	10	0,34	0,07	0,27	0,29	0,32	0,37	0,45
3	12	7	0,32	0,09	0,23	0,26	0,27	0,36	0,49
4	12	8	0,28	0,09	0,15	0,22	0,26	0,33	0,40

Tabelle 24: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis der 12 Feten mit Entwicklung eines AEDF im Verlauf der fünf Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Vmax der A. umbilicalis

time	Anzahl Beobacht.	n	Mittelwert	SD	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
0	96	92	0,35	0,05	0,25	0,32	0,35	0,39	0,50
1	96	90	0,39	0,07	0,23	0,35	0,38	0,43	0,56
2	96	84	0,35	0,06	0,20	0,31	0,33	0,39	0,51
3	96	75	0,32	0,07	0,17	0,27	0,32	0,37	0,51
4	96	86	0,27	0,09	0,14	0,22	0,26	0,30	0,81

Tabelle 25: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis der 96 Feten ohne Entwicklung eines AEDF im Verlauf der fünf (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

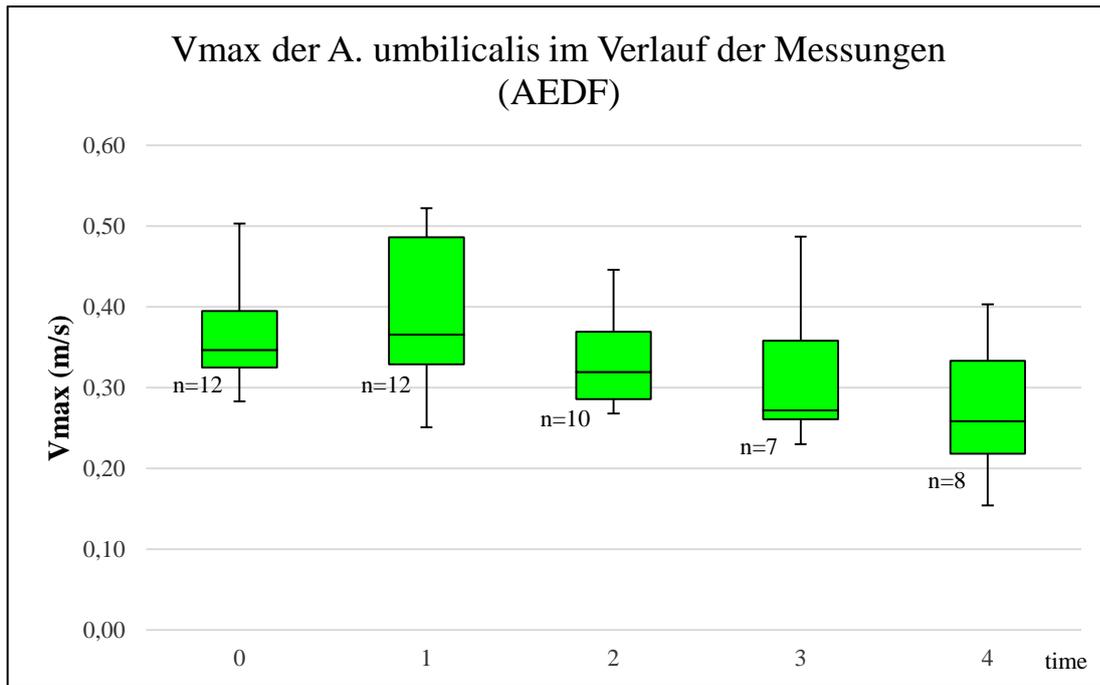


Diagramm 32: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis der 12 Feten mit Entwicklung eines AEDF im Verlauf der Messungen (Zeitpunkt 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

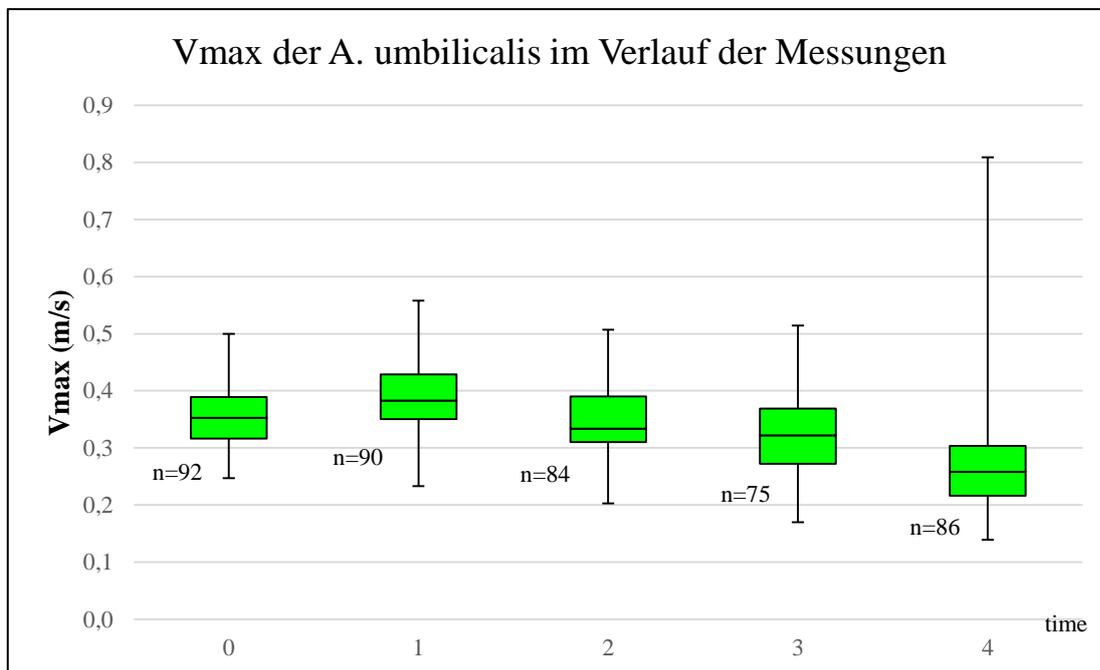


Diagramm 33 Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis der 96 Feten ohne Entwicklung eines AEDF im Verlauf der Messungen (Zeitpunkt 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen

Die Vmax der A. umbilicalis nimmt im zeitlichen Verlauf der durchgeführten Messungen ab. Ausgangswerte sind dabei in beiden untersuchten Gruppen ähnlich, 50% der mittleren beobachteten Werte liegen in beiden Fällen zwischen 0,3 und 0,4 m/s. Bei der letzten Messung zum Zeitpunkt nach der Operation ist die Vmax der A. umbilicalis bei den Feten ohne Entwicklung eines AEDF unter die der Vergleichsgruppe gesunken, dabei liegen 75% der Werte $\leq 0,30$ m/s. Dagegen ist das 75%-Quartil in der Gruppe mit AEDF-Entwicklung bei 0,33 m/s. Grund dafür könnte ein kleiner Stichprobenumfang von n=12 in der Gruppe mit Entwicklung eines AEDF sein.

4. Diskussion

4.1 Beantwortung der Fragestellung

4.1.1 Wie reagiert der fetale Kreislauf auf einen fetoskopischen Patchverschluss bei SBA unter materno-fetaler Allgemeinnarkose?

Die Studie zeigt, dass sich die Blutflüsse der Umbilikalgefäße zu verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach fetoskopischem Patchverschluss bei SBA untersuchen lassen. Damit können Rückschlüsse auf die Kreislaufsituation der Feten und insgesamt auf die Sicherheit dieses endoskopischen Verfahrens gezogen werden.

Es wurde eine signifikante Abnahme der Vmax der A. umbilicalis und auch der Vene im Verlauf des Eingriffs beobachtet. Wenn die Strömung in den Nabelschnurgefäßen abnimmt, bedeutet dies eine verminderte Perfusion im fetoplazentaren Stromgebiet. Die Zeit der Minderperfusion war in diesen Fällen nur passager. Bei postoperativen Ultraschallkontrollen am Operationstag konnte eine normale Perfusionssituation dargestellt werden.

Ähnlich verhält es sich mit den Widerstandindizes, welche im Verlauf der Operation mehrfach gemessen wurden. Hier kann insgesamt eine signifikante Zunahme der Werte der Indizes im zeitlichen Verlauf festgehalten werden: Die Feten weisen damit einen erhöhten Gefäßwiderstand und eine Abnahme der umbilikalarteriellen Blutflüsse auf. In 12 der gesamt 108 untersuchten Blutflusskurven stellt sich ein AEDF der A. umbilicalis und damit ein Kompensationsmechanismus der jeweiligen Feten dar. Diesen erreichen sie durch periphere Vasokonstriktion mit messbar erhöhten Widerstandindizes und zum

Teil AEDF. In keinem Fall konnte ein negativer enddiastolischer Blutfluss der Arterie beobachtet werden, welcher auf eine Dekompensation hindeuten kann. Es kam bei keinem Fetus zu herzsynchronen Pulsationen in der V. umbilicalis, welche als Zeichen drohender Hypoxie gedeutet werden können. Bei den betroffenen Feten wurden im Anschluss an den Eingriff dopplersonographische Nachkontrollen durchgeführt, bei denen eine umgehende Normalisierung der zuvor pathologischen Dopplerflüsse zu sehen war. In den verbliebenen 96 Fällen kam es zu keiner pathologischen umbilikalarteriellen Blutflussveränderung. Ein Großteil der Feten zeigte von Beginn bis zum Ende des Eingriffs eine gute fetoplazentare Gefäßperfusion.

4.1.2 Besonderheiten im Auftreten eines AEDF

Bei den 12 Feten, bei denen es im Laufe der Operation zu einem enddiastolischen Nullfluss kam, können Unterschiede im Verlauf festgestellt werden. Bei zehn der untersuchten Fälle zeigte sich ein kritischer Nullfluss während der letzten Messung, also am Ende des Eingriffs. Bei ihnen kam es im Verlauf zu einer Abnahme der Blutflüsse und die Widerstandindices nahmen von der ersten Messung hin zur letzten durchgeführten Messung zu.

Bei zwei Feten verhielt es sich anders: Hier kam es aufgrund von starkem mütterlichen Stress mit Tachykardien bis 150 bpm vor dem Eingriff zu einer kurzzeitigen Unterversorgung mit Abnahme der fetoplazentaren Blutflüsse. Diese normalisierten sich im Laufe der Operation und die Widerstandindices verhielten sich kontrovers zu den oben beschriebenen. Es konnten bei der letzten durchgeführten Messung deutlich bessere Werte beobachtet werden, als zu Beginn des Eingriffs. Nachfolgend ist dies anhand der dopplersonographischen Ausdrücke vor und nach Beendigung des Eingriffs dargestellt.

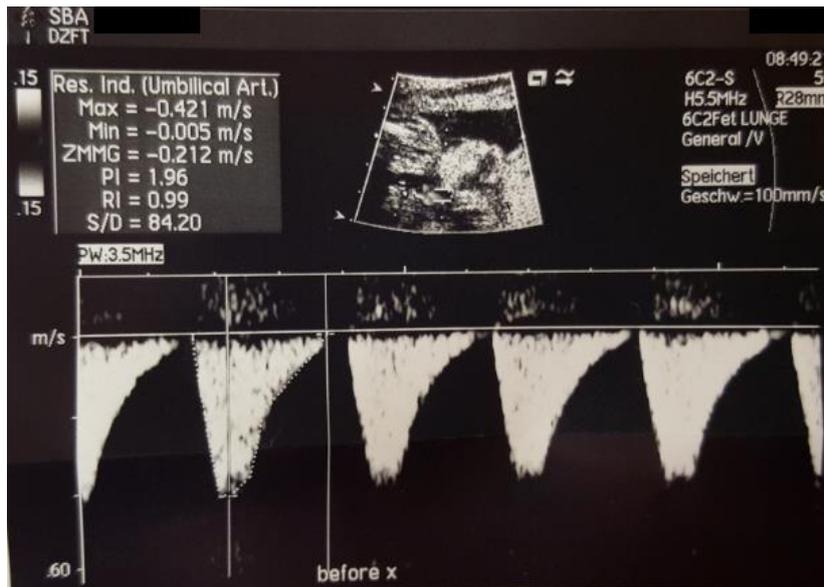


Abbildung 10: Doppler-sonographischer Ausdruck mit der Darstellung eines AEDF der A. umbilicalis zum ersten Messzeitpunkt (vor Beginn der Operation) während einer minimal-invasiven SBA OP am DZFT 2010-2016 in Gießen

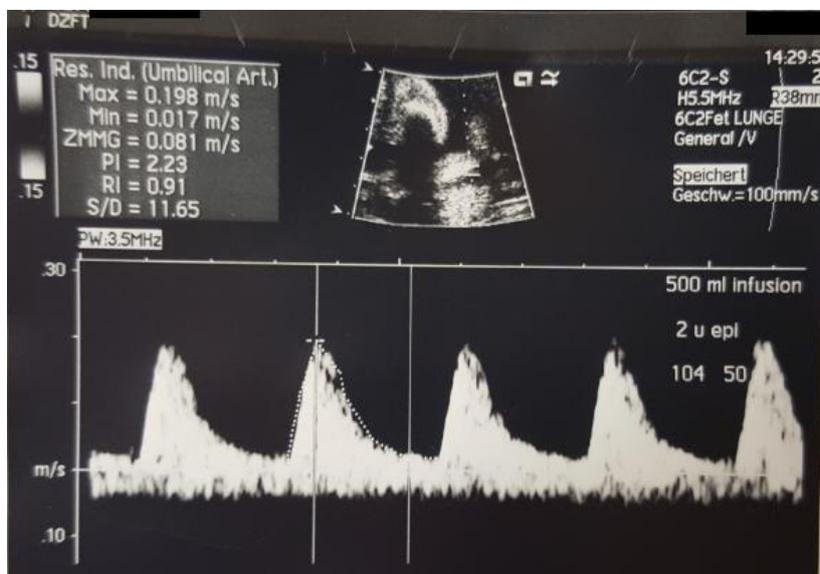


Abbildung 11: Doppler-sonographischer Ausdruck mit der Darstellung von normalen Flussverhältnissen der A. umbilicalis zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) während einer minimal-invasiven SBA OP am DZFT 2010-2016 in Gießen

4.2 Beurteilung der Messmethode und Verbindung zu anderen Studien mit abnormen Dopplerereignissen

Um die fetale Kreislagsituation während eines minimal-invasiven Patchverschlusses bei SBA zu beobachten, bietet sich die Methode der Spektraldopplersonographie an. Sie ist bei gegebener Indikation eine gut untersuchte nicht invasive Methode um sowohl die fetoplazentaren als auch die uteroplazentaren Blutflüsse zu beurteilen und Rückschlüsse auf die fetale Kreislagsituation ziehen zu können. [99]

Dies wurde wie in der vorliegenden Studie mit der Messung von Blutflussgeschwindigkeiten und Widerstandindizes der A. umbilicalis erreicht.

Morphologische Veränderungen, welche sich aufgrund von verschiedenen Erkrankungen im fetoplazentaren Gefäßbett ereignen, können mit veränderten Strömungsmustern der Umbilikalgefäße in Korrelation gebracht werden. Histopathologische Studien weisen dabei auf einen Zusammenhang zwischen gestörter Gefäßarchitektur der Plazenta und abnormen Dopplerbefunden der A. umbilicalis hin. [5, 34, 54]

Insgesamt ist anzumerken, dass das Ereignis eines AEDF in der A. umbilicalis als seltenes Phänomen einzustufen ist [52, 97]. Die in der Literatur angegebene Inzidenz schwankt bei unselektiertem Patientenkollektiv und Hochrisikokollektiv (Feten mit intrauteriner Wachstumsretardierung und Feten von Müttern mit schwangerschaftsindiziertem Hypertonus) zwischen 0,5 und 39%. [29, 52, 97, 101] Im hier untersuchten Patientenkollektiv beträgt das Auftreten eines AEDF perioperativ 11%.

Durch den Einsatz der Dopplersonographie kann bei Feten im Hochrisikokollektiv eine signifikante Verminderung der Morbidität und Mortalität erreicht werden. [4, 8, 16] Dagegen hat sich ein breit angewendetes Screening im Niedrigrisikokollektiv in Studien als nicht sinnvoll erwiesen, hier wird kein positiver Einfluss auf die neonatale Mortalität oder Morbidität beobachtet. [10, 25, 51, 69]

Die SBA als fetale Malformation führt selbst nicht zu abnormen Blutflüssen der Umbilikalgefäße. Dies ließ sich in dem hier untersuchten Kollektiv anhand der präoperativ durchgeführten Dopplerkurven bestätigen. Die beobachteten Dopplerveränderungen begründen sich demnach in der Narkosewirkung oder/und im Operationstrauma mit entsprechenden fetalen Adaptations- und Kompensationsmechanismen. Eine entscheidende Frage ist, ob pathologische Dopplerflüsse, welche kurzfristig und im Rahmen eines fetoskopischen Eingriffs auftreten mit einem dauerhaft bestehenden AEDF oder REDF vergleichbar sind? Besonderes Augenmerk liegt in diesem Zusammenhang auf dem fetalen Outcome. Wie ist das fetale perinatale oder postnatale Outcome von SBA-Feten mit einem AEDF der A. umbilicalis zu bewerten? Wie verhält es sich mit der perinatalen Mortalität?

Die Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und fetalem Outcome der erwähnten Studien sind nicht exakt auf das Studienkollektiv der SBA-Feten in dieser Arbeit zu übertragen. Dafür gibt es verschiedene Gründe: unterschiedliche Grunderkrankungen, die Dauer der aufgetretenen pathologischen Dopplerbefunde und der Zusammenhang, in welchem sie sich zeigten. Beispielsweise konnte von Kohl et al. in einer veröffentlichten Studie zum perioperativen Outcome von minimal-invasiv operierten SBA-Feten eine perinatale Mortalität von 7,8% (4/51) nachgewiesen werden. Dabei starben zwei Feten an den Folgen ihrer Chiari II Malformation, einer aufgrund einer Trisomie und ein anderer an Frühgeburtlichkeit im Rahmen einer aufgetretenen Chorioamnionits. Auch konnte per Sonographie oder MRT-Untersuchung keine chronische Hirnschädigung mit dem fetoskopischen Eingriff in Verbindung gebracht werden. [55]

Feten mit SBA zählen nicht aufgrund ihrer Malformation zum Risikokollektiv, sondern durch den fetoskopischen Eingriff kommt es zu fetalen Kreislaufadaptations- und Kompensationsvorgängen, wodurch eine intraoperative Überwachung notwendig wird. Die Dopplersonographie zeigt im Gegensatz zu vielen anderen biophysikalischen Überwachungsverfahren frühzeitig eine fetale Zustandsverschlechterung an und bietet damit die Möglichkeit der rechtzeitigen Intervention. [35]

Im Falle des minimal-invasiven Patchverschlusses bei SBA wird nur dann mit der Operation begonnen, wenn sich die fetoplazentaren Blutflüsse im Spektraldoppler stabil darstellen. Sollte sich bis zum Zeitpunkt der PACI eine Verschlechterung der fetoplazentaren Zirkulation zeigen, wird der Eingriff abgebrochen. Diese Situation trat im Laufe des Untersuchungszeitraumes ein Mal auf. [55]

Im Vergleich mit anderen biophysikalischen Überwachungsmethoden zeigt die Dopplersonographie schon frühzeitig fetale Kompensations- und Dekompensationsmechanismen an. Dies gilt insbesondere für das frühe Gestationsalter bis zur 32. Schwangerschaftswoche. Dabei folgt auf ein REDF der A. umbilicalis ein verändertes Widerstandsverhalten im venösen Gefäßsystem (herzfrequenzsynchrone Pulsationen der V. umbilicalis, AEDF /REDF im Ductus venosus) als Zeichen drohender Dekompensation. [8, 66, 68, 97] AEDF und REDF-Muster im Ductus

venosus weisen eine hohe Korrelation hinsichtlich fetaler Hypoxämie und Azidose auf. [12, 79, 81]

Grundsätzlich ist die dopplersonographische Untersuchung unter maternalen und fetalen Ruhebedingungen durchzuführen, sonst kann es zu falschen Messergebnissen mit starken Verzerrungen der Widerstandsindizes und mittleren Strömungsgeschwindigkeiten kommen. Dabei sollte die fetale Herzfrequenz normofrequent sein und zwischen 110-150/min liegen. Um untersucherbedingte Fehlerquellen zu vermeiden, sollte ein großes Dopplerfenster (v.a. für die Berechnung von PI) gewählt werden. Als Kontrollkriterium kann auf eine gleichzeitige Signalableitung von arteriellem und venösem Strömungsprofil geachtet werden. Der Insonationswinkel ist klein, das heißt unter 60°, zu halten und der Gefäßwandfilter sollte <100 Hz oder unter der fetalen Herzfrequenz liegen. [93] Unter Beachtung dieser Kriterien kann eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erreicht werden. Die inter- sowie die intraindividuelle Variabilität liegt gefäßabhängig bei der Indexmessung unter 5%. Insgesamt ist die Methode der Spektraldopplersonographie eine zuverlässige, schnell durchzuführende und unkomplizierte Methode um eine Aussage bezüglich der fetalen Kreislaufsituation zu erhalten. [35, 97]

Alle dopplersonographischen Messungen in dieser Arbeit wurden intraoperativ durch dieselbe Person (Prof. Kohl) und in jedem Fall mit demselben Sonographiegerät durchgeführt, wodurch eine hohe Beobachtungs- und Behandlungsgleichheit gewährleistet wurde. Aufgrund großer Erfahrung und Sachkenntnis konnten oben genannte Fehlerquellen zwar nicht ausgeschlossen, aber verhältnismäßig klein gehalten werden. Es wurde versucht die Häufigkeit von zufälligen Fehlern, durch einen größeren Stichprobenumfang zu minimieren. [107]

4.3 Diskussion der Methodik – retrospektive Datenanalyse

Bei retrospektiven Kohortenstudien, wie sie im vorliegenden Fall erhoben wurde, ist ein Beweis von Kausalzusammenhängen nicht möglich. Es können lediglich Hinweise für aufgestellte Hypothesen und eventuelle Risikofaktoren gefunden werden. Zum Nachweis aufgestellter Hypothesen kann anschließend eine prospektive, randomisierte

Studie angelegt werden. In dieser Datenanalyse konnte gezeigt werden, dass sich perioperativ eine verminderte Perfusion im fetoplazentaren Stromgebiet findet und es zu einer Zunahme der Gefäßwiderstände in den Umbilikalgefäßen kommt. Jedoch lassen sich die Einflussfaktoren, welche dazu führen nicht getrennt voneinander betrachten und damit auch nicht als Einzelne beweisen. Im speziellen Fall einer Schwangerschaft kommt erschwerend hinzu, werdende Mutter und Fetus nur als Einheit betrachten zu können, welche in gegenseitiger Beeinflussung stehen. Einflussgrößen können somit kaum getrennt werden. [33]

Weiterhin bestehen möglicherweise einflussnehmende Faktoren, welche nicht identifiziert werden können, da sie im vorhandenen Datenmaterial nicht erwähnt wurden. Somit kann bei fehlenden oder lückenhaften Angaben retrospektiv auch kein Zusammenhang hergestellt werden. Dies ist oftmals bei Fragebogenauswertungen ein Problem, in diesem Fall bezogen sich die Datensätze jedoch auf gemessene Zahlenwerte, welche ohne wissentliche Einflussnahme der Patientinnen erhoben werden konnten. [33, 107]

Ein Vorteil von retrospektiven Studien ist eine meist kostengünstige und schnelle Durchführbarkeit, da die Daten schon vorhanden sind und nicht erst erhoben werden müssen. Weiterhin ist die unvoreingenommene Erhebung der Daten von Nutzen, damit keine Beeinflussung der Ergebnisse in eine bestimmte, gewünschte Richtung stattfindet. Jedoch ergibt sich oftmals das Problem der Unvollständigkeit von erhobenen Datensätzen. Damit besteht hier ebenfalls die Möglichkeit Ergebnisse zu verzerren. Bei der Auswertung der Spina bifida Patientenakten waren in 5 Fällen keine dopplersonographischen Datensätze vorhanden, hier stellt sich natürlich die Frage des Warum? Sind damals überhaupt Daten erhoben worden und wenn ja, warum wurden sie nicht gespeichert um bei Verlust auf sie zurückgreifen zu können? Lag ein technischer Defekt vor oder fand aufgrund von perioperativen Problemen keine Aufzeichnung mehr statt? Solche Fragen machen retrospektive Analysen angreifbar, da sie heutzutage nicht mit Sicherheit beantwortet werden können und nur Vermutungen über den Verbleib der fehlenden Datensätze aufgestellt werden können. [33, 107]

Im vorliegenden Fall wäre die Durchführung einer prospektiven randomisierten Studie aus verschiedenen Gründen schwierig. Zum einen gibt es deutschlandweit mit Prof. Kohl nur einen Operateur, welcher perkutane minimal-invasive Patchverschlüsse bei Feten mit SBA durchführt. Damit würde es zeitlich gesehen sehr lange dauern um gewünschte Datensätze zu erheben. Von Vorteil ist diese Tatsache aber für die Qualität der hier erhobenen Daten. Dadurch ergeben sich keine interpersonellen Unterschiede hinsichtlich der Art und Weise der Datenerhebung. Gestärkt wird diese Tatsache dadurch, dass alle Daten mithilfe des gleichen Ultraschallgeräts erhoben wurden.

Die zeitliche Problematik könnte durch eine Multicenterstudie, eventuell in Zusammenarbeit mit der brasilianischen Arbeitsgruppe um Pedreira und Kollegen, gelöst werden. Da zu Beginn dieser Datenerhebung im Mai 2013 deutlich weniger als die endgültigen 108 Datensätze vorlagen, wurde entschieden, den Zeitraum der Datenerhebung auszudehnen. Damit erhielt die initial retrospektiv geplante Analyse einen prospektiven Charakter. Eine Randomisierung der Schwangeren stand bei fehlendem Kontrollarm nicht zur Diskussion, war aber auch nie Zielsetzung dieser Dissertation gewesen. Eine zukünftige Studie könnte diesen Aspekt berücksichtigen, indem ein Teil der Feten mittels minimal-invasivem Verfahren und ein anderer Teil mittels offen-chirurgischem Verfahren behandelt werden würde. Hierbei könnten jedoch ethische Bedenken bestehen, da selbst bei ähnlichem fetalem Outcome in beiden Therapiegruppen die maternalen Risiken ausreichend berücksichtigt werden müssten.

4.4 Verschiedene fetale SBA-OP-Methoden und ihre intraoperative Überwachung

4.4.1 Pränatal offen chirurgisches Vorgehen (MOMS-Studie)

Adzick et al. veröffentlichte im Jahr 2011 die Ergebnisse einer multizentrischen randomisierten Studie aus den Vereinigten Staaten, welche das Outcome von pränatal operierten Feten mit Myelomeningozele mit dem von postnatal behandelten Kindern verglich.

Nach Erfüllen der Einschlusskriterien wurden zwischen dem Jahr 2003 und 2010 insgesamt 183 Patienten gleichmäßig auf die beiden Therapiearme verteilt (91 postnatal vs. 92 pränatal). Hauptuntersuchungskriterium war das Überleben der Feten bzw. der

Neugeborenen oder die Notwendigkeit der Anlage eines cerebrospinalen Shunts im Alter von 12 Monaten. Als weiteren Endpunkt im Alter von 30 Monaten wurde die neurologische und motorische Entwicklung der Kinder bestimmt.

Neben diesen Kriterien wurden weitere fetale aber auch maternale Daten analysiert. Die Notwendigkeit einer Shuntanlage war in der postnatalen Gruppe deutlich größer als in der Pränatalen (82% vs. 40%), die perinatale Todesrate war mit 2 Fällen identisch. Bei Betrachtung der weiteren fetalen Endpunkte konnte die pränatal offen chirurgische Therapie bessere Ergebnisse erzielen als die bis dahin als Standard geltende postnatale Therapie. Im Bereich der mütterlichen Risiken ist sie ihr jedoch deutlich unterlegen, es kam häufiger zu einem spontanen vorzeitigen Blasensprung, zu Frühgeburten und bei mehr als einem Drittel der Schwangeren zu einer Dehiszenz oder Ausdünnung im Bereich der operierten Uteruswand.

Zu der Frage in wieweit und mit welchen Methoden die Feten während der Operation überwacht werden, wird im Hauptartikel der veröffentlichten Studie keine Aussage getroffen. In einem Zusatz wird erläutert, dass während des Eingriffs eine kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion mittels Echokardiographie stattfindet. [2] In einem anderen, im selben Jahr veröffentlichten Artikel von Danzer et al wird beschrieben, dass der fetale Kreislauf während des offen chirurgischen Eingriffs mittels Ultraschalls und Echokardiographie überwacht wird. Genaue dopplersonographische Auswertungen werden jedoch nicht aufgeführt. [20]

4.4.2 Fetoskopisches minimal-invasives Vorgehen in Deutschland

Im DZFT wurden zwischen 2010 und 2013 insgesamt 51 Feten mit SBA minimal-invasiv von Kohl und Kollegen mit einem Patch versorgt. Teile der Studienergebnisse sind 2014 im Journal Ultrasound in Obstetrics and Gynecology veröffentlicht worden.

Die Einschlusskriterien orientierten sich abgesehen von einigen Änderungen an denen der MOMs Studie.

Der minimal-invasive fetoskopische Patchverschluss wurde in materno-fetaler Allgemeinnarkose durchgeführt. Es kamen in den meisten Fällen drei manchmal vier Trokare zum Einsatz, welche per modifizierter Seldinger Technik positioniert wurden. Um die Sichtverhältnisse intrauterin zu erhöhen wurde die Fruchthöhle vorübergehend mit Kohlenstoffdioxidgas befüllt. [55] Die PACI wurde tierexperimentell entwickelt

und hat sich in Studien auch für menschliche Feten als sicher erwiesen. [56, 59, 61, 63, 65] Die Feten wurden im Verlauf der Operation per Ultraschall und Spektraldoppler überwacht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind unter anderem Gegenstand dieser Arbeit.

Nach dem wasserdichten Verschluss der spinalen Läsion mit einem oder mehreren Patches, je nach anatomischer Situation, wurden die abdominellen Trokareinstichstellen mit einer Naht verschlossen.

Alle 51 Feten überlebten den Eingriff, ein Fetus starb im Verlauf der Schwangerschaft aufgrund einer Chorioamnionitis. Zwei Neugeborene verstarben an den Folgen der Chiari II Fehlbildung mit Hirnstammfehlfunktion. In 50 Fällen konnte ein erfolgreicher Verschluss der Läsion erreicht werden. [55]

Die mütterlichen Risiken, die durch einen minimal-invasiven Patchverschluss entstehen sind gering und die meisten Patientinnen verlassen die Klinik durchschnittlich eine Woche nach dem Eingriff. [26]

Im Gießener Patientenkollektiv kam es in keinem Fall zu einem maternalen Tod oder zu einer Plazentaablösung, die Notwendigkeit für eine Bluttransfusion bestand nicht. Als seltene Komplikationen die auftraten, sind folgende zu nennen: Membrantrennung von Chorion und Amnion (4%), vorzeitiger Wehenbeginn nach dem Eingriff (1,9%), mildes Lungenödem (1,9%), Oligohydramnion (13,7%), Chorioamnionitis (3,9%).

Dagegen kam es bei 84% der Patientinnen zu einem Fruchtwasserverlust nach durchschnittlich 29,7 Gestationswochen, die Mehrheit der Feten (63%) kam nach der 32. Schwangerschaftswoche zur Welt. Die Trokareinstichstellen in der Uteruswand waren zum Zeitpunkt der Entbindung verheilt. [26]

Ergebnisse über die neurochirurgische Interventionsrate im ersten Lebensjahr nach einem minimal-invasiven Patchverschluss bei Feten mit SBA wurden 2015 von Graf et al. veröffentlicht. Von den insgesamt 71 retrospektiv untersuchten Patienten aus dem Gießener Kollektiv war bei 20 davon eine erneute Abdeckung des spinalen Defekts innerhalb der ersten drei Lebensmonate nötig. Dafür gab es unterschiedliche Gründe, meistens jedoch aufgrund von Liquorverlust (35%), unvollständiger Defektdeckung (25%) oder Hautdefekten (25%).

Die zerebrospinale Shuntrate innerhalb von einem Jahr ist mit 45% mit der der MOMs Studie zu vergleichen. [37]

Der minimal-invasive fetoskopische Patchverschluss bei SBA stellt damit eine Alternative zu der deutlich invasiveren offen chirurgischen Methode dar. Dabei bietet das endoskopische Verfahren mehr Sicherheit für die werdenden Mütter bei mindestens gleichem fetalen Benefit. [26]

4.4.3 Fetoskopisches minimal-invasives Vorgehen in Brasilien

Die neueste im Januar 2016 veröffentlichte Studie von Pedreira et al. aus Brasilien untersucht eine minimal-invasive endoskopische Operationstechnik. Die Auswahlkriterien der bisher zehn operierten Feten entsprachen abgesehen von einigen Ausnahmen in etwa denen der MOMs Studie. Der intraamniotische Zugang erfolgte mittels Anlage dreier perkutaner Zugänge in Seldinger-Technik und in PACI, analog zur von Kohl entwickelten Technik.

Nach jahrelanger Erprobung durch zahlreiche Tierversuche kam hier ein Patch in Form eines einlagigen Biozellulose-Material zum Einsatz. Der Patch wurde nicht über dem spinalen Defekt angenäht, sondern darübergerlegt und mit einer fortlaufenden Einzelhautnaht verschlossen. Im Übrigen ist die Verfahrensweise ähnlich der von Kohl et al.. Während des Eingriffs besteht eine materno-fetale Allgemeinnarkose.

Von den acht erfolgreich abgeschlossenen Eingriffen überlebten sieben Kinder, eines verstarb an den Folgen einer nekrotisierenden Enterokolitis.

Der neurologische Benefit der pränatal operierten Kinder ist bemerkenswert, es kam in allen Fällen zu einer Rückverlagerung des Hirns in die hintere Schädelgrube und in keinem Fall zu Symptomen der Chiari II Malformation. Vier der sieben Kinder benötigten keinen Shunt. In 85% der Fälle war das funktionelle Level besser als das anatomisch per MRT ermittelte.

Auf Seiten der Schwangeren werden die Risiken gering gehalten: Keine der Schwangeren starb infolge des Eingriffs, es kam in keinem der Fälle zu einem Lungenödem, zu einer Chorioamnionitis oder zu nennenwerten Wehen nach Beendigung des Eingriffs. Alle Schwangeren konnten nach 3-4 Tagen in die Häuslichkeit entlassen werden.

Die Studie trifft keine Aussage bezüglich der Frage ob oder inwiefern eine intraoperative Überwachung der Feten stattfindet. Ein Vergleich von dopplersonographischen Ergebnissen der beiden minimal-invasiven perkutanen Patchverschluss-Verfahren ist nicht möglich, da Pedreira et al. bisher keine Ergebnisse dazu veröffentlicht hat.

Bisher wurden erst 10 Feten mit Hilfe dieser Methode operiert, weitere Studien werden notwendig sein um die Sicherheit und den Nutzen auch für ein größeres Patientenkollektiv beurteilen zu können.

Das Risiko der Frühgeburt hauptsächlich aufgrund von vorzeitigem Blasensprung mit Fruchtwasserverlust gilt als größte Herausforderung. [84] Dieses besteht sowohl bei dem pränatal offenen- als auch dem minimal-invasiv endoskopischen Verfahren. [2, 26, 84]

Im Vergleich mit der offen chirurgischen Methode überzeugt die endoskopische Technik durch geringere mütterliche Risiken bei gleich guten, wenn nicht sogar besseren fetalen Ergebnissen. [84]

Weitere Verbesserungen sollten aufgrund der deutlich erhöhten Gefahr einer Frühgeburt in Zukunft angestrebt werden, um den minimal-invasiven fetoskopischen Patchverschluss bei SBA als Therapiestandard zu etablieren.

4.5 Mögliche Einflussnehmende Parameter auf die intraoperative fetale Kreislaufsituation

Die Risiken eines fetalchirurgischen Eingriffs für werdende Mütter und ihre ungeborenen Kinder sind vielfältig. Verschiedene Größen nehmen während der Operation unterschiedlich stark Einfluss auf die fetale und maternale Sicherheit. Einige davon wurden im Rahmen dieser Arbeit beleuchtet und werden im Folgenden eingeordnet. Die Herstellung von Kausalzusammenhängen ist jedoch schwierig, da zum einen die einzelnen Einflussgrößen voneinander abhängen und nicht getrennt betrachtet werden können und weil es sich zum anderen in Teilen um eine retrospektive Analyse von Daten handelt. Auch aus ethischen Aspekten wurde keine Versuchsreihe angewendet, in der einzelne Parameter getrennt untersucht werden konnten.

Von besonderer Bedeutung sind die Anästhesieführung und die gewählten chirurgischen Zugangswege. Außerdem im Falle von minimal-invasiven fetoskopischen Eingriffen die PACI mit Insufflationsdruck und Insufflationsdauer. Weitere untersuchte Parameter sind die Operationsdauer, die Plazentaposition der Feten und die Gabe einer Amnioninfusion.

4.5.1 Anästhesie

Während des offen chirurgischen Verfahrens wird eine Blitzeinleitung mittels des Inhalationsanästhetikums Isofluran oder Desfluran und Distickstoffmonoxid durchgeführt. In diesem Fall wird Isofluran bzw. Desfluran so lange auftitriert, bis eine operationstaugliche Uterusrelaxation und Wehenhemmung erreicht wird. [20, 77] Verschiedene tierexperimentelle und auch Studien an humanen Feten haben die negativen Auswirkungen erhöhter Konzentrationen von Inhalationsanästhetika (MAC = 2.0) auf die fetale Kreislaufsituation untersucht. Als Konsequenz kann es zu einer Abnahme des uterinen Blutflusses kommen, welche dann mit einer verminderten Sauerstoffversorgung im utero-plazentaren Gefäßbett einhergeht. Eine mögliche Folge davon kann eine fetale Hypoxie sein. [77, 80, 90] Nicht nur für die Feten stellt die erhöhte Konzentration an Anästhetika eine Gefahr dar, auch für die Schwangeren kommt es als Folge des erhöhten Katecholaminbedarfs häufiger zu pulmonalen Ödemen. Die mütterliche Mortalität steht dabei in direktem Zusammenhang mit der Invasivität des Eingriffs. [36]

Oftmals wird eine intraoperative mütterliche Hypotension mit dem Ziel hingenommen den Katecholamin- und Volumenbedarf während des Eingriffs zu reduzieren um das Risiko von maternalen Lungenödemen zu minimieren. Darunter leiden insbesondere die Feten, da es als direkte Folge der maternalen Hypotension zu einer Abnahme der utero-plazentaren Blutflüsse kommt und fetale Bradykardien sowie postnatale periventrikuläre Leukomalazien die Folge sein können. [2, 9, 32]

Bei minimal-invasiven Verfahren, wie bei Kohl et al wird eine Blitzeinleitung mittels i.v. Remifentanyl (1µg/kg), Cis-atracurium (0,015 mg/kg), Thiopental (5mg/kg) und Succinylcholin (1mg/kg) durchgeführt. Während des Eingriffs wird mit den

Inhalationsanästhetika Desfluran und Remifentil in niedriger Dosierung (0,5MAC) gearbeitet. Schon in einer der ersten veröffentlichten Studien zu den mütterlichen Risiken im Zusammenhang mit der Anästhesieführung aus dem Jahr 2009, kam es während verschiedenen minimal-invasiven Eingriffen zu einem etwas reduzierten systemischen arteriellen Blutdruck aber in keinem Fall zu mütterlichen Lungenödem. [42].

Diese von Hering beschriebenen niedrigen Dosen an Inhalationsanästhetika sorgen während minimal-invasiv durchgeführten fetalchirurgischen Eingriffen auch über eine längere Operationsdauer für eine ausreichende Uterusrelaxation. Die schädlichen Nebenwirkungen können gering gehalten werden und auch in neueren Studien kam es nur in unter 2% der Fälle zu einem milden postoperativen maternalen Lungenödem. [26].

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die oben beschriebene Anästhesieführung keine negativen Auswirkungen auf die umbilikalischen Blutflüsse und damit schädigenden Einfluss auf die Feten hat. Es kommt im Verlauf der seriellen spektraldopplersonographischen Messungen zu einer Zunahme der Widerstandsindizes und zu einer Abnahme der Vmax der Umbilikalgefäße. Diese stabilisieren sich jedoch im postoperativen Verlauf und in keinem Fall treten fetale Bradykardien oder postnatale ventrikuläre Leukomalazien auf. Die Abnahme der Blutflüsse in den Umbilikalgefäßen kann mittels der verschiedenen Messzeitpunkte, welche festgelegt wurden, nachvollzogen werden. Dabei zeigen sich vor der Operation Werte ohne Einfluss von Narkotika, die nachfolgend gemessenen Werte ab „post induction 1“ stehen unter der Wirkung der materno-fetalen Allgemeinnarkose.

Pedreira und Kollegen aus Brasilien haben für die von ihnen durchgeführten minimal-invasiven Patchverschlüsse bei SBA die materno-fetale Allgemeinnarkose mit i.v. Propofol (3,0 µg/kg), Remifentanil (1µg/kg) und Rocuronium (0,6mg/kg) eingeleitet und mittels Remifentanil (0,2 µg/kg/min) und Sevofluran 0,5 aufrechterhalten. Dabei kam es in keinem der 10 untersuchten Fälle zu einem maternalen Lungenödem oder zu Uteruskontraktionen. Die speziellen Auswirkungen der Anästhesieführung auf die

operierten Feten und deren umbilikalarteriellen Blutflüsse sind bisher nicht von der Brasilianischen Arbeitsgruppe beschrieben worden. [84]

4.5.2 PACI und Amnioninfusion

Fetoskopische Eingriffe erfordern intrauterin gute Sichtverhältnisse und um diese Voraussetzung zu erreichen, wurde von Kohl et al. die PACI entwickelt. [63] Dazu wird die Fruchthöhle vorübergehend mittels eines Insufflators über perkutan im Uterus liegende Trokare mit Kohlenstoffdioxidgas befüllt. Um der Frage nachzugehen, ob oder in welcher Art und Weise diese Methode Einfluss auf die maternale oder fetale Hämodynamik hat, wurden in der Vergangenheit tierexperimentelle Studien durchgeführt. [59, 60, 64, 65] Dabei wurde als Komplikation in einigen frühen Studien an Tieren die Entwicklung einer fetalen Azidose mit Hirnschädigung beobachtet. [38, 67, 91] Nach ausreichender Erprobung und Weiterentwicklung kam die PACI auch bei minimal-invasiven Eingriffen an menschliche Feten zum Einsatz. [55, 56, 61, 63, 84]

In einer Studie mit insgesamt 36 erfolgreich angewandten minimal-invasiven perkutanen fetoskopischen Eingriffen, welche aufgrund von unterschiedlichen vorgeburtlichen Erkrankungen durchgeführt wurden, hat sich das von Kohl et al. entwickelte Verfahren als sicher für werdende Mütter und Feten dargestellt. Akute oder chronische auf PACI zurückzuführende mütterliche oder fetale Komplikationen traten als intraoperative Membranruptur in einem Fall auf.

Die Operationen wurden bis auf wenige Fälle in materno-fetaler Allgemeinnarkose durchgeführt und die Feten währenddessen über dopplersonographische Messungen der Nabelschnurdurchblutung überwacht. Eine lange Insufflationsdauer von 300-480 Minuten, welche bei komplizierten SBA Eingriffen notwendig war, wurde von den Feten gut toleriert. Auch die Feten, welche aufgrund ihrer Grunderkrankung partiell unter hämodynamischen Dysbalancen litten, überlebten den Eingriff. Postnatal angefertigte MRT Hirn-Aufnahmen der überlebenden Kinder, klinische Untersuchungen und Entwicklungstests konnten keine mit der PACI in Zusammenhang stehende zerebrale Schäden detektieren. [63]

Durch die dopplersonographischen Messungen, welche dieser Arbeit zugrunde liegen, lassen sich dieselben Rückschlüsse ziehen. Die PACI erweist sich nach jetziger Datenlage für die Feten als sicher. Zwar kann eine Abnahme der umbilikalischen Blutflüsse vom Messzeitpunkt vor dem Einsatz der PACI („post induction 5“) zum letzten Messzeitpunkt nachgewiesen werden, jedoch normalisierten sich die Werte in postoperativ durchgeführten Messungen auf Normalniveau. Die Patientengruppe, welche während des Eingriffs maximalen Insufflationsdrücken von ≥ 16 mmHg ausgesetzt war, zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Verhaltens der gemessenen Widerstandsindizes oder der Geschwindigkeiten der Nabelgefäße im Vergleich mit der Patientengruppe, bei welcher die Drücke unter 16 mmHg lagen. Genauso verhält es sich mit der Insufflationsdauer, diese bewegte sich während des Eingriffs im Rahmen von 85 bis 280 Minuten. Bei der untersuchten Gruppe mit längerer Insufflationsdauer von ≥ 170 min konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Verhaltens der Widerstandsindizes oder V_{max} der Umbilikalgefäße festgestellt werden.

Durch die Menge an verschiedenen Einflussgrößen auf die fetale Kreislaufsituation, kann die im Messverlauf beobachtete Blutflussabnahme nicht auf eine einzelne Größe reduziert werden.

Zu den Komplikationen, die postoperativ in der oben genannten Studie nach PACI-Anwendung zu beobachten waren, zählt die in 30% der Fälle aufgetretene Membrantrennung von Chorion und Amnion. Sie trat häufiger bei minimal-invasiven perkutanen SBA Patchverschlüssen auf als bei anderen Eingriffen. Weiterhin kam es in 38% der Fälle zu einem neu aufgetretenen Oligohydramnion, welches insbesondere bei Anwendung von 3 Trokaren zu beobachten war. Dies kann Folge von chronischem Fruchtwasserverlust durch iatrogene intraoperativ verursachte Membrandefekte sein oder durch bisher unbekannte Nebenwirkungen von PACI. Die Patientengruppe, welche schon präoperativ eine verminderte Fruchtwassermenge aufweist, könnte also eine Hochrisikogruppe hinsichtlich des Auftretens einer Membranruptur und verminderten fetalen Blutflüssen darstellen, wenn die Fruchthöhle durch PACI oder eine Amnioninfusion zusätzlich gedehnt wird. [63]

So wurde in dieser Arbeit bei der Analyse der Patientengruppe mit Entwicklung eines AEDF festgestellt, dass diese im Vergleich zu der Gruppe mit normalen Blutflussmustern deutlich häufiger eine Amnioninfusion im Verlauf des Eingriffes erhielten (66,7% vs. 42,3%). Die anderen untersuchten Parameter konnten bis auf diesen Punkt keine Unterschiede aufzeigen. Wissenswert wäre es, diese Vermutung in einer Studie mit größerem Patientenkollektiv zu untersuchen. Eine Arbeitshypothese könnte lauten: Führt die Gabe einer Amnioninfusion bei präoperativ reduzierter Fruchtwassermenge im Verlauf von fetoskopischen Eingriffen aufgrund einer Uterusüberdehnung zu signifikant verminderten Blutflüssen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, welche eine normale Fruchtwassermenge aufweist? Welchen Einfluss hat eine schon präoperativ festgestellte verminderte Fruchtwassermenge auf die fetoplazentare Versorgungssituation während und nach einem fetoskopischen Eingriff? Dabei müssten die Patienten für eine Studie nicht zwingend an SBA erkrankt sein, jedoch gibt es aktuell kaum eine Erkrankung, die vergleichbar lange fetoskopische Eingriffe in Allgemeinanästhesie erfordert.

Bei all den Überlegungen und aufgestellten Hypothesen muss die Tatsache bedacht werden, dass der Stichprobenumfang der Patientengruppe mit Entwicklung eines AEDF in dieser retro- und prospektiven Untersuchung mit $n=12$ sehr klein ist. Deshalb stellt sich die Frage inwieweit die Gründe, welche in diesem Fall für die verminderten umbilikalen Blutflüsse vermutet wurden, auf ein größeres Patientenkollektiv übertragen werden können.

Bei erneut geäußerten Zweifeln an der Sicherheit der Methode aufgrund von aufgetretenen zerebralen Schäden bei Schafsfeten nach PACI Anwendung, wurden von Kohl et al. während minimal-invasiver Eingriffe bei Feten mit SBA dopplersonographische Messungen der A. cerebri media durchgeführt und im Jahr 2016 veröffentlicht. Diese zeigen vor und nach dem durchgeführten Eingriff fast identische Werte der V_{max} und des RI. Die schwere fetale Azidose, welche während anderer PACI-Studien bei Schafen aufgetreten war, könnte also Folge eines verminderten Blutflusses im Bereich der Kotyledonen gewesen sein. Diese Abnahme könnte ihre Ursache in einer Uterusüberdehnung bei angewandter Laparoskopie, einem zu hohen

Insufflationsdruck oder der Narkosewirkung auf die Uterusmuskulatur gehabt haben. [56]

Eine Untersuchung mit seriellen spektraldopplersonographischen Messungen der A. cerebri media bei fetalem minimal-invasivem Patchverschluss bei SBA an einem großen Patientenkollektiv existiert zum aktuellen Zeitpunkt nicht. Da die oben genannte Studie sich auf 2 Fallbeispiele bezieht, zeigt sich hier weiteres Potential um die Sicherheit der Methode zu analysieren und zu verbessern.

4.5.3 Operationsdauer und Plazentaposition

Die Annahme, die Operationsdauer (im Durchschnitt 203 ± 46 min) und die Plazentaposition haben Einfluss auf die Widerstandsindizes und die maximale Geschwindigkeit der Umbilikalgefäße, hat sich im Rahmen der 108 durchgeführten Messungen in dieser Arbeit nicht bestätigt. Die Ergebnisse zeigen keine deutlichen Differenzen zwischen den untersuchten Plazentapositionen (Hinterwand, Hinterseitenwand, Vorderwand- und Vorderseitenwand) oder den beiden Gruppen mit verschieden langer Operationsdauer (<180 min vs. ≥ 180 min) bezogen auf die Widerstandindizes und die Vmax der Umbilikalgefäße.

Im Falle der MOMS Studie wurden keine Operationszeiten veröffentlicht. [2] Bei Pedreira et al. lag die Operationsdauer während der zehn durchgeführten perkutanen minimal invasiven Patchverschlüsse bei Feten mit SBA bei 242 ± 89 min und damit etwas länger als bei Kohl et al.. In der Veröffentlichung der Studie wurde nicht beschrieben, ob oder inwiefern sich die Operationsdauer auf die fetoplazentaren Blutflüsse einwirkt. Es konnte eine negative Korrelation zwischen der Operationsdauer und der Zeit bis zum Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs festgestellt werden. Eine Korrelation zwischen der Operationsdauer und der Zeit zwischen dem Eingriff und der Geburt bestand jedoch nicht. [84] Diese Korrelationen wurden in dieser Arbeit nicht untersucht, könnten aber in Zukunft von Bedeutung sein, falls sie sich an einem größeren Patientenkollektiv bestätigen sollten und tatsächlich ein kausaler Zusammenhang besteht. Auch wenn eine verlängerte Operationsdauer nach den Auswertungen der Ergebnisse vorerst keine größere Relevanz für die fetoplazentare

Zirkulation zeigt, so sollte es für die maternale Sicherheit trotzdem Ziel sein sie möglichst gering zu halten.

4.6 Ausblick

Ein übergeordnetes Ziel der fetalen Therapie bei SBA ist es, iatrogene Schäden im Verlauf möglichst gering zu halten. Sei es durch Vermeidung einer intraoperativen Minderversorgung, welche durch vielfältige Ursachen entstehen kann oder durch das Abwenden eines frühzeitigen Blasensprunges mit konsekutiver Frühgeburt und deren Folgen. Um dieses Ziel zu erreichen, müssen zuerst Risikofaktoren erkannt werden, um dann im zweiten Schritt Verbesserungen auf verschiedenen Ebenen leisten zu können. Das Krankheitsbild der SBA ist komplex und für die Kinder mit dieser Erkrankung zählt nicht nur das Überleben, sondern auch die Lebensqualität, welche stark mit dem neurologischen Outcome verknüpft ist. Wie und mit welcher Operationstechnik dahingehend eine weitere Verbesserung geleistet werden kann, müssen die Auswertungen von Studien zu den neurologischen Langzeitschäden erst zeigen. Eine Schlüsselrolle könnte dabei der Invasivität des Verfahrens zukommen.

Diese Arbeit hat mit der Analyse der fetoplazentaren Zirkulation und deren Einflussfaktoren einen Beitrag zum besseren Verständnis der perioperativen fetalen Versorgung geleistet. Im Gesamten kann das auch Auswirkungen auf das neurologische Outcome der Kinder haben. Trotzdem sind noch einige Fragestellungen ungeklärt und diese gilt es in Zukunft zu analysieren. Es wird weitere Studien brauchen um die Entwicklung der Operationstechnik der perkutanen minimal-invasiven Fetalchirurgie voranzutreiben und sie damit für werdende Mütter und ihre Ungeborenen Kinder noch sicherer zu gestalten.

4.7 Zusammenfassung

Die Analyse von seriellen spektraldopplersonographischen Messungen im Verlauf von perkutan minimal-invasiven Patchverschlüssen in materno-fetaler Allgemeinnarkose bei Feten mit Spina bifida aperta (SBA) ermöglicht eine Beurteilung der fetoplazentaren Kreislaufzirkulation. Ziel der Studie war es Veränderungen der fetalen Kreislaufsituation zu identifizieren und damit einen wesentlichen fetalen Sicherheitsaspekt der Operationsmethode zu analysieren.

Im Zeitraum von August 2010 bis Januar 2016 konnten bei 108 minimal-invasiven fetoskopischen Eingriffen bei SBA im DZFT dopplersonographische Datensätze erhoben werden. Zu fünf definierten Zeitpunkten im Verlauf der Operation fanden Messungen der Umbilikalgefäße (V_{max} , Widerstandsindizes) statt. Ausgewertet wurde der Einfluss der Parameter Operationsdauer, Insufflationsdruck, Insufflationsdauer, Amnioninfusion, Plazentaposition auf die fetoplazentaren Blutflüsse während des Eingriffs.

Im Verlauf der durchgeführten Messungen konnte eine signifikante Abnahme der umbilikalen V_{max} ($p < 0.0001$) und eine Zunahme der Widerstandsindizes der Umbilikalgefäße ($p < 0.0001$) beobachtet werden. Bei zehn der insgesamt 108 operierten Feten zeigte sich am Ende des Eingriffs kurzzeitig ein enddiastolischer Nullfluss (AEDF) und bei zwei Feten schon vor Beginn der Operation. Eine enddiastolische Flussumkehr (REDF) oder Pulsationen der Nabelvene lagen in keinem der untersuchten Fälle vor. Eine verlängerte Operationsdauer, längere Insufflationszeiten, höhere Insufflationsdrücke, die Gabe einer Amnioninfusion und die Lage der Plazentaposition zeigten im Gruppenvergleich keinen signifikanten Einfluss auf die Widerstandsindizes oder V_{max} der Umbilikalgefäße.

Die Ergebnisse zeigen, dass es unter der fetoskopischen minimal-invasiven Therapie einer SBA kurzzeitig zu einer Minderversorgung der Feten im fetoplazentaren Gefäßsystem kommen kann. Ein AEDF der A. umbilicalis kann als kurzzeitige Anpassungsreaktion gedeutet werden, die sich im Verlauf normalisierte. Für die große Mehrheit der Feten mit SBA (89%) geht das minimal-invasive perkutane Operationsverfahren mit physiologischen Blutflüssen der Umbilikalgefäße einher und kann daher im Hinblick auf die fetale Kreislaufregulation als sicher bewertet werden.

4.8 Summary

The analysis of serial spectral Doppler sonographic measurements in the course of percutaneous endoscopic patch closures in maternofetal general anaesthesia in the case of fetuses with Spina bifida aperta (SBA) enables the circulation of the fetoplacental circulatory system to be assessed. The aim of the study was to identify changes in the fetal circulatory system and thus to analyse an important fetal safety aspect of the operation method.

Doppler sonographic data records were obtained during 108 endoscopic fetoscopic operations in the case of SBA at the DZFT (German Centre for Foetal Surgery and Endoscopic Therapy) between August and January 2016. Measurements of the umbilical vessels (maximum speed, resistance indices) were carried out at five defined points in time during the operation. The effect of the parameters duration of operation, insufflation pressure, duration of insufflation, amnion infusion and position of the placenta on the fetoplacental blood flows during the operation was evaluated. A significant decrease in the maximum umbilical speeds ($p < 0.0001$) and an increase in the resistance indices of the umbilical vessels ($p < 0.0001$) could be observed in the course of the measurements carried out. Ten of the in total 108 fetuses that had undergone surgery briefly showed an absent umbilical arterial end-diastolic flow (AEDF) and two of the fetuses showed this even before the operation began. A reversal of umbilical artery *end-diastolic* flow (REDF) or pulsations of the umbilical vein were not present in any of the cases investigated. An extended duration of operation, longer insufflation times, higher insufflation pressures, administration of an amnion infusion and the position of the placenta did not have a significant effect on the resistance indices or the maximum speeds of the umbilical vessels in the comparison of the groups.

The results show that short-term insufficient supply of the fetuses in the fetoplacental vessel system can occur with the fetoscopic endoscopic therapy of an SBA. An AEDF of the umbilical artery can be interpreted as a short-term adaptation reaction, which normalises in the course of the operation. For the vast majority of fetuses with SBA (89%) the endoscopic percutaneous operation method is accompanied by physiological blood flows in the umbilical vessels and can therefore be rated as safe with regard to the regulation of the fetal circulatory system.

References

- [1] Adzick, N. S., Sutton, L. N., Crombleholme, T. M., and Flake, A. W. 1998. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet* 352, 9141, 1675–1676.
- [2] Adzick, N. S., Thom, E. A., Spong, C. Y., Brock, J. W., Burrows, P. K., Johnson, M. P., Howell, L. J., Farrell, J. A., Dabrowiak, M. E., Sutton, L. N., Gupta, N., Tulipan, N. B., D'Alton, M. E., and Farmer, D. L. 2011. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N. Engl. J. Med.* 364, 11, 993–1004.
- [3] Aksu, F. and Blankenburg, M. 2007. Nervensystem. In *Pädiatrie. Mit 327 Tabellen : [Online-Zugang + interaktive Extras]*, E. Mayatepek, Ed. Elsevier, Urban & Fischer, München [u.a.], 735–737.
- [4] Alfirevic, Z. and Neilson, J. P. 1995. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 172, 5, 1379–1387.
- [5] Arabin, B., Siebert, M., Jimenez, E., and Saling, E. 1988. Obstetrical characteristics of a loss of end-diastolic velocities in the fetal aorta and/or umbilical artery using Doppler ultrasound. *Gynecologic and obstetric investigation* 25, 3, 173–180.
- [6] Arduini, D., Rizzo, G., and Romanini, C. 1993. The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 168, 1 Pt 1, 43–50.
- [7] Arpad von Moers. 2009. Myelomeningocele. In *Pädiatrische Neurologie. Diagnose und Therapie ; mit paediatric clinical Scouts*. Kohlhammer, Stuttgart, 637–640.
- [8] Baschat, A. A., Viscardi, R. M., Hussey-Gardner, B., Hashmi, N., and Harman, C. 2009. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 33, 1, 44–50.

- [9] Bealer, J. F., Raisanen, J., Skarsgard, E. D., Long, S. R., Wong, K., Filly, R. A., Adzick, N. S., and Harrison, M. R. 1995. The incidence and spectrum of neurological injury after open fetal surgery. *Journal of pediatric surgery* 30, 8, 1150–1154.
- [10] Beattie, R. B. and Dornan, J. C. 1989. Antenatal screening for intrauterine growth retardation with umbilical artery Doppler ultrasonography. *BMJ (Clinical research ed.)* 298, 6674, 631–635.
- [11] Biggio, J. R., Owen, J., Wenstrom, K. D., and Oakes, W. J. 2001. Can prenatal ultrasound findings predict ambulatory status in fetuses with open spina bifida? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 185, 5, 1016–1020.
- [12] Bonnin, P., Guyot, B., Bailliart, O., Benard, C., Blot, P., and Martineaud, J. P. 1992. Relationship between umbilical and fetal cerebral blood flow velocity waveforms and umbilical venous blood gases. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2, 1, 18–22.
- [13] Bowman, R. M., McLone, D. G., Grant, J. A., Tomita, T., and Ito, J. A. 2001. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatric neurosurgery* 34, 3, 114–120.
- [14] Bruner, J. P., Tulipan, N. B., Richards, W. O., Walsh, W. F., Boehm, F. H., and Vrabcak, E. K. 2000. In utero repair of myelomeningocele: a comparison of endoscopy and hysterotomy. *Fetal. Diagn. Ther.* 15, 2, 83–88.
- [15] Bruner, J. P., Tulipan, N. E., and Richards, W. O. 1997. Endoscopic coverage of fetal open myelomeningocele in utero. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 176, 1, 256–257.
- [16] Bujold, E., Morency, A.-M., Roberge, S., Lacasse, Y., Forest, J.-C., and Giguère, Y. 2009. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC* 31, 9, 818–826.

- [17] Cameron, A. H. 1956. The spinal cord lesion in spina bifida cystica. *Lancet* 271, 6935, 171–174.
- [18] Chiari, H. 1891. Ueber Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Grosshirns 1). *Dtsch med Wochenschr* 17, 42, 1172–1175.
- [19] Cochrane, D., Aronyk, K., Sawatzky, B., Wilson, D., and Steinbok, P. 1991. The effects of labor and delivery on spinal cord function and ambulation in patients with meningomyelocele. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 7, 6, 312–315.
- [20] Danzer, E. and Adzick, N. S. 2011. Fetal surgery for myelomeningocele: patient selection, perioperative management and outcomes. *Fetal diagnosis and therapy* 30, 3, 163–173.
- [21] Danzer, E., Gerdes, M., Bebbington, M. W., Sutton, L. N., Melchionni, J., Adzick, N. S., Wilson, R. D., and Johnson, M. P. 2009. Lower extremity neuromotor function and short-term ambulatory potential following in utero myelomeningocele surgery. *Fetal diagnosis and therapy* 25, 1, 47–53.
- [22] Danzer, E. and Johnson, M. P. 2014. Fetal surgery for neural tube defects. *Semin Fetal Neonatal Med* 19, 1, 2–8.
- [23] Danzer, E., Schwarz, U., Wehrli, S., Radu, A., Adzick, N. S., and Flake, A. W. 2005. Retinoic acid induced myelomeningocele in fetal rats: characterization by histopathological analysis and magnetic resonance imaging. *Experimental neurology* 194, 2, 467–475.
- [24] Dator, D. P., Hatchett, L., Dyro, F. M., Shefner, J. M., and Bauer, S. B. 1992. Urodynamic dysfunction in walking myelodysplastic children. *The Journal of urology* 148, 2 Pt 1, 362–365.
- [25] Davies, J. A., Gallivan, S., and Spencer, J. A. 1992. Randomised controlled trial of Doppler ultrasound screening of placental perfusion during pregnancy. *Lancet (London, England)* 340, 8831, 1299–1303.

- [26] Degenhardt, J., Schürg, R., Winarno, A., Oehmke, F., Khaleeva, A., Kawecki, A., Enzensberger, C., Tinneberg, H.-R., Faas, D., Ehrhardt, H., Axt-Fliedner, R., and Kohl, T. 2014, Nov. Percutaneous minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta - Part II Maternal management and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 44(5) (2014, Nov.), 525-31. DOI=10.1002/uog.13389.
- [27] Desmond, M. E. and Jacobson, A. G. 1977. Embryonic brain enlargement requires cerebrospinal fluid pressure. *Developmental biology* 57, 1, 188–198.
- [28] Doppler C. 1842. Über das farbige Licht der Doppelsterne. und einiger anderer Gestirne des Himmels. In *Abhandlungen der k. böhm. Gesellschaft der Wissenschaften*, Studnicka F.J., Ed. 2. Verlag der Königl. Böhm. Gesellschaft der Wissenschaften, Prag, 465–482.
- [29] Ertan A.K., Hendrik H.J., and Schmidt W. 1997-2002. Perinatale Auffälligkeiten und Fetal Outcome bei hochpathologischen Doppler-Flow-Befunden in A.umbilicalis und Aorta fetalis. In *Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe. Lehrbuch und Atlas in zwei Bänden*, E. Merz, Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 509–516.
- [30] Farmer, D. L., von Koch, Cornelia S, Peacock, W. J., Danielpour, M., Gupta, N., Lee, H., and Harrison, M. R. 2003. In utero repair of myelomeningocele: experimental pathophysiology, initial clinical experience, and outcomes. *Arch Surg* 138, 8, 872–878.
- [31] FitzGerald, D. E. and Drumm, J. E. 1977. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *British medical journal* 2, 6100, 1450–1451.
- [32] Flake, A. W., Crombleholme, T. M., Johnson, M. P., Howell, L. J., and Adzick, N. S. 2000. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 183, 5, 1059–1066.

- [33] Gaus, W., Muche, R. 2017. Typen von Studien. Kapitel 2. In *Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*, W. Gaus and R. Muche, Eds. Schattauer, Stuttgart, 37–54.
- [34] Giles, W. B., Trudinger, B. J., and Baird, P. J. 1985. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *British journal of obstetrics and gynaecology* 92, 1, 31–38.
- [35] Gnirs, J. 2012. Wertigkeit der Dopplersonographie im Vergleich zu anderen Überwachungsverfahren. In *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Leitfaden für die Praxis*, H. Steiner and K.-T. M. Schneider, Eds. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 186–201.
- [36] Golombeck, K., Ball, R. H., Lee, H., Farrell, J. A., Farmer, D. L., Jacobs, V. R., Rosen, M. A., Filly, R. A., and Harrison, M. R. 2006. Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 194, 3, 834–839.
- [37] Graf, K., Kohl, T., Neubauer, B. A., Dey, F., Faas, D., Wanis, F. A., Reinges, Marcus H T, Uhl, E., and Kolodziej, M. 2016, Febr. Percutaneous minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta - Part III - Postnatal neurosurgical interventions in the first year of life. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 47 (2) (2016, Febr.), 158–161.
DOI=10.1002/uog.14937.
- [38] Gratacós, E., Wu, J., Devlieger, R., Van de Velde, M, and Deprest, J. A. 2001. Effects of amniodistention with carbon dioxide on fetal acid-base status during fetoscopic surgery in a sheep model. *Surgical endoscopy* 15, 4, 368–372.
- [39] Hasenöhr, G. 2008. Normale Flussmuster in den uteroplazentaren und fetalen Gefäßen. In *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*, H. Steiner and K.-T. M. Schneider, Eds. Springer Medizin, Heidelberg, 39–47.

- [40] Heffez, D. S., Aryanpur, J., Hutchins, G. M., and Freeman, J. M. 1990. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery* 26, 6, 987–992.
- [41] Heffez, D. S., Aryanpur, J., Rotellini, N. A., Hutchins, G. M., and Freeman, J. M. 1993. Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism. *Neurosurgery* 32, 6, 1005–1010.
- [42] Hering, R., Hoeft, A., Putensen, C., Tchatcheva, K., Stressig, R., Gembruch, U., and Kohl, T. Maternal hemodynamics and lung water content during percutaneous fetoscopic interventions under general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. DOI=10.1093/bja/aep016.
- [43] Hofmann, V. and Deeg, K.-H., Eds. 2005. *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie. Lehrbuch und Atlas ; 106 Tabellen*. Thieme, Stuttgart, New York.
- [44] Hutchins, G. M., Meuli, M., Meuli-Simmen, C., Jordan, M. A., Heffez, D. S., and Blakemore, K. J. 1996. Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele. *Pediatric pathology & laboratory medicine : journal of the Society for Pediatric Pathology, affiliated with the International Paediatric Pathology Association* 16, 5, 701–712.
- [45] Iborra, J., Pages, E., and Cuxart, A. 1999. Neurological abnormalities, major orthopaedic deformities and ambulation analysis in a myelomeningocele population in Catalonia (Spain). *Spinal cord* 37, 5, 351–357.
- [46] Ipsiroglu, O. 2009. Fehlbildungen des Zentralnervensystems. Meningomyelozele. In *Pädiatrie. Mit 423 Tabellen*, M. Gahr and C. Speer, Eds. Springer, Heidelberg, 245–246.
- [47] Iskandar, B. J., Tubbs, S., Mapstone, T. B., Grabb, P. A., Bartolucci, A. A., and Oakes, W. J. 1998. Death in shunted hydrocephalic children in the 1990s. *Pediatric neurosurgery* 28, 4, 173–176.
- [48] Ivanyi, B., Schoenmakers, M., van Veen, N., Maathuis, K., Nollet, F., and Nederhand, M. 2015. The effects of orthoses, footwear, and walking aids on the walking ability of children and adolescents with spina bifida: A systematic review

using International Classification of Functioning, Disability and Health for Children and Youth (ICF-CY) as a reference framework. *Prosthetics and orthotics international* 39, 6, 437–443.

- [49] Jelínek, R. and Pexieder, T. 1970. Pressure of the CSF and the morphogenesis of the CNS. I. Chick embryo. *Folia morphologica* 18, 2, 102–110.
- [50] Johnson, M. P., Sutton, L. N., Rintoul, N., Crombleholme, T. M., Flake, A. W., Howell, L. J., Hedrick, H. L., Wilson, R. D., and Adzick, N. S. 2003. Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189, 2, 482–487.
- [51] Johnstone, F. D., Prescott, R., Hoskins, P., Greer, I. A., McGlew, T., and Compton, M. 1993. The effect of introduction of umbilical Doppler recordings to obstetric practice. *British journal of obstetrics and gynaecology* 100, 8, 733–741.
- [52] Karsdorp, V. H., van Vugt, J M, van Geijn, H P, Kostense, P. J., Arduini, D., Montenegro, N., and Todros, T. 1994. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet (London, England)* 344, 8938, 1664–1668.
- [53] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 1995. Änderung der Mutterschaftsrichtlinien. Erweiterung des Ultraschallscreenings in der Schwangerenvorsorge. *Deutsches Ärzteblatt* 92, 5 (Feb. 1995), A-311-313.
- [54] Kingdom, J. C., Burrell, S. J., and Kaufmann, P. 1997. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 9, 4, 271–286.
- [55] Kohl, T. 2014. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part I: surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 44, 5, 515–524.
- [56] Kohl, T. 2016. Impact of partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI) on middle cerebral artery blood flow in mid-gestation human fetuses undergoing

fetoscopic surgery for spina bifida aperta. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 47, 4, 521–522.

- [57] Kohl, T., Hartlage, M. G., Kiehitz, D., Westphal, M., Buller, T., Achenbach, S., Aryee, S., Gembruch, U., and Brentrup, A. 2003. Percutaneous fetoscopic patch coverage of experimental lumbosacral full-thickness skin lesions in sheep. *Surgical endoscopy* 17, 8, 1218–1223.
- [58] Kohl, T., Hering, R., Heep, A., Schaller, C., Meyer, B., Greive, C., Bizjak, G., Buller, T., Van de Vondel, Patricia, Gogarten, W., Bartmann, P., Knopfle, G., and Gembruch, U. 2006. Percutaneous fetoscopic patch coverage of spina bifida aperta in the human--early clinical experience and potential. *Fetal diagnosis and therapy* 21, 2, 185–193.
- [59] Kohl, T., Reckers, J., Strümper, D., Grosse Hartlage, M., Gogarten, W., Gembruch, U., Vogt, J., van Aken, H., Scheld, H. H., Paulus, W., and Rickert, C. H. 2004. Amniotic air insufflation during minimally invasive fetoscopic fetal cardiac interventions is safe for the fetal brain in sheep. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 128, 3, 467–471.
- [60] Kohl, T., Szabo, Z., Suda, K., Quinn, T. M., Petrossian, E., Harrison, M. R., and Hanley, F. L. 1997. Percutaneous fetal access and uterine closure for fetoscopic surgery. Lessons learned from 16 consecutive procedures in pregnant sheep. *Surgical endoscopy* 11, 8, 819–824.
- [61] Kohl, T., Tchatcheva, K., Berg, C., Geipel, A., Van de Vondel, P., and Gembruch, U. 2007. Partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI) facilitates fetoscopic interventions in complicated monochorionic twin pregnancies. *Surgical endoscopy* 21, 8, 1428–1433.
- [62] Kohl, T., Tchatcheva, K., Merz, W., Wartenberg, H. C., Heep, A., Müller, A., Franz, A., Stressig, R., Willinek, W., and Gembruch, U. 2009. 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* 23, 4, 890–895.

- [63] Kohl, T., Tchatcheva, K., Weinbach, J., Hering, R., Kozlowski, P., Stressig, R., and Gembruch, U. 2010. Partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI) during minimally invasive fetoscopic surgery: early clinical experience in humans. *Surgical endoscopy* 24, 2, 432–444.
- [64] Kohl, T., Witteler, R., Strümper, D., Gogarten, W., Asfour, B., Reckers, J., Merschhoff, G., Marcus, A. E., Weyand, M., van Aken, H., Vogt, J., and Scheld, H. H. 2000. Operative techniques and strategies for minimally invasive fetoscopic fetal cardiac interventions in sheep. *Surgical endoscopy* 14, 5, 424–430.
- [65] Kohl, T., Ziemann, M., Weinbach, J., Tchatcheva, K., Gembruch, U., and Hasselblatt, M. 2010. Partial amniotic carbon dioxide insufflation during minimally invasive fetoscopic interventions seems safe for the fetal brain in sheep. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A* 20, 7, 651–653.
- [66] Lees, C. C., Marlow, N., van Wassenaer-Leemhuis, A., Arabin, B., Bilardo, C. M., Brezinka, C., Calvert, S., Derks, J. B., Diemert, A., Duvekot, J. J., Ferrazzi, E., Frusca, T., Ganzevoort, W., Hecher, K., Martinelli, P., Ostermayer, E., Papageorghiou, A. T., Schlembach, D., Schneider, K. T. M., Thilaganathan, B., Todros, T., Valcamonico, A., Visser, G. H. A., and Wolf, H. 2015. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet (London, England)* 385, 9983, 2162–2172.
- [67] Luks, F. I., Deprest, J., Marcus, M., Vandenberghe, K., Vertommen, J. D., Lerut, T., and Brosens, I. 1994. Carbon dioxide pneumoamnios causes acidosis in fetal lamb. *Fetal diagnosis and therapy* 9, 2, 105–109.
- [68] Mari, G. and Hanif, F. 2008. Fetal Doppler: umbilical artery, middle cerebral artery, and venous system. *Seminars in perinatology* 32, 4, 253–257.
- [69] Mason, G. C., Lilford, R. J., Porter, J., Nelson, E., and Tyrell, S. 1993. Randomised comparison of routine versus highly selective use of Doppler ultrasound in low risk pregnancies. *British journal of obstetrics and gynaecology* 100, 2, 130–133.

- [70] McDonald CM and Scavone T. Initiation of clean intermittent catheterization in infants with myelodysplasia. In *Dialogues Pediat Urol*, 4–6.
- [71] McLone, D. G. and Dias, M. S. 2003. The Chiari II malformation: cause and impact. *Childs Nerv Syst* 19, 7-8, 540–550.
- [72] Ment, L. R. and Pober, B. R. 1999. Neonatal Neurology. Neuroembryology. In *Oski's pediatrics. Principles and practice*, J. A. McMillan and F. A. Oski, Eds. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 223–229.
- [73] Meuli, M., Meuli-Simmen, C., Hutchins, G. M., Seller, M. J., Harrison, M. R., and Adzick, N. S. 1997. The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery. *Journal of pediatric surgery* 32, 3, 448–452.
- [74] Meuli, M., Meuli-Simmen, C., Yingling, C. D., Hutchins, G. M., Timmel, G. B., Harrison, M. R., and Adzick, N. S. 1996. In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth. *Journal of pediatric surgery* 31, 3, 397–402.
- [75] Meuli, M. and Moehrlen, U. 2014, Juli. Fetal surgery for myelomeningocele is effective: a critical look at the whys. *Pediatr. Surg. Int.*, 30(7) (2014, Juli), 689–697. DOI=10.1007/s00383-014-3524-8.
- [76] Michejda, M. 1984. Intrauterine treatment of spina bifida: primate model. *Zeitschrift für Kinderchirurgie : organ der Deutschen, der Schweizerischen und der Osterreichischen Gesellschaft für Kinderchirurgie = Surgery in infancy and childhood* 39, 4, 259–261.
- [77] Myers, L. B., Cohen, D., Galinkin, J., Gaiser, R., and Kurth, C. D. 2002. Anaesthesia for fetal surgery. *Paediatric anaesthesia* 12, 7, 569–578.
- [78] Neuhäuser, G. 2007. Frühe Anlagestörungen des Nervensystems - primäre und sekundäre Fehlbildungen. In *Pädiatrie. Grundlagen und Praxis ; mit 473 Tabellen*, M. J. Lentze, Ed. Springer, Heidelberg, 1408–1423.

- [79] Nicolaides, K. H., Bilardo, C. M., Soothill, P. W., and Campbell, S. 1988. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ (Clinical research ed.)* 297, 6655, 1026–1027.
- [80] Palahniuk, R. J. and Shnider, S. M. 1974. Maternal and fetal cardiovascular and acid-base changes during halothane and isoflurane anesthesia in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 41, 5, 462–472.
- [81] Pardi, G., Cetin, I., Marconi, A. M., Lanfranchi, A., Bozzetti, P., Ferrazzi, E., Buscaglia, M., and Battaglia, F. C. 1993. Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. *The New England journal of medicine* 328, 10, 692–696.
- [82] PATTEN, B. M. 1953. Embryological stages in the establishing of myeloschisis with spina bifida. *Am. J. Anat.* 93, 3, 365–395.
- [83] Pedreira, D A L, Oliveira, R C S, Valente, P. R., Abou-Jamra, R. C., Araújo, A., and Saldiva, P. H. 2008. Gasless fetoscopy: a new approach to endoscopic closure of a lumbar skin defect in fetal sheep. *Fetal diagnosis and therapy* 23, 4, 293–298.
- [84] Pedreira, Denise A L, Zanon, N., Nishikuni, K., Moreira de Sá, Renato A, Acacio, G. L., Chmait, R. H., Kontopoulos, E. V., and Quintero, R. A. 2016. Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 214, 1, 111.e1-111.e11.
- [85] Peiro, J. L., Fontecha, C. G., Ruano, R., Esteves, M., Fonseca, C., Marotta, M., Haeri, S., and Belfort, M. A. 2013. Single-Access Fetal Endoscopy (SAFE) for myelomeningocele in sheep model I: amniotic carbon dioxide gas approach. *Surgical endoscopy* 27, 10, 3835–3840.
- [86] Pexieder, T. and Jelínek, R. 1970. Pressure of the CSF and the morphogenesis of the CNS. II. Pressure necessary for normal development of brain vesicles. *Folia morphologica* 18, 2, 181–192.
- [87] Pitkin, R. M. 2007. Folate and neural tube defects. *The American journal of clinical nutrition* 85, 1, 285S-288S.

- [88] 1991. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. EUROCAT Working Group. *Journal of epidemiology and community health* 45, 1, 52–58.
- [89] Rintoul, N. E., Sutton, L. N., Hubbard, A. M., Cohen, B., Melchionni, J., Pasquariello, P. S., and Adzick, N. S. 2002. A new look at myelomeningocele: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics* 109, 3, 409–413.
- [90] Rychik, J., Tian, Z., Cohen, M. S., Ewing, S. G., Cohen, D., Howell, L. J., Wilson, R. D., Johnson, M. P., Hedrick, H. L., Flake, A. W., Crombleholme, T. M., and Adzick, N. S. 2004. Acute cardiovascular effects of fetal surgery in the human. *Circulation* 110, 12, 1549–1556.
- [91] Saiki, Y., Litwin, D. E., Bigras, J. L., Waddell, J., Konig, A., Baik, S., Navsarikar, A., and Rebeyka, I. M. 1997. Reducing the deleterious effects of intrauterine CO₂ during fetoscopic surgery. *The Journal of surgical research* 69, 1, 51–54.
- [92] Samuelsson, L. and Skoog, M. 1988. Ambulation in patients with myelomeningocele: a multivariate statistical analysis. *Journal of pediatric orthopedics* 8, 5, 569–575.
- [93] Schaffer H., Jäger T., Steiner H. 2012. Fehlerquellen und Reproduzierbarkeit. In *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Leitfaden für die Praxis*, H. Steiner and K.-T. M. Schneider, Eds. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 50–61.
- [94] Schaffer H., Jäger T., Steiner H. 2012. Technik der Blutflussmessung in der Geburtshilfe. In *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Leitfaden für die Praxis*, H. Steiner and K.-T. M. Schneider, Eds. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 30–39.
- [95] Schaffer, H., Steiner, H. 2012. Analyse des Blutflussmusters. In *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Leitfaden für die Praxis*, H. Steiner and K.-T. M. Schneider, Eds. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 22–28.

- [96] Schelling M. 2012. Physikalische und technische Grundlagen der Dopplersonographie. In *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Leitfaden für die Praxis*, H. Steiner and K.-T. M. Schneider, Eds. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 14–20.
- [97] Schneider K.T.M. 2012. Integration der Dopplersonographie in das klinische Management. In *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Leitfaden für die Praxis*, H. Steiner and K.-T. M. Schneider, Eds. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 204–214.
- [98] Simpson, J. L. and Greene, M. F. 2011. Fetal surgery for myelomeningocele? *The New England journal of medicine* 364, 11, 1076–1077.
- [99] Steiner, H. and Jäger T. Dopplersonographie in der Geburtshilfe. In *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie*, U. Gembruch, K. Hecher and H. Steiner, Eds., 402–415.
- [100] Stiefel, D., Copp, A. J., and Meuli, M. 2007. Fetal spina bifida in a mouse model: loss of neural function in utero. *Journal of neurosurgery* 106, 3 Suppl, 213–221.
- [101] Trudinger, B. J., Cook, C. M., Giles, W. B., Ng, S., Fong, E., Connelly, A., and Wilcox, W. 1991. Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome. *British journal of obstetrics and gynaecology* 98, 4, 378–384.
- [102] Tubbs, R. S., Chambers, M. R., Smyth, M. D., Bartolucci, A. A., Bruner, J. P., Tulipan, N., and Oakes, W. J. 2003. Late gestational intrauterine myelomeningocele repair does not improve lower extremity function. *Pediatr Neurosurg* 38, 3, 128–132.
- [103] Tulipan, N. and Bruner, J. P. 1998. Myelomeningocele repair in utero: a report of three cases. *Pediatric neurosurgery* 28, 4, 177–180.
- [104] Tulipan, N., Sutton, L. N., Bruner, J. P., Cohen, B. M., Johnson, M., and Adzick, N. S. 2003. The effect of intrauterine myelomeningocele repair on the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *Pediatric neurosurgery* 38, 1, 27–33.

- [105] Verbeek, R. J., Heep, A., Maurits, N. M., Cremer, R., Hoving, E. W., Brouwer, O. F., van der Hoeven, Johannes H, and Sival, D. A. 2012. Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function. *Developmental medicine and child neurology* 54, 1, 15–22.
- [106] Vivek Josan, Andrew Morokoff, Wirginia J. Maixner. 2008. Epidemiology and Aetiological Factors. In *Spina bifida. Management and outcome*, M. M. Özek, G. Cinalli and W. J. Maixner, Eds. Springer, Milan, New York, 59–63.
- [107] Weiß, C., Rzany, B. 2013. Epidemiologische Studien. Kapitel 12. In *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 219–240.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung einer schematischen Hüllkurve der Umbilikalgefäße mit Systole und Diastole (t = Zeit, f = Frequenz).....	15
Abbildung 2: Flussprofil der A. umbilicalis zum ersten Messzeitpunkt vor der Operation (pre x) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....	19
Abbildung 3: Flussprofil der A. umbilicalis zum zweiten Messzeitpunkt nach der Narkoseeinleitung (post induction 1) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	19
Abbildung 4: Flussprofil der A. umbilicalis zum dritten Messzeitpunkt nach anästhesiologischer Anlage eines arteriellen und venösen Zugangs (post induction 2) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....	20
Abbildung 5: Flussprofil der A. umbilicalis zum vierten Messzeitpunkt vor PACI (post induction 5) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	20
Abbildung 6: Flussprofil der A. umbilicalis zum letzten Messzeitpunkt nach der Operation (post x) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen .	20

Abbildung 7: Flussprofil und Bestimmung der max. Geschwindigkeit der V. umbilicalis zum ersten Messzeitpunkt (pre x) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	21
Abbildung 8: Flussprofil mit AEDF der A. umbilicalis zum letzten Messzeitpunkt während einer minimal-invasiven SBA OP am DZFT 2010-2016 in Gießen	35
Abbildung 9: Flussprofil mit metrischer Erfassung eines AEDF der A. umbilicalis zum letzten Messzeitpunkt während einer minimal-invasiven SBA OP am DZFT 2010-2016 in Gießen	36
Abbildung 10: Doppler-sonographischer Ausdruck mit der Darstellung eines AEDF der A. umbilicalis zum ersten Messzeitpunkt (vor Beginn der Operation) während einer minimal-invasiven SBA OP am DZFT 2010-2016 in Gießen	61
Abbildung 11: Doppler-sonographischer Ausdruck mit der Darstellung von normalen Flussverhältnissen der A. umbilicalis zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) während einer minimal-invasiven SBA OP am DZFT 2010-2016 in Gießen	61

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Alter der Schwangeren zum Operations-zeitpunkt bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....	23
Diagramm 2: Gestationsalter der Feten zum Operationszeitpunkt bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....	24
Diagramm 3: Plazentaposition der Feten bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	24
Diagramm 4: Skin-to-skin time der Operation bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	25
Diagramm 5: Dauer der PACI während minimal-invasiver SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	26

Diagramm 6: Maximaler Insufflationsdruck während minimal-invasiver SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	27
Diagramm 7: Häufigkeit der Gabe einer Amnioninfusion während minimal-invasiver SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....	27
Diagramm 8: Menge der Amnioninfusion während minimal-invasiver SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	28
Diagramm 9: Darstellung der Werte des PI im zeitlichen Verlauf der Messungen der 108 minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen, (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP)	29
Diagramm 10: Darstellung der Werte des RI im zeitlichen Verlauf der Messungen der 108 minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen, (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP)	30
Diagramm 11: Darstellung der Werte der S/D-Ratio im zeitlichen Verlauf der Messungen der 108 minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen, (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP)	31
Diagramm 12: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis im zeitlichen Verlauf der Messungen der 108 minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen, (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP)	33
Diagramm 13: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis im zeitlichen Verlauf der Messungen der 108 minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen, (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP)	34
Diagramm 14: Häufigkeit des Auftretens eines AEDF der A. umbilicalis im Verlauf der Messungen der 108 minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	35

Diagramm 15: Darstellung der Werte des PI in Abhängigkeit von der Operationsdauer (orange:< 180 min, grün: ≥180 min) zu den letzten beiden Messzeitpunkten (3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	37
Diagramm 16: Darstellung der Werte des PI in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes (orange: <16mmHg, grün: ≥ 16 mmHg) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	38
Diagramm 17: Darstellung der Werte des PI in Abhängigkeit der Insufflationsdauer (orange: <170 min, grün: ≥ 170 min) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	39
Diagramm 18: Darstellung der Werte des PI in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion zu den letzten beiden Messzeitpunkten (3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	40
Diagramm 19: Darstellung der Werte des PI in Abhängigkeit von der Plazentaposition im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP; time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	42
Diagramm 20: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Operationsdauer (orange:< 180 min, grün: ≥180 min) zu den letzten beiden Messzeitpunkten (3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	43
Diagramm 21: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Operationsdauer (orange:< 180 min, grün: ≥180 min) zu den letzten beiden Messzeitpunkten (3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	44
Diagramm 22: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes (orange: <16mmHg, grün: ≥ 16 mmHg) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	45

Diagramm 23: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes (orange: <16mmHg, grün: ≥ 16 mmHg) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	45
Diagramm 24: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Insufflationsdauer (orange: <170 min, grün: ≥ 170 min) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	46
Diagramm 25: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Insufflationsdauer (orange: <170 min, grün: ≥ 170 min) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	47
Diagramm 26: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion zu den letzten beiden Messzeitpunkten (3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	48
Diagramm 27: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion zu den letzten beiden Messzeitpunkten (3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	49
Diagramm 28: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Plazentaposition im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP; time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	51
Diagramm 29: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Plazentaposition im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP; time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	53

Diagramm 30: Darstellung der Werte des PI der A. umbilicalis der 12 Feten mit Entwicklung eines AEDF im Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....55

Diagramm 31: Darstellung der Werte des PI der A. umbilicalis der 96 Feten ohne Entwicklung eines AEDF im Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....56

Diagramm 32: Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis der 12 Feten mit Entwicklung eines AEDF im Verlauf der Messungen (Zeitpunkt 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....58

Diagramm 33 Darstellung der Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis der 96 Feten ohne Entwicklung eines AEDF im Verlauf der Messungen (Zeitpunkt 0: vor OP, 1: nach Narkoseeinleitung, 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, 3: vor PACI, 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gewählte Messzeitpunkte während der minimal-invasiven SBA OPs und deren zeitlicher Zusammenhang..... 19

Tabelle 2: Die Werte des PI im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen29

Tabelle 3: Die Werte des RI im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen30

Tabelle 4: Die Werte der S/D-Ratio im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	31
Tabelle 5: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	32
Tabelle 6: Die Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	34
Tabelle 7: Die Werte des PI in Abhängigkeit von der Operationsdauer (Gruppe 1:<180 min, Gruppe 2: \geq 180 min) zu den letzten beiden Messzeitpunkten (time 3: vor PACI, time 4: nach OP) im zeitlichen Verlauf bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	37
Tabelle 8: Die Werte des PI in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes (Gruppe 1: < 16 mmHg, Gruppe 2: \geq 16 mmHg) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....	38
Tabelle 9: Die Werte des PI in Abhängigkeit der Insufflationsdauer (Gruppe 1: < 170 min, Gruppe 2: \geq 170 min) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....	39
Tabelle 10: Die Werte des PI in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion zu den letzten beiden Messzeitpunkten (time 3: vor PACI, time 4: nach OP) im zeitlichen Verlauf bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	40
Tabelle 11: Die Werte des PI in Abhängigkeit von der Plazentaposition im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP; time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	41

Tabelle 12: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit von der Operationsdauer (Gruppe 1: <180 min, Gruppe 2: ≥ 180 min) zu den letzten beiden Messzeitpunkten (time 3: vor PACI, time 4: nach OP) im zeitlichen Verlauf bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....	43
Tabelle 13: Die Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit von der Operationsdauer (Gruppe 1: <180 min, Gruppe 2: ≥ 180 min) zu den letzten beiden Messzeitpunkten (time 3: vor PACI, time 4: nach OP) im zeitlichen Verlauf bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....	43
Tabelle 14: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes (Gruppe 1: < 16 mmHg, Gruppe 2: ≥ 16 mmHg) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	44
Tabelle 15: Die Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit des max. Insufflationsdruckes (Gruppe 1: < 16 mmHg, Gruppe 2: ≥ 16 mmHg) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	45
Tabelle 16: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Insufflationsdauer (Gruppe 1: < 170 min, Gruppe 2: ≥ 170 min) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	46
Tabelle 17: Die Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Insufflationsdauer (Gruppe 1: < 170 min, Gruppe 2: ≥ 170 min) zum letzten Messzeitpunkt (nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen	47
Tabelle 18: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion (time 3: vor PACI, time 4: nach OP) im zeitlichen Verlauf bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....	48

Tabelle 19: Die Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Gabe einer Amnioninfusion (time 3: vor PACI, time 4: nach OP) im zeitlichen Verlauf bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....48

Tabelle 20: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis in Abhängigkeit der Plazentaposition im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP; time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen ...50

Tabelle 21: Die Werte der Vmax (m/s) der V. umbilicalis in Abhängigkeit der Plazentaposition im zeitlichen Verlauf der Messungen (time 0: vor OP; time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen ...52

Tabelle 22: Die Werte des PI der A. umbilicalis der 12 Feten mit Entwicklung eines AEDF im Verlauf der fünf Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....55

Tabelle 23: Die Werte des PI der A. umbilicalis der 96 Feten ohne Entwicklung eines AEDF im Verlauf der fünf Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen.....55

Tabelle 24: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis der 12 Feten mit Entwicklung eines AEDF im Verlauf der fünf Messungen (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen ...57

Tabelle 25: Die Werte der Vmax (m/s) der A. umbilicalis der 96 Feten ohne Entwicklung eines AEDF im Verlauf der fünf (time 0: vor OP, time 1: nach Narkoseeinleitung, time 2: nach anästhesiologischer Vorbereitung, time 3: vor PACI, time 4: nach OP) bei minimal-invasiven SBA OPs, 2010-2016 am DZFT in Gießen ...57

Abkürzungsverzeichnis

A	systolisches Geschwindigkeitsmaximum
A.	Arteria
AEDF	Absent End Diastolic Flow (= Nullfluss in der A. umbilicalis)
B	enddiastolisches Geschwindigkeitsmaximum
bzw.	Beziehungsweise
d.h.	das heißt
DZFT	Deutsches Zentrum für Fetalchirurgie und minimal-invasive Therapie
FETO	Fetoskopische Endoluminale Tracheale Ballonokklusion
ggf.	gegebenenfalls
Hrsg.	Herausgeber
max	maximal
min	Minuten
ml	Milliliter
MMC	Myelomeningozele
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MOMS	The Management of Myelomeningocele Study
m/s	Meter pro Sekunde
n	Anzahl
OP	Operation
PACI	Partial Amniotic Carbon dioxide Insufflation (= partielle amniotische Kohlendioxidinsufflation)
PI	Pulsatility-Index
Post ind.	Post Induction
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
PROM	Preterm Rupture of Membranes (= vorzeitiger Blasensprung)
Q1	unteres Quartil

Q3	oberes Quartil
r	Korrelationskoeffizient
REDF	Reverse End Diastolic Flow (= retrograder Fluss in der A. umbilicalis)
RI	Resistance-Index
SBA	Spina bifida aperta
SD	Standardabweichung
Std.-Abw.	Standardabweichung
u.a.	unter anderem
V.	Vena
V mean max.	maximale mittlere Geschwindigkeit
z.B.	zum Beispiel
ZVK	zentraler Venenkatheter

Anlagen



Bild 1: Spektraldopplersonographische Messung zum zweiten Messzeitpunkt nach der Narkoseeinleitung (Post induction 1) bei minimal invasiver SBA OP am DZFT in Gießen 2014

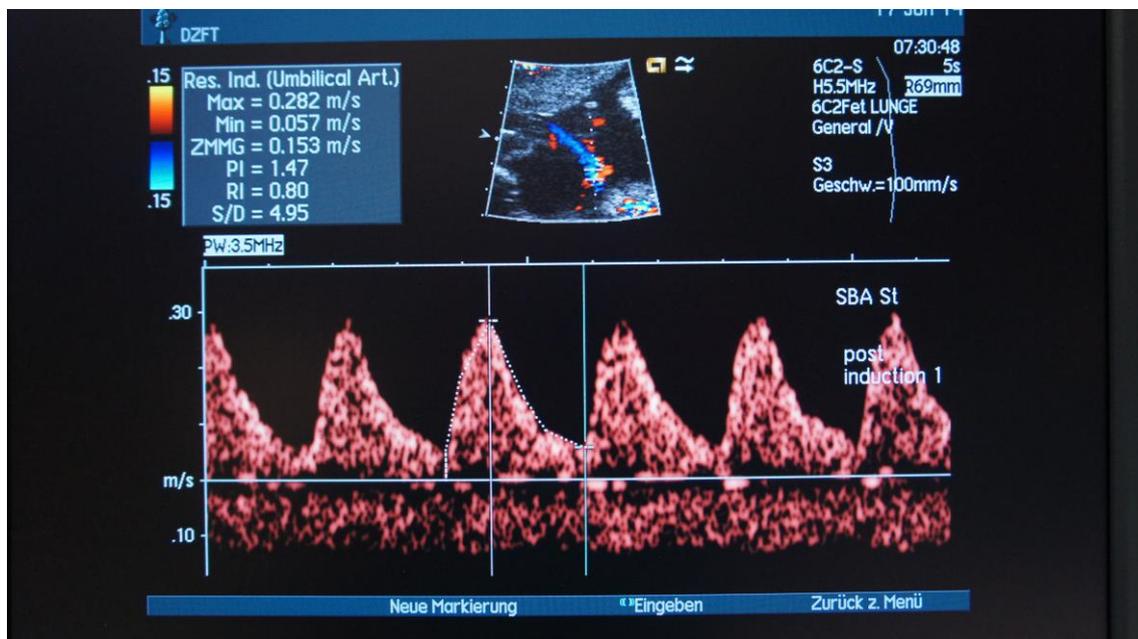


Bild 2: Flussprofil der A. umbilicalis zum zweiten Messzeitpunkt nach der Narkoseeinleitung (post induction 1) bei minimal-invasiver SBA OP am DZFT in Gießen 2014



Bild 3: Sonographiegesteuertes Positionieren des ersten Trokars (Außendurchmesser 5mm) in der Fruchthöhle mittels modifizierter Seldingertechnik bei minimal-invasiver SBA OP am DZFT in Gießen 2014



Bild 4: Drei in die Fruchthöhle eingebrachte perkutane Trokare, welche kutan mittels Silikonscheiben befestigt und jeweils an einen Insufflationsschlauch angeschlossen sind, zum Zeitpunkt nach der PACI während einer minimal-invasiven SBA OP am DZFT in Gießen 2014



Bild 5: Speziell entwickelte fetoskopische Instrumente, wie sie während einer minimal-invasiven SBA OP am DZFT in Gießen 2014 verwendet werden (Entwicklung in Zusammenarbeit mit der Firma Storz in Tuttlingen)



Bild 6: Operationsgebiet nach Beendigung der PACI, Entfernung der Trokare und Hautverschluss mittels Intrakutannaht zum letzten spektraldopplersonographischen Messzeitpunkt (post x) während einer minimal-invasiven SBA OP am DZFT in Gießen 2014

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig 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

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei:

Meinem Doktorvater und gleichzeitigem Betreuer PD Dr. Jan Degenhardt, welcher immer ein offenes Ohr für mich hatte und mich trotz Schwierigkeiten weiter geduldig mit seinem großen Wissensschatz unterstützt hat. Ohne ihn wäre mir die Fertigstellung der Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Thomas Kohl, Leiter des Deutschen Zentrums für Fetalchirurgie und minimal-invasive Therapie in Gießen, für die Überlassung des Themas und die anfänglich gute Betreuung. Seine innovative Sicht auf die Pränataltherapie hat mich nachhaltig beeindruckt und ich bin bis heute begeistert von seinem Einsatz und Wirken für die Patienten.

Herrn Dr. Rolf Fimmers, Leiter der Biometrie des Instituts für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn, für die unkomplizierte, geduldige und schnelle Beantwortung all meiner statistischen Fragen und seinen Beitrag zur Statistik dieser Arbeit.

Frau Anastasiia Khaleeva, welche mich in Gießen immer unterstützt hat und mir viele Fragen beantworten konnte.

Frau Sabine Straub, für die Hilfe bei der Übersetzung der Zusammenfassung ins Englische.

Meiner Familie, welche mir über die lange Zeit finanziell und moralisch beigestanden haben und an mich geglaubt haben.

Meinem Mann für seine unermüdliche Unterstützung, Motivation und sein technisches Know-how in jeder Phase der Arbeit.