

Evaluation eines Protokolls zum zielgerichteten hämodynamischen
Monitoring bei minimalinvasiver fetoskopisch-chirurgischer Therapie
der Spina bifida

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

vorgelegt von Mirko Veit
aus Wetzlar

Gießen 2018

Aus der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des
Fachbereichs Medizin der Justus– Liebig– Universität Giessen
Leitung: Prof. Dr. med. Michael Sander

Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Sander
Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans-Rudolf Tinneberg

Tag der Disputation: 21.08.2018

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1 Hämodynamik und Monitoring	1
1.2 Maternales Lungenödem in der Fetalchirurgie	5
1.3 Extravaskuläres Lungenwasser	7
1.4 Spina bifida	8
1.4.1 Definition der Spina bifida Erkrankung und deren Subgruppen	8
1.4.2 Diagnostik	10
1.4.3 Therapie	12
1.4.4 Fetalchirurgische Therapie	16
1.4.5 Prognose	18
1.4.6 Prophylaxe	19
1.5 Zielsetzung und Fragestellung	21
1.5.1 Hämodynamisches Monitoring und Optimierung mit Einfluss auf die Inzidenz des maternalen Lungenödems bei fetalchirurgischer Spina bifida aperta Deckung	21
1.5.2 Fragestellung und Zielparameter	23
2. Material und Methoden	24
2.1 Das „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“	24
2.1.1 Präoperative Maßnahmen	24
2.1.2 Anästhesieeinleitung	25
2.1.3 Ausleitungsphase	28
2.1.4 Postoperatives Monitoring	29
2.2 Datenerhebung und Analyse	29
2.3 Zielparameter	30
2.4 Statistische Analyse	31
3. Ergebnisse	34
3.1 Patientenkollektiv und allgemeiner Verlauf	34
3.2 Primärer Zielparameter: Inzidenz des Lungenödems	37
3.3 Sekundäre Zielparameter	38
4. Diskussion	42
4.1 Maternales Lungenödem	42
4.2 Hämodynamische Therapie in der Fetalchirurgie	43
4.2.1 Rechtsherzkatheter und transpulmonale Thermodilution	43
4.2.2 Intraoperativer Laktatanstieg und metabolische Azidose: Zwangsläufig Indikatoren einer (lokalen) Hypoperfusion?	50
4.2.3 Maternales Lungenödem: Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) und Oxygenierung bei Fetalchirurgie	50

4.3 Lungenödem: Stellenwert der Tokolyse im fetalchirurgischen Setting:	52
4.4 Maternales Lungenödem in der Fetalchirurgie: Einfluss von Narkosetiefe und maschineller Beatmung	56
4.5 Limitationen	57
4.6 Fazit	57
5. Zusammenfassung.....	59
6. Abstract.....	60
7. Appendix.....	61
7.1 „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“	61
8. Abkürzungsverzeichnis.....	65
9. Literatur.....	67
10. Publikationsverzeichnis	80
11. Erklärung zur Dissertation	81
12. Danksagung	82

1. Einleitung

1.1 Hämodynamik und Monitoring

Die Hämodynamik (altgriechisch, αἷμα „Blut“, δύναμη „Kraft“) beschreibt den Blutfluss im kardiopulmonalen Gefäßsystem und die darauf einwirkenden Kräfte. Das Ziel der Blutzirkulation ist der Transport von Sauerstoff und Nutritiva zu den Organen und in der Endstrombahn zu den Zellen und deren suffiziente Versorgung.

Die korrekte Messung der Hämodynamik, deren Veränderungen im Rahmen von Erkrankungen und resultierende therapeutische Konsequenzen stellen einen zentralen Aspekt in der Behandlung von kritisch kranken Patienten dar.

Die technische Evolution, im medizinischen Bereich, hat dazu geführt, dass die Palpation des Pulses und dessen Analyse durch ein stetig wachsendes Feld an technischen Möglichkeiten zur Bestimmung hämodynamischer Parameter erweitert wurde.

Invasive Verfahren stehen hierbei non-invasiven Verfahren gegenüber, deren Stellenwert und Anwendbarkeit aber, abhängig von Patientengruppe, Vorerkrankungen, Beatmungspflichtigkeit etc., weiter kritisch diskutiert wird.

Die korrekte Erhebung der gegenwärtigen Systemperfusion und deren Abweichungen von der physiologischen Situation stellen den behandelnden Arzt vor eine komplexe Aufgabe, die Messwerte korrekt zu interpretieren, anzuwenden und Aussagen über Makro- und Mikrozirkulation treffen zu können.

Das Ziel eines hämodynamischen Monitorings besteht darin, zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt Veränderungen zu detektieren, wenn therapeutische Konsequenzen die größtmöglichen Auswirkungen aufweisen und deren Effekte zu kontrollieren.

Klinische Zeichen einer Minderperfusion stellen bspw. reduzierte Diurese (Oligurie), verlängerte Rekapillarisation und kalte Haut dar. Laborchemisch können Faktoren wie Laktatwerte und zentralvenöse/gemischtvenöse/arterielle O₂- und CO₂- Sättigung genutzt werden.

Angewendete hämodynamische Monitoringsysteme sollten im Idealfall den Kliniker mit leicht interpretierbaren Parametern versorgen, die leicht reproduziert werden können und Perfusionsversagen im Makro- wie Mikroperfusionsbereich darstellen.

Gegenwärtig weisen alle verfügbaren Verfahren Limitationen auf, welche die Nutzung eines singulären Monitoringsystems nicht möglich macht.

Zu den zentralen hämodynamischen Parametern zählen die Herzfrequenz, der Blutdruck, zentralvenöser und pulmonalarterieller Druck, kardialer Auswurf und ventrikuläre Leistung.

Den scheinbar am einfachsten zu erhebende Parameter stellt die Herzfrequenz dar, welche durch Palpation Aussagen über eine zu hohe/niedrige Herzfrequenz und auch Aussagen über genutzte Therapeutika (Inotropika, Katecholamine) geben kann. Ein kontinuierliches Monitoring der Herzfrequenz in Verbindung mit einer Elektrokardiogramm (EKG)-Darstellung stellt ein intensivmedizinisches Standardverfahren dar.

Die Messung des Blutdrucks kann in nicht-invasiv, mittels Manschette, und invasive Verfahren getrennt werden. Die reine Erhebung des Blutdruckes gibt keine Aussagen über die Perfusion und Blutflüsse. Autoregulative Mechanismen, wie bspw. die renale Autoregulation des Perfusionsdrucks (ein bestimmter Druck in der Arteria renalis über ca. 75 mmHg, resultiert in einer progredienten Vasokonstriktion in den Vasa afferentis zur Stabilisierung des Perfusionsdruck im Bereich des Glomerulus, dieser Autoregulationsbereich wird bei arteriellen Drücken > 180 mmHg überschritten, da folgend die maximale Kontraktionsfähigkeit der Vasa afferentis überschritten werden; die renale Perfusion kann durch den geschilderten autoregulativen Prozess bei arteriellen Drücken zwischen 75 bis 180 mmHg fast konstant gehalten werden), können Schwankungen des Blutdruckes in bestimmten Grenzbereichen regulieren und die Organperfusion konstant halten. Ein Abfall unter bestimmte Grenzwerte kann aber durch diese autoregulativen Mechanismen nicht aufgefangen werden. Studien konnten belegen, dass ein mittlerer arterieller Blutdruck > 60 mmHg mit einem verbesserten Outcome bei Schockpatienten verbunden war [28, 60].

Invasiv bestimmte Verfahren wie der zentrale Venendruck (ZVD) oder der pulmonalarterielle Druck (PAP) werden seit Jahrzehnten klinisch genutzt, um die Hämodynamik des Patienten zu überwachen.

Die Messung des ZVD erfolgt über einen zentralvenös eingebrachten Katheter und dessen Anschluss an einen Druckmesser. Die Nutzung des ZVD als hämodynamischen Parameter wird basierend auf diversen Limitationen kontrovers geführt. Legrand et al. [81] konnten nachweisen, dass septische Patienten mit einem erhöhten ZVD ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens aufwiesen ($p= 0,0003$), was sie auf einen venösen Rückstau in die Nieren zurückführen. Shippy et al. [132] konnten in der von Ihnen durchgeführten Studie an 188 Intensivpatienten nachweisen, dass der ZVD nicht mit dem Blutvolumen der Patienten korreliert. Die Analyse des ZVD muss kritisch erfolgen. Die feh-

lende Korrelation zwischen Blutvolumen und ZVD basiert auf dem Aspekt der Homöostase und der Elastizität des venösen Systems. Veränderungen durch Herzbeutelamponaden oder ein rechtsventrikuläres Versagen führen jedoch zu Veränderungen und weisen klinische Relevanz auf.

Die Nutzung eines Pulmonalarterien-Katheters (PAK) ermöglicht Aussagen über das Herzzeitvolumen (CO), den rechten Vorhofdruck bzw. ZVD, Pulmonalarteriendruck: systolisch, diastolisch, Mitteldruck; Lungenkapillarenverschlussdruck (Wedgedruck) und die kontinuierlichen Erfassung der gemischtvenösen Oxymetrie. Trotz der Überwachungsmöglichkeiten, welche die Nutzung eines PAK bietet, muss dessen Nutzung individuell kritisch hinterfragt und gegen dessen Risiken abgewogen werden. Die Genauigkeit der Messungen, Untersucherabhängigkeit, mögliche suboptimale Platzierung des Katheters, Einfluss des positiven endexpiratorischen Drucks auf den pulmonalarteriellen Verschlussdruck etc. und der invasive Charakter der Katheterplatzierung, mit dem Risiko schwerwiegender Komplikationen (Arrhythmien, endobronchialer Hämorrhagie, Klappenschäden, pulmonale Infarzierung, Thrombozytopenie und Thrombusbildung etc.), muss kritisch abgewogen werden [20, 21, 164].

Die zurückhaltende Indikationsstellung für den PAK in den vergangenen Jahren lässt sich auch damit begründen, dass sich in letzter Zeit zunehmend weniger invasive Verfahren, wie das FloTrac/ Vigileo-System, LiDCO und das PiCCO-System etabliert haben. Diese hämodynamischen Monitoringverfahren bieten die Möglichkeit den Patienten perioperativ zielgerichtet zu therapieren, das Risiko für Hypo- oder Hypervolämie zu reduzieren und das Outcome zu verbessern. Die adäquate Analyse und folgende Therapie der Hämodynamik kann sich positiv auf den Verlauf unterschiedlicher Patientengruppen auswirken (kardiochirurgisch, urologisch neurochirurgisch, intensivmedizinisch) [14, 27, 69, 77, 103].

Insbesondere für das, über die transpulmonale Thermodilution, kalibrierte PiCCO-System konnte in mehreren Studien im operativen Umfeld ein verbessertes Outcome demonstriert werden. Dazu zählen eine Reduktion der postoperativen Komplikationen, Dauer der mechanischen Ventilation, Reduktion der Intensivverweildauer und der Krankenhausverweildauer [43, 68, 89]. Eine Studie zur Untersuchung eines Flüssigkeitsprotokolls basierend auf dem EVLW (extravaskuläres Lungenwasser) (Doppelindikatorlösungstechnik) versus PAK an Patienten (n=15) mit Permeabilitäts-lungenödem, konnte nachweisen, dass die Nutzung des EVLW die Mortalität von 100% auf 33% reduzieren konnte [36].

Das PiCCO-System basiert auf der transpulmonalen Thermodilution. Ein zentralvenös eingebrachter Katheter (Vena cava superior) stellt den Ort der Injektion einer gekühlten Indikatorlösung dar, welcher nach Passage der Lungenstrombahn durch einen arteriell platzierten Ka-

theter mit Thermomesselement erneut gemessen wird. Der applizierte gekühlte Flüssigkeitsbolus durchströmt die Herzkammern des rechten Herzens, die Lunge und folgend das linke Herz, bevor er in den Körperkreislauf gelangt. Das arteriell platzierte Thermomesselement des PiCCO-Systems misst folgend eine Thermodilutionskurve. Diese ist abhängig vom Herz-Zeit-Volumen und den intra- und extravasalen Flüssigkeitskompartimenten. Nach dieser initialen Kalibrierung kann folgend kontinuierlich die Pulskonturanalyse erfolgen. Das PiCCO-System bietet die Möglichkeit kontinuierlich die Hämodynamik zu überwachen (zu den erhebbaren Messwerten siehe Abbildung 1a und b) bei reduziertem Punktionsrisiko, durch die zum zentralen Venenkatheter begleitende arterielle Punktion und längere Liegedauer von bis zu 10 Tagen.

Herzindex (CI)	3,5 l/min/m ²
Intrathorakales Blutvolumen (ITBV)	850-1000 ml/m ²
Globaler enddiastolischer Volumenindex GEDVI)	680-800 ml/m ²
Systemischer vaskulärer Widerstandsindex (SVRI)	1700-2400 dyn s m ² /cm ⁵
Kardialer Funktionsindex (CFI)	4,5-6,5/min
Globale Auswurfraction (GEF)	25-35%
Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)	< 7 ml/kg
Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI)	1-3

Abb. 1a: Normalwerte der kardiopulmonalen Variablen bestimmt durch transpulmonale Thermodilution [122]

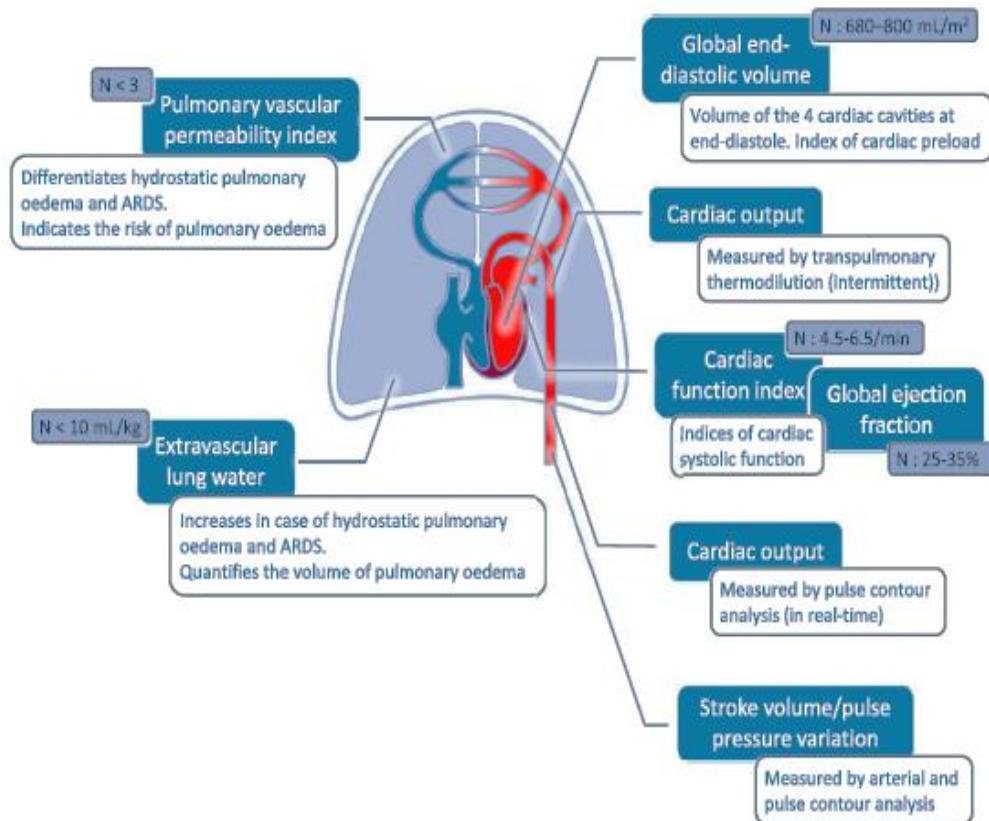


Abb. 1b: Hämodynamische Variablen bestimmt durch transpulmonale Thermodilution und kalibrierte Pulsconturanalyse (Bedeutung, Nutzbarkeit und Normalwerte), modifiziert nach Monnet et al. [101]

1.2 Maternales Lungenödem in der Fetalchirurgie

Das maternale Lungenödem stellt eine bekannte, relevante und schwerwiegende Komplikation während und nach fetalchirurgischen Interventionen dar [19, 24, 32, 33, 44, 73, 105, 125, 130, 131, 150, 157].

Potenziell ursächliche Faktoren im Rahmen der Entwicklung eines maternalen Lungenödems stellen, nach gegenwärtigem Wissensstand, dass erhöhte maternale Blutvolumen, der erhöhte CO, Hämodilution mit Reduktion des onkotisch-plasmatischen Drucks (basierend auf der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)), iatrogen bedingte Hypervolämie, erhöhte pulmonale Permeabilität, vorbestehende, klinisch inapparente, kardiale Vorerkrankungen und andere Faktoren dar [48, 79, 130, 165].

In einer Analyse der Pioniergruppe der fetalen Chirurgie wurde die Komplikation eines maternalen Lungenödems, nach der chirurgischen Intervention, in 27,8% der Fälle beobachtet [44].

Im Rahmen der ersten fetoskopischen Deckung bei Spina bifida aperta (SBA) der fetalchirurgischen Arbeitsgruppe aus Bonn, in einem kleinen Patientenkollektiv (n=3), wurde ein maternales Lungenödem beobachtet [73].

Es ist bekannt, dass verschiedene Faktoren, wie eine bestehende Schwangerschaft, Tokolytikatherapie, liberale Volumentherapie, maschinelle Beatmung, anästhesiologische Pharmaka, etc. einen begünstigenden Einfluss auf die Entwicklung des maternalen Lungenödems ausüben können, wobei die Wertigkeit der einzelnen Faktoren kontrovers diskutiert wird [105].

Wesentliche Daten aus der hier vorgelegten Arbeit wurden unter dem Titel „*Anesthetic management for percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery of spina bifida aperta – a case series*“ in *Anesthesia and Analgesia* veröffentlicht (Anesthetic management for percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery of spina bifida aperta – a case series, Arens C., Koch C., Veit M., Greenberg R. S., Lichtenstern C., Weigand M. A., Khaleeva A. Schuerg R., Kohl T., *Anesthesia Analgesia*, 2017, Feb 24.).

1.3 Extravaskuläres Lungenwasser

Die Bestimmung des EVLW basiert auf der singulären Indikator Thermodilutionsmethode (schematische Darstellung in Abbildung 2).

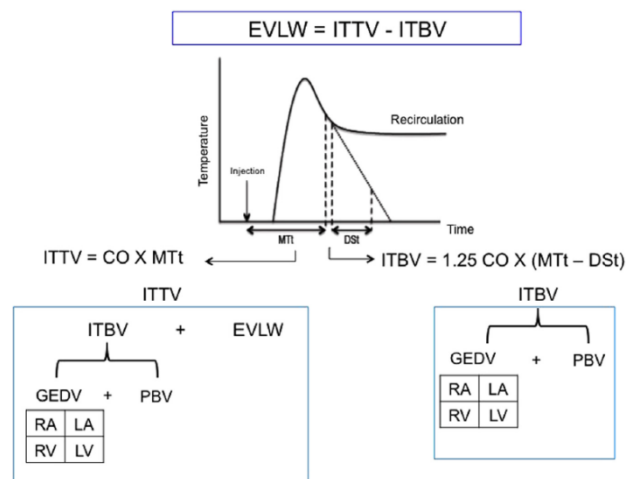


Abb. 2: Schematische Darstellung der Bestimmung des EVLW durch die singuläre Indikator transpulmonale Thermodilutionsmethode-Kurve unter Nutzung der Stewart-Hamilton-Gleichung und den Newman und Sakka Prinzipien. EVLW wird bestimmt durch die Differenz zwischen dem intrathorakalen Thermovolumen und dem intrathorakalen Blutvolumen. Additive hämodynamische erhobene Parameter sind der CO und das GEDV (eine Vorlastbestimmung, basierend auf der Summierung der Volumina RA, RV, LA, und LV in der Diastole). CO, Herzzeitvolumen; DSt, Abfallzeit; GEDV, globaler enddiastolischer Volumenindex; ITBV, intrathorakales Blutvolumen; ITTV, intrathorakales thermales Volumen; LA, linkes Atrium; LV, linker Ventrikel; PBV, pulmonales Blutvolumen; RA, rechtes Atrium; RV, rechter Ventrikel, modifiziert nach Assaad et al. [7]

Die normalen Grenzwerte für das EVLW liegen bei 3–7 ml/kg [86]. Eine Überschreitung eines Grenzwertes von 10 ml/kg konnte in diversen Studien mit dem Auftreten eines Lungenödems korreliert werden [7, 18, 84]. Weitere Studien konnten in unterschiedlichen Patientenpopulationen und unterschiedlichen chirurgischen Interventionen die klinische Relevanz des EVLW belegen (s. Abb. 3). Chung et al. [18] konnten nachweisen, dass bei septischen Patienten ein Überschreiten des Grenzwertes des EVLW von 10 ml/kg mit einer geringeren Krankenhausüberlebensrate als bei Patienten mit einem EVLW < 10 ml/kg assoziiert war (15% vs. 67,7%, p< 0,001).

Clinical Trials Evaluating EVLW Derived From Transpulmonary Indicator Dilution

Author (yr)	Population	Method	n	Findings
As prognostic tool				
Sato et al ⁴³ (2007)	Esophagectomy	TPTD	23	Elevated EVLW 12 h after surgery was associated with pulmonary complications
Garutti et al ⁴⁴ (2015)	Liver transplantation	TPTD	93	Elevated EVLW at end of surgery was associated with prolonged mechanical ventilation
Pottecher et al ⁴⁵ (2016)	Lung transplantation	TPTD	47	Elevated EVLW after reperfusion was an indicator for graft dysfunction
LeTourneau et al ⁴⁶ (2012)	ARDS	TPTD	29	EVLW > 10 mL/kg was an early predictor of the development of ARDS
Wang et al ⁴⁷ (2016)	Septic	TPTD	105	Elevated EVLW > 48 h was associated with a higher odds ratio for mortality
Tagami et al ⁴⁸ (2014)	ARDS	TPTD	192	Drop in EVLW after 48 h was associated with higher survival
As guide for fluid therapy				
Eisenberg et al ⁴⁹ (1987)	Permeability pulmonary edema	DIT	15	EVLW-guided fluid protocol reduced mortality from 100% to 33%
Mitchell et al ⁵⁰ (1992)	Pulmonary edema	DIT	101	Reduction in ventilator days in EVLW-guided patients
Pino-Sanchez et al ⁵¹ (2009)	Sepsis/ARDS	TPTD	42	Change in the treatment in 52% of patients after implementation of EVLW
Mutoh et al ⁵² (2009)	Subarachnoid hemorrhage	TPTD	116	Lower incidence of pulmonary edema in TPTD-guided fluid therapy
Branski et al ⁵³ (2011)	Pediatric burn	TPTD	79	TPTD-derived resuscitation was superior than PAC to direct fluid therapy

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; DIT, double indicator technique; EVLW, extravascular lung water; PAC, pulmonary artery catheter; TPTD, transpulmonary thermodilution.

Abb. 3: Evaluation klinischer Studien des EVLW, modifiziert nach Assaad et al. [7]

1.4 Spina bifida

1.4.1 Definition der Spina bifida Erkrankung und deren Subgruppen

Der Formenkreis der Spina bifida Erkrankungen beruht auf einem, in der embryologischen Phase stattfindenden, inkompletten Verschluss des Neuralrohres und gehört zu den Neuralrohrdefekten.

Die Anlage des gesamten Nervensystems, auch Neurulation genannt, erfolgt durch Absenkung der Neuralplatte und folgende Fusion der Ränder zu einer röhrenförmigen Struktur. Kommt es im Verlauf der Fusion der seitlichen Ränder zu einem inkompletten Verschluss (schematisch: Abb. 4), unabhängig von der Ebene, können Spaltbildungen mit einem Austritt neuraler Strukturen resultieren.

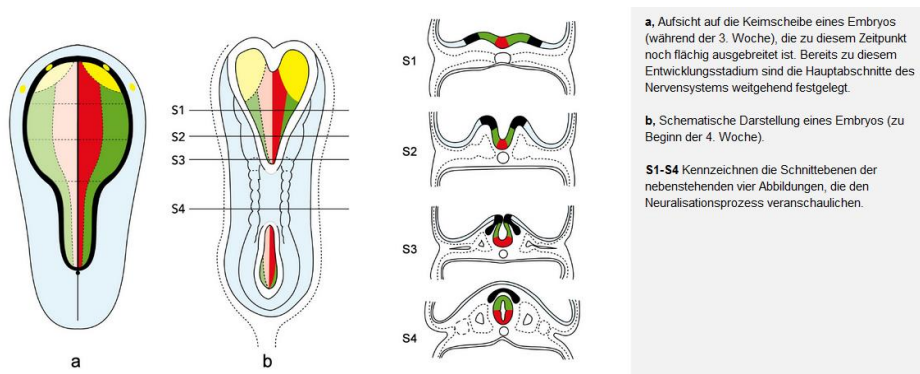


Abb. 4: Gastrulation und Neurulation, , modifiziert nach Mai et al. [67]

Es kann eine Differenzierung in Subgruppen, abhängig von der Anatomie und einer hernialen Protrusion der Meningen und ggf. auch von Rückenmarksanteilen durch den kongenitalen Spalt der Wirbelsäule bzw. des Wirbelkörpers, erfolgen (Schädigungen meningealer oder spinaler Strukturen können resultieren).

Die kutanen Strukturen können trotz des inkompletten Verschlusses des Neuralrohres intakt sein, aber auch fehlen.

Die Spina bifida occulta stellt eine Subform dar, in welcher ein subtotaler Verschluss der Wirbelkörperstrukturen ohne Herniation von Meningen oder Rückenmark durch den Spalt besteht.

Im Gegensatz dazu sind bei der SBA regelhaft Herniationen von Meningen oder von Rückenmarksanteilen durch den subtotalen Verschluss der ossären Strukturen und den dadurch resultierenden Spalt vorzufinden.

Die Meningozele weist, anatomisch betrachtet, isoliert meningeale Strukturen im Prolaps auf, aber keine Anteile des Rückenmarks. Dies beruht auf der Größe des Defektes, durch welchen das Rückenmark nicht prolabieren kann. Im Gegensatz dazu kann bei der Myelomeningozele neben den meningealen Strukturen eine Herniation von Myelon außerhalb des Arcus vertebrae nachgewiesen werden.

Myelozystozelen resultieren aus einer erhöhten Ansammlung von Liquor cerebrospinalis im Canalis centralis des Rückenmarks. Daraus resultierende erhöhte Drücke führen bei intakter Pia und Arachnoidea mater zu einem Austritt des Rückenmarks durch den Fusionsdefekt. Die maximale Ausprägung der SBA stellt die Myeloschisis dar, bei welcher das neuronale Gewebe der Amnionflüssigkeit gegenüber weder durch eine cutane, noch durch eine meningeale Schicht geschützt ist. Basierend ist diese Pathologie, wie zu Beginn der Einleitung beschrieben, auf dem nicht erfolgten Schluss der Neuralfalten in der Embryonalphase.

Als Sonderform kann die Anencephalie angesehen werden, welche auf einer unterbliebenen Fusion des Neuralrohres im cranialen Bereich zurückzuführen ist. Die klinische Relevanz resultiert aus der Schädigung von neuralem Gewebe und den damit einhergehenden sensorischen, motorischen und vegetativen Einschränkungen. Zu diesen zählen Lähmungen, Spastiken, Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion etc., welche zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität führen und unbehandelt, bspw. bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen, Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität haben können. Freiliegende neurale Strukturen, wie bei der SBA und deren irreversible Schädigung in utero, stellen den Patienten und die Therapeuten vor eine komplexe und lebenslang andauernde Problematik.

1.4.2 Diagnostik

Die Früherkennung fetaler Fehlbildungen in utero ist durch Verfahren wie Ultraschall und Magnetresonanztomografie revolutioniert worden. Die Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnose führte zur begleitenden Entwicklung von fetalchirurgischen Interventionen und Behandlungsmöglichkeiten, wie bspw. Deckung von Neuralrohrdefekten etc.

Die Diagnostik basiert auf einem eskalierenden Stufenschema, welches von Laboruntersuchungen bis hin zur MRT-Bildgebung reicht.

Die Sonografie stellt ein ideales, effektives und nicht-invasives alternatives Verfahren zur Evaluation des fetalen Rückenmarks dar. Ebenso können in der neonatalen und auch in der frühen infantilen Altersgruppe, bei geringer Ossifikation der dorsalen Wirbelsäulenelemente, effektiv Aussagen über pathologische Veränderungen des Myelons getroffen werden [106]. Dick et al. [31] konnten unter Nutzung von hochfrequenten Ultraschallköpfen unter bestimmten Untersuchungsbedingungen eine Bildqualität generieren, die der von MRT-Bilddaten vergleichbar war. Byrd et al. [15] geben als Vorteile der Ultraschalldiagnostik die weite Verbreitung, günstige Bildgenerierung, keine nötige Sedation oder Allgemeinanästhesie und fehlende Artefaktanfälligkeit, resultierend aus Patientenbewegungen, Pulsation zerebrovaskulärer Flüssigkeit und vaskulärer Strömung an, welche die Qualität der MRT-Bilddaten reduzieren können.

Eine Limitation stellt die progrediente Ossifikation der Wirbelkörper dar, welche eine Ultraschalldiagnostik nur bis zum Abschluss der vertebrealen Ossifikation ermöglicht und folgend ausschließt.

Bei Feten mit Verdacht auf eine spinale Anomalie stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) den diagnostischen Goldstandard dar [30, 161]. Die strahlungsfreie, hochauflösende, reproduzierbare und dreidimensionale Möglichkeit, intrauterine Strukturen darzustellen ist in dieser Kombination einzigartig. Die Komplexität der Bildgebung, Artefaktanfälligkeit und teilweise fehlende Verfügbarkeit und hohe Kosten schränken die Nutzung des MRT in der Fetalperiode als primäres Screeninginstrument bei größeren Populationen von Patientinnen allerdings stark ein.

Laborchemisch konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Werten des Carbohydrate-Antigen (CA) 19-9 und dem Auftreten von Neuralrohrdefekten nachgewiesen werden, dessen Wert in der klinischen Praxis aber noch weiter untersucht werden muss [148].

Der sogenannte „Triple-Test“ bestimmt die Konzentration von maternalem Serum-alpha-Fetoprotein, humanem Choriongonadotropin (primär die β -Kette) und unkonjugiertem Östriol im Serum der Mutter zwischen der 15. und 18. Schwangerschaftswoche und kann ein Indiz für einen inkompletten Verschluss des Neuralrohres sein oder den Verdacht auf eine Trisomie 21 erhärten [166]. Die Wertigkeit der Messergebnisse ist kritisch zu hinterfragen, da das Verfahren anfällig für Veränderungen der Messwerte ist und falsch positive Werte rezidivierend auftreten können.

Nachgeburtlich kann, wie beschrieben, die Ultraschallbildgebung bis zu einem Lebensalter genutzt werden, in welchem sich die Abschnitte der Wirbelsäule kartilaginär darstellen. Visuelle Stigmata im lumbo-dorsalen Bereich, wie Hypertrichose oder gesteigerte Pigmentierung, können hinweisend auf einen Neuralrohrdefekt wie eine Spina bifida occulta sein. Einhergehend können unterschiedliche kutane Abnormitäten wie Lipome, Hämangiome, stark behaarte Haut etc. sein.

Das *American Institute of Ultrasound in Medicine* (AIUM) empfiehlt folgende Indikationen für die Nutzung einer Ultraschalluntersuchung der neonatalen Wirbelsäule [4]:

- Lumbosakrale Stigmata, welche mit einer spinalen Dysraphie vergesellschaftet sind
- Evaluation verdächtiger Defekte wie ein *cord tethering*, Diastematomyelie, Hydromyelie und Syringomyelie
- Spektrum kaudaler Regressionssyndrome (z. B.: Analtresie oder -stenose, Sakralagenesie)

Cakmakci et al. [16] geben selbst bei Patienten mit Verdacht auf Spina bifida occulta zwischen sechs und fünfzehn Jahren die Ultraschalldiagnostik als praktikables Verfahren zur Diagnose einer Spina bifida an, mit einer diagnostischen Genauigkeit, welche der Computertomografie vergleichbar ist.

Dhingani et al. [30] sehen Ultraschall vielmehr als initialen Gatekeeper bei Verdacht auf (V. a.) spinale Dysraphien, welche durch eine MRT bestätigt und spezifiziert werden müssen. Die diagnostische Genauigkeit, Bildqualität und additive anatomische Details für etwaige chirurgische Interventionen unterstützen diese These.

1.4.3 Therapie

Die SBA und deren Verlauf ist abhängig von den neuralen Strukturen, welche sich aus dem Spalt vorwölben und den damit einhergehenden Schädigungen an diesen Strukturen, durch direkte Einwirkung von äußeren Faktoren oder durch Veränderungen der neuralen Anatomie. Eine Meningozele, als isolierter Prolaps von Rückenmarkshäuten kann ohne Schädigung neuraler Strukturen einhergehen, ein Austritt von Rückenmark und Hirn-/Rückenmarkshäuten hingegen, als Meningomyelozele oder Myeloschisis, kann durch mechanische, infektiologische oder chemische Schädigung zu Lähmungen und Nervenschäden führen.

Die Dislokation des Rückenmarks durch die Spaltbildung kann zu einer zugbedingten Verlagerung von Hirnstrukturen nach Kaudal führen. Die Verlagerung von Kleinhirn und angrenzenden Strukturen nach kaudal kann zu einer mechanischen subtotalen Okklusion des Foramen magnum und resultierender Liquorzirkulationsstörung im Hirnbereich führen. Dieses sogenannte Arnold-Chiari-Syndrom resultiert häufig in einer Liquorzirkulationsstörung und führt zu einem Hydrozephalus internus, welcher, um den intrakraniellen Druck zu limitieren, operativ versorgt (Shunt-Operation) werden muss.

Ohne operative Versorgung einer SBA, können Schädigungen der Blasen-Mastdarmtönerung, Lähmungen der unteren Extremitäten, Sensibilitätsstörungen und, basierend auf dem Arnold-Chiari-Syndrom, Störungen der motorischen, psychischen und verbalen Entwicklung resultieren.

Die Therapie der SBA kann nach Diagnose in pränatale und postnatale Optionen gegliedert werden. Moderne Therapieansätze haben die Lebensqualität und die Lebensdauer betroffener

Patienten deutlich gesteigert. Während 1963 die Überlebensrate bei ca. 63% lag, konnte durch Fortschritte, im Rahmen der Behandlung der Grunderkrankung und deren Komplikationen, diese deutlich gesteigert werden und beträgt gegenwärtig ca. 90% [63, 91, 134].

Zu den postnatalen Therapieoptionen zählen konservative Therapieansätze und die operative Versorgung des Defekts.

Der konservative Therapieansatz basiert auf intensiver physiotherapeutischer Betreuung und enger Kooperation mit behandelnden Ärzten und den Eltern und Angehörigen des betroffenen Kindes.

Der Grad der postnatalen Versorgung ist von der Lokalisation des Neuralrohrdefektes abhängig. Während einige Patienten isoliert sensomotorische Einschränkungen der unteren Extremitäten aufweisen, besteht häufig ein klinisch und in Hinblick auf die Lebensqualität deutlich komplexerer Zustand, mit weiteren neurologischen (Blasen- und Enddarmbereich, resultierende Inkontinenz), orthopädischen (Spastiken, Paresen, Spitzfußstellungen etc.) und kognitiven Defiziten.

Ein multidisziplinärer Therapieansatz, welcher die sekundären Problematiken der Grunderkrankung mittherapiert, stellt das therapeutische Ziel dar, um eine hohe Lebensqualität sicherzustellen und präventiv Folgeschäden zu reduzieren [93].

Inkontinenz kann zum einen in einer Einschränkung des täglichen Lebens resultieren, birgt gleichzeitig aber auch potenziell schwerwiegende Risiken für die Betroffenen. McDonnell et al. [93] wiesen in einer Studie an adulten Patienten mit Spina bifida nach, dass in einer Kohorte von 280 Patienten zwischen 1990 bis 1999, 18 Todesfälle (6,4%) auftraten. In dieser Gruppe wurde in vier Fällen eine renale Ursache als Todesursache identifiziert und in drei weiteren Fällen eine letale Infektion nachgewiesen. Singhal et al. [136] untersuchten eine größere Kohorte von 695 Patienten mit einem Alter älter als 16 Jahren auf Faktoren, welche einen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität bei adulten Spina bifida Patienten haben könnten. In der Studie wurden 56 Todesfälle nachgewiesen, in welcher die Subgruppe mit einem ursächlichen renalen Versagen, basierend auf einer Komplikation der ableitenden Harnwege, mit zehn Patienten die größte Population darstellte.

Smith et al. [138] untersuchten die Effektivität von Blasen- und Darminterventionen bei Kindern mit Spina bifida im Alter zwischen vier und 13 Jahren. Von den eingeschlossenen 210 Kindern zeigten, trotz unterschiedlicher Therapieansätze, weniger als die Hälfte eine Kontinenz für Harn und Stuhlgang. Die befragten Therapeuten der Patienten gaben an, dass die Kontinenz des Darmtrakts deutlich schwieriger zu erreichen sei, als die des Harntrakts. Abschließend konstatieren die Autoren, dass das Ziel der Kontinenz von multifaktoriellen Ein-

flüssen abhängig ist, wie der Behandlungsart, Umwelteinflüssen und/oder Stigmatisierungen in der Vorgeschichte, welcher sich die Kinder unterwerfen mussten.

Sakrale Nervenstimulatoren, welche operativ platziert werden, können bei fäkaler Inkontinenz und Beckenbodendysfunktion zu einer deutlichen Besserung der Klinik führen [141]. Interventionen, welche auf eine Steigerung der Effektivität der Darm- und Blasenfunktion, bezogen auf eine Kontrolle dieser mit einhergehender Kontinenz, abzielen, zeigen gute Ergebnisse [9, 83, 96, 147]. Ein standardisiertes Prozedere in Form von Behandlungsleitlinien zur urologischen Versorgung bei Patienten mit Spina bifida besteht gegenwärtig nicht [137].

Ein Monitoring der Urodynamik und repetitive Ultraschalluntersuchungen des Harntrakts zur Detektion einer abnormalen neurologischen Blasenfunktion müssen früh erfolgen, um einem Funktionsverlust der Nierenfunktion vorzubeugen. Das therapeutische Prozedere besteht in einer Kombination von intermittierenden Katheterisierungen, pharmakologischer Therapie und chirurgischen Interventionen. Die Funktion des Darmtrakts stellt häufig eine Problematik des älteren Kindes dar, welches, basierend auf Koprostase und/oder Diarrhoen, Suppositorien, Einläufe und Laxantien erfordern kann.

Ein weiterer Aspekt liegt in der Zusammenarbeit mit orthopädischen Technikern und Ärzten dieses Fachbereichs, da die betroffenen Patienten häufig über kongenitale Deformierungen, wie Kyphosen, spinale Malformationen, Hüftdyslokalisationen, Klumpfußbildungen und einen vertikalen Talus klagen und basierend, auf muskulären Dysbalancen und veränderter Biomechanik, im Verlauf des Lebens häufig Deformitäten entwickeln [10]. Störungen der Sensibilität und Sensorik liegen häufig, bezogen auf die afferenten Spinalnervensegmente, niedriger als motorische (efferente Spinalnervensegmente), was die frühe Prädiktion von Lauffähigkeit, durch neurologischen Untersuchungen, erschwert. Ein intaktes spinale Segment (funktionaler Musculus (M.) quadrizeps) um lumbal (L) 3, in Verbindung mit Knöchel-Fußorthesen [64] und Krücken, kann eine unabhängige Mobilität sicherstellen. Biedermann [10] schildert in seiner Arbeit, dass das sensorische und motorische Potenzial individuell maximiert werden muss, ggf. auch operativ, um subjektives Wohlbefinden, Schmerzfreiheit, Mobilität und damit einhergehende Sozialisation sicherzustellen. Bei hohen spinalen Läsionen, stellt das Sitzen das Ziel dar, bei kaudaleren Schädigungen Stehen und Gehen. Radiologische Kriterien sind sekundär, funktionale Optimierung stellt das orthopädische Ziel dar. In Zusammenarbeit mit Physiotherapeuten müssen Bewegungsmuster früh geschult und Kontrakturen vermeiden werden.

Neonaten mit bekannter Spina bifida müssen sich wiederholt einer Bildgebung des zentralen Nervensystems, verbunden mit Kontrollen des Kopfumfangs, unterziehen, um frühzeitig eine

Zunahme des Kopfumfanges und dessen Geschwindigkeit zu kontrollieren, um einen potenziellen Hydrozephalus frühzeitig erkennen zu können. Beinahe alle Neonaten mit thorakalen Läsionen müssen, basierend auf einem Hydrozephalus, mit einem ventrikulo-peritonealen oder ventrikulo-atrialen Shunt therapiert werden. Bei lumbalen Läsionen ist dies in ca. 85% der Fälle, in 70% bei Patienten mit sakralen Läsionen [82]. Die endoskopische Ventrikulostomie des dritten Ventrikels mit Koagulation des choroidalen Plexus hat sich als potenzielle Alternative bei Hydrozephalus unter Spina bifida in hochselektierten Patientengruppen etabliert [110]. Eine Arnold-Chiari II Malformation (Kaudalverlagerung der Medulla oblongata, des unteren Vermis cerebelli und des vierten Hirnventrikels, additiv weitere Malformationen, wie Deformation des Hirnstamms (optional)), kann in schweren Fällen eine Dekompression der posterioren Fossa indizieren [1].

Basierend auf der interdisziplinären Behandlung der Patienten, beginnend nach der Geburt und über das gesamte weitere Leben, ist ein Anschluss an eine spezialisierte Einrichtung indiziert. Die psychologischen Aspekte der Behandlung im Kindes- und Jugendalter dürfen nicht außer Acht gelassen werden und bedürfen einer geschulten und intensiven Begleitung durch Therapeuten. Shurtleff et al. [133] untersuchten das Langzeitüberleben und die soziale Funktion bei Patienten mit Myelodysplasie. In der untersuchten Patientengruppe (n=98, Alter 13 – 72 Jahre) zeigte sich eine ausgeprägte Differenz multipler Faktoren, wie Mobilität, Intelligenzquotient etc. zwischen unterschiedlichen Lokalisationen des Defekts. 52% der Patienten mit hoher lumbaler Schädigung, aber lediglich 15% der geringer paralyzierten Patienten wiesen einen IQ kleiner 70 auf ($p < 0,01$). Einhergehend mit motorischen Einschränkungen und geistiger Retardierung ging eine Zunahme der Pflegebedürftigkeit. Alle der 23 Patienten mit geistiger Behinderung befanden sich in Betreuung. In der Gruppe der Patienten mit einem normwertigen IQ wurden emotionale Störungen, primär geringes Selbstwertgefühl basierend auf sozialen und sexuellen Identitätsfindungsproblemen, begleitet von Inkontinenz, als besonders belastend nachgewiesen. Der Übergang zwischen infantiler Therapiephase und dem Transit in eine autonome bzw. semi-autonome adulte Therapiephase sollte laut Le et al. [80] auf fünf Säulen basieren: Präparation, flexibles Zeitmodell, Pflegekoordination, transitionale Klinikbesuche und Gesundheitspersonal, welches interessiert ist an einer Therapie von Erwachsenen mit Behinderungen.

1.4.4 Fetalchirurgische Therapie

Bereits 1929 wurde erstmalig die postnatale operative Therapie mittels Verschluss einer SBA und deren postoperativer Verlauf beschrieben [40].

Die operative Therapie nach Entbindung des betroffenen Kindes besteht in der Deckung des Neuralrohrdefektes, innerhalb von 24-48 Stunden post partum, um das Risiko einer aszendierenden Infektion zu minimieren [51]. Eine operative Deckung, welche mehr als 72 Stunden nach Entbindung stattfindet, hat negative Auswirkungen auf die weitere neurologische Entwicklung des Kindes und steigert das Risiko für Meningitiden signifikant [94]. Die operative Versorgung erfolgt intubiert in Pronation, mit frei gelagertem Abdomen, um einen venösen Rückstau zu verhindern, welcher eine intraoperative Blutung begünstigen könnte. Der Kontakt zum freiliegenden neuralen Gewebe muss unbedingt zum Schutz der Strukturen während des sterilen Abwaschens verhindert werden. Die Hauptziele der operativen Versorgung bestehen in der Bewahrung der neuralen Strukturen, der bestmöglichen Herstellung der anatomischen Verhältnisse, der Verhinderung von Infektionen und der Verhinderung eines sekundären Anwachsens des „rekonstruierten“ Rückenmarks [117].

Offene pränatale chirurgische Interventionen nach Hyterostomie am Fetus (schematisch Abb. 5) erfolgten initial in den 1980er Jahren [54]. Nachdem Untersuchungen nachweisen konnten, dass die Rate an maternaler Morbidität und Frühgeburlichkeit signifikant nach der Intervention erhöht war [88], erfolgte eine Phase der fetalchirurgischen Ernüchterung gegenüber dem offenen Verfahren.

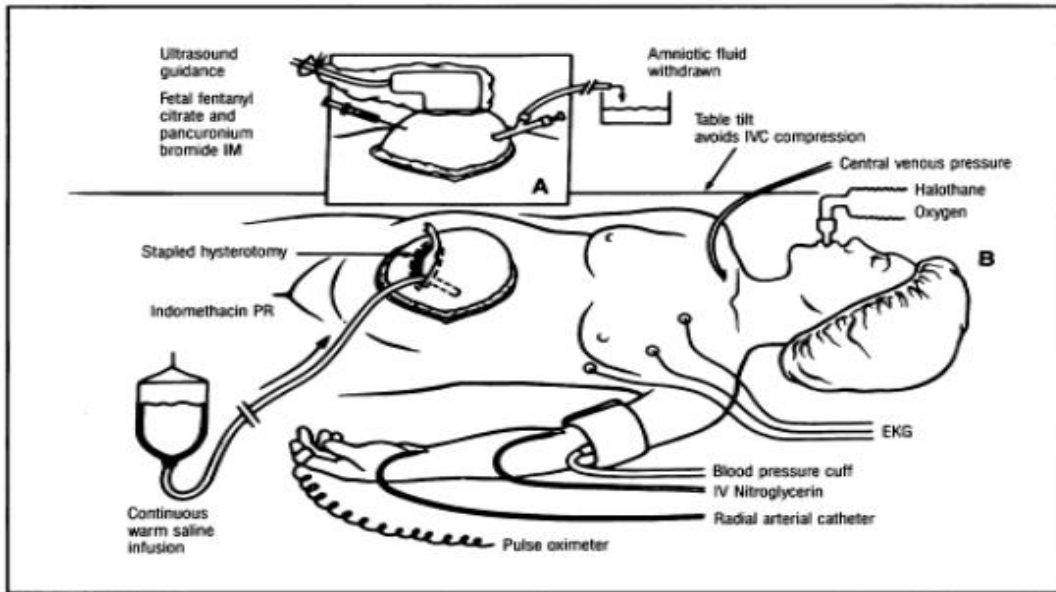


Abb. 5: Perioperatives Setting bei offenen fetalchirurgischen Interventionen, modifiziert nach Harrison et al. [53]

Als Alternative zur postnatalen chirurgischen Deckung des Neuralrohrdefekts bei SBA, oder zur offenen pränatalen chirurgischen Intervention, konnte die pränatale minimal-invasive fetoskopische Chirurgie (schematisch Abb. 6) etabliert werden, wie diverse Studien nachweisen konnten [3, 13, 44, 100].

Die erste erfolgreiche intrauterine Therapie einer Spina bifida erfolgte 1997 [2].

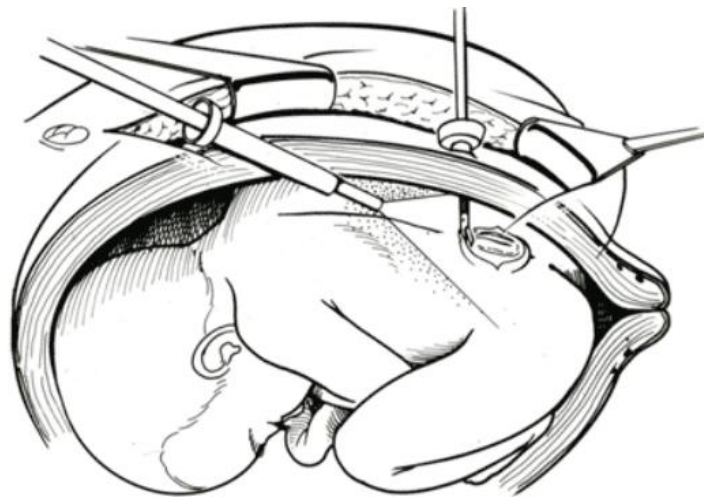


Abb. 6: Schematische Illustration der Kamera- und Throkarplatzierung, modifiziert nach Tulipan et al. [151]

Im Gegensatz zum offenen chirurgischen Therapieansatz durch Laparotomie und Hysterostomie etablierte sich in der vergangenen Dekade zunehmend die minimalinvasive fetoskopische Technik [70, 72, 73, 75, 76, 135, 144]. Dieses Prozedere reduziert die maternale Morbidität

[3] und bietet die Möglichkeit zum Verschluss des Defektes, vergleichbar zur offenen Prozedur. Einer der zentralen Vorteile des minimal-invasiven Prozedere stellt die Möglichkeit einer zeitnahen Entlassung aus der stationären Behandlung in das häusliche Umfeld, meist innerhalb einer Woche nach Eingriff, bei gleichzeitig nicht erforderlicher Bettruhe bis zum Geburtstermin, dar. Ein weiterer Vorteil der fetoskopischen Intervention besteht darin, dass der Uterus nur punktuell eröffnet werden muss und das Risiko für eine resultierende Dehiszenz oder Ruptur (perioperativ, oder im Rahmen zukünftiger Schwangerschaften) deutlich geringer ist.

Perkutane minimal invasive fetoskopische Chirurgie erfolgt durch die, über die Bauchdecke platzierten Throkare, welche unter Ultraschallkontrolle in Seldinger-Technik in die Amnionhöhle eingebracht werden. Nach Reduktion der intrauterinen Fruchtwassermenge erfolgt, zur besseren Darstellung, eine partielle Insufflation von Kohlenstoffdioxid (CO₂) in das Uteruscavum. Unter Nutzung der Throkare wird die Lage des Feten optimiert. Im Anschluss erfolgt eine vorsichtige Dissektion der Läsion mit Lösung der neuralen Strukturen von umgebenden Gewebe und anschließender Deckung des Defektes. Die Deckung wird mit Kollagen- oder Teflontgewebe durchgeführt. Ein suffizienter Verschluss des Defektes wird am Ende der Defektdeckung durch ein Vorwölben der aufgenähten Membran und fehlendem Austritt von Liquor cerebrospinalis unter Druck auf die Membran gesichert [71].

Die minimalinvasive fetoskopische Chirurgie bei SBA stellt einen therapeutischen Ansatz dar, die neurologische Funktion und Entwicklung des Feten zu schützen, indem dass intrauterin freiliegende neurale Gewebe, welches sensibel auf intrauterine Noxen reagiert, gedeckt wird und bereits in utero gegen das Fruchtwasser, und darin enthaltene Stoffe, gesichert werden kann.

1.4.5 Prognose

Feten, die mit einer SBA diagnostiziert werden, weisen die Gefahr einer direkten Schädigung des neuralen Gewebes und einer Herniation der Medulla oblongata auf [13]. Die fetalchirurgische Therapie der SBA soll das neurale Gewebe vor progredienter Schädigung schützen, das Risiko für eine Herniation der Medulla oblongata minimieren und dadurch die neurologische Funktion präservieren [13, 73, 143]. Entbundene Neugeborene mit Myelomenigozele weisen

eine Mortalität von 10% auf [63, 91, 134], wobei eine konkrete Aussage zum Aspekt der Mortalität, basierend auf Kombinationen mit relevanten Nebenerkrankungen, schwierig ist. In einem systematischen Review dokumentierter Ergebnisse nach offener und fetoskopischer Chirurgie konnten Joyeux et al. [65] unter der Betrachtung der perinatalen Mortalität als primärem Outcomeparameter und sekundären Outcomeparametern wie operativem, maternalem, fetalem, neonatalem und kindlichem Outcome nachweisen, dass die fetoskopische Intervention, trotz technischer Unterschiede, eine vergleichbare perinatale Mortalität (7,8% vs. 2,6%, $p = 0,212$) und Rate an zerebralen Shunt-Operationen (Alter von 12 Monaten) (45% vs. 40%, $p = 0,619$) aufwies. Die fetoskopische Methode wies längere Operationszeiten (223 vs. 105 Min, $p < 0,001$), eine erhöhte Blasensprungrate vor dem Geburtstermin (84% vs. 46%, $p < 0,001$), reduziertes Gestationsalter bei Geburt (32,9 Wochen vs. 34,1 Wochen, $p = 0,03$), eine höhere postnatale Reoperationsrate (28,00% vs. 2,56%, $p < 0,001$) und Abwesenheit uteriner Dehiszenz oder Muskeldegeneration (0% vs. 36%, $p < 0,001$) auf. Funktionelle Parameter wurden nicht betrachtet. Langzeituntersuchungsergebnisse stehen gegenwärtig noch aus.

1.4.6 Prophylaxe

Folat und Folsäure stellen B-Vitamine dar (B4 und B9), wobei Folsäure die synthetische Form darstellt. Eine Mischdiät mit hohen Anteilen an Blattgemüse ist potenziell in der Lage einen prophylaktischen Effekt, basierend auf ausreichender Zufuhr von Folaten sicher zu stellen [167]. Basierend auf Unterversorgungen bzw. nicht ausreichender Mischdiät wird ein präventiver Effekt häufig nicht erreicht [142]. Hibbard et al. [59] postulierten bereits 1965 einen Zusammenhang zwischen einem maternalen Folsäuremangel und resultierenden fetalen Neuralrohrdefekten. Weitere Studien konnten diesen Verdacht untermauern und einen Zusammenhang zwischen suboptimalen Folat-/Folatsäurespiegeln und einer erhöhten Rate an Neuralrohrdefekten nachweisen [25, 121, 139]. Der Mechanismus der protektiven/ prophylaktischen Wirkung von Folat bei Neuralrohrdefekten ist nicht gänzlich geklärt, ein Zusammenhang mit Homocystein scheint jedoch zu bestehen. Veränderungen der Enzymaktivität der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) führen zu erhöhten Plasma-Homocysteinwerten und erhöhten Werten von Folat in Erythrozyten mit resultierenden erniedrigten Plasmawerten von Folat und Cystein. Genpolymorphismen der MTHFR mit reduzierter MTHFR-Aktivität

(bspw. basierend auf einer 677 C→T Mutation im 5,10-Methylentetrahydrofolatreduktase-Gen) sind in Familien mit Spina bifida nachweisbar [154, 155]. Das Risiko für eine Spina bifida ist bei homozygotem Status der Mutter und des Kindes am ausgeprägtesten. Bereits seit 1995 wird in Deutschland eine perikonzeptionelle Prophylaxe mit Folsäure (400 µg/Tag) empfohlen [29]. Zu beachten ist, dass eine Untersuchung nachweisen konnte, dass der Bedarf (906 µg/Tag) von Schwangeren deutlich über dieser Applikationsmenge liegt [26]. Thamm et al. [146] berechneten, dass 87% der deutschen Frauen eine Erythrozytenfolat-Konzentration unterhalb dieses Wertes aufwiesen. Basierend auf einem schwangerschaftsinduzierten Mehrbedarf (ca. 50%), empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2008) eine additive Zufuhr von 400 µg Folsäure zu den ca. 250 µg Folat aus Nahrungsbestandteilen. Diese additive Zufuhr sollte mindestens vier Wochen vor einer Schwangerschaft begonnen werden, um suffizient Neuralrohrdefekten vorzubeugen und während des ersten Trimenons fortgesetzt werden. Kritisch ist anzumerken, dass laut Pietrzik et al. [111] nur mit einer täglichen Supplementierung von 800 µg Folsäure, nach vier Wochen, ausreichende Werte erreicht werden. Frauen, welche bereits ein Kind mit Neuralrohrdefekt entbunden haben, sollten eine deutlich erhöhte prophylaktische Tagesdosis von 4 mg Folat/Folsäure zu sich nehmen, um das Risiko eines erneut auftretenden Neuralrohrdefektes zu senken. Trotz einer verstärkten Folsäureprophylaxe, stabilisierte sich die Inzidenz der Myelomeningozelen in den USA bei 3,4 pro 10000 Lebendgeburten [12], was möglicherweise auf die suboptimale Prophylaxedosis zurückzuführen ist.

Als potentielle Alternative zeigte sich in einer Studie [6S]-5-Methyltetrahydrofolat, welches potenter als reine Folsäuresubstitution, betrachtet in einem gleichen Zeitfenster, war [78].

1.5 Zielsetzung und Fragestellung

1.5.1 Häodynamisches Monitoring und Optimierung mit Einfluss auf die Inzidenz des maternalen Lungenödems bei fetalchirurgischer Spina bifida aperta Deckung

Das perioperative Management und die Therapie von Patientinnen unter minimalinvasiven, fetoskopischen Operationen stellen hohe Ansprüche an den behandelnden Anästhesisten (s. Abb. 4):

Eine ausreichende Analgesie und Hypnose sowie eine häodynamische Situation, die zwei „Patienten“, nämlich Mutter und Feten gerecht wird, müssen sichergestellt werden.

Aufgrund verschiedener, teils noch unklarer Ursachen besteht bei fetalchirurgischen Patientinnen grundsätzlich eine Disposition postoperativ ein Lungenödem zu entwickeln [19, 24, 32, 44, 73, 105, 125, 130, 131, 150, 157]. Somit sind alle Interventionen zur maternalen Kreislaufoptimierung, auch aus fetaler Indikation, prinzipiell risikobehaftet:

- die Steigerung des Herz-Zeit-Volumens (HZV) durch Volumengabe kann bei der beschriebenen Disposition frühzeitig das Entstehen eines pulmonalen Ödems der Mutter begünstigen und so das postoperative Outcome verschlechtern bzw. die Morbidität erhöhen
- eine rein katecholaminbasierte Steigerung des HZV birgt das Risiko von Herzrhythmusstörungen und kann bei bestehender intravasaler Hypovolämie, und unzureichender kardialer Vorlast, ineffizient sein
- eine Vasopressortherapie ist, im Hinblick auf die uteroplazentare Perfusion, aus fetaler Indikation grundlegend kritisch einzustufen

Das Ziel der intraoperativen häodynamischen Therapie der Mutter muss also ein exaktes Titrieren der Volumenzufuhr (kardiale Vorlastoptimierung), ggf. kombiniert mit zusätzlicher Inotropiesteigerung, zur Sicherstellung der häodynamischen Stabilität von Mutter und Fetus sein. Gleichzeitig soll, wie üblich, durch eine adäquate Narkosetiefe für Mutter und Kind, aber auch eine für den/die Operateur/-e, eine möglichst komfortable perioperative Situation geschaffen werden (s. Abbildung 7).

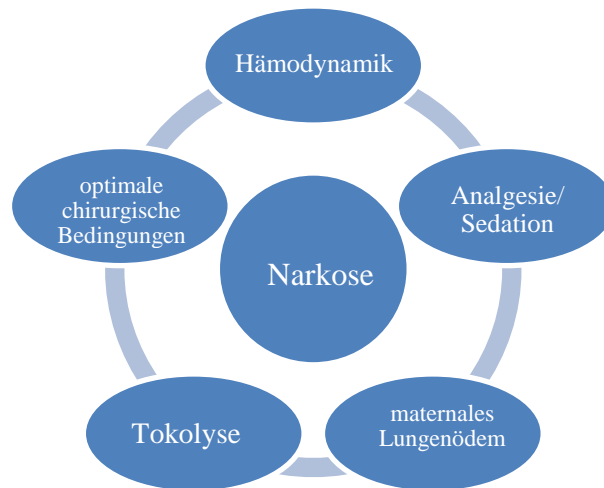


Abbildung 7: Perioperative zentrale Faktoren der Narkoseführung bei fetalchirurgischen Interventionen

Vorhandene Behandlungsprotokolle [56, 73, 74] nutzen erweiterte hämodynamische Monitoringverfahren (Pulmonalarterienkatheter, PiCCO-System, (Pulse Contour Cardiac Output[®]), PiCCO[®], Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland) und fokussieren im Rahmen der Kreislauftherapie auf die peri- und postoperative Bestimmung des Herzzeitvolumens (CO), des EVLW) und des intrathorakalen Blutvolumens (Intrathorakales Blutvolumen, (ITBV)) bzw. deren, auf das Körpergewicht des Patienten, berechnete Indizes (Herzzeitvolumenindex, (CI); Extravaskulärer Lungenwasserindex; (EVLWI)) zur Regulation der Volumen- und Katecholamintherapie.

Die Inzidenz von annähernd 25% eines klinisch relevanten perioperativen maternalen Lungenödems [44] konnte unter Nutzung des erweiterten hämodynamischen Monitorings deutlich reduziert werden und trat in einer inhomogenen fetalchirurgischen Patientenkohorte (n= 13) nicht mehr auf [56].

Wir adaptierten und modifizierten das Protokoll der fetoskopisch-chirurgischen Arbeitsgruppe um Hering et al. [56] um eine Reduktion der platzierten Katheter auf von Pulmonalarterienkatheter und PiCCO-Katheter auf das PiCCO-Kathetersystem, mit determinierten Grenzwerten für das EVLW und dessen Index, eine *first-line* Tokolyse mit Atosiban und *rescue*-Tokolyse mit Indomethacin bei gleichzeitiger kontinuierlicher Remifentanilapplikation intraoperativ mit einer begleitenden *minimal alveolar concentration* (MAC) von 0,5–0,7.

Ziel war die Gewährleistung einer sicheren materno-fetalen Anästhesie bei gleichzeitiger Risikominimierung für die Patientinnen. Daher wurde zum einen auf die Anlage eines Pulmo-

nalarterienkatheters (PAK) verzichtet und stattdessen das erweiterte hämodynamische Monitoring ausschließlich mittels transpulmonaler Thermodilution durchgeführt (PiCCO-System). Zum anderen wurde aufgrund der Daten von Hering et al., die belegten, dass die Anwendung hoher Dosierungen volatiler Anästhetika (2–3 MAC), entgegen der früheren Auffassung, keine Vorteile in Hinblick auf die intraoperative Wehentätigkeit und damit der Operationsbedingungen bewirken, eine Strategie mit dem Einsatz moderat dosierter volatiler Anästhetika (0,5–0,7 MAC) in Kombination mit einer Remifentanildauerinfusion und einer *first-line* Tokolyse mit Atosiban durchgeführt.

Dieses „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“ (s. Appendix, S. 61–64) wird in der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, seit August 2010 angewendet. Das Ziel, der hier vorgestellten retrospektiven Studie, ist die Evaluation dieses anästhesiologischen Managementprotokolls in Hinblick auf dessen intraoperative Qualität (z. B. Operationsbedingungen) und das perioperative maternale Outcome.

1.5.2 Fragestellung und Zielparameter

Der primäre Zielparameter dieser Studie ist die Inzidenz eines perioperativ, bei der Mutter, auftretenden Lungenödems (weitere Definition im Abschnitt Zielparameter, s. Seite 32).

Sekundäre Zielkriterien stellen die Analyse der maternalen Narkoseverläufe mit Auswertung der erhobenen Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, EKG, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz), der intraoperative Verlauf des zentralen Venendruckes (ZVD), des EVLW und der Blutgase, die Höhe des Medikamentenbedarfs (Narkotika, Relaxantien, Katecholamine), die Narkosedauer, die fetale und maternale Verträglichkeit der Narkose, technische Schwierigkeiten und Komplikationen, das prä-/postoperative Hämoglobin und Laktat, die Möglichkeit der frühen postoperativen Extubation und die intraoperativ, durch das modifizierte Narkotikaregime, erreichten Operationsbedingungen (Urteil des Operateurs, maximale uterine Insufflationsdrücke, adäquate fetale Anästhesie (definiert über keine intraoperative fetale Bradykardie/Tachykardie und/oder Zunahme der fetalen Bewegungen)).

2. Material und Methoden

Für diese retrospektive Fallkontrollstudie wurden Patientinnen rekrutiert, die sich am Ende ihres zweiten Trimenons (23,6 Schwangerschaftswoche (SSW) \pm 1,7) zwischen August 2010 und November 2013 am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, einer minimalinvasiven fetoskopischen SBA- Operation (Deckung) unterzogen.

Es bestand ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Gießen (Nr.: 173/13; Konferenzdatum: 18.07.2013). Basierend auf dem rein retrospektiven Charakter der Studie erfolgte keine Aufklärung der Patientinnen. Die Studie erfolgte unter strikter Beachtung der Prinzipien der Deklaration von Helsinki.

2.1 Das „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“

Zu den Details des „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“ siehe Appendix, Seite 61–64. Wesentliche Inhalte sind im Folgenden nochmals zusammengefasst:

2.1.1 Präoperative Maßnahmen

Am Tag der Aufnahme erfolgte eine Bestimmung der klinikinternen Routinelaborparameter und der Blutgruppe (inkl. Bereitstellung von 4 Erythrozytenkonzentraten). Präoperativ wurden die üblichen Nüchternheitsphasen (6 Stunden (Std.) feste Nahrung, 2 Std. Flüssigkeiten) eingehalten und eine Stunde vor OP-Beginn die Antizidaprophylaxe (150 mg Ranitidin per os (p.o.)) appliziert. Auf Sedativa wurde, aufgrund der hieraus potenziell resultierenden Immobilisation des Fetus und damit erschwerter präoperativer Lageoptimierung desselben in utero, verzichtet. Die antibiotische Prophylaxe erfolgte mit 600 mg Clindamycin und 120 mg

Gentamicin, die prophylaktische Tokolyse durch 6,75 mg Atosiban als i.v. Bolus direkt vor Einleitung der Allgemeinanästhesie.

Unmittelbar vor Einleitung der Allgemeinanästhesie erfolgte die Kontrolle des Blutflusses zum Feten per Duplex-Sonographie durch den Operateur (Abb. 8), welcher als physiologisch und ausreichend für die fetale Versorgung definiert wurde. Die so erhobenen Ausgangswerte wurden als Standard festgelegt.

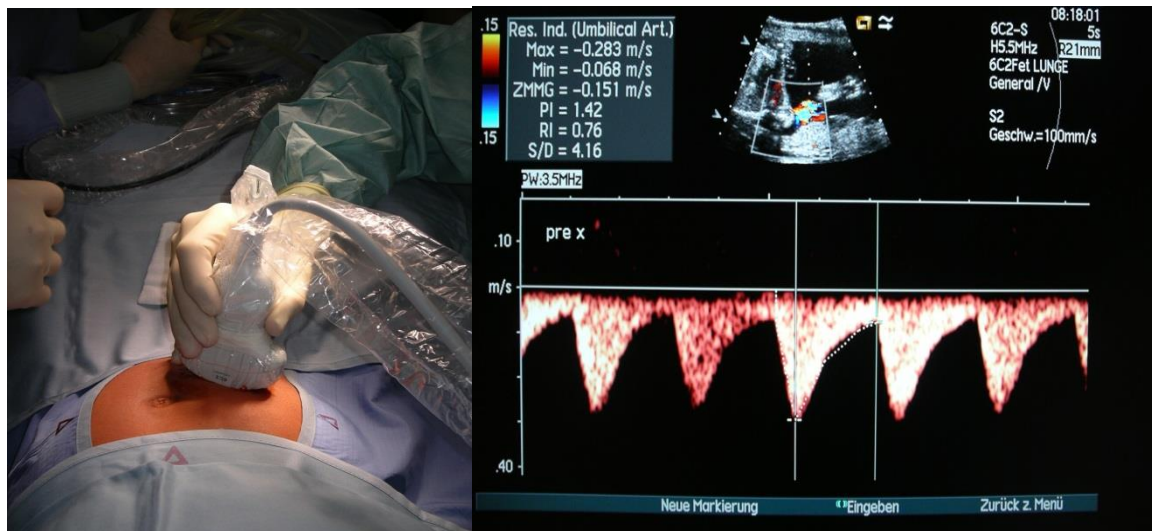


Abb. 8: Farbdopplerdarstellung der Blutflüsse in der A. umbilicalis des Feten durch den Operateur

Konnte die Darstellung der Perfusion (Farbdopplerdarstellung) in der A. umbilicalis erfolgen und eine für den Eingriff geeignete Position des Feten (optimale Positionierung und freies Rückensegment) erreicht bzw. beobachtet werden, wurde die Patientin von chirurgischer Seite für den Eingriff freigegeben.

Während dieses operativen/chirurgischen Prozederes wurden von Seiten der Anästhesie die nichtinvasiven hämodynamischen Parameter, die mit der uteroplazentaren Perfusion assoziiert waren, als vorläufige Zielparameter für die Narkoseinduktion erfasst.

2.1.2 Anästhesieeinleitung

Die Einleitung erfolgte als „rapid sequence induction“ mit intravenös appliziertem Fentanyl (Fentanyl Ratiopharm[®], 2-5 µg/kg), Thiopental (Trapanal[®], 3-5 mg/kg) und Rocuronium (Esmeron[®], 1,0 mg/kg). Nach endotrachealer Intubation mit einem blockbaren Trachealtubus

(Mallinckrodt TM, Dublin, Irland) wurde eine 14 French (F) oro-gastrale Magensonde (Dahlhausen[®], Köln, Deutschland) eingelegt.

Die mechanische Beatmung erfolgte mit einem Primus[®]-Narkosebeatmungsgerät (Dräger Incorporation, Lübeck, Deutschland) im volumenkontrollierten Beatmungsmodus (Frischgasfluss von 1 Liter (l)/Minute (min), *fraction of inspired oxygen* (FiO₂): 0,5 bis 0,7, Tidalvolumen: 6-8 ml/kg ideales Körpergewicht, *positive endexpiratory pressure* (PEEP): 5 cm H₂O und In-zu-Exspirationsverhältnis 1:2). Der Zielbereich für den arteriellen maternalen Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO_{2art}) lag zwischen 35 bis 40 mmHg und wurde über die Einstellung der Atemfrequenz reguliert. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde durch eine kontinuierliche Zufuhr von Desfluran (Suprane[®], MAC 0,5–0,7 (~3,0–4,2 Vol%), wiederholte intravenöse (i.v.)-Gaben von Cis-Atracurium (Nimbex[®], 0,02–0,05 mg/kg) und eine kontinuierliche Infusion von Remifentanyl (Ultiva[®], 0,05–0,1 µg/kg/min) sichergestellt. Hierbei wurde die Dosierung der Anästhetika wie folgt an den maternalen und fetalen Bedarf angepasst:

Als ausreichend wurde die fetale Anästhesie beurteilt, wenn keine fetalen Bewegungen beobachtet wurden und keine anhaltende Zunahme bzw. kein Abfall der fetalen Herzfrequenz auf schmerzhafte Stimuli, kontrolliert durch intermittierende Doppler-Ultraschalluntersuchungen, resultierte. Diese Kontrolle erfolgte vor und nach der Narkoseeinleitung, nach Etablierung des intra-amniotischen Zugangs, nach Amnioninfusion, vor intrauteriner Insufflation und am Ende der Prozedur.

Ein maternaler Bispectralindex-Wert (BIS QUATRO, Covidien[®], Neustadt (Donau), Deutschland) zwischen 40 und 50 wurde als adäquate maternale Narkosetiefe angesehen und durchgehend angestrebt.

Zur Überwachung der maternalen Muskelrelaxation wurde die „*train-of-four*“ Methode (TOF watch[®], Essex Pharma GmbH, München, Deutschland) eingesetzt, mit dem Ziel qualitativ keinen Twitch nachzuweisen. Der intrauterine Insufflationsdruck wurde auf ein Minimum reduziert, bevorzugt unter 20 mmHg, um hämodynamische und pulmonale Auswirkungen so gering wie möglich zu halten.

Für die hämodynamische Therapie nutzen wir, wie zuvor beschrieben, die initialen noninvasiv ermittelten Zielwerte (mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)). Für das intraoperative (erweiterte) hämodynamische Monitoring wurde ein dreilumiger 7 F zentralvenöser Katheter (ZVK) (Arrow[®], Teleflex Medical, Kernen, Deutschland) überwiegend in der rechten Vena jugularis interna platziert und, EKG-gestützt, lagekontrolliert [37].

Das proximale Lumen des ZVK wurde zur kontinuierlichen Messung des zentralen Venendrucks (ZVD) und zur Injektion der gekühlten Indikatorlösung für die transpulmonale Thermodilution (PiCCO-System) genutzt. Das mediale Lumen wurde für Katecholamingaben und das distale Lumen zur Flüssigkeitsinjektion verwendet.

Zudem wurde nach der ZVK-Anlage der 4 F Thermistor-Arterienkatheter (Pulsioath PV2014L22-A, 20cm, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland) in eine der Arteriae femoralis eingelegt (s. Abb. 9).

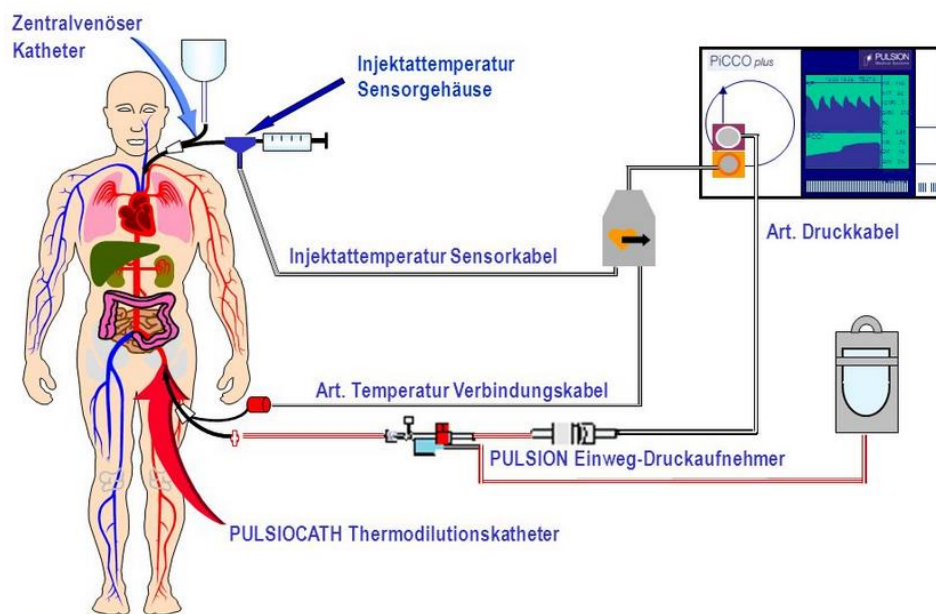


Abb. 9: Skizzierter Aufbau des PiCCO-Systems und der angeschlossenen Kathetersysteme (mit freundlicher Genehmigung durch Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland)

Nach Anlage dieser Katheter erfolgten arterielle und zentral-venöse Blutgasanalysen (Nova biomedical Critical Care Xpress, Waltham, USA). Im weiteren perioperativen Verlauf wurden diese, nach Maßgabe des betreuenden Anästhesisten/Intensivmediziners, abhängig von respiratorischen Parametern und der Etablierung der *partial amniotic carbon dioxide insufflation* (PACI) wiederholt.

Vor OP-Beginn erfolgte erneut die Kontrolle des Blutflusses zum Feten per Duplex-Sonographie durch den Operateur. War dieser gewährleistet, wurde die Operation begonnen. Anästhesiologisch erfolgte gleichzeitig die Erhebung der dazugehörigen erweiterten hämodynamischen Parameter mittels PiCCO-System. Hierbei diente der CI, das EVLW, das ITBV, der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) und der ZVD als Zielparameter für die weitere hämodynamische Therapie. War eine hämodynamische Optimierung zur Gewährleistung der

uteroplazentaren Perfusion indiziert, wurde diese, anhand derselben Parameter des PiCCO-Systems, durchgeführt und bei erreichter adäquater Perfusion die dazugehörigen hämodynamischen Zielparameter festgehalten und weiterhin angestrebt.

Im perioperativen Verlauf wurden dann situativ weitere Doppler-Ultraschalluntersuchungen des plazentaren Blutflusses und der fetalen Hämodynamik zur Adaptation des anästhesiologischen Managements, wie beschrieben, genutzt.

Sollte das HZV gesteigert werden, wurde primär eine intravasale Hypovolämie ausgeschlossen (Definition Hypovolämie: maternaler intrathorakaler Blutvolumenindex (ITBVI) $< 850 \text{ ml/m}^2$). Bei Volumenbedarf erfolgte die Therapie mit Ringer-Lösung (Basisrate zur Flüssigkeitssubstitution ca. 4 ml/kg/Std.). Neben den Kristalloiden war ein einmaliger Bolus von maximal 500 ml balancierter Hydroxyethylstärke (HAES, Tetraspan[®], B. Braun Melsungen, Deutschland, 6%) für die gesamte perioperative Phase zur Volumentherapie erlaubt. War eine Hypovolämie ausgeschlossen oder therapiert und eine weitere Steigerung des HZV indiziert, erfolgte eine kontinuierliche Infusion von Epinephrin (Initialdosis $0,1 \text{ µg/kg/min}$), um eine adäquate fetale Perfusion sicherzustellen (Ultraschall-Doppler-Untersuchung, Verfahrensbeschreibung siehe oben; beispielhafte Darstellung des anästhesiologischen Arbeitsplatzes, des Monitorings und des genutzten PDMS in den Abb. 10-14). Die Eichung des PiCCO-Systems erfolgte mindestens in stündlichen Abständen. Nach Volumenboli, Beginn der Katecholamintherapie oder Beginn der intrauterinen CO₂-Insufflation erfolgte stets eine erneute Kalibrierung des PiCCO-Systems.

2.1.3 Ausleitungsphase

Nach Beendigung der Operation erfolgte die Extubation der Patientin noch im Operationsaal. Um auch eine adäquate fetale Analgesie anzustreben, erfolgte bereits mit der Ausleitung der Narkose eine Bolusapplikation von Piritramid i.v. (Dipidolor[®] max. $0,1 \text{ mg/kg}$). Zur Prophylaxe einer postoperativen Nausea und Emesis (PONV) wurde Dimenhydrinat (Vomex A[®], 62 mg) appliziert.

2.1.4 Postoperatives Monitoring

Im Rahmen der postoperativen Überwachung auf der Intensivstation erfolgte die kontinuierliche Kontrolle der kardiovaskulären und hämodynamischen Parameter und die Kalibration des PiCCO-Systems mindestens einmalig pro Schicht (maximal 8-stündlicher Abstand). Bei kritischen Patienten (progredienter Volumenbedarf, Katecholamintherapie, Abnahme des Herzzeitvolumens) erfolgte eine Kalibrierung des PiCCO-Systems nach Volumenbolusgabe oder in stündlichen Abständen. Die Datenerfassungspunkte durch das hausinterne Patientendatenmanagementsystems (PDMS) lagen im zeitlichen Abstand von drei Minuten. Besonderes Augenmerk wurde auf die Identifikation erster Zeichen eines pulmonalen Ödems gelegt (Zur Definition eines Lungenödems s.u.).

Zur Tokolyse wurde Atosiban kontinuierlich bis zum ersten postoperativen Tag verabreicht (9 mg/Std). Eine Thromboseprophylaxe erfolgte mit Dalteparin s.c. (Fragmin P forte® 0,2 ml = 5000 IE) ab dem ersten postoperativen Tag. Zweimal täglich erfolgte zudem eine Kardiokographie bis zur Entlassung. Bei frühen postoperativen uterinen Kontraktionen waren Indomethacin-Suppositorien (50 mg) einmalig zugelassen.

2.2 Datenerhebung und Analyse

Wir verwendeten das klinikseigene PDMS, um das perioperative anästhesiologische Management bei minimalinvasiver fetoskopischer Therapie der SBA und der postoperativen intensivmedizinischen Versorgung zu analysieren. Eingeschlossen wurden alle Fälle am Universitätskrankenhaus Gießen und Marburg, Standort Gießen, zwischen August 2010 und November 2013.

Digital identifizierte Patientinnen wurden individuell überprüft und, nach Erfüllung der Einschlusskriterien, der jeweilige Datensatz durch das hausinterne PDMS der Firma ICUData (IMESO® GmbH, Gießen, Deutschland) und NarkoData (IMESO® GmbH, Gießen, Deutschland) extrahiert. Die exportierten Daten wurden auf einer gesicherten, externen Datenbasis zur weiteren Analyse der Zielparameter gespeichert.

2.3 Zielparameter

Der primäre Zielparameter dieser Studie war die Inzidenz des perioperativen maternalen Lungenödems. Ein Lungenödem wurde als vorhanden angesehen, wenn mindestens eins der zwei folgenden Kriterien erfüllt war:

- a. Typische Klinik eines Lungenödems (Dyspnoe oder Orthopnoe, gegebenenfalls klarer, schaumiger Auswurf, auskultatorisch feuchte, grobblasige Rasselgeräusche, Tachykardie, Zyanose, etc.)
- b. Anstieg des EVLW auf Werte > 10 ml/kg

Sekundäre Zielkriterien stellten die Analyse der maternalen Narkoseverläufe mit Auswertung der erhobenen Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, EKG, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz), der intraoperativen Verlauf des ZVD, das EVLW und der Blutgase, die Höhe des Medikamentenbedarfs (Narkotika, Relaxantien, Katecholamine), die Narkosedauer, die fetale und maternale Verträglichkeit der Narkose, technische Schwierigkeiten und Komplikationen, das prä-/postoperative Hämoglobin und Laktat und die mögliche postoperative Extubation dar. Sekundäre Zielparameter waren weiter die intraoperativ, durch das modifizierte Narkotikaregime, erreichten Operationsbedingungen, sowie eine adäquate fetale Anästhesie (definiert über keine fetale Bradykardie/Tachykardie, Zunahme der fetalen Bewegungen). Hierzu wurde das Urteil des Operateurs erfasst und als indirekter Marker die zur Operation notwendigen maximalen uterinen Insufflationsdrücke bestimmt. Es erfolgte ein prä- zu postoperativer Vergleich folgender Parameter:

Parameter
Hämoglobin (mg/dl)
Herzfrequenz (Schläge/min)
MAD (mm Hg)
CCI (L/min/m ²)
ZVD (mm Hg)
EVLW (mL/kg)
Temperatur (°C)
Glukose (mg/dl)
pH
Base excess (mmol/l)
Arterieller CO ₂ -Partialdruck (mm Hg)
Arterieller O ₂ -Partialdruck (mm Hg)
Laktat (mmol/l)
Horowitz-Index (paO ₂ /FiO ₂)

Legende: MAD: mittlerer arterieller Druck, CCI: kontinuierlicher kardialer Index, ZVD: zentraler Venendruck, EVLW: extravaskuläres Lungenwasser

2.4 Statistische Analyse

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Die Analyse der Daten erfolgte mittels Students t-Test oder Wilcoxon Rangsummentest.

Alle statistischen Analysen wurden unter Nutzung des Statistikprogramms SPSS (Version 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt und ein $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

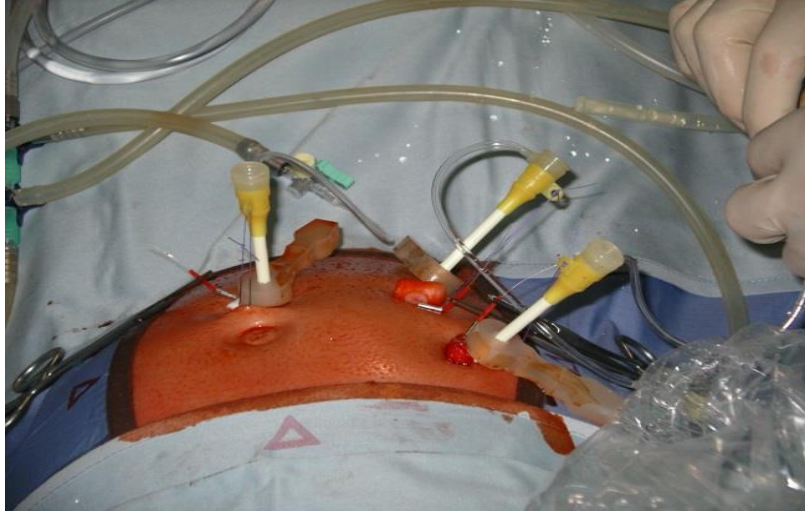


Abb. 10: Intraoperative Platzierung der bis nach intrauterin reichenden Throkare



Abb. 11: Beispielhafter intraoperative Lagerung der Patientin und der eingebrachten Katheter



Abb. 12: Beispielhafter Aufbau des anästhesiologischen Arbeitsplatzes

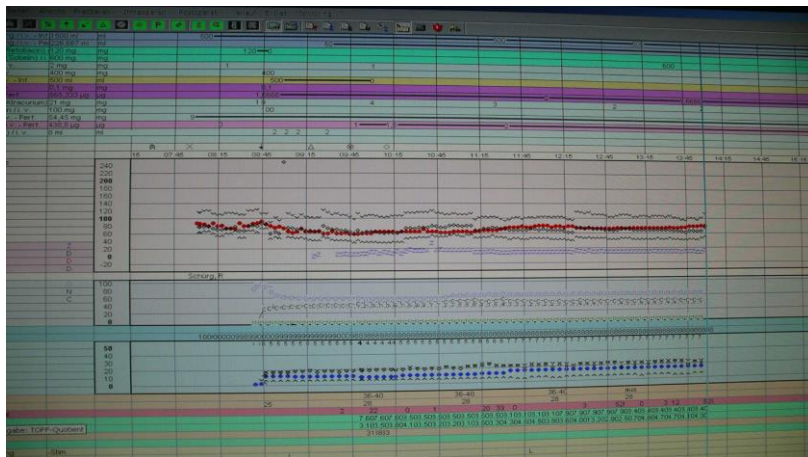


Abb. 13: Beispielhafte Abbildung des PDMS



Abb. 14: Beispielhafte Abbildung des intraoperativ genutzten Monitors und der erhobenen Parameter

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und allgemeiner Verlauf

Wir identifizierten 61 werdende Mütter, die sich einer minimalinvasiven fetoskopischen Therapie einer SBA am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Deutschland zwischen August 2010 und November 2013 unterzogen.

In zwei Fällen wurde die Operation frühzeitig abgebrochen (operative Komplikation nach partieller amniotischer Kohlenstoffdioxid-Insufflation mit akuter hämodynamischer Insuffizienz und Verdacht auf Fruchtwasserembolie/massive venöse CO₂-Einschwemmung durch PACI, postoperativ: keine weiteren Komplikationen und klinisch stabiler Zustand; bereits ausreichend gedeckte SBA).

Somit konnten, in die hier präsentierte Fallserie, 59 Patientinnen zur retrospektiven Analyse eingeschlossen werden.

Zum Zeitpunkt der Intervention betrug das durchschnittliche maternale Alter 32 ± 5 Jahre, der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) $26 \pm 4,7$ (maximaler BMI: $44,6 \text{ kg/m}^2$) und das durchschnittliche Gestationsalter $23,6 \pm 1,7$ Wochen (Tabelle 1). Der Großteil der Patientinnen wurde als *American Society of Anaesthesia* (ASA) II klassifiziert (ASA I: n= 23, 4%; ASA II: n= 35, 59,3%; ASA III: n= 1, 1,7%).

Die durchschnittliche Anästhesiedauer einer kompletten operativen SBA-Versorgung betrug 341 ± 45 min., die Operationsdauer 225 ± 48 min. (s. Abb. 15a und 15b).

Beide Zeiten, Anästhesie- und Operationszeit, reduzierten sich mit zunehmender Erfahrung der Teilnehmer im Verlauf (Abb. 16).

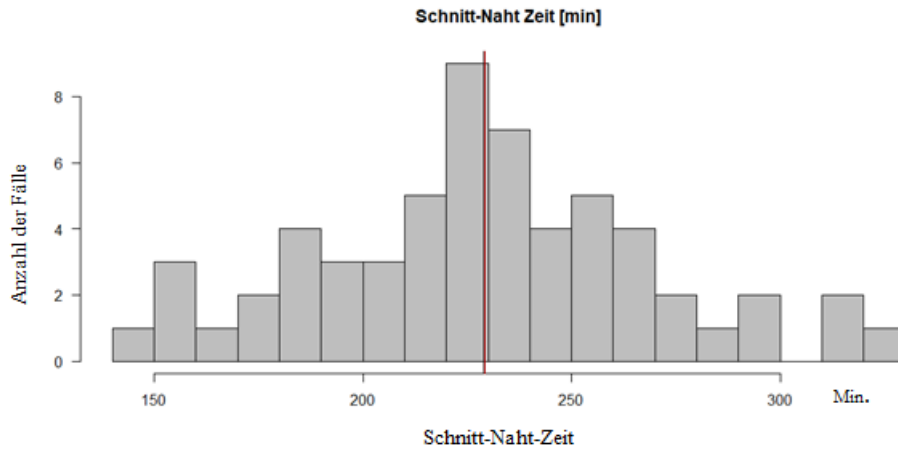


Abb. 15a: Häufigkeitsverteilung der Schnitt-Naht-Zeit in Minuten der betrachteten Fälle bei komplettem SBA-Verschluss, x-Achse: Zeit in Minuten; y-Achse: Anzahl der Fälle. rote Linie= Mittelwert

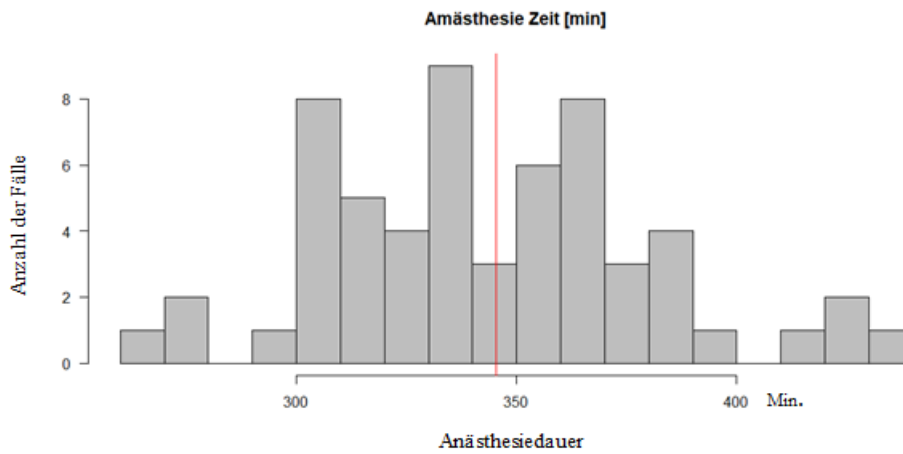


Abb. 15b: Häufigkeitsverteilung der Anästhesiedauer der betrachteten Fälle bei komplettem SBA-Verschluss, x-Achse: Zeit in Minuten; y-Achse: Anzahl der Fälle, rote Linie = Mittelwert

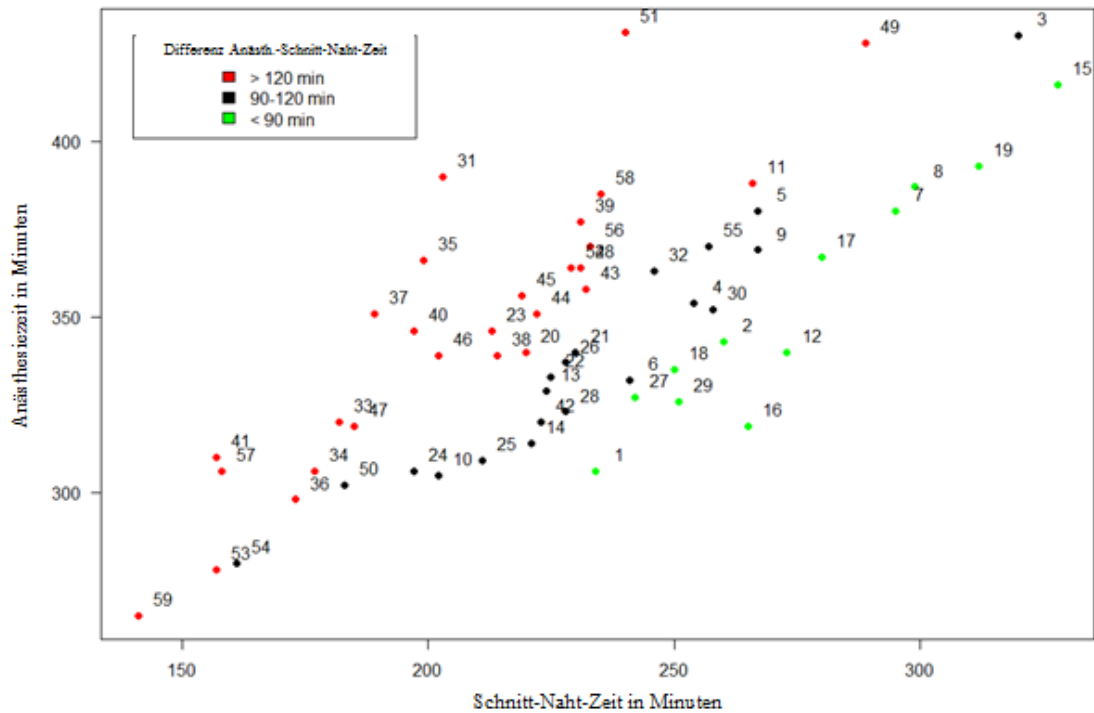


Abb. 16: Darstellung der Differenzen zwischen der Schnitt-Naht-Zeit zur Anästhesiezeit, rot > 120 min, schwarz 90-120 min., grün < 90 min., Nummer pro Punkt: Einschlusszeitpunkt der Patientin

Alle Patientinnen konnten unmittelbar nach dem Eingriff im Operationssaal erfolgreich vom Respirator entwöhnt und extubiert werden.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug $21,1 \pm 4,4$ Stunden.

Perioperativ kam es bei keiner Patientin zu einer transfusionspflichtigen Anämie oder zu operativen Komplikationen wie Plazentaablösung oder Spontanpartus.

Von den, in utero, operierten 59 Feten verstarben nach der Geburt insgesamt vier Neugeborene: Ein frühes neonatales Todesereignis trat bei Frühgeburt unter Chorionamnionitis in der 24+6 Woche auf. Zwei weitere postoperative Todesfälle waren auf eine schwere Hirnstammdysfunktion im Rahmen einer Arnold-Chiari-II-Malformation zurückzuführen. Der vierte Todesfall wurde auf eine unerwartete Trisomie 13 zurückgeführt.

3.2 Primärer Zielparameter: Inzidenz des Lungenödems

Wir beobachteten in der untersuchten Patientinnengruppe einen Fall eines apparenten postoperativen Lungenödems (1,7%, postoperativ im Intensivstationsbereich erhobenes EVLW 10,1 ml/kg), dessen Diagnose klinisch gestellt wurde (Dyspnoe, Tachypnoe, Rasselgeräusche, SpO₂-Abfall). In diesem Fall wurde auf eine thorakale Standard-Röntgenuntersuchung verzichtet, um eine Röntgenstrahlenbelastung von Mutter und Fetus bei einer klinisch stabilen Situation zu vermeiden. Die Therapie mit 10 mg Lasix i.v. und einer zwischenzeitlichen nasalen Zufuhr von 2 l O₂/min. führte zu einem raschen Sistieren der Symptome.

Intraoperativ kam es zwar regelhaft zu einem signifikanten Anstieg des EVLW ($6,7 \pm 1,2$ vs. $7,6 \pm 2$ ml/kg; $p=0,014$), dieser war jedoch, absolut gesehen, nicht von klinischer Relevanz.

Wie in Abbildung 17 dargestellt, überschritten postoperativ sechs Patientinnen den Grenzwert des EVLW von 10 ml/kg. Die Grenzwertüberschreitungen, welche auf der Intensivstation bestimmt wurden, sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

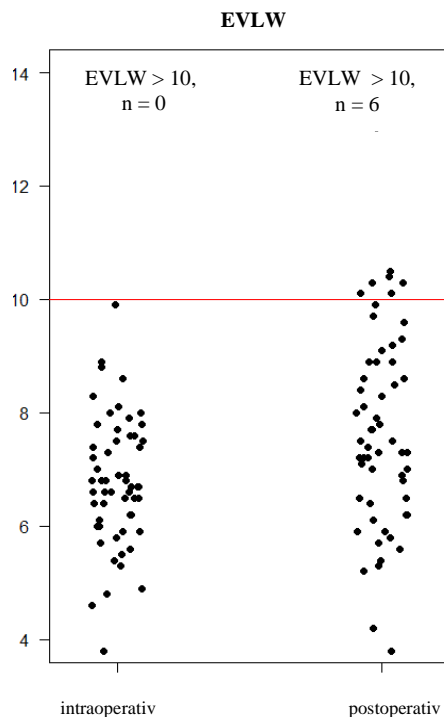


Abb. 17: Erhobene EVLW-Messwerte, intraoperativ vor Schnitt, verglichen mit postoperativ, intensivmedizinisch bestimmtem Maximalwert, rote Linie EVLW-Grenzwert 10 ml/kg

Einschlussnummer der Patientin	EVLW
5	10,4 ml/kg
6	10,3 ml/kg
8	10,1 ml/kg
18	10,5 ml/kg
21	10,1 ml/kg
26	10,3 ml/kg

Tabelle 1: Intensivmedizinisch erhobene postoperative EVLW-Werte > 10 ml/kg

Die, zur Beurteilung der intraoperativen Oxygenierung, erhobenen Horowitz-Indizes zeigten im zeitlichen Verlauf keine Veränderung.

3.3 Sekundäre Zielparameter

Eine adäquate fetale Anästhesie (definiert über keine fetale Bradykardie/Tachykardie, Zunahme der fetalen Bewegungen) wurde durchgehend erreicht. Kein Fetus wies eine Tachy- oder Bradykardie oder (fortgesetzte) Bewegungen während der chirurgischen Intervention auf.

Die Operationsbedingungen wurden hinsichtlich des Uterustonius vom Fetalchirurgen bei allen Eingriffen ausnahmslos als zumindest ausreichend eingestuft, so dass diesbezüglich keine weiteren Maßnahmen zur Tokolyse (z.B. Erhöhung des MAC) notwendig waren (ausreichender Arbeitsraum, fehlende uterine Kontraktionen während der Intervention, uterine Insufflationsdrücke < 20 mmHg, fehlender Bedarf einer postoperativen Tokolyse mit Indomethacin). Intraoperativ konnte im Durchschnitt (15 ± 4 mmHg), wie angestrebt, ein uteriner Insufflationsdruck von unter 20 mmHg (15 ± 4 mmHg) erfasst werden.

Lediglich in drei Fällen überschritt der intrauterine Insufflationsdruck den präoperativ determinierten Grenzwert von > 20 mmHg).

Die Analgetikadosierung wurde aus fetaler Indikation nicht angepasst (keine additive Narkosevertiefung, keine postoperative Indomethacintokolyse).

Zur hämodynamischen Optimierung wurden bei 56 Patientinnen (94,9%) jeweils 500 ml Kolloidlösung (HAES[®]-Lösung 6% 130/0,4) als Bolusinfusion appliziert, zusätzlich wurde zur hämodynamischen Optimierung durchschnittlich eine Infusion von 10,4 (7,3) µg/kg/min.

Epinephrin appliziert. Die Flüssigkeitssubstitution erfolgte während der Anästhesiezeit mit durchschnittlich 3,6 ml/kg/Std. Ringer-Lösung.

Es fand sich während und nach der OP regelhaft eine metabolische Azidose (Base Excess $-4,5 \pm 1,3$ mmol/l vs. $-4,5$ mmol/l) verbunden mit einem diskreten Laktatabfall ($1,1 \pm 0,5$ mmol/l vs. $0,7 \pm 0,2$ mmol/l).

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der erhobenen Parameter im zeitlichen Verlauf. Tabelle 3 gibt die Patientencharakteristika, Baseline-Parameter und anästhesiologische Charakteristika der untersuchten Patientenkohorte an.

	intraoperativ				postoperativ				P
	mean (+/-SD)	min.	max.		mean (+/-SD)	min.	max.		
Hämoglobin (g/dlL)	10 ± 0,9	8,3	12		10 ± 1	8,3	12,4		0,857
Herzfrequenz (Schläge/ min)	69 ± 12	51	124		84 ± 13	60	120		< 0,001
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	72 ± 8	55	91		79 ± 12	55	104		0,001
CI (l min ⁻¹ m ⁻²)	4,0 ± 0,8	2,8	6,2		4,7 ± 0,9	2,6	7,9		< 0,001
ZVD (mmHg)	12 ± 5	1	22		9 ± 4	1	16		0,015
Temperatur (°C)	36,3 ± 0,4	35,5	37,2		36,9 ± 1,4	36,7	37,5		0,002
Glukose (mg/dl)	126 ± 32	89	251		93 ± 18	65	166		< 0,001
pH	7,367 ± 0,036	7,273	7,439		7,389 ± 0,034	7,293	7,46		0,001
Base Excess (mmol/l)	-4,59 ± 1,3	-7,9	-2,7		-4,56	-11,4	-0,5		0,982
paCO ₂ (mmHg)	35 ± 4	28	46		33 ± 4	26	53		< 0,001
paO ₂ (mmHg)	324 ± 57	206	456		129 ± 37	76	201		< 0,001
Laktat (mmol/l)	1,1 ± 0,5	0,4	3,4		0,7 ± 0,2	0,4	1,4		< 0,001
F _i O ₂	0,68 ± 0,1	0,38	1		0,26 ± 0,04	0,21	0,3		< 0,001
ELWI (ml/kg)	6,7 ± 1,2	3,5	9,9		7,6 ± 2	3,8	10,5		0,014
Horowitz-Index (paO ₂ / F _i O ₂)	478 ± 68	348	637		487 ± 137	280	905		0,694

Tabelle 2: Vergleich intra- und postoperativer erhobener Messwerte, Daten wurden als Mittelwert ± SD dargestellt, sowie die minimal/ maximal Werte

Parameter	N	%	Mittelwert (\pm SD)	Min.	Max.
Alter (Jahre)	59		32 \pm 5	19	41
Größe (cm)	59		167 \pm 6	154	180
Gewicht (kg)	59		73 \pm 14	52	135
BMI (kg/m ²)	59		26 \pm 4,4	19,4	44,6
Gestationswoche Operation	59		23,6 \pm 1,7	21	29,1
ASA Klassifikation I	23	39%			
ASA Klassifikation II	35	59,3%			
ASA Klassifikation III	1	1,7%			
Hb präoperativ (g/dL)	59		11,8 \pm 1	9,2	13,5
Herzfrequenz präoperativ (Schläge/min)	59		84 \pm 11	62	109
MAP präoperativ (mmHg)	59		80 \pm 7	64	96
Uterusinsufflationsdruck (mmHg)	46		15 \pm 4	5	24
Epinephrin (μ g/kg/min)	58		10,4 \pm 7,3	3,6	50,1
Remifentanyl (μ g/kg/KG)	56		31,6 \pm 11	12,6	74,8
Ringer-Laktatlösung (mL/kg/KG)	57		21,1 \pm 7,1	8,1	38,5
Hydroxyethylstärke, HAES 130/0,4, 6% (mL/Kg/KG)	56		7 \pm 1,6	0	10
Anästhesiedauer (min.)	59		345 \pm 37	265	431
Dauer der chirurgischen Intervention (min.)	59		229 \pm 42	141	328
Intensivverweildauer (Std)	59		21,4 \pm 4,1	16,6	45,3
Non-Opioid Analgetika während Intensivüberwachung	17	28,8%			
Opioide während Intensivüberwachung	57	96,6%			
Piritramid während Intensivtherapie (mg/kg/KG)	59		0,28 \pm 0,16	0	72
Gestationswoche bei Sectio caesarea	40		32,7 \pm 2,7	24,3	38,1

Tabelle 3: Patientencharakteristika, Baseline-Parameter und anästhesiologische Charakteristika
Daten wurden als Mittelwert \pm SD, minimale und maximale Werte, absolute Zahl oder Prozentwerte dargestellt.
BMI = Body-Mass-Index; ASA = American Society of Anesthesiologists; ICU = Intensive Care Unit

4. Diskussion

Bislang konnten Studien zu fetalchirurgischen Eingriffen belegen, dass Behandlungsprotokolle erst unter Nutzung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings ein optimales perioperatives Outcome erreichen können [56, 73, 74]. Wesentliche Parameter zur intraoperativen Therapiesteuerung waren hierbei HZV, EWLV und ITBV [56, 73, 74]. Das erweiterte hämodynamische Monitoring erfolgte jedoch in den zitierten Studien durch die Kombinationen eines Pulmonalarterienkatheters (PAK) mit dem PiCCO-System (transpulmonale Thermodilution).

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war die Evaluation des „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“ (mod. nach Hering et al [56]). Hierbei werden als wesentliche Modifikationen die zur hämodynamischen Therapie notwendigen Parameter alleinig durch die transpulmonale Thermodilution erhoben. Zudem erfolgte ein modifizierter Narkotika- und Tokolytikaesatz. Die präsentierte Studie untersucht und analysiert, nach dem Wissensstand der Autoren, zum ersten Mal mit einer hohem Fallzahl (n = 59) systematisch das anästhesiologische Prozedere, sowie den kardiovaskulären und hämodynamischen Status bei minimalinvasiven fetoskopischen Eingriffen zur Deckung einer SBA.

4.1 Maternales Lungenödem

Unter Nutzung des „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“ beobachteten wir in der untersuchten Patientengruppe lediglich einen Fall eines, klinisch, eher als mild einzustufenden Lungenödems (1,7%). Und per definitionem anhand des EVLW wiesen postoperativ, während der intensivmedizinischen Therapiephase, 6 Patientinnen ein Lungenödem mit einem EVLW > 10 ml/kg auf, diese imponierten klinisch aber ohne Zeichen eines Lungenödems und wiesen eine nicht kompromitierte pulmonale Situation auf.

Wir konnten das vorbeschriebene postoperative Auftreten eines maternalen Lungenödems somit deutlich im Vergleich zu früheren Studien reduzieren (1,7% vs. 27,8% [44] und 33,3% [73]) und liegen auf dem Niveau der Studien zu fetalchirurgischen Eingriffen mit erweitertem hämodynamischen Monitoring durch eine Kombination mit PAK und PiCCO-System [56, 73, 74]

In der von uns untersuchten Patientengruppe zeigten sich perioperativ gemessene Parameter des Flüssigkeitshaushalts, des pulmonalen Gasaustauschs und der zentralen und peripheren Perfusion (Herzfrequenz, mittlerer arterieller Druck, kontinuierlicher kardialer Index (CI), ZVD, pH, arterieller Partialdruck CO₂ und O₂, Laktat) im physiologischen Varianzbereich, was wir als weiteren Beleg der Zuverlässigkeit unseres Behandlungsansatzes interpretieren. Die Praktikabilität dieses Vorgehens belegen auch die geringgradigen intraoperativen Abweichungen von den individuell festgelegten hämodynamischen Zielparametern im Verlauf. Zudem kam es unter Nutzung des „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“ zu keinen Komplikationen hinsichtlich adäquater Operationsbedingungen, basierend auf nicht beobachteten uterinen Kontraktionen, postoperativer Wehentätigkeit oder intraoperativ zu steigenden uterinen Insufflationsdrücken, basierend auf einem erhöhten maternalen Muskeltonus und insuffizienter Relaxation.

Die erfolgreiche Anwendung des „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“ kann sicher nicht auf eine einzelne Intervention zurückgeführt werden sondern ist als Ergebnis eines Maßnahmenbündels zu verstehen.

Im Folgenden werden wesentliche Punkte dieses Maßnahmenbündels benannt, begründet und hinsichtlich ihres Stellenwerts diskutiert.

4.2 Hämodynamische Therapie in der Fetalchirurgie

4.2.1 Rechtsherzkatheter und transpulmonale Thermodilution

Die fetalchirurgische Arbeitsgruppe um Hering et al. [56, 73, 74] integrierte, aufgrund der zuvor beobachteten erhöhten Inzidenz des maternalen Lungenödems, die perioperative Bestimmung zentraler Hämodynamikparameter in ihr anästhesiologisches Behandlungsprotokoll (insbesondere das EVLW).

Hierzu wurde von dieser Arbeitsgruppe bei den Patientinnen ein PAK eingelegt und zusätzlich ein PiCCO-System zur transpulmonalen Thermodilution etabliert. Durch diese Maßnahmen konnte die Inzidenz des maternalen Lungenödems während und nach minimalinvasiven fetoskopischen chirurgischen Eingriffen (unterschiedliche fetoskopische Interventionen: Deckung SBA, tracheale Dekompression, Ballonokklusion einer Hernia diaphragmatica, etc.) drastisch gesenkt werden [56].

Der PAK galt lange als „Goldstandard“ der hämodynamischen Überwachung. Die Nutzung eines PAK ermöglicht perioperativ Aussagen über den CO, den rechten Vorhofdruck bzw. ZVD, Pulmonalarteriendruck: systolisch, diastolisch, Mitteldruck; Lungenkapillarenverschlussdruck (Wedgedruck) und neuerdings auch die kontinuierliche Erfassung der gemischtvenösen Oxymetrie. Die Arbeitsgruppe um Hering et al. [56] führte die Volumentherapie basierend auf dem ITBV und dem EVLW durch. Das EVLW galt in der untersuchten Kohorte als pathologisch ab einem Wert > 7 ml/kg. Eine Volumentherapie, indiziert durch reduzierten Fluss in der A. umbilicalis, maternale Hypotonie oder Abfall des CI, erfolgte, wenn das ITBV < 850 ml betrug, ansonsten erfolgte die Therapie mit Epinephrin.

Die kombinierte Nutzung von PAK und PiCCO-System wurde im „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“ von Hering et al. [56] nicht übernommen und auf die Nutzung eines PAK verzichtet. Bei nachgewiesener guter Übereinstimmung der PiCCO-Messwerte mit PAK-Messwerten bei kardiochirurgischen [14] und nicht-kardiochirurgischen Patienten [27], geschah dies, um das Device-assoziierte Risiko für die Mutter zu minimieren.

Trotz der Überwachungsmöglichkeiten, welche die Nutzung eines PAK bietet, muss dessen Nutzung individuell kritisch hinterfragt und gegen dessen Risiken abgewogen werden.

Die Genauigkeit der Messungen, Untersucherabhängigkeit, mögliche suboptimale Platzierung des Katheters, Einfluss des positiven endexpiratorischen Drucks auf den pulmonalarteriellen Verschlussdruck etc. und der invasive Charakter der Katheterplatzierung, mit dem Risiko schwerwiegender Komplikationen, wie Arrhythmien, endobronchialer Hämorrhagie, Klappenschäden, pulmonale Infarzierung, Thrombozytopenie und Thrombusbildung etc., muss kritisch gegenüber Vorteilen für den Patienten durch die Nutzung des PAK abgewogen werden [20, 21, 164].

Im Gegensatz zu den oben geschilderten Device-assoziierten Risiken des PAK, bestehen beim PiCCO-System die typischen Risiken einer arteriellen Punktion mit punktionsverbundenen Verletzungen, Infektionen und Durchblutungsstörungen, bei einer durch den Hersteller maximal empfohlenen Liegedauer des Kathetersystems von 10 Tagen, welche deutlich über der des PAK mit 3 Tagen liegt und eine längere hämodynamische Überwachung ermöglicht.

Ebenfalls ist die Effektivität der PAK-unterstützten hämodynamischen Therapie kritisch zu diskutieren:

In einer europäischen Beobachtungsstudie, welche 3147 Patienten einschloss, wurde eine Subgruppe von 481 Patienten, welche einen PAK erhielten, mit einer Gruppe verglichen, die keinen PAK erhalten hat [123]. Die Nutzung eines PAK stellte keinen unabhängigen Risiko-

faktor der 60-Tages-Mortalität in multivarianten Analysen dar. In 453 gematchten Paaren zeigte sich die Intensiv- und Krankenhausmortalität vergleichbar zwischen den Gruppen PAK versus Non-PAK (Intensivmortalität 26,7% versus 26,3%; Krankenhausmortalität 31,4% versus 32,8%; keine Signifikanz).

In einer randomisierten Studie an 1041 Intensivpatienten (PAK-gestütztes Therapieregime vs. Therapie ohne PAK) [55] wurde den behandelnden Ärzten, welche Patienten ohne PAK versorgen mussten, die Option einer alternativen Überwachungsmöglichkeit gegeben, wenn sie dies wünschten (genutzt bei 79% der Patienten). Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Krankenhausmortalität (PAK 68% versus Non-PAK 66%; $p=0,039$), der Krankenhausverweildauer oder der Anzahl an Tagen mit Organersatzverfahren zwischen den beiden Gruppen.

In Patientenkohorten, mit geringerem Krankheitsgrad (niedriger ASA-Score) zeigte sich unter Nutzung des PAK ein Anstieg der Mortalität [17], während bei vorerkrankten Patienten oder Hochrisikoeingriffen das Outcome durch die Nutzung eines PAK verbessert werden konnte [160].

Bei intensivmedizinischen Patienten mit akuter Lungenschädigung zeigte sich keine Verbesserung der Überlebensrate oder der Organfunktion, begleitend aber eine erhöhte Komplikationsrate [159].

Pinsky et al. [112] empfehlen die Nutzung des PAK in einem pragmatischen Algorithmus, welcher den PAK erst dann einsetzt, wenn er „wirklich nötig“ ist, wobei kritisch anzumerken ist, dass die optimale Gruppe zur Nutzung eines PAK nicht explizit charakterisiert wird.

Dennoch wird festgestellt, dass sich eine Nutzung des PAK ohne differenzierte Therapiekonzepte und ohne eine korrekte Auswahl des zu therapierenden Patienten negativ auf das Outcome des Patienten auswirken kann.

Die Nutzung des PAK soll dementsprechend, basierend auf dessen Risikoprofil, kritisch und angepasst an die individuelle Klinik und Situation des Patienten erfolgen [112].

Aus wirtschaftlicher Sicht konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der perioperativen Kosten bei Verzicht auf einen PAK feststellbar ist [55].

Zusammenfassend kann folglich festgehalten werden, dass der PAK spezifische Anwendungslimitationen aufweist, die der Anwender kennen muss. Zudem ist sein Nutzen wahrscheinlich hauptsächlich bei kritisch kranken Patienten zu erwarten, hierbei aber von der Expertise, und der geschickt abgeleiteten therapeutischen Konsequenz, des Anwenders abhängig. Ein generelles Nutzen des PAK zum erweiterten hämodynamischen Monitoring erscheint demnach aktuell nicht rational und definitiv nicht wirtschaftlich. Die zurückhaltende Indikati-

onsstellung für den PAK in den vergangenen Jahren lässt sich auch damit begründen, dass sich in letzter Zeit zunehmend weniger invasive Verfahren, wie das FloTrac/ Vigileo-System, LiDCO und das PiCCO-System etabliert haben. Diese hämodynamischen Monitoringverfahren bieten die Möglichkeit den Patienten perioperativ zielgerichtet zu therapieren, das Risiko für Hypo- oder Hypervolämie zu reduzieren und das Outcome zu verbessern. Die adäquate Analyse und folgende Therapie der Hämodynamik kann sich positiv auf den Verlauf unterschiedlicher Patientengruppen auswirken (kardiochirurgisch, urologisch neurochirurgisch, intensivmedizinisch) [14, 27, 69, 77, 103]. Studienergebnisse lassen vermuten, dass eine frühe, individuelle goal-directed-therapy (GDT), hinsichtlich der Hämodynamik, die Rate an postoperativen Komplikationen reduzieren und positive Auswirkungen auf die Mortalität haben kann [8, 45, 49, 52, 160]. Ein optimierter Volumenhaushalt, der Vorlast und Nachlast betrifft, konnte in vorhergehenden Studien die Rate an post-operativen Komplikationen und der Intensivverweildauer reduzieren [43, 124]. Tierexperimentell wurde durch Wodack et al. [162] bei schwerer Pankreatitis ein Benefit durch optimierte Hämodynamik nachgewiesen (reduzierter Endothelschaden, vermindertes Pankreasödem, reduziertes SIRS). Es muss somit angenommen werden, dass ein Vorteil unter individualisierter Nutzung einer hämodynamischen Therapie besteht. In England wurde aufgrund der positiven Studienergebnisse bereits eine Empfehlung für die perioperative Anwendung einer flüssigkeits- und inotropikabasierten HZV-Optimierung bei Hochrisiko-Patienten mit dem Evidenzgrad 1b ausgesprochen [140].

Insbesondere für das, über die transpulmonale Thermodilution, kalibrierte PiCCO-System konnte in mehreren Studien im operativen Umfeld ein verbessertes Outcome demonstriert werden. Dazu zählen eine Reduktion der postoperativen Komplikationen, Dauer der mechanischen Ventilation, Reduktion der Intensivverweildauer und der Krankenhausverweildauer [43, 68, 89]. Eine Studie zur Untersuchung eines Flüssigkeits-Protokolls basierend auf dem EVLW (Doppelindikatorlösungstechnik) versus PAK an Patienten (n=15) mit Permeabilitätslungenödem, konnte nachweisen, dass die Nutzung des EVLW die Mortalität von 100% auf 33% reduzieren konnte [36]. Die physiologischen Grenzwerte für das EVLW liegen bei 3 – 7 ml/kg [86]. Eine Überschreitung eines Grenzwertes von 10 ml/kg konnte in diversen Studien mit dem Auftreten eines Lungenödems korreliert werden [7, 18, 84]. Weitere Studien konnten in unterschiedlichen Patientenpopulationen und unterschiedlichen chirurgischen Interventionen die klinische Relevanz des EVLW belegen.

Sato et al. [126] konnten in ihrer Arbeit nachweisen, dass bei Patienten mit Ösophagektomie ein erhöhtes EVLW 12 Stunden nach Operationsende, bestimmt mit dem PiCCO-System, mit pulmonalen Komplikationen (Pneumonie, schwere Atelektasen, erneute Ventilationspflichtig-

keit) verbunden war. In einer Arbeit von Mutoh et al. [104], in einer Kohorte von Patienten mit Subarachnoidalblutungen mit Vasospasmen, konnte ein Prognosevorteil für diejenigen Patienten nachgewiesen werden, die hämodynamisch mittels PiCCO und EVLW überwacht wurden.

Chung et al. [18] konnten nachweisen, dass bei septischen Patienten ein Überschreiten des Grenzwertes EVLW von 10 ml/kg, mit einer geringeren Krankenhausüberlebensrate als bei Patienten mit einem EVLW < 10 ml/kg assoziiert war (15% vs. 67,7%, $p < 0,001$).

Die Nutzung des EVLW weist auch in der Transplantationsmedizin einen positiven Effekt in Bezug auf das Monitoring der Transplantatdysfunktion auf. Pottecher et al. [113] konnten belegen, dass eine Transplantatdysfunktion Grad 3 mit einem erhöhten EVLW (optimaler Grenzwertes 13,7 mL/kg; *area under the curve*: 0,74; 95% Konfidenzintervall (CI), 0,48-0,99) verbunden war und frühe therapeutische Interventionen dadurch initiiert werden konnten.

Die Relevanz des EVLW konnte in diversen Studien auch bezüglich der Flüssigkeitstherapie belegt werden.

Eine Studie zur Untersuchung eines Flüssigkeits-Protokolls basierend auf dem EVLW (Doppelindikatorlösungstechnik) versus PAK an Patienten (n=15) mit Permeabilitätslungenödem, konnte nachweisen, dass die Nutzung des EVLW die Mortalität von 100% auf 33% reduzieren konnte [36].

Mitchell et al. [99] untersuchten eine Kohorte von intensivmedizinischen Patienten, deren Flüssigkeitstherapie durch PAK und damit erhobene Parameter gesteuert, versus einer Interventionsgruppe, die durch den Parameter EVLW erweitert wurde. Nachgewiesen werden konnte eine divergierende Volumentherapie, basierend auf der kumulativen Einfuhr-/ Ausfuhrmenge von 2239 ± 3695 ml (Median = 1600 ml) in der PAK-Gruppe versus 142 ± 3632 ml (Median = 754 ml) in der EVLW-Gruppe ($p = 0,001$). Weiterführend reduzierte sich die Rate an Beatmungstagen (9 Tage EVLW-Gruppe versus 22 Tage PAK-Gruppe, $p = 0,047$) in der EVLW-Gruppe signifikant, ebenso die intensivtherapeutischen Behandlungstage (7 Tage EVLW-Gruppe versus 16 Tage PAK-Gruppe, ($p = 0,05$)).

Van der Heijden et al. [153] konnten die Wertigkeit des EVLW bei non-septischen, kritisch kranken Patienten als Parameter für die pulmonale Permeabilität belegen. Eine Zunahme der EVLW/Blutvolumen-Ratio (Minimum $r = 0,48$, $p = 0,032$) konnte, in der beobachteten Patientengruppe, mit *acute respiratory distress syndrome* oder einem erhöhten Risiko dafür nachgewiesen werden.

Der Parameter ITBV, welcher, in der hier vorgestellten Arbeit, zur Limitation der Volumenzufuhr bzw. dem Beginn der Katecholaminzufuhr genutzt wurde (ITBV < 850 ml = Volumentherapie; ITBV > 850 ml = Epinephrin), kann ebenfalls durch das PiCCO-System bestimmt werden.

Bereits milde bis moderate Veränderungen des intravasalen Blutvolumens, als Zeichen einer Hypovolämie, resultieren in einer Veränderung des ITBV [41, 158], welche die Sensitivität des Verfahrens, bezüglich der Veränderung von Blutvolumina, als dynamischer Vorlastparameter belegen.

Variationen der Ventilation, welche in der hier präsentierten Arbeit nur bei Veränderungen der Blutgasanalysen und Durchführung der PACI erfolgten, weisen Auswirkungen auf das ITBV auf und können zu einer Abnahme in der Inspiration führen. Apnoephasen und Expiration sind davon nicht betroffen [95]. Die Bestimmung des besten Indikators der kardialen Vorlast und des zirkulierenden Blutvolumens bei ventilierten Patienten, mit dem Faktor Vorlast als Hauptdeterminante des O₂-Transports, ist von zentraler Relevanz im klinischen Alltag. Lichtwarck-Aschoff et al. [87] konnten nachweisen, dass das O₂-Angebot (DO₂) signifikant mit dem ITBV korreliert (ITBVI und DO₂I 0,46 [CI], p < 0,01). Die kardialen Füllungsdrücke, ZVD und pulmonalkapillärer Verschlussdruck, stellen keine adäquaten Parameter zur Erhebung des Volumenstatus bei ventilierten Patienten dar (Δ CVP/ Δ CI und Δ PCWP/ Δ CI: -0,069 [CI] und - 0,018 [CI]). Sie führten zu einer Überschätzung des zirkulatorischen Volumenstatus. Im Gegensatz dazu zeigte sich der Parameter ITBV, bei ventilierten Patienten, als reliabel zur Therapie des CO und korrelierte signifikant mit dem DO₂ [87].

Die Überwachung des ITBV zur Volumentherapie bei septischen Patienten im Vergleich zum Management der Volumentherapie basierend auf dem ZVD, wies das ITBV als überlegenen Parameter nach [163]. Am dritten Behandlungstag zeigte sich in der ITBV-Gruppe der APACHE-II-, SOFA- und Vasopressorscore signifikant niedriger verglichen mit der ZVD-Behandlung (21,3 ± 6,2 vs. 25,4 ± 7,2, 6,1 ± 3,4 vs. 9,0 ± 3,5, 5 (0; 8,0) vs. 20,0 (8,0; 35,0), alle p-Werte < 0,01). Diese Verbesserung kann möglicherweise auf die akkurate Bestimmung der Vorlast und Anpassung der Flüssigkeitszufuhr zurückgeführt werden. Diese Ergebnisse werden durch Reuter et al. [119] unterstützt, die bei kardiochirurgischen Patienten postoperativ nachweisen konnten, dass das ITBV eine Zunahme der Vorlast adäquat detektiert (ITBVI (ml/m²) *baseline* vor Volumenbolus 889 ± 195, *baseline* nach Volumenbolus 954 ± 185, p < 0,05).

Die, in unserer Studie untersuchten, Patientinnen wurden zu 98,3% einem ASA-Score zwischen I und II zugeteilt. Es bestanden maternal keine Pathologien im pulmonalen Kreislauf

(Rechtsherzinsuffizienz, pulmonale Hypertension, etc.). Die zur Steuerung der Hämodynamik notwendigen Parameter (CO, EVLW, ITBV) konnten zuverlässig mittels PiCCO-System ermittelt werden. Zudem bietet das PiCCO-System dem Anwender erweiterte Optionen zur Abschätzung der linkskardialen Vorlast bzw. anzunehmenden Volumenreagibilität des behandelten Patienten.

Unter Betrachtung dieser Faktoren haben wir für unser Vorgehen, trotz der bekannten Limitation von volumenbasierten Vorlastparametern zur Abschätzung der Volumenreagibilität [43], analog zu Hering et al [56], dass ITBV genutzt:

Im Gegensatz zur Schlagvolumen- (SVV) bzw. Pulsdruckvarianz (PPV), den etablierten Parametern zur Volumenreagibilität [98, 89, 120], besteht beim ITBV nicht die Abhängigkeit von einem Sinusrhythmus und einer laufenden maschinellen Beatmung des Patienten mit einem minimal notwendigen Atemzugvolumen (postoperatives Monitoring). Im Gegensatz zum SVV/PPV ist das ITBV zudem nicht durch die typischen intraoperativen Einflüsse auf die Thorax-/Lungencompliance (intraoperativ schwankender intraabdomineller Druck, Lungenödem, etc.) beeinflusst [102].

Unter Berücksichtigung der Ausführungen zu den Limitationen, Pitfalls bzw. Komplikationen bei der Anwendung des PAK, führt eine rationale Nutzen-Risiko-Abwägung bei diesem „gesunden“ Patientenkollektiv (schwängere fetalchirurgische Patientinnen) fast zwangsläufig zur Ablehnung der zusätzlichen Nutzung eines PAK, bei elektivem Einsatz des PiCCO-Systems.

4.2.2 Intraoperativer Laktatanstieg und metabolische Azidose: Zwangsläufig Indikatoren einer (lokalen) Hypoperfusion?

Intraoperativ und postoperativ konnte bei den Patientinnen, trotz algorithmisierter hämodynamischer Therapie, eine diskrete metabolische Azidose und ein moderater Laktatanstieg beobachtet werden. Diese sind nicht zwangsläufig mit einer (regionalen) Minderperfusion der Mutter oder des Feten gleichzusetzen. Als Ursache kommen zum einen die intraoperative Epinephrinapplikation in Frage. Diese Nebenwirkung einer metabolischen oder Laktatazidose unter Epinephrintherapie ist bekannt und scheint β -mimetisch bedingt zu sein. Vasokonstriktive Effekte mit bedingter reduzierter Perfusion, primär im Bereich der unteren Extremitäten, eine reduzierte Sauerstoffextraktion im Gesamtorganismus und reduzierte gastrale Perfusion scheinen verantwortlich zu sein [85, 127, 149]. Zum anderen ist ein reduzierter BE auch eine bekannte Begleiterscheinung einer Schwangerschaft [5, 38].

4.2.3 Maternales Lungenödem: Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) und Oxygenierung bei Fetalchirurgie

In der hier demonstrierten Studie, wurde wie beschrieben, mittels PiCCO-System zur frühen Detektion eines drohenden Lungenödems, das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) bestimmt.

Der Goldstandard und gegenwärtige Referenzmethode für das EVLW stellt die Gravimetrie dar [109], die aber als ex-vivo Methode klinisch keine Relevanz aufweist. Die Validierung gegenüber der Gravimetrie konnte bereits auch außerhalb des Tiermodells am Menschen erbracht werden [145].

Im Fall eines pathologischen Anstiegs des EVLW (> 7 ml/kg) resultiert dieser aus einer erhöhten Permeabilität des Lungengewebes (bspw. reaktiv nach inflammatorischen Prozessen), erhöhtem hydrostatischem Druck, in den pulmonalen Kapillaren (bspw. pulmonaler Hypertonus), oder wegen Prozessen, die sich auf die Permeabilität, als auch auf den hydrostatischen Druck auswirken [66].

Während Hering et al. [56] ein EVLW > 7 bereits als Risikofaktor für das Entstehen eines maternalen Lungenödems definierten, erfolgte, in der von uns präsentierten Studie, die Festlegung eines in diversen Vorarbeiten etablierten Grenzwertes von > 10 ml/kg.

Der erste bestimmte durchschnittliche intraoperative Wert für den EVLW betrug $6,7 \pm 1,2$ ml/kg, was als Baseline im Vergleich zu einer Vorgängerarbeit ($7,9 \pm 2,7$ ml/kg) [56] ähnlich niedrig erscheint, aber im Gegensatz zu anderen Publikationen deutlich niedriger ist (EVLW Baseline: $14 \pm 2,5$ ml/kg) [92], ($9,0$ (2,1–14,1) ml/kg) [46] ($12,3 \pm 3,4$ ml/kg) [108].

In einer Metaanalyse des postoperativen EVLW bei chirurgischen Patienten zeigte sich dieser im Durchschnitt mit $7,2$ ml/kg (95% CI: (6,9; 7,6)) [35] vergleichbar zu den von uns erhobenen Werten von $7,6 \pm 2$ ml/kg.

Hering et al. [56] konnten unter Nutzung des PAK in einer inhomogenen Kohorte von 13 fetalchirurgischen Interventionen keine signifikante Zunahme des EVLW zwischen intra- und postoperativer Phase nachweisen ($7,9 \pm 2,7$ ml/kg vs. $7,7 \pm 1,8$ ml/kg, $p =$ nicht signifikant). Die pulmonale Permeabilität wies ebenfalls keine signifikante Zunahme zwischen prä- und postoperativ auf (Pulmonary vascular permeability index $0,35 \pm 0,06$ vs. $0,38 \pm 0,14$).

Das postoperative EVLW war, in der hier demonstrierten Studie, im Vergleich zur Baseline zwar signifikant, aber nicht klinisch relevant erhöht ($7,6 \pm 2$ ml/kg; $p = 0,011$; intraoperativ: $7,6 \pm 1,6$ ml/kg). Möglicherweise kann die präoperativ bestehende Nüchternheit mit einer zweistündigen Flüssigkeitskarenz und sechsstündigen Nahrungskarenz (OP nach Nachtphase mit zu erwartender geringerer Flüssigkeitsaufnahme) mit folglich niedrigen Baseline-EVLW-Werten in Verbindung gebracht werden, was einen signifikanten Anstieg des Parameters im weiteren perioperativen Verlauf begünstigt haben könnte.

Der maximal bestimmte EVLW betrug in dieser Untersuchung intraoperativ $9,9$ ml/kg und postoperativ $10,5$ ml/kg.

Der von uns angestrebte Zielwert eines maximalen EVLW < 10 ml/kg wurde in keinem von 59 Fällen intraoperativ und lediglich in 6 von 40 Fällen (15%) postoperativ überschritten (s. Abb. 17).

Ein EVLW von ≥ 11 ml/kg, welcher in der Literatur vorbeschrieben [22, 97], bei Lungenödem nachzuweisen ist, wurde nicht überschritten.

Der von uns angestrebte Zielbereich für das EVLW < 10 ml/kg, welcher unter der in der Literatur beschriebenen Grenze von 11 ml/kg liegt, wurde gewählt um maternal ein engeres und damit sichereres maximales EVLW zu definieren.

Bezogen auf Michard et al. [97] wies die betrachtete Kohorte dementsprechend kein postoperatives Lungenödem auf. Von den sechs gemessenen postoperativen Überschreitungen

(EVLW > 10 ml/kg) entsprach klinisch nur ein Fall einem milden und leicht therapierbaren Lungenödem (postoperativ auf der Intensivstation bestimmtes EVLW 10,1 ml/kg). Corde-mans et al. [22] wiesen nach, dass ein EVLW Grenzwert > 11 ml/kg den besten prädiktiven Wert für den Parameter Mortalität aufwies. Somit lag selbst der Maximalwert in der von uns untersuchten Kohorte (EVLW postoperativ: 10,5 ml/kg) unter dieser Grenze.

Im Gesamtkollektiv imponierte, aufgrund der Klinik, lediglich ein Fall eines postoperativen Lungenödems (EVLW präoperativ: 6,7 ml/kg, postoperativ, intensivmedizinisch:

10,1 ml/kg), was für die Sicherheit des angewendeten anästhesiologischen Protokolls spricht.

Der Horowitz-Oxygenationsindex unserer Patientinnen zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen intra- und postoperativer Periode ($p=0,694$). Ein Diffusionsproblem, basierend auf einem Lungenödem, erscheint somit unwahrscheinlich.

4.3 Lungenödem: Stellenwert der Tokolyse im fetalchirurgischen Setting:

Eine sichere Tokolyse nimmt zweifelsfrei einen zentralen Stellenwert in der Fetalchirurgie ein [56]. Uterine Kontraktionen sollen vermieden werden, um neben optimalen Operationsbedingungen auch einer Frühgeburtlichkeit vorzubeugen.

Andererseits konnten Tokolytika in vielen Untersuchungen als ursächlich für die Entwicklung eines maternalen Lungenödems nachgewiesen werden [19, 24, 32, 125, 131].

Die Nutzung des „optimalen“ Tokolytikums mit maximalem Effekt und minimalem Nebenwirkungsprofil wird gegenwärtig weiter diskutiert.

Die Tokolyse durch hohe Dosierungen von volatilen Anästhetika (zwei- bis dreifache MAC), welche zu Beginn der Entwicklung der Fetalchirurgie zur Prävention intraoperativer Wehentätigkeit als obligat angesehen wurden [2, 39], ist, nach heutigem Wissenstand [56], nicht empfehlenswert. Im Gegenteil, sie stellt ein nicht unerhebliches additives Risiko für die Mutter und den Feten dar:

Die resultierende Vasodilatation und Sympathikolyse kann zu einer hämodynamischen Depression führen, welche, zur Verhinderung fetomaternaler Komplikationen (z.B. fetale periventrikuläre Leukomalazie nach uteroplazentarer Hypoperfusion [73]), mit Vasopressoren und forcierter Volumengabe therapiert werden muss, was wiederum, ebenfalls additiv, das bestehende, generelle Risiko eines maternalen Lungenödems erhöht [44, 74].

An spezifischen Tokolytika stehen β_2 -adrenerge Präparate [19, 125], Calcium-Kanalblocker der Dihydropyridingruppe, wie Nicardipin und Nifedipin (Adalat) [150, 157] Oxytocinantagonisten [129, 152] und Cyclooxygenaseinhibitoren [42] gegenüber:

β -adrenerge Substanzen (bspw. Fenoterol, Clenbuterol, Salbutamol, Terbutalin) weisen ein Risikoprofil auf, welches, in der behandelten Patientengruppe, das Risiko eines maternalen Lungenödems möglicherweise signifikant steigern kann.

Rassler et al. [114] beschreiben, dass Phasen erhöhter Sympathikusaktivierung oder hohe Plasmakonzentrationen von Adrenalin und/oder Noradrenalin (bspw. im Rahmen von Trauma oder Operationen) eine zentrale Rolle im Rahmen der Genese des Lungenödems einnehmen. In dem von ihnen untersuchten Tiermodell konnten sie nachweisen, dass auch die Stimulation mit β -adrenergen Substanzen ein Lungenödem mit begleitender Inflammation auslösen konnte. Interessanterweise zeigt sich ein Lungenödem nach Therapie mit β -adrenergen Substanzen als untypisch bei nicht-schwangeren Patienten.

Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass die Nutzung von β -adrenergen Substanzen zu schweren fetalen und maternalen kardialen Komplikationen (Myokardnekrosen/-infarkten) führen kann. Ein erhöhter myokardialer Sauerstoffbedarf, basierend auf einem resultierenden erhöhten intrazellulären Calciumgehalt, wird als ursächlich angesehen [128].

Die Stimulation kardialer β_1 - und β_2 -Rezeptoren wirkt positiv inotrop und chronotrop. Die Steigerung des CO ist begleitet von einer peripheren Vasodilatation mit Abfall des peripheren Widerstandes. Diese Effekte führen zu einer ausgeprägten kardialen Belastung und müssen während der Therapie überwacht werden.

Über die rezeptorvermittelte Stimulation sind weitere Nebenwirkungen wie Tachykardie, Arrhythmien und vasokonstriktive Effekte dieser Tokolytikagruppe erklärbar.

Die tokolytischen Eigenschaften von Dihydropyridinen (Nifedipin, Nicardipin) müssen kritisch dem Nebenwirkungsprofil gegenüber gestellt werden. Die Nutzung dieser Pharmakagruppe erfolgt als *off-label* Anwendung.

Dihydropyridine wiesen in Studien gegenüber β -adrenergen Substanzen einen höheren Tokolysegrad auf und wurden besser toleriert [150].

Ein teratogener Effekt in der Frühschwangerschaft konnte im Tiermodell unter Nutzung supratherapeutischer Dosen nachgewiesen werden, nicht jedoch im Normdosisbereich.

Singulär wurden myokardiale Infarktereignisse berichtet [107], schwere maternale Dyspnoen wurden weiterhin beschrieben [156].

Cornette et al. [23] konnten nachweisen, dass Nifedipin eine signifikante Nachlastreduktion in allen untersuchten Schwangeren auslöste, die zu einer kompensatorischen Zunahme des CO führte. Guclu et al. [47] konnten ebenfalls nachweisen, dass die Nutzung von Dihydropyridinen zu einer Veränderung der Hämodynamik führt. Maternal zeigte sich ein deutlicher Anstieg des Strömungswiderstandes in der A. uterina, gepaart mit einem reduzierten Pulsatilitätsindex in der A. cerebri media des Feten.

Die diskutierten Nebenwirkungen der Dihydropyridine und β -adrenergen Substanzen, insbesondere auf die Hämodynamik und Organperfusion der Mutter und des Feten, erlauben, unserer Meinung nach, keine sichere Nutzung in einer Hochrisikogruppe für die Genese eines pulmonalen Ödems.

Prostaglandinsyntheseinhibitoren und Oxytocinantagonisten als alternative Tokolytika mit geringer bis keiner Auswirkung auf die Hämodynamik und Perfusion und einem geringeren Nebenwirkungsprofil sind gegenwärtig verfügbar und stellen, nach Ansicht der Autoren, die beiden zu favorisierenden Pharmaka bei fetoskopischer SBA-Deckung dar.

Indomethacin (Cyclooxygenase-Inhibitor, Prostaglandinsyntheseinhibitor) stellte das, von der Arbeitsgruppe um Hering et al., prä- als auch während des ersten postoperativen Tages verabreichte Tokolytikum dar [56, 73, 74]. Die größte Erfahrung in dieser Gruppe besteht in der Nutzung von Indomethacin.

Haas et al. [50] wiesen in einer Metaanalyse nach, dass Indomethacin in der, unter 32. SSW das Tokolytikum der 1. Wahl bzgl. der Effizienz darstellt und gleichzeitig ein geringes maternales Nebenwirkungsprofil (bspw. Nausea, Emesis und Vertigo) aufweist.

Zu den fetalen Nebenwirkungen zählen, bei Anwendung über 48 Stunden, persistierende fetale Anurie, renale mikrozystische Läsionen und neonatale Todesfälle (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Leitlinie: „Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt“ (Stand 2010, Status Januar 2018: unter Bearbeitung)).

Postoperativ konnte nachgewiesen werden, dass Indomethacin einen positiven Effekt auf das analgetische Management nach chirurgischen Eingriffen [118], und im Tierversuchsaufbau bei intrathekaler Applikation [6], aufweist.

Nach dem Kenntnisstand der Autoren ist gegenwärtig jedoch keine Studie bekannt, die eine intraoperative Dosisreduktion der volatilen Anästhetika unter gleichzeitiger Nutzung von Indomethacin beschreibt.

Im „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“ erfolgt die Tokolyse durch die intravenöse Bolusgabe des kompetitiven Oxytocin-Rezeptorantagonisten Atosiban (Tractocile®).

Das, seit dem Jahr 2000, verfügbare Medikament, weist, nach bisherigem Kenntnisstand, keine fetotoxischen Eigenschaften oder negativen Auswirkungen auf den Feten auf. Das bekannte maternale Nebenwirkungsprofil umfasst Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen.

Heus et al. [58] beschrieben keine Auswirkungen einer Atosibantherapie auf die fetale Herzfrequenz und deren Variation, die fetalen Bewegungen oder den Blutfluss in der A. umbilicalis und/oder A. cerebri media. Die Nebenwirkungsrate in dieser Metaanalyse von neun randomisierten Studien lag bei $< 1\%$ [57]. Die „*Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group*“ [34] wies in Nachuntersuchungen an Kindern, deren Mütter mit Atosiban tokolytisch therapiert wurden, keine psychomotorischen oder mentalen Veränderungen bis zu zwei Jahren nach Geburt nach.

Ein zentrales Ergebnis dieser Arbeitsgruppe ist die geringere Auswirkung von Atosiban im Vergleich zu β -adrenergen Substanzen in Hinblick auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen (8,3% vs. 81,2%, $p < 0,001$). Zu den eingeschlossenen kardiovaskulären Komplikationen wurden das Auftreten von Lungenödemen, Brustschmerz, myokardialer Ischämie, Palpitationen, Tachykardie, Hypotension und Synkopen gezählt.

Die „Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe“ beschreibt in der Leitlinie „Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt“ (Stand 2010, gegenwärtig unter Bearbeitung) Atosiban als nebenwirkungsärmste Substanz.

Weiterhin wird die Nutzung von Atosiban bei Patientinnen mit Konstellationen, die mit dem erhöhten Risiko eines Lungenödems einhergehen, empfohlen (z.B. Präeklampsie, Herz-/Lungen-/Nieren-Erkrankungen der Mutter, Mehrlingsschwangerschaft), (Level of Evidence IV).

Hering et al. [56] konnten bereits belegen, dass die Nutzung eines Tokolytikums eine Reduktion des MAC auf Werte von 0,5–1, unter stabilen Bedingungen für Patient und Operateur, zulässt.

Nach Ansicht der Autoren stellt das pharmakodynamische Profil, geringe maternale/keine bekannten fetalen Nebenwirkungen und gute Effektivität, von Atosiban eine sicherere Alternative gegenüber Indomethacin bei fetalchirurgischen Interventionen dar, dessen Nutzung mit einer erhöhten Inzidenz pulmonaler Ödeme vergesellschaftet ist [33, 105].

Es konnte bereits zuvor gezeigt werden, dass bei Einsatz dieses Tokolytikums geringere Dosierungen volatiler Anästhetika zur Gewährleistung einer adäquaten intraoperativen Tokolyse notwendig sind [39].

Im Rahmen der hier vorgelegten Studie konnte belegt werden, dass bei Anwendung von Atosiban, in Kombination mit niedrig dosierten volatilen Anästhetika (Desfluran 0,5–0,7 MAC) und kontinuierlich appliziertem Remifentanyl, adäquate Operationsbedingungen für Patient

und Operateur generiert (keine postoperative Indomethacintherapie, keine fetalen intraoperativen Bewegungen, keine fetalen Brady-/Tachykardien) werden konnten. Somit konnten aus anästhesiologischer Sicht potenziell negative Auswirkungen hoher Dosierungen von volatilen Anästhetika auf die maternale, aber auch fetale Hämodynamik (z.B. eine fetale linksventrikuläre Dysfunktion durch einen Desfluran MAC von 2,5 [11]), umgangen werden.

4.4 Maternales Lungenödem in der Fetalchirurgie: Einfluss von Narkosetiefe und maschineller Beatmung

Eine insuffiziente Analgesie und/oder Hypnose mit hoher Sympathikusaktivität und erhöhten plasmatischen Katecholaminspiegeln kann möglicherweise ebenfalls das Auftreten eines maternalen Lungenödems beeinflussen [115, 116]. Eine engmaschige Überwachung des Patientenstatus und des BIS, in Verbindung mit einer kontinuierlichen Zufuhr an Analgetika und Hypnotika, kann unserer Meinung nach ebenfalls das Risiko eines maternalen Lungenödems reduzieren und zu einer Sympathikolyse mit resultierenden geringen endogenen Katecholaminspiegeln führen.

Die intraoperative maschinelle Ventilation kann ein weiterer ursächlicher Faktor für das erhöhte maternale Risiko für die Entwicklung eines Lungenödems sein.

Eine operativ bedingte Aktivierung des Sympathikus [115, 116], begleitende Katecholamintherapie, resultierender erhöhter CO und eine partielle pulmonale Vasodilatation/Konstriktion, durch eine pulmonale inhomogene Ventilation mit resultierender hypoxischer Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus, pulmonale hypoxische Vasokonstriktion), können perioperativ auftreten.

Die lokale Hyperperfusion besser ventilierter Lungenabschnitte in Verbindung mit einem erhöhten CO, bestehenden vasalen Schrankenstörungen und erniedrigtem onkotischen Druck, kann als ursächlich für die Entwicklung eines Lungenödems angesehen werden.

Pathophysiologisch stellt dieser geschilderte Mechanismus die Ursache des Höhenlungenödems dar und kann möglicherweise über analoge Prozesse im Rahmen der Entwicklung eines maternalen Lungenödems als mitursächlich angesehen werden [62, 90].

4.5 Limitationen

Die präsentierte Dissertation und ihre Ergebnisse stellen eine retrospektive Untersuchung an einem kleinen Patientenkollektiv (n=61) dar und können basierend darauf nicht unkritisch extrapoliert werden.

Das EVLW weist, neben seiner klinischen Relevanz, Limitationen, die möglicherweise Auswirkungen auf die Ergebnisse der Messungen haben können, auf.

Ventilations-Perfusionsmissverhältnisse, bspw. basierend auf der Beatmung der Patientinnen oder präexistenten Atelektasen, können zu einer Verfälschung der frühen Diagnose eines Lungenödems führen. Die quantitative Messung des Lungenwassers korreliert direkt mit dem Lungenvolumen und kann bei Zustand nach Lungenresektion fälschlicherweise überschätzt werden. Das untersuchte Kollektiv wies keine bekannten pulmonalen Vorerkrankungen oder pulmonalen Voroperationen auf.

Arrhythmien wurden perioperativ nicht beobachtet, ebenso wies keine der Patientinnen ein kardiales Assist-Device (monoventrikulär, biventrikulär) auf.

Die Auswirkungen der mechanischen Ventilation und der damit einhergehenden intrathorakalen Druck- und Volumenveränderungen auf das GEDV und die Bestimmung des EVLW können abschließend nicht definitiv angegeben werden [7].

Huber et al. [61] konnten nachweisen, dass die Nutzung von Boli der Indikatorlösung mit Raumtemperatur zu einer signifikanten Überschätzung des EVLW führen können. In unserem Protokoll wird ausschließlich gekühlte Boluslösung verabreicht, was diese Limitation, und ihren Einfluss auf die Ergebnisse, ausschließt.

4.6 Fazit

Das therapeutische Ziel bei der minimalinvasiven Fetalchirurgie muss darin bestehen, eine maximale perioperative feto-maternale Sicherheit zu garantieren, diese so sicher und effektiv, sowie so minimalinvasiv wie möglich, zu erreichen. Individualisierte und zielgerichtete Therapie, bezogen auf Hämodynamik, Narkotika- und Tokolytikaapplikation, ist für das Outcome von Mutter und Fetus hierbei als wesentliche Punkte zu beachten, um perioperative Kompli-

kationen wie maternales Lungenödem oder fetale Schäden, aufgrund einer (intermittierenden) hämodynamischen Depression zu vermeiden.

Das „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“ konnte, im Rahmen der hier präsentierten retrospektiven Evaluationsstudie, als effektives und sicher anwendbares Vorgehen bestätigt werden. Im Vergleich mit anderen etablierten Behandlungsprotokollen konnten, bei gleichzeitiger Reduktion der Invasivität bzw. des Risikos der angewendeten anästhesiologischen Maßnahmen, adäquate Operationsbedingungen für den Fetalchirurgen und ein, nach heutigem Stand, optimales Outcome der Patientinnen erreicht werden.

In der gegenwärtig größten untersuchten Kohorte an graviden Patientinnen, mit nachgewiesener SBA des Feten, konnte mit dem genutzten Protokoll das Auftreten des maternalen Lungenödems, welches mit einer hohen Letalität assoziiert ist, auf 0,02% reduziert werden und war durch zielgerichtetes hämodynamisches Monitoring und daran adaptierte Therapie, im Rahmen des „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“ klinisch komplikationslos zu beherrschen.

5. Zusammenfassung

Minimalinvasive fetoskopische Chirurgie bei Spina bifida aperta (SBA) stellt einen neuen therapeutischen Ansatz zur Sicherung der neurologischen Funktion, durch eine Deckung der freiliegenden Strukturen, dar. Dieser vielversprechende Ansatz bringt ein erhöhtes maternales Risiko für die Entwicklung eines perioperativen Lungenödems mit sich. Die zugrundeliegende Ursache ist unklar, Risikofaktoren sind: Tokolyse, Narkotika und Schwangerschaft. Das anästhesiologische Management ist von zentraler Relevanz für den erfolgreichen Verlauf der Prozedur. Wir untersuchten, ob das „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“ (GPSPA) einen präventiven Einfluss auf die Entwicklung des maternalen Lungenödems aufweist, eine sichere maternale und fetale Anästhesie ermöglicht und eine suffiziente Uterusrelaxation erlaubt. In dieser retrospektiven Studie beschreiben wir die Anwendung und die Ergebnisse des GPSPA bei perkutaner fetoskopischer Deckung bei 61 materno-fetalen Paaren. Das perioperative hämodynamische Management basierte auf dem PiCCO-System. Die Diagnose eines maternalen Lungenödems wurde gestellt, wenn das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) 10 ml/kg überschritt und/oder Dyspnoe, schaumiger Auswurf, Tachykardie oder auskultatorisch feuchte, grobblasige Rasselgeräusche auftraten. 59 Patienten wurden letztendlich in die Untersuchung eingeschlossen. Keine Patientin wies intraoperativ ein Lungenödem auf. Am ersten postoperativen Tag trat in 6 von 40 Fällen (15%) ein Lungenödem auf. Eine Patientin entwickelte klinische Zeichen eines Lungenödems. Es wurden keine maternalen oder fetalen Todesereignisse oder Plazentaablösungen beobachtet. Die chirurgische Intervention konnte ohne Wehentätigkeit durchgeführt werden. Die Nutzung eines MAC < 1 (Desfluran) erlaubte gegenüber vorbestehender Annahmen, eine ausreichende maternale und fetale Anästhesie, eine suffiziente Uterusrelaxation wurde durch die Kombination von präoperativem Atosiban und der kontinuierlichen intraoperativen Applikation von Remifentanil erreicht. Keine Patientin benötigte eine postoperative Notfalltokolyse bei Wehen. Die Reduktion des volatilen Anästhetikums und einer zielgerichteten Volumen-/Vasopressortherapie, basierend auf dem PiCCO-System, sicherte eine stabile perioperative Hämodynamik und reduzierte das Risiko des maternalen Lungenödems. Das GPSPA bietet sichere Bedingungen der Allgemeinanästhesie während komplexer minimalinvasiver fetoskopischer Interventionen und stellt eine sichere Option für das materno-fetale Management in dieser Risikopatientengruppe dar.

6. Abstract

Minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta is a new therapeutic approach to preserve neurologic function by protecting exposed neural tissue. This promising approach contains an elevated maternal risk for the development of perioperative pulmonary edema. The leading cause for this pathology is still under debate, with risk factors like tocolysis, narcotics and gestation. The anesthetic management is of paramount importance for the success of the procedure. We sought to determine if the “Gießen-Protocol for Spina bifida aperta” (GPSPA) can prevent the development of a perioperative maternal pulmonary edema, secure a safe and adequate maternal and fetal anesthesia, as well as a sufficient uterine relaxation. Our retrospective case series describes the use and results of the GPSPA for percutaneous minimally invasive fetoscopic coverage in 61 maternal–fetal dyads. The perioperative hemodynamic management was based on the PiCCO system (Pulse Contour Cardiac Output, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany), standardized tocolytic was atosiban and a minimum alveolar concentration (MAC) of < 1 was aspired. The diagnosis of a pulmonary edema was based on an extravascular lung water (EVLW) > 10 ml/kg or/and a consistent clinical setting (dyspnea, foamy emission, tachycardia, auscultatory wet, coarse-bubbly rale). 59 patients were terminally enclosed. No patient developed intraoperative pulmonary edema. On the first postoperative day, EVLW exceeded 10 mL/kg in 6 of 40 cases (15%). One patient developed dyspnea and signs of pulmonary edema. There were no maternal or acute fetal deaths, placental abruption, or evidence of spontaneous labor. Uterine relaxation was uniformly sufficient to allow the surgeons to complete the intervention with total absence of intraoperative uterine contractions. In contrast to previous assumptions, anesthetic maintenance with < 1 MAC (desflurane) was sufficient to achieve both adequate fetal and maternal anesthesia and uterine relaxation when combined with preoperative atosiban for tocolysis and intraoperative remifentanyl infusion. No patient developed postoperative uterine contractions or required indomethacin. The combination of reduced volatile anesthesia and goal-directed fluid and vasopressor therapy guided by the PiCCO system ensured stable perioperative hemodynamics and mitigated the risk of pulmonary edema. The GPSPA provides a guide for safe general anesthesia during complex minimally invasive fetoscopic interventions based on a very low perioperative maternal pulmonary edema rate and safe surgical conditions.

7. Appendix

7.1 „Gießen-Protokoll für SBA-Eingriffe“

Präoperativ	
Diagnostik	Klinikinterne Routinelaborparameter und Blutgruppe
Blutprodukte	Kreuzung von vier Erythrozytenkonzentraten
Nüchternheitsgrenzen	6 Stunden feste Nahrung, 2 Stunden klare Flüssigkeiten
Aspirationsprophylaxe	1 Stunde präoperativ Ranitidin 150 mg oral
Prämedikation	Keine, zur Verhinderung einer erschwerten fetalen Positionierung, basierend auf einer Sedierung
Antibiose	600 mg Clindamycin (Sobelin [®]) und 120 mg Gentamicin (Refobacin [®]) intravenös
Präoperative Tokolyse	6,75 mg Atosiban (Tractocile [®]) i.v. (Bolus) direkt vor Einleitung
Thromboseprophylaxe	Kompressionsstrümpfe
Ultraschalldiagnostik Fetus	Darstellung eines ausreichenden Blutflusses zum Feten per Duplex-Sonographie durch den Operateur und darüber eine Objektivierung der, dafür nötigen, maternalen nicht-invasiven Kreislaufparameter
Anästhesiologische Einleitung	
„rapid sequence induction“ (RSI)	iv: Fentanyl i.v. (Fentanyl Ratiopharm [®] , 2-5 µg/kg/KG), Thiopental (Trapanal [®] , 5 mg/kg/KG) und Rocuronium (Esmeron [®] , 1,0 mg/kg/KG)

Intraoperativ	
Wärmemanagement	Wärmedecken (3M [®] Bair Hugger, Neuss, Deutschland), Infusionswärmesystem (HOTLINE [®] Smiths Medical International Ltd, Watford, Herts, Vereinigtes Königreich, England)
Narkoseaufrechterhaltung	<ul style="list-style-type: none"> -Remifentanil- und Desflurandosierungen wurden angepasst an den maternalen und fetalen analgetischen und hypnotischen Bedarf -Begleitend war eine ausreichende uterine Relaxation entscheidend für die chirurgisch technische Durchführung und die Verhinderung von Komplikationen durch Kontraktionen -Desfluran (Suprane[®], minimale alveoläre Konzentration (MAC) 0,5–0,7 (~3,0–4,2 Vol%) -Wiederholte i.v. Gaben von cis-Atracurium (Nimbex[®], 0,02–0,05 mg/kg/KG) -kontinuierliche Infusion von Remifentanil (Ultiva[®], 0,05–0,1 µg/kg/min)
Ventilation (Primus, Dräger Incorporation, Lübeck)	<ul style="list-style-type: none"> -Der inspiratorische Spitzendruck wurde angepasst auf einen Wert, welcher einem Atemzugvolumen von 6ml/kg/KG entspricht, der PEEP wurde auf 5cm H₂O eingestellt -I:E Ratio 1:1 -volumenkontrollierter Beatmungsmodus (Frischgasfluss von 1 l/Minute), FiO₂: 0,5-0,7, Tidalvolumen ~ 6-8 ml/kg/KG (ideales Körpergewicht) -Inspirations-zu-Expirationsverhältnis 1:1 -Atemfrequenz: Erhaltung eines maternalen arteriellen pCO₂ zwischen 30-40 mmHg -Zielbereich maternales pCO_{2art} 35-40 mmHg, atemfrequenzreguliert -partielle amniotischen CO₂ Insufflation: üblicherweise Erhöhung der Atemfrequenz um zwei Atemzüge pro Minute -amniotische Insufflationsdrücke > 20 mmHg, vermehrt arterielle Blutgasbestimmungen, um eine suffiziente Beatmung und Elimination von CO₂ sicherzustellen
Ventilationsparametererhebung	Intervalle von 5 Sek.
Hämodynamisches Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> -7 F ZVK (Arrow[®], Teleflex Medical, Kernen, Deutschland), Platzierung in rechter V. jugularis interna, Lagekontrolle P-Wellen gesteuert -4 F PiCCO-Thermistor-Arterienkatheter (Erwachsene A. femoralis (Standard Kit) Ø 5F, Länge 20 cm, PVPK2015L20-A, Maquet, Rastatt), via A. femoralis in die Aorta descendens
MAP (<i>mean arterial pressure</i>), ZVD (zentralvenöser Druck)	Kontinuierliche Messung (Combitrans [®] , Braun AG, Melsungen), Messung und Speicherung der Daten im hausinternen Patientendatenmanagementsystem (PDMS), 3 minütliche Intervalle

Transpulmonale Thermodilutionsmethode	Bestimmung des cardiac output (Herzzeitvolumen), ITBV (Intrathorakalen Blutvolumens) und EVLW (extravaskulären Lungenwassers) 15 ml gekühlte kristalloide Injektionslösung wurde über den gelegten ZVK in den rechten Vorhof injiziert. Die Dilutionskurve der injizierten Lösung wurde nach transpulmonaler Passage in der Aorta durch das PiCCO-Katheter-System bestimmt (PiCCO, Pulsion Medical Systems) Die Berechnung der Parameter erfolgt bezogen auf die maternale Körperoberfläche oder deren Körpergewicht
Monitoring einer adäquaten maternalen Anästhesie	Bispektralindex (Zielwert: 40-50)
Monitoring Relaxation	„train-of-four“ Methode, (TOF watch [®] , Essex Pharma GmbH, München, Deutschland), qualitativ kein Kontraktionsnachweis
Monitoring einer adäquaten fetalen Anästhesie	Keine fetalen Bewegungen und/oder eine Zunahme der Herzfrequenz auf schmerzhafte Stimuli
Monitoring der uterinen Relaxation	Bewertung erfolgt klinisch und durch Tokographie
Messung der kardiovaskulären, ventilations und gasaustausch Werte	Beginn nach Einleitung der Anästhesie und Legen der Katheter, Fortsetzung über die ersten 24 postoperativen Stunden auf der Intensivstation
Intrauteriner Insufflationsdruck	bevorzugt unter 20 mmHg, um hämodynamische und pulmonale Auswirkungen gering zu halten
Kontinuierliche Volumentherapie	Ringerlaktatlösung mit einer Infusionsrate von 4 ml/kg/KG/Std
Hämodynamische Instabilität	-Definiert als: Reduktion des MAP um > 20% verglichen mit der präanästhetischen Phase oder eine Reduktion des MAP (< 65 mmHg) oder des CO (< 3 l/min/m ²) -Infusion von 500ml HAES 6% einmalig in perioperativer Phase zugelassen (unter enger Kontrolle des ITBV und des EVLW) -Hypovolämieausschluss: ITBV > 850 ml/m ² -Vasoaktive Medikamente (Adrenalin i.v.) waren in einer Dosierung von 0,1 µg/kg/min gestattet
Ultraschall	Nach Einleitung und vor OP-Beginn erfolgte die erneute Darstellung eines ausreichenden Blutflusses zum Feten per Duplex-Sonographie durch den Operateur, in diesem Fall unter Objektivierung der, dafür nötigen, invasiven Kreislaufparameter Prä- und intraoperative Doppler-Ultraschalluntersuchungen des plazentaren Blutflusses und der fetalen Hämodynamik wurden bei Bedarf zur Adaptation des anästhesiologischen Managements genutzt
Analgesie postoperativ	Ausleitung der Narkose: Bolusapplikation Piritramid i.v. (Dipidolor [®] , max. 0,1mg/kg/KG)
PONV Prophylaxe	Dimenhydrinat (Vomex A [®] , 62 mg)
Extubation	Unter stabilen kardiopulmonalen Verhältnissen sofort nach Ende der Intervention

Postoperativ	
Erster postoperativer Tag	<ul style="list-style-type: none"> -kontinuierliche Kontrolle der kardiovaskulären und hämodynamischen Parameter -Eichung des PiCCO-Systems mindestens einmalig pro Schicht (maximal achtstündiger Abstand). Bei kritischen Patienten, nach Volumenboli, unter Katecholamintherapie erfolgt eine Kalibrierung des PiCCO-Systems nach Volumenbolusgabe oder in stündlichen Abständen -Cave: Zeichen eines pulmonalen Ödems (ELWI, Dyspnoe, Tachypnoe etc.) -Intravenöse Antibiotika (Gentamicin 2x/tgl., Clindamycin 4x/tgl.) bis dritter postoperativer Tag -Atosiban kontinuierlich bis zum ersten postoperativen Tag verabreicht (9 mg/Std.) -Thromboseprophylaxe mit Dalteparin s.c. (Fragmin P forte® 0,2 ml = 5000 IE) ab dem ersten postoperativen Tag -Kardiotokographie zweimal täglich bis zur Entlassung <p>Bei frühen postoperativen uterinen Kontraktionen waren Indomethacin-Suppositorien (50 mg) einmalig zugelassen</p>

8. Abkürzungsverzeichnis

AIUM	American Institute of Ultrasound in Medicine
ASA	American Society of Anaesthesia
BIS	Bispectralindex-Wert
BMI	Body-Mass-Index
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CI	Cardiac index
CO	Cardiac Output
CO ₂	Kohlenstoffoxid
EKG	Elektrokardiogramm
EVLWI	Extra vascular lung water index
EWLW	Extra vascular lung water
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen
HZV	Herzzeitvolumen
i.v.	intravenös
IQR	Interquartile Range
ITBV	Intrathoracic blood volume
ITBVI	Intrathoracic blood volume index
L3	Lumbal 3
M.	Musculus
MAC	minimal alveolar concentration
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MRT	Magnetresonanztomographie
MTHFR	Methylentetrahydrofolatreduktase
p.o.	per os
PACI	partial amniotic carbon dioxide insufflation
PAK	Pulmonalarterienkatheter
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
PEEP	positiv endexpiratory pressure

PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PONV	postoperative nausea and vomiting
PPV	Pulsdruckvariation
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBA	Spina bifida aperta
SSW	Schwangerschaftswoche
SVV	Schlagvolumenvariation
Std.	Stunden
TOF	train-of-four
V. a.	Verdacht auf
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	zentraler Venenkatheter

9. Literatur

1. Adzick NS (2012) Fetal surgery for myelomeningocele: Trials and tribulations. *J Pediatr Surg* 47(2): 273–281.
2. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM et al (1998) Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet (London, England)* 352(9141): 1675–1676.
3. Adzick NS, Thom EA, Spong CY et al (2011) A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 364(11): 993–1004.
4. American Institute of Ultrasound in Medicine (2012) AIUM practice guideline for the performance of an ultrasound examination of the neonatal spine. *J Ultrasound Med* 31(1): 155–164.
5. Andersen GJ, James GB, Mathers NP et al (1969) The maternal oxygen tension and acid-base status during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 76(1): 16–19.
6. Antognini JF (1993) Intrathecal acetylsalicylic acid and indomethacin are not analgesic for a supramaximal stimulus. *A&A* 76(5): 1079–1082.
7. Assaad S, Shelley B, Perrino A (2017) Transpulmonary Thermodilution. Its Role in Assessment of Lung Water and Pulmonary Edema. *JCVA* 31(4): 1471–1480
8. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M et al (2013) Goal-directed therapy in cardiac surgery. A systematic review and meta-analysis. *BJA* 110(4): 510–517.
9. Bar-Yosef Y, Castellan M, Joshi D et al (2011) Total continence reconstruction using the artificial urinary sphincter and the Malone antegrade continence enema. *J Urol* 185(4): 1444–1447.
10. Biedermann R (2014) Orthopädisches Management der Spina bifida (Orthopedic management of spina bifida). *Der Orthopäde* 43(7): 603–610.
11. Boat A, Mahmoud M, Michelfelder EC et al (2010) Supplementing desflurane with intravenous anesthesia reduces fetal cardiac dysfunction during open fetal surgery. *Pediatr. Anesth* 20(8): 748–756.
12. Boulet SL, Yang Q, Mai C et al (2008) Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. *Birth defects research. Part A, Clin Mol Teratol* 82(7): 527–532.

13. Bruner JP, Tulipan N (2005) Intrauterine repair of spina bifida. *Clin Obstet Gynecol* 48(4): 942–955.
14. Buhre W, Weyland A, Kazmaier S et al (1999) Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *JCVA* 13(4): 437–440.
15. Byrd SE, Darling CF, McLone DG (1991) Developmental disorders of the pediatric spine. *Radiol Clin North Am* 29(4): 711–752.
16. Cakmakci E, Cinar HG, Uner C et al (2016) Ultrasonographic clues for diagnosis of spina bifida occulta in children. *Quant Imaging Med Surg* 6(5): 545–551.
17. Chittock DR, Dhingra VK, Ronco JJ et al (2004) Severity of illness and risk of death associated with pulmonary artery catheter use. *Crit Care Med* 32(4): 911–915.
18. Chung F-T, Lin S-M, Lin S-Y et al (2008) Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit. *RM* 102(7): 956–961.
19. Clesham GJ (1994) Beta adrenergic agonists and pulmonary oedema in preterm labour. *BMJ (Clinical research ed.)* 308(6923): 260–262.
20. Connors AF, McCaffree DR, Gray BA (1983) Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *NEJM* 308(5): 263–267.
21. Connors AF, Speroff T, Dawson NV et al (1996) The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 276(11): 889–897.
22. Cordemans C, Laet I de, van Regenmortel N et al (2012) Fluid management in critically ill patients. The role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care* 2(Suppl 1 Diagnosis and management of intra-abdominal hyperten): S1.
23. Cornette J, Duvekot JJ, Roos-Hesselink JW et al (2011) Maternal and fetal haemodynamic effects of nifedipine in normotensive pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 118(4): 510–540.
24. Curtius JM, Goeckenjan G, Steyer M et al (1980) Lungenödem als Tokolyse-Komplikation (Pulmonary oedema as a complication of tocolytic therapy (author's transl)). *Dtsch Med Wochenschr* (1946) 105(38): 1320–1324.
25. Czeizel AE (1995) Folic acid in the prevention of neural tube defects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 20(1): 4–16.
26. Daly LE, Kirke PN, Molloy A et al (1995) Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 274(21): 1698–1702.

27. Della Rocca G, Costa MG, Coccia C et al (2003) Cardiac output monitoring. Aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation. *Can J Anaesth* 50(7): 707–711
28. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 30(4): 536–555.
29. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2006) Positionspapier: Strategien zu Verbesserung der Folatversorgung - Nutzen und Risiken: www.dge.de/pdf/ws/DGE-Positionspapier-Folatversorgung.pdf
30. Dhingani DD, Boruah DK, Dutta HK et al (2016) Ultrasonography and magnetic resonance imaging evaluation of pediatric spinal anomalies. *J Pediatr Neurosci* 11(3): 206–212.
31. Dick EA, Patel K, Owens CM et al (2002) Spinal ultrasound in infants. *BJR* 75(892): 384–392.
32. DiFederico EM, Burlingame JM, Kilpatrick SJ et al (1998) Pulmonary edema in obstetric patients is rapidly resolved except in the presence of infection or of nitroglycerin tocolysis after open fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 179(4): 925–933.
33. DiFederico EM, Harrison M, Matthay MA (1996) Pulmonary edema in a woman following fetal surgery. *Chest* 109(4): 1114–1117.
34. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group (2001) Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG*: 108(2): 133–142.
35. Eichhorn V, Goepfert MS, Eulenburg C et al (2012) Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcardiopulmonary thermodilution. A meta-analysis of the literature. *Med intensiva* 36(7): 467–474.
36. Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D et al (1987) A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis* 136(3): 662–668.
37. EMSLIE-SMITH D (1955) The intracardiac electrogram as an aid in cardiac catheterization. *Br Heart J* 17(2): 219–224.
38. Fadel HE, Northrop G, Misenhimer HR et al (1979) Normal pregnancy. A model of sustained respiratory alkalosis. *J Perinat Med* 7(4): 195–201.
39. Ferschl M, Ball R, Lee H et al (2013) Anesthesia for in utero repair of myelomeningocele. *Anesthesiology* 118(5): 1211–1223.

40. Fraser J (1929), Spina bifida. *Edinb Med J*, (36): 284.
41. Galstian GM, Bychinin MV, Gorodetskiĭ VM et al (2011) Assessment of cardiac output and intrathoracic blood volume by means of transpulmonary thermodilution and ultrasound dilution. Similarities and differences. *Anesteziol Reanimatol* (3): 48–53.
42. Gerson A, Abbasi S, Johnson A et al (1990) Safety and efficacy of long-term tocolysis with indomethacin. *Am J Perinatol* 7(1): 71–74.
43. Goepfert MS, Richter HP, Eulenburg C zu et al (2013) Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit. A prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology* 119(4): 824–836.
44. Golombeck K, Ball RH, Lee H et al (2006) Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 194(3): 834–839.
45. Grocott MPW, Dushianthan A, Hamilton MA et al (2013) Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery. A Cochrane Systematic Review. *BJA* 111(4): 535–548.
46. Groeneveld ABJ, Verheij J (2006) Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS. *Int Care Med* 32(9): 1315–1321.
47. Guclu S, Gol M, Saygili U et al (2006) Nifedipine therapy for preterm labor. Effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(4): 403–408.
48. Gupta RC, Foster S, Romano PM et al (1989) Acute pulmonary edema associated with the use of oral ritodrine for premature labor. *Chest* 95(2): 479–481.
49. Gurgel ST, Nascimento do P (2011) Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients. A systematic review of randomized clinical trials. *Anesth Analg* 112(6): 1384–1391.
50. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR et al (2009) Tocolytic therapy. A meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 113(3): 585–594.
51. Hahn YS (1995) Open myelomeningocele. *Neurosurg Clin N Am* 6(2): 231–241.
52. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A (2011) A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 112(6): 1392–1402.
53. Harrison MR (1993) Fetal Surg. *WJM* 159(3): 341–349.
54. Harrison MR, Golbus MS, Filly RA (1981) Management of the fetus with a correctable congenital defect. *JAMA* 246(7): 774–777.

55. Harvey S, Harrison DA, Singer M et al (2005) Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man). A randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 366(9484): 472–477.
56. Hering R, Hoeft A, Putensen C et al (2009) Maternal haemodynamics and lung water content during percutaneous fetoscopic interventions under general anaesthesia. *BJA* 102(4): 523–527.
57. Heus R de, Mol BW, Erwich J-JHM et al (2009) Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour. Prospective cohort study. *BMJ* (Clinical research ed.) 338: 744
58. Heus R de, Mulder EJH, Derks JB et al (2009) The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med* 22(6): 485–490.
59. Hibbard ED, Smithells RW Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* (London, England) 1965 (Vol.1): 1254.
60. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D et al (2004) Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. 2004 update. *Crit Care Med* 32(9): 1928–1948.
61. Huber W, Kraski T, Haller B et al (2014) Room-temperature vs iced saline indicator injection for transpulmonary thermodilution. *J Crit Care* 29(6): 1133.e7-1133.e14.
62. Hultgren HN, Grover RF, Hartley LH (1971) Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history of high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 44(5): 759–770.
63. Hunt GM (1997) 'The median survival time in open spina bifida'. *Dev Med Child Neurol* 39(8): 568.
64. Ivanyi B, Schoenmakers M, van Veen N et al (2015) The effects of orthoses, footwear, and walking aids on the walking ability of children and adolescents with spina bifida. A systematic review using ICF-CY as a reference framework. *POI* 39(6): 437–443.
65. Joyeux L, Engels AC, Russo FM et al (2016) Fetoscopic versus Open Repair for Spina Bifida Aperta. A Systematic Review of Outcomes. *Fetal Diagn Ther* 39(3): 161–171.
66. Jozwiak M, Teboul J-L, Monnet X (2015) Extravascular lung water in critical care. Recent advances and clinical applications. *Ann Int Care* 5(1): 38.
67. Jürgen K. Mai thehumanbrain.info., <http://teaching.thehumanbrain.info/neuroanatomie.php?kap=2>
68. Kapoor PM, Kakani M, Chowdhury U et al (2008) Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. *Ann. Cardiac Anaesth* 11(1): 27–34.

69. Kobayashi M, Koh M, Irinoda T et al (2009) Stroke volume variation as a predictor of intravascular volume depression and possible hypotension during the early postoperative period after esophagectomy. *Ann Surg Oncol* 16(5): 1371–1377.
70. Kohl T (2004) Fetoscopic surgery. Where are we today? *Curr Opin Anaesthesiol* 17(4): 315–321.
71. Kohl T (2014) Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part I. Surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 44(5): 515–524.
72. Kohl T, Hartlage MG, Kiehitz D et al (2003) Percutaneous fetoscopic patch coverage of experimental lumbosacral full-thickness skin lesions in sheep. *Surg Endosc* 17(8): 1218–1223.
73. Kohl T, Hering R, Heep A et al (2006) Percutaneous fetoscopic patch coverage of spina bifida aperta in the human--early clinical experience and potential. *Fetal Diagn Ther* 21(2): 185–193.
74. Kohl T, Hering R, van de Vondel P et al (2006) Analysis of the stepwise clinical introduction of experimental percutaneous fetoscopic surgical techniques for upcoming minimally invasive fetal cardiac interventions. *Surg Endosc* 20(7): 1134–1143.
75. Kohl T, Szabo Z, Suda K et al (1997) Percutaneous fetal access and uterine closure for fetoscopic surgery. Lessons learned from 16 consecutive procedures in pregnant sheep. *Surg Endosc* 11(8): 819–824.
76. Kohl T, Witteler R, Strümper D et al (2000) Operative techniques and strategies for minimally invasive fetoscopic fetal cardiac interventions in sheep. *Surg Endosc* 14(5): 424–430.
77. Kungys G, Rose DD, Fleming NW (2009) Stroke volume variation during acute normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 109(6): 1823–1830.
78. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämshwig S et al (2006) Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with 6S-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 84(1): 156–161.
79. Lamont RF (2000) The pathophysiology of pulmonary oedema with the use of beta-agonists. *Br J Obstet Gynaecol* 107(4): 439–444.
80. Le JT, Mukherjee S (2015) Transition to adult care for patients with spina bifida. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 26(1): 29–38.

81. Legrand M, Dupuis C, Simon C et al (2013) Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients. A retrospective observational study. *Crit Care (London, England)* 17(6): R278.
82. Leibold S, Ekmark E, Adams RC (2000) Decision-making for a successful bowel continence program. *E J Pediatr Surg* 10 Suppl 1: 26–30.
83. Leibold SR (2010) Achieving continence with a neurogenic bowel. *Pediatr Clin North Am* 57(4): 1013–1025.
84. LeTourneau JL, Pinney J, Phillips CR (2012) Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk. *Crit Care Med* 40(3): 847–854.
85. Levy B, Perez P, Perny J et al (2011) Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 39(3): 450–455.
86. Lewis FR, Elings VB, Hill SL et al (1982) The measurement of extravascular lung water by thermal-green dye indicator dilution. *Ann N Y Acad Sci* 384: 394–410.
87. Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ (1992) Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Int Care Med* 18(3): 142–147
88. Longaker MT, Golbus MS, Filly RA et al (1991) Maternal outcome after open fetal surgery. A review of the first 17 human cases. *JAMA* 265(6): 737–741.
89. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VOS et al (2007) Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery. A pilot randomized controlled trial. *Crit Care (London, England)* 11(5): R100.
90. Maggiorini M (2006) High altitude-induced pulmonary oedema. *Cardiovasc Res* 72(1): 41–50.
91. Manning SM, Jennings R, Madsen JR (2000) Pathophysiology, prevention, and potential treatment of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 6(1): 6–14.
92. Matejovic M, Krouzecky A, Rokyta R et al (2004) Fluid challenge in patients at risk for fluid loading-induced pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand* 48(1): 69–73.
93. McDonnell GV, McCann JP (2000) Why do adults with spina bifida and hydrocephalus die? A clinic-based study. *Eur J Pediatr Neurosurg* 10 Suppl 1: 31–32.
94. McLone DG, Dias MS (1991) Complications of myelomeningocele closure. *Pediatr Neurosurg* 17(5): 267–273.

95. Mesquida J, Kim HK, Pinsky MR (2011) Effect of tidal volume, intrathoracic pressure, and cardiac contractility on variations in pulse pressure, stroke volume, and intrathoracic blood volume. *Int Care Med* 37(10): 1672–1679.
96. Metcalfe P, Gray D, Kiddoo D (2011) Management of the urinary tract in spina bifida cases varies with lesion level and shunt presence. *J Urol* 185(6 Suppl): 2547–2551.
97. Michard F (2007) Bedside assessment of extravascular lung water by dilution methods. Temptations and pitfalls. *Crit Care Med* 35(4): 1186–1192.
98. Michard F, Boussat S, Chemla D et al (2000) Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162(1): 134–138.
99. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS et al (1992) Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 145(5): 990–998.
100. Moldenhauer JS (2014) In utero repair of spina bifida. *Am J Perinatol* 31(7): 595–604.
101. Monnet X, Teboul J-L (2017) Transpulmonary thermodilution. Advantages and limits. *Crit Care (London, England)* 21(1): 147.
102. Muller L, Candela D, Nyonzima L et al (2011) Disagreement between pulse contour analysis and transpulmonary thermodilution for cardiac output monitoring after routine therapeutic interventions in ICU patients with acute circulatory failure. *Eur J Anaesthesiol* 28(9): 664–669.
103. Mutoh T, Ishikawa T, Nishimura H et al (2010) Application of the FlexiForce contact surface force sensor to continuous extraocular compression monitoring during craniotomy for cerebral aneurysms. *J Neurosurg Anesthesiol* 22(1): 67–72.
104. Mutoh T, Kazumata K, Ishikawa T et al (2009) Performance of bedside transpulmonary thermodilution monitoring for goal-directed hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 40(7): 2368–2374.
105. Myers L. B., Bulich Linda A., *Anesthesia for fetal intervention and surgery*, Pmph USA Ltd Series, PMPH-USA, (2005), ISBN 1550092359
106. Nair N, Sreenivas M, Gupta AK et al (2016) Neonatal and infantile spinal sonography. A useful investigation often underutilized. *Indian J Radiol Imaging* 26(4): 493–501.
107. Oei SG, Oei SK, Brölmann HA (1999) Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labor. *NEJM* 340(2): 154.
108. Patroniti N, Bellani G, Maggioni E et al (2005) Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 33(11): 2547–2554.

109. Pearce M. L., Yamashita J., Baezell J., (1965) Measurement of pulmonary edema. *Circ Res* 16: 482–488.
110. Perez M, Lemelle JL, Barthelme H et al (2001) Bowel management with antegrade colonic enema using a Malone or a Monti conduit--clinical results. *Eur J Pediatr Surg* 11(5): 315–318.
111. Pietrzik, K, Prinz-Langenohl, R, Lamers, Y (2005) Randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the effectiveness of a folic acid containing multivitamin supplement in increasing erythrocyte folate levels in young women of child-bearing age. *Ann Nutr Metab.*: 368.
112. Pinsky MR, Vincent J-L (2005) Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Crit Care Med* 33(5): 1119–1122.
113. Pottecher J, Roche A-C, Dégot T et al (2017) Increased Extravascular Lung Water and Plasma Biomarkers of Acute Lung Injury Precede Oxygenation Impairment in Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. *Transplantation* 101(1): 112–121.
114. Rassler B (2012) Contribution of α - and β -Adrenergic Mechanisms to the Development of Pulmonary Edema. *Scientifica* 2012: 829504.
115. Rassler B, Reissig C, Briest W et al (2003) Catecholamine-induced pulmonary edema and pleural effusion in rats: alpha- and beta-adrenergic effects *Respir Physiol Neurobiol.* 135(1): 25–37.
116. Rassler B, Rohling MA, Reissig C et al (2008) Involvement of Cytokines and Inflammation in Catecholamine-Induced Pulmonary Injury in Rats. *Vascular Disease Prevention* 2(1): 1–9.
117. Rauschmann M, Winking M, Arand M et al., *Wirbelsäule interdisziplinär, Operative und konservative Therapie, Erstaufgabe, Schattauer, Stuttgart, 2017*
118. Reasbeck PG, Rice ML, Reasbeck JC (1982) Double-blind controlled trial of indomethacin as an adjunct to narcotic analgesia after major abdominal surgery. *Lancet (London, England)* 2(8290): 115–118.
119. Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K et al (2002) Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16(2): 191–195.
120. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C et al (2002) Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Int Care Med* 28(4): 392–398.

121. Rieder MJ (1994) Prevention of neural tube defects with periconceptional folic acid. *Clin Perinatol* 21(3): 483–503.
122. Sakka SG, Reuter DA, Perel A (2012) The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput* 26(5): 347–353.
123. Sakr Y, Vincent J-L, Reinhart K et al (2005) Use of the pulmonary artery catheter is not associated with worse outcome in the ICU. *Chest* 128(4): 2722–2731.
124. Salzwedel C, Puig J, Carstens A et al (2013) Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery. A multi-center, prospective, randomized study. *Crit Care (London, England)* 17(5): R191.
125. Samet A, Bayoumeu F, Longrois D et al (2000) Acute pulmonary edema associated with the use of beta2-mimetic tocolytic agents. *Ann Fr Anesth Reanim* 19(1): 35–38.
126. Sato Y, Motoyama S, Maruyama K et al (2007) Extravascular lung water measured using single transpulmonary thermodilution reflects perioperative pulmonary edema induced by esophagectomy. *Eur Surg Res* 39(1): 7–13.
127. Schade DS (1982) The role of catecholamines in metabolic acidosis. *Ciba Found Symp* 87: 235–253.
128. Schaefer C, Padberg S, *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit 8., vollst. überarb. Aufl., Elsevier Urban & Fischer, München, 2012*
129. Schmitz T, Cabrol D (2001) Tocolysis. Atosiban, an oxytocin-receptor antagonist. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 30(3): 238–245.
130. Sciscione AC, Ivester T, Largoza M et al (2003) Acute pulmonary edema in pregnancy. *Obstet Gynecol* 101(3): 511–515.
131. Serena C, Begot E, Cros J et al (2014) Nicardipine-induced acute pulmonary edema. A rare but severe complication of tocolysis. *Case Rep Crit Care* 2014: 242703.
132. Shippy CR, Appel PL, Shoemaker WC (1984) Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients. *Crit Care Med* 12(2): 107–112.
133. Shurtleff DB, Hayden PW, Chapman WH et al (1975) Myelodysplasia. Problems of long-term survival and social function. *West J Med* 122(3): 199–205.
134. Shurtleff DB, Luthy DA, Nyberg DA et al (1994) Meningomyelocele. Management in utero and post natum. *Ciba Found Symp* 181: 270-80
135. Simpson JL, Greene MF (2011) Fetal surgery for myelomeningocele? *NEJM* 364(11): 1076–1077.

136. Singhal B, Mathew KM (1999) Factors affecting mortality and morbidity in adult spina bifida. *E J Pediatr Surg* 9 Suppl 1: 31–32.
137. Smith K, Mizokawa S, Neville-Jan A et al (2010) Urinary continence across the life course. *Pediatr Clin North Am* 57(4): 997–1011.
138. Smith K, Neville-Jan A, Freeman KA et al (2016) The effectiveness of bowel and bladder interventions in children with spina bifida. *Dev Med Child Neurol* 58(9): 979–988.
139. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ et al (2011) Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. 1981. *Int J Epidemiol* 40(5): 1146–1154.
140. Soni N (2009) British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP). Cassandra's view. *Anaesthesia* 64(3): 235–238.
141. Sreepati G, James-Stevenson T (2017) Use of Sacral Nerve Stimulation for the Treatment of Overlapping Constipation and Fecal Incontinence. *Am J Case Rep* 18: 230–233.
142. Stehle P (2014) The Nutrition Report 2012 Summary. 4(1): 14–62.
143. Sutton LN (1999) Improvement in Hindbrain Herniation Demonstrated by Serial Fetal Magnetic Resonance Imaging Following Fetal Surgery for Myelomeningocele. *JAMA* 282(19): 1826.
144. Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT et al (1999) Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA* 282(19): 1826–1831.
145. Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y et al (2010) Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution. Human autopsy study. *Crit Care (London, England)* 14(5): R162.
146. Thamm M. (2001) Folsäureversorgung von Frauen im gebärfähigen Alter. *Berl Aerzte* (8): 21–24.
147. Thorup J, Biering-Sorensen F, Cortes D (2011) Urological outcome after myelomeningocele. 20 years of follow-up. *Br J Urol, international* 107(6): 994–999.
148. Timur H, Tokmak A, Yucel A et al (2016) Diagnostic value of CA 19-9 in pregnancies complicated by spinal neural tube defects. A preliminary study. *Ginekol Pol* 87(12): 808–813.
149. Totaro RJ, Raper RF (1997) Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 25(10): 1693–1699.
150. Tsatsaris V, Carbonne B (2001) Tocolyse par les inhibiteurs calciques (Tocolysis with calcium-channel-blockers). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 30(3): 246–251.

151. Tulipan N (2004) Intrauterine closure of myelomeningocele. An update. *Neurosurg Focus* 16(2): E2.
152. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R et al (2000) Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 182(5): 1184–1190.
153. van der Heijden M, Groeneveld ABJ (2010) Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of pulmonary capillary permeability in nonseptic critically ill patients. *J Crit Care* 25(1): 16–22.
154. van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P et al (1995) Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet (London, England)* 346(8982): 1070–1071.
155. van der Put NM, van den Heuvel LP, Steegers-Theunissen RP et al (1996) Decreased methylene tetrahydrofolate reductase activity due to the 677C--T mutation in families with spina bifida offspring. *J Mol Med (Berlin, Germany)* 74(11): 691–694.
156. van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC (2005) Nifedipine trials. Effectiveness and safety aspects. *BJOG* 112 Suppl 1: 79–83.
157. Vayssière C (2002) Special management for threatened preterm delivery in multiple pregnancies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 31(7 Suppl): 5, S.114-23.
158. Vos JJ, Scheeren TWL, Loer SA et al (2016) Do intravascular hypo- and hypervolaemia result in changes in central blood volumes? *BJA* 116(1): 46–53.
159. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT et al (2006) Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *NEJM* 354(21): 2213–2224.
160. Wilson J, Woods I, Fawcett J et al (1999) Reducing the risk of major elective surgery. Randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ (Clinical research ed.)* 318(7191): 1099–1103.
161. Wilson RD (2014) Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. *J Obstet Gynaecol Can*, 36(10): 927–939.
162. Wodack KH, Poppe AM, Tomkötter L et al (2014) Individualized early goal-directed therapy in systemic inflammation. Is full utilization of preload reserve the optimal strategy? *Crit Care Med* 42(12): e741-51.
163. Xu Y-h, Liu X-q, He W-q et al (2011) Intrathoracic blood volume index as an indicator of fluid management in septic shock. *Chinese Crit Care Med*, 23(8): 462–466.

164. Yu DT, Platt R, Lanken PN et al (2003) Relationship of pulmonary artery catheter use to mortality and resource utilization in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 31(12): 2734–2741.
165. Zlatnik MG (1997) Pulmonary edema. Etiology and treatment. *Semin Perinatol* 21(4): 298–306.
166. Zwahr C, Voss P, Kistner G (1994) Nichtinvasiver Serum-Test (NIS) zur pränatalen Erfassung von Morbus Down, anderen chromosomalen Anomalien und offenen Neuralrohrdefekten--Eine prospektive Studie, *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 54(6): 355–361.
167. Zwiauer K (2005) Prophylaxe von Neuralrohrdefekten mit Folsäure. *Gynäkologe* 38(1): 46–52.

10. Publikationsverzeichnis

1. Anesthetic management for percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery of spina bifida aperta – a case series.

Arens C., Koch C., Veit M., Greenberg R. S., Lichtenstern C., Weigand M. A., Khaledeva A., Schuerg R., Kohl T.

Anesthesia Analgesia, 2017, Feb 24.

2. The effect of intravenous quinaprilat on plasma cytokines and hemodynamic variables during cardiac surgery.

Kwapisz M. M., Müller M., Schindler E., Demir S., Veit M., Roth P., Hempelmann G.

Journal of Cardiothoracic Vascular Anesthesia, 2004, Feb. 18 (1): 53-8

11. 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

12. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. M. Weigand für die Bereitstellung der Thematik und die Möglichkeit der Durchführung bedanken.

Mein ausgesprochener Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Sander für die stete Unterstützung bei Fragen und Problemen und die, für mich, sehr wichtige Kritik, welche er mir zu jeder Zeit zu Teil werden ließ und die Möglichkeit, die vorgelegte Arbeit in der, von ihm geleiteten, Klinik zu beenden.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Dr. med. R. Schürg bedanken, welcher in seiner zentralen Rolle als Oberarzt der Anästhesiologie in der Gynäkologie für das Gelingen dieser Arbeit nicht zu ersetzen war und mir stets mit Rat und Tat unter die Arme gegriffen hat.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei Prof. Dr. med. M. Müller, Prof. Dr. med. T. Menges, Prof. Dr. med. M. Wolff, Dr. med. V. Mann und nicht zuletzt bei Dr. med. T. Zajonz für Ihr Engagement, Ihre Zeit und die vielen kleinen und großen Ratschläge.

Nicht vergessen möchte ich alle Kollegen der Anästhesiologie, der Gynäkologie und der Abteilung für Fetalchirurgie, denen ich meinen tiefsten Dank aussprechen möchte, aber deren Namen leider nicht alle genannt werden können, ohne Seiten zu füllen.

Von Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern, meinen Kindern Mika und Nele, meinem Bruder und dem Rest meiner Familie bedanken, die mir den Rücken in schweren Phasen gestärkt haben und mich aufgefangen haben.

Allen anderen, deren Namen ich nicht genannt habe, die mich aber im Prozess dieser vorgelegten Dissertation, oder auf meinem beruflichen Werdegang unterstützt haben, möchte ich ebenfalls Danke sagen.