Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR GEBURTSHILFE UND PRÄNATALMEDIZIN

Prof. Dr. med. K. Hecher

Die fetoskopische Gastroschisisdeckung am Schafsmodell - eine Machbarkeitsstudie -

---

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

von Carla Carina Monika Georgi, geb. Schmitz
aus Aachen

Hamburg 2018

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.05.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Kurt Hecher

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Petra Arck

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 3
Abbildungsverzeichnis 5
Tabellenverzeichnis 6
1 Einleitung 7
1.1 Definition und Epidemiologie 7
1.2 Embryologie und Ätiologie 7
1.3 Pränatale Diagnostik 8
1.4 Pathogenitätsmechanismen 9
1.4.1 Fruchtwasser und Inflammationsreaktion 9
1.4.2 Visceroabdominelle Disproportion 10
1.5 Komplikationen 10
1.6 Therapie 11
1.6.1 Postnatale Therapie 11
1.6.2 Pränatale Therapie 12
1.7 Resultierende Problemstellung, Ziel der Arbeit und Fragestellungen 13
2 Material und Methoden 15
2.1 Allgemeines 15
2.2 Fetoskopische Beutelinsertion 17
2.3 Fetoskopische Beutelabdeckung der Gastroschisis 17
2.4 Fetoskopische Verankerung des Beutels an der fetalen Bauchwand 18
2.5 Die Evaluation der Effekte der Beutelabdeckung auf den fetalen Darm 18
3 Ergebnisse 19
3.1 Allgemeines 19
3.1.1 Narkoseführung 19
3.1.2 Maternale Komplikationen 19
3.1.3 Fetale Komplikationen 20
3.2 Fetoskopische Beutelinsertion 20
3.3 Fetoskopische Beutelabdeckung der Gastroschisis 20
3.4 Technische Aspekte 22
3.4.1 Sicht- und Platzverhältnisse 22
3.4.2 Fetoskopieinstrumentarium 23
3.5 Darstellung der Effekte der Beutelabdeckung auf den fetalen Darm 24

4 Diskussion 25
4.1 Allgemeines 25
4.1.1 Operationsdauer der zweiten Fetoskopie 25
4.2 Fetoskopische Beutelinsertion 26
4.3 Fetoskopische Beutelabdeckung der Gastroschisis 26
4.4 Fetoskopische Verankerung des Beutels an der fetalen Bauchwand 27
4.5 Bewertung der technischen Limitationen 27
4.5.1 Sicht- und Platzverhältnisse 27
4.5.2 Zur Verfügung stehende Instrumente und deren Positionierung 29
4.6 Evaluation der Effekte der Beutelabdeckung auf den fetalen Darm 30
4.7 Kritische Einordnung dieser Studie 31
4.7.1 Ethische Prinzipien fetaler Chirurgie 31
4.7.2 Konsequenz für die fetal-chirurgische Therapie der Gastroschisis 31
4.7.3 Stellenwert dieser Arbeit im Vergleich zur Literatur 32
4.7.3.1 Mortalität 36
4.7.4 Übertragbarkeit auf den Menschen 37
4.7.4.1 Gestationsalter zum Zeitpunkt der Intervention 38
4.7.5 Ausblick auf zukünftige Forschung 38
5 Zusammenfassung 40
6 English summary 41
7 Publikationen 42
8 Abkürzungsverzeichnis 43
9 Literaturverzeichnis 44
10 Anhang 56
9.1 Abbildungen 56
9.2 Tabellen 65
11 Danksagung 71
12 Eidesstattliche Erklärung 72
13 Lebenslauf 73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Versuchsaufbau mit voll instrumentiertem Muttertier 56
Abbildung 2: Iatrogene Gastroschisis bei zweiter Fetoskopie 57
Abbildung 3: Kondom wird mit zwei Fasszangen über das Organkonvolut manövriert . 57
Abbildung 4: Nahezu vollständig abgedecktes Organkonvolut 58
Abbildung 5: Vollständige Abdeckung des Organkonvoluts mit Kondom 58
Abbildung 6: Positionierung des Beutels und Ansetzen des Tackers an der fetalen Bauchwand 59
Abbildung 7: Insuffiziente Titantackerspirale im Latexkondom ohne Halt an der Bauchwand 59
Abbildung 8: Erfolgreiche Befestigung einer Plastikschraube in der fetalen Bauchwand 60
Abbildung 9: Fixation Kondom durch nicht-resorbierbare Einzelknopfnaht 60
Abbildung 10: Fixation durch fortlaufende monofile Naht 61
Abbildung 11: Fixation mit V-Loc Naht 61
Abbildung 12: Inflammationsreaktion mit trübem Fruchtwasser und Fibrinfäden 62
Abbildung 13: chorioamniotische Separation 62
Abbildung 14: Membranablösung an Porteinstichstelle 63
Abbildung 15: Lamm ohne pränatale Beutelabdeckung post mortem mit makroskopisch ausgeprägter inflammatorischer Veränderung des Darmkonvoluts 63
Abbildung 16: Vollständig dislozierter Latexhandschuh und freiliegende Gastroschisis mit durchscheinendem Pannus 64
Abbildung 17: Abgelöster Beutel mit darin haftender Tackernadel, volumenarmes Organkonvolut mit durchscheinendem Pannus 64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zur Verfügung stehende Beutel 65
Tabelle 2: Zur Verfügung stehende Verankerungsmethoden 65
Tabelle 3: Operationsdauer, Gestationsalter und zeitlicher Abstand zwischen den Operationen 66
Tabelle 4: Ergebnisse 67
Tabelle 5: Vor- und Nachteile der Beutel 68
Tabelle 6: Vor- und Nachteile der Verankerungsmethoden 69
Tabelle 7: Volumina des extrakorporalen Organkonvoluts zum Zeitpunkt der Sektio ... 69
Tabelle 8: Kriterien für die fetale Chirurgie (Harrison et al. 1982) 70
Tabelle 9: Mortalität im Vergleich zu anderen Studien 70

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie

Die Gastroschisis ist eine kongenitale Fehlbildung, die mit einer Häufigkeit von ca. 1:4.000 bis 1:6.000 Lebendgeburten auftritt. Es handelt sich um einen meist rechtsseitigen Bauchwanddefekt, durch den unterschiedlich große Anteile der Bauchorgane prolabieren, meist Dünn- und Dickdarmanteile, gelegentlich auch Magen, seltener Anteile der Harnblase oder des weiblichen Geschlechtstraktes. Bei 14 % der betroffenen Säuglinge findet sich zusätzlich eine Darmatresie. Assoziierte Fehlbildungen anderer Organsysteme sind im Gegensatz zur Omphalozele selten (Spitz et al. 2013). Es zeigt sich eine steigende Inzidenz in den vergangenen 20 Jahren (Laughon et al. 2003; Loane et al. 2011; Vu et al. 2008). Unter der aktuellen Therapie hat die Gastroschisis derzeit Überlebensraten von ca. 90 % (Holland et al. 2010).

1.2 Embryologie und Ätiologie

Die Embryologie der Gastroschisis ist nicht eindeutig geklärt. Die erste Hypothese zur Entstehung einer Gastroschisis stammt von Shaw (1975). Er vermutete eine Ruptur der Amnionmembran am Umbilikalring, die zum Austreten der Organe führe. Da dieser Ring jedoch in den meisten Fällen nachweislich intakt ist, wird diese Hypothese heutzutage weitestgehend ausgeschlossen (Lammer et al. 2008). Hoyme et al. (1981) vermuteten eine Thrombose der A. omphalomesenterica als Ursache für die Entstehung der rechts des Nabels gelegenen Gastroschisis. Zu dieser These passt die häufige Koinzidenz von Gastroschisis und Dünndarmatresien, da die Blutversorgung dieses Darmabschnitts ebenfalls aus der A. omphalomesenterica stammt. Gegen Hoymes Hypothese spricht die bisherige Erkenntnis, dass die Versorgung der Bauchwand während der Embryogenese durch parietale Gefäße gewährleistet wird (Lammer et al. 2008).

DeVries et al. (1980) gehen davon aus, dass es bei der Rückbildung der rechten Umbilikalvene zu einer Unterversorgung der Bauchwand komme. Durch zu frühe oder verspätete Obliteration könne ein Bauchwanddefekt entstehen. Hierdurch könnten im Rahmen des natürlichen Nabelbruchs die Organe ins falsche Lumen austreten und extraabdominell verbleiben. Zwei berichtete Fälle von linksseitiger Gastroschisis, die mit linksseitiger Obliteration der Umbilikalvenen einhergingen, stützen diese These.

Nach Duhamal et al. (1963) entsteht die Gastroschisis durch einen Insult des Mesoderms, welches die laterale Bauchwand formt. Die fehlerhafte Faltung der Bauchwand führe so zum Auftreten einer Gastroschisis. Mit Bezug auf Duhamels Hypothese stellten Feldkamp et al. (2007) die Theorie auf, nach welcher der Defekt ebenfalls während der Faltung der ventralen Bauchwand entstünde, in Konkordanz mit anderen ventralen Wanddefekten wie der Ectopia cordis oder der Blasenextrophie. Allerdings bleibt bei dieser Theorie ungeklärt, weshalb in fast allen Fällen das konstante Erscheinungsbild der Gastroschisis rechts des Nabels entsteht.

Die aktuelle Theorie von Stevenson et al. (2009) widerspricht den bestehenden Konzepten und beschreibt die Pathogenese wie folgt: Zwischen dem 24. Und 38. Tag der Schwangerschaft unterbleibe die physiologische Inkorporation des Dottersacks. Hierdurch entstehe eine zweite Stelle geringer mechanischer Belastbarkeit neben dem natürlichen Nabelbruch, in die der Darm bei steigendem intraabdominellen Druck hernieren könne. Dies führe zur typischen Lage der Gastroschisis rechts laterokranial des Nabels. Wodurch jedoch die ausbleibende Inkorporation der vitellinen Strukturen verursacht wird, bleibt ungeklärt.

Für die Gastroschisis ist eine multifaktorielle Vererbung anzunehmen. Ist bereits ein Kind eines Elternpaars betroffen, so erhöht sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Geschwisterkinder um das 3,5-fache (Feldkamp et al. 2011; Torfs & Curry 1993). Lammer et. al (2008) konnten vier genetische Polymorphismen (NOS3, ICAM1, NPPA, ADD1) bei betroffenen Kindern identifizieren, welche die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Gastroschisis verdoppeln.

Der wichtigste nicht-genetische Faktor ist das Alter der Mutter. Frauen unter 20 Jahren haben ein 4,1-mal höheres Risiko ein Kind mit Gastroschisis zu bekommen als Ältere (Goldbaum et al. 1990; Rasmussen & Frías 2008). Bei Nikotinabusus während der Schwangerschaft entwickelt der Embryo eine Gastroschisis 1,5 mal häufiger (Hackshaw et al. 2011). Tritt der Polymorphismus des NOS3 Gens in Kombination mit mütterlichem Nikotinabusus auf, so erhöhe sich das Risiko laut Lammer et al. (2008) nochmals signifikant.

1.3 Pränatale Diagnostik

Ein laborchemischer Hinweis für eine Gastroschisis ist ein erhöhtes α-Fetoprotein im maternalen Serum. Es handelt sich hierbei um einen unspezifischen Parameter, der bei

einer Vielzahl von Malformationen vermehrt exprimiert wird (Gremm et al. 1997). Die Gastroschisis kann in der Regel spätestens um die zwanzigste Schwangerschaftswoche mittels Ultraschall diagnostiziert werden (David et al. 2008; Guariglia & Rosati 1997; Mastroiacovo et al. 2007). Die wichtigste Differentialdiagnose ist die Omphalozele. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass die Organe bei der Gastroschisis frei in der Bauchhöhle flottieren, während sie bei der Omphalozele von einem Sack aus Amnionhaut und Peritoneum bedeckt sind. Die Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder ist essentiell, insbesondere im Hinblick auf assoziierte Fehlbildungen. Die Omphalozele ist in 60 % der Fälle mit weiteren Fehlbildungen assoziiert, 30 % haben einen auffälligen Karyotyp. Im Gegensatz hierzu sind nur 10 % der Gastroschisisfälle mit weiteren Fehlbildungen assoziiert (Abdullah et al. 2007; Arnold et al. 2007; Chen 2007; van Zalen-Sprock et al. 1997). Ob der pränatale Ultraschall auch eine prognostische Aussagekraft in Bezug auf die Komplexität und somit auf die Morbidität und Mortalität der Gastroschisis im postnatalen Verlauf hat, wurde ebenso untersucht. Die intraabdominelle Darmdilatation und Darmwandverdickung zeigte sich in Kulevas (2012) retrospektiver Fall-Kontroll-Studie als deutlicher Marker für eine ungünstige Verlaufsform, wohingegen Davis et al. (2009) keine Korrelation zwischen Darmwandverdickung und postnataler Morbidität nachweisen konnten. Allerdings wurde in dieser Studie nicht zwischen intra- und extraabdominellem Darm unterschieden. Eine Metaanalyse der Autoren um D'Antonio (2015) nennt intraabdominelle Darmdilatation, Polyhydramnion und Magendilatation als prognostisch ungünstige Faktoren.

1.4 Pathogenitätsmechanismen

1.4.1 Fruchtwasser und Inflammationsreaktion

Die durch den Bauchwanddefekt vorgefallenen Organe sind der Amnionflüssigkeit frei ausgesetzt. Durch diesen Kontakt kommt es zu einer Inflammationsreaktion, die sich in einem nachweisbaren Anstieg von Entzündungsmediatoren zeigt (Morrison et al. 1998). Der Reiz durch fetalen Harn und Abbauprodukte des Gastrointestinaltraktes bewirkt ein fibrinöses Verkleben der Darmschlingen unter anderem durch die Bildung eines inflammatorischen Pannus. Je höher die Konzentration der pathogenen Substanzen ist, desto stärker ist auch der hervorgerufene Schaden. Möglicherweise spielt der chemische Reiz auch eine Rolle für die Intensität der extraabdominellen Darmdilatation

(Akgur & Olguner 2003). Die Ausprägung dieser Veränderungen auf den fetalen Darm wird durch die Dauer der Exposition verstärkt (Midrio et al. 2007; Tibboel et al. 1986). Je stärker verändert sich das Organkonvolut beim Neugeborenen zeigt, desto komplizierter stellen sich die postnatale operative Versorgung und der weitere Krankheitsverlauf dar. Das Gewebe zeigt sich fragiler für iatrogene Verletzungen, bereits vorhandene Atresien und Perforationen können auf Grund der Inflammationsreaktion übersehen werden. Bei komorbidem Oligohydramnion kann es zu intrauterinen Wachstumsstörungen und Hypoxie durch Nabelschnurkompression kommen (Langer et al. 1993).

1.4.2 Visceroabdominelle Disproportion

In der natürlichen Entwicklung der Bauchhöhle beim gesunden Feten trägt das mit dem Wachstum zunehmende Volumen der intraabdominellen Organe wesentlich zur Größe der Bauchhöhle bei. Bei Feten mit Gastroschisis entsteht ein Missverhältnis zwischen der nicht adäquat wachsenden Bauchhöhlenkapazität und dem Volumen der extraabdominell wachsenden Bauchorgane (Viszeroabdominelle Disproportion, VAD). Das Abdomen kann so nach der Geburt in vielen Fällen nicht primär verschlossen werden, da bei forciertem Primärverschluss unter Spannung ein abdominelles Kompartmentsyndrom (AKS) droht.

Der verspätete Verschluss des Abdomens korreliert mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Wundinfektionen (Baird et al. 2012) sowie mit einem längeren stationären Aufenthalt und prolongierter intensivmedizinischer Betreuung der betroffenen Säuglinge. Es wird auch diskutiert, dass eine erhöhte Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) durch den erhöhten intraabdominellen Druck entstehen könne (Oldham et al. 1988).

1.5 Komplikationen

Säuglinge mit Gastroschisis sind in der Regel vier bis sechs Wochen nach der Geburt hospitalisiert. Bei kompliziertem Krankheitsverlauf können zahlreiche Wiederaufnahmen im Säuglings- und Kleinkindalter hinzukommen. Molik et al. (2001) kategorisierten betroffene Säuglinge erstmals in Risikogruppen. Säuglinge mit Atresien, Stenosen, Perforation und/oder Darmischämien qualifizierten sich als komplexe Gastroschisisfälle (komplexe Gastroschsis, cGS). Eine Metaanalyse von Bergholz et al. (2014) konnte eine 7,6-mal höhere Morbidität und Mortalität in der Neonatalperiode bei Säuglingen mit cGS nachweisen.

Mehr als ein Drittel aller Säuglinge mit Gastroschisis leiden postnatal unter intestinaler Dysmotilität (ID) (Marven & Owen 2008). Diese Säuglinge müssen in der Regel für bis zu sechs Wochen nach endgültigem Verschluss der Bauchwand parenteral ernährt werden (Spitz et al. 2013). Die prolongierte parenterale Ernährung kann mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen. Dazu zählen die Cholestase und das rasch progrediente Leberversagen, welches eine Lebertransplantation notwendig machen kann. ZVK-assoziierte Infektionen bedingen wiederum die hohe Mortalität unter Säuglingen der cGS-Gruppe (Carvalho & Silveira 1995; Hodes et al. 1982). Die Einflussfaktoren und Ursachen für die ID sind nicht vollständig geklärt. Die Arbeiten von Midro et al. (2004) und Auber et al. (2013) stützen die Hypothese, dass die Pannusbildung auf dem eventrierten Darm, die Morphologie der glatten Muskulatur und die Dichte der interstitiellen Cajalzellen (ICC) eine wichtige Rolle für die herabgesetzte Darmmotilität spielen. Die ICC sind Teil des intestinalen Nervensystems und die Schrittmacherzellen, welche elektrische Signale zur Aktivierung der Peristaltik an die glatte Muskulatur senden. Im Rahmen anderer Krankheitsbilder (z.B. Morbus Hirschsprung, Intestinale Neuronale Dysplasie, hypertrophe Pylorusstenose) wurde der Einfluss der ICC auf die Darmmotilität bereits dargestellt (Chen et al. 2014; Cheng et al. 2013; Rolle et al. 2007). Zani-Ruttenstock et al. (2015) konnten eine geringere Dichte an ICC in der Darmschleimhaut von Patienten mit ausgeprägter Gastroschisis nachweisen.

Ein iatrogenes abdominelles Kompartmentsyndrom kann neben der Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Säuglinge irreversible Schäden am Darm hervorrufen. Dies resultiert häufig in einer partiellen Darmresektion und konsekutiv in einem Kurzdarmsyndrom. Darüber hinaus entwickeln 4-20 % der Gastroschisispatienten in der Neonatalperiode eine NEC (David et al. 2008), die Inzidenz liegt deutlich über den 3-5 % bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht ohne angeborenen Bauchwanddefekt. Auch dies kann eine Indikation für eine partielle Darmresektion mit resultierendem Kurzdarmsyndrom bedeuten (Oldham et al. 1988; South et al. 2011).

1.6 Therapie

1.6.1 Postnatale Therapie

Nach der Entbindung des Säuglings werden die freiliegenden Organe zunächst provisorisch steril abgedeckt. Das therapeutische Ziel ist dann der möglichst rasche

Verschluss des Defektes. Je nach Missverhältnis der nicht adäquat gewachsenen Bauchhöhle zu prolabiertem Organvolumen (VAD) sowie dem Zustand des Organkonvoluts, kann der Verschluss primär oder nach der *staged reduction*-Technik erfolgen. Hierfür wird eine speziell genähte Abdeckung aus Silikonfolie (Schusterplastik) oder ein vorgefertigter Beutel mit Spannring (spring-loaded silo) in den Defekt eingebracht. Dieser Beutel wird an dem Säugling fixiert und die Organe werden der Schwerkraft nach sukzessive durch stückweise Verkleinerung des Beutels nach intraabdominell verlagert. Der definitive Bauchdeckenverschluss erfolgt nach vollständiger Reposition der Organe meist innerhalb einer Woche (Jensen et al. 2009).
Anhand des Zustandes des Patienten sowie unter Berücksichtigung des intraabdominellen Drucks (IAP) und dessen Effekt auf den neonatalen Blutkreislauf wird zwischen dem primären und dem verzögerten Verschluss entschieden. Der IAP sollte 20 mmHg nicht überschreiten, da ansonsten eine Minderperfusion der Bauchorgane mit AKS sowie eine Eskalation der Beatmungs- und Kreislaufsituation resultieren kann (Yaster et al. 1989).

1.6.2 Pränatale Therapie

Zeigt sich in der pränatalen Sonographie neben der Gastroschisis außerdem ein Oligohydramnion, so kann auf die derzeit einzig etablierte pränatale Therapieoption, die Amnioinfusion, zurückgegriffen werden. Das Auffüllen der Fruchthöhle erfolgt mit isotoner Elektrolytlösung. Der Eingriff wird je nach Ausprägung mehrfach bis zum Geburtstermin wiederholt. Hierdurch verringert sich die Konzentration der pathogenen Stoffe im Fruchtwasser. Jeder dieser Eingriffe hat ein geringes Risiko für eine Amnioninfektion und einen vorzeitigen Blasensprung mit damit verbundener Frühgeburtlichkeit (Burc et al. 2004, Gramellini et al. 2003; Sapin et al. 2000). Im direkten Vergleich zur Amnioinfusion bei Oligohydramnion konnte der Austausch der Amnionflüssigkeit alle zwei Wochen ab der 30. Schwangerschaftswoche in der Analyse der Arbeitsgruppe um Midrio et a. (2007) keinen durchschlagenden Erfolg erzielen. Weder die Darmschädigung, die Möglichkeit zum primären Bauchdeckenverschluss, die Dauer der parenteralen Ernährung, noch die Dauer des postnatalen Krankenhausaufenthalts konnten vom Austausch der Amnionflüssigkeit positiv beeinflusst werden. Das Anfallen von Abfallprodukten im Fruchtwasser ist im interventionsfreien zweiwöchigen Intervall zu groß, ein kürzeres Intervall durch die Invasivität und potentielle Nebenwirkungen nicht zu rechtfertigen. Eine randomisiert-

kontrollierte Studie zu dieser Fragestellung liegt nicht vor.
Aktuell sind darüber hinaus keine pränatalen Therapien etabliert. Nach Überschreiten der 36. Schwangerschaftswoche zeigt sich eine steigende fetale Mortalität, daher wird die Entbindung in vielen Zentren um die 37. Schwangerschaftswoche geplant (Sparks et al. 2017).

1.7 Resultierende Problemstellung, Ziel der Arbeit und Fragestellungen

Dank der therapeutischen Fortschritte der letzten 50 Jahre konnte ein deutlicher Rückgang der Morbidität und Mortalität bei Säuglingen mit Gastroschisis erreicht werden (Spitz et al. 2013; Swift et al. 1992). Hier sind insbesondere die Entwicklung der *staged reduction*-Technik, die optimierte Beatmung von Neugeborenen sowie die Möglichkeit der parenteralen Ernährung zu nennen. Ein Großteil der betroffenen Säuglinge hat bei optimaler neonataler Versorgung eine gute Prognose.
Für die Subgruppe mit komplikationsreichem Kurz- und/oder Langzeitverlauf besteht jedoch dringender Bedarf an Therapieoptionen. Es persistiert trotz optimierter neonatologischer Versorgung eine Letalität von bis zu 10 %. Bezieht man sich lediglich auf cGS-Fälle, so liegt die Letalität sogar bei 16,67 % (Bergholz et al. 2014). VAD und Darmschädigung entstehen bereits pränatal. Dies zeigt sich in der Bildung eines Pannus und der Abnahme der ICC. Zum jetzigen Forschungsstand ist kein Angriffspunkt zur Verhinderung der Entstehung einer Gastroschisis bekannt. Ein Großteil der Schäden entsteht erst ab der 30. Schwangerschaftswoche (Tibboel et al. 1986). In der Konsequenz ergibt sich daraus der Bedarf für ein pränatales Therapiekonzept zum Schutz des prolabierten Organkonvoluts. Die Therapie muss erfolgen, bevor irreversible Schäden entstehen können. Ziel sollte es sein, den Pathomechanismen entgegenzuwirken und somit einerseits die freiliegenden Organe vor dem schädlichen Einfluss des Fruchtwassers zu bewahren und andererseits durch eine räumliche Begrenzung das Mitwachsen der Abdominalhöhle zu fördern und die zunehmende VAD zu limitieren. So könnte man ideale Bedingungen für die endgültige operative Versorgung nach der Entbindung des Säuglings schaffen. Da jeder operative Eingriff seinerseits Komplikationen hervorrufen kann, ist die Operation so minimalinvasiv wie möglich zu gestalten. Eine Möglichkeit, den Darm vor dem schädlichen Fruchtwasser zu schützen, das extrakorporale Organwachstum zu

limitieren und gleichzeitig das Wachstum des intraabdominellen Raumes zu fördern, besteht in einer an der fetalen Bauchwand befestigten Beutelabdeckung des prolabierten Organkonvoluts. Da mit der Uterotomie für fetalchirurgische Zwecke schwere geburtshilfliche Komplikationen wie die mögliche Narbendehiszenz mit resultierender Uterusruptur, die vorzeitige Lösung von Eihäuten und eine absolute Indikation zur Sektioentbindung folgender Schwangerschaften verbunden sind, ist ein minimalinvasiver Zugang erstrebenswert (Al-Refai et al. 2017).
In vorangegangen Studien konnte ein Tiermodell an trächtigen Schwarzkopfschafen etabliert werden. In einem ersten fetoskopischen Eingriff gelang die Anlage einer iatrogenen Gastroschisis komplikationsarm und reproduzierbar. Auf Basis dieses Modells soll nun ein Versorgungskonzept entwickelt werden (Bergholz et al. 2012; Bergholz et al. 2013).

Aus den oben genannten Darstellungen ergeben sich folgende Ziele für diese Arbeit:

- die fetoskopische
  - Beutelinsertion in den Uterus
  - Beutelabdeckung der Gastroschisis
  - Verankerung des Beutels an der fetalen Bauchwand
- die Darstellung und Bewertung der technischen Limitationen
- die Evaluation der Effekte der Beutelabdeckung auf den fetalen Darm
- die kritische Einordnung dieser Studie in den Kontext

2 Material und Methoden

2.1 Allgemeines

Da sowohl die fetoskopische Anlage der Gastroschisis als auch die Möglichkeit der fetoskopischen Evaluation der Gastroschisis in vorangegangenen Studien bereits etabliert wurden, können diese Erkenntnisse als Grundlage für das hier vorgestellte Projekt verwendet werden (Bergholz et al. 2012; Bergholz et al. 2013).

Die vorliegende Arbeit wurde in den genehmigten Projekten „Fetal Therapy Gastroschisis – FTG“ (Genehmigungsnummer: 81/09) und „Evaluation des vorgeburtlichen Verlaufs der Gastroschisis nach fetaler Therapie im Schafmodell: FTG II“, (Genehmigungsnummer 75/10) in der Versuchstierhaltung des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt.

Präoperatives Management und Narkoseführung:

Die Versuche wurden an einlingsträchtigen Schwarzkopfschafen durchgeführt. 48 Stunden präoperativ wurde das jeweilige Mutterschaf nüchtern mit Wasser ad libitum gehalten. Das Muttertier wurde mit 0,2 mg/kgKG Xylazin als intramuskuläre Injektion im Stall prämediziert und in den Operationsbereich transportiert. Nach Einsetzen der Sedierung wurde dem Mutterschaf ein intravenöser Zugang in die äußere Ohrvene gelegt. Über diesen Zugang bekam das Tier 1g Thiopental intravenös zur Narkoseeinleitung. Nach Umlagerung auf den OP-Tisch wurde das Schaf, nun in Rückenlage mit überstrecktem Hals, mit einem Endotrachealtubus (HiLo Lanz 8,5; Mallinckrodt) intubiert. Die Narkose wurde mit 2 %igem Isofloran, NO_2 (0.3 l/min) und O_2 (1.6 l/min) aufrechterhalten. Zur Kontrolle der mütterlichen Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurde ein Pulsoxymeter verwendet, dessen Sensor an der Zunge des Schafs angebracht wurde. Das Schaf wurde auf einer Wärmematte mit einer Temperatur von 37°C gelagert und an allen vier Extremitäten am OP-Tisch fixiert (Abbildung 1). Das Abdomen sowie ein kleinerer Bereich am Rücken des Tieres für die Neutralelektrode wurden gewaschen und geschoren. 500 ml einer 5 %igen Glukoseinfusion wurden zur Aufrechterhaltung des Wasser- und Energiehaushaltes intravenös infundiert. Ebenfalls intravenös verabreicht wurden 0,5 mg/kgKG Meloxicam zur Analgesie vor OP-Beginn, sowie 1 g Cefazolin als perioperative antibiotische Prophylaxe. Die Augen des Muttertiers wurden mit 5 %iger Dexpanthenol Augensalbe vor Austrocknung geschützt.

Erste Fetoskopie:

Die Anlage der Gastroschisis wurde um den 78. Gestationstag geplant. Hier wurde unter fetoskopischer Kontrolle mit einem 3 mm-monopolaren Haken (Karl Storz) durch eine ca. 8 mm lange Inzision im linken unteren Quadranten des fetalen Abdomens die iatrogene Gastroschisis erzeugt.

Zweite Fetoskopie:

Die Fetoskopie zur Abdeckung der eventrierten Organe fand ein bis vier Wochen nach Anlage der Gastroschisis statt. Die Lage des Feten sowie die fetale Herzfrequenz wurden unter der Narkose mittels Ultraschall überprüft. Nach sterilem Abwaschen und Abdecken des OP-Gebiets wurde die Fruchthöhle an geeigneter Stelle unter Ultraschallkontrolle zunächst mit einer 24G Liquorpunktionsnadel punktiert. Anschließend wurden zur Amniodistension über diese Nadel ca. 2-3l der auf 37°C vorgewärmten 0,9 %igen NaCl-Lösung infundiert. Nach Hautstichinzision wurde entlang des Nadelverlaufs ein 5 mm Port mit vierkantigem scharfem Einsatzdorn (Karl Storz) in die Fruchthöhle eingeführt und durch Haltenähte (Vicryl 3-0 SH1) an der mütterlichen Bauchhaut fixiert. Bis zu vier weitere 3 mm bzw. 5 mm Ports konnten nun unter fetoskopischer Kontrolle platziert werden. Danach wurde die zuvor angelegte Gastroschisis fetoskopisch dargestellt (Abbildung 2) und makroskopisch mit Hilfe der in vorherigen Projekten entwickelten VGS (visual grading scale) nach folgenden Gesichtspunkten eingeteilt:

0= keine sichtbare Veränderung

1= Blutgefäße sind sichtbar, kleinflächige fibröse Beschichtung

2= Blutgefäße sind sichtbar, dezente Schwellung des Darms, großflächige dünne Beschichtung

3= keine sichtbaren Blutgefäße, stark geschwollener Darm, großflächige, dicke Beschichtung

4= nicht-identifizierbare Darmschlingen, undefinierbares geschwollenes Konglomerat

Es folgte im experimentellen Teil der Versuch, die Beutel in die Amnionhöhle einzubringen, die Gastroschisis abzudecken und den Beutel an der Bauchwand des Feten zu fixieren. Nach Abschluss der Intervention erfolgte eine erneute Kontrolle der fetalen Vitalität durch optische Evaluation der Nabelschnurpulsation sowie durch einen transabdominellen Ultraschall. Die Instrumente wurden aus dem Uterus entfernt und zuvor überschüssiges Fruchtwasser abgelassen. Die Einstichstellen wurden mit

Einzelknopfnähten verschlossen. Für Uterus und Bauchwand wurde Vicryl (3-0 SH1 und 2 CT-2, Ethicon) verwendet, für die Hautnaht Monocryl (5-0, Ethicon). Abschließend wurde die Naht mit Sprühpflaster abgedeckt. Nach Ausleitung der Narkose wurde das Muttertier zurück in den Tierstall transportiert. Die postoperative Schmerztherapie wurde durch die Tierhaltung mit Meloxicam weitergeführt. Der Kostaufbau wurde unmittelbar postoperativ ad libitum begonnen.

Entbindung per Sectio:

Die Entbindung des Fetus fand um den 130. Gestationstag statt. Der Versuchsaufbau entsprach dem der vorangegangenen Fetoskopien. Vom Bauchnabel des Muttertiers erfolgte eine ca. 20 cm lange mediane Unterbauchlaparotomie. Der Uterus wurde vor die Bauchdecke luxiert, eröffnet und der Fetus entbunden. Unmittelbar nach Ligatur der Nabelschnur wurde das Lamm noch in Narkose durch eine transthorakale, intrakardiale 20 ml KCl-Injektion euthanasiert. Es erfolgte der allschichtige Wundverschluss beim Muttertier. Narkoseausleitung und postoperative Versorgung des Muttertiers erfolgten entsprechend der zweiten Fetoskopie.

2.2 Fetoskopische Beutelinsertion

Tabelle 1 zeigt auf, welche Materialien als Beutel zur Abdeckung untersucht wurden. Je nach Material und Form wurde der Beutel dem fetoskopischen Befund passend zugeschnitten. Am öffnungsfernen Ende des Beutels wurde ein Haltfaden befestigt. Der zusammengerollte Beutel wurde nun durch den größten vorhandenen Port in den Uterus eingeführt. Im Laufe der Versuche kam der FloSeal Applikator zum Einsatz (FloSeal Laparoscopic Applicator®, Baxter). Bei diesem Verfahren wurde der eng eingerollte Beutel extrakorporal in ein Metallrohr eingebracht, welches dann über einen Port in den Uterus eingeschoben wurde. Über einen Mandrin wurde der Beutel in das Fruchtwasser gestoßen, wo er sich wieder entfalten konnte.

2.3 Fetoskopische Beutelabdeckung der Gastroschisis

Der intrauterine Beutel wurde mit laparoskopischen Fasszangen von der entferntesten Seite des Bauchwanddefektes über die prolabierten Organe gezogen und nach erfolgreicher Abdeckung mit den Instrumenten an die fetale Bauchwand gehalten.

2.4 Fetoskopische Verankerung des Beutels an der fetalen Bauchwand

Für die Verankerung wurden verschiedene Nähte und Tacker getestet (Tabelle 2). Der mit dem Organkonvolut gefüllte Beutel wurde mit einem Instrument durch den Assistenten in situ gehalten, während der Operateur die zirkuläre Befestigung der Abdeckung an der fetalen Bauchdecke über ein bis zwei Ports durchführte.

2.5 Die Evaluation der Effekte der Beutelabdeckung auf den fetalen Darm

Die Lämmer wurden nach der Sectio auf Größe, Ausdehnung, Verletzung, Atresien, Ischämien oder Läsionen, Konfiguration des eventrierten Darms und etwaiger anderer abdomineller Organe sowie den Aspekt und die Ausdehnung des Pannus untersucht. Der Pannus, eventrierte und intraabdominelle Organe wurden biopsiert. Die histologische Evaluation erfolgte im Rahmen einer anderen Arbeit. Die statistische Analyse der gewonnen Daten erfolgte mit SPSS Statistics 21 und SAS 9.3. Ordinale Daten wurden als Median mit Interquartilbereich angegeben. Verglichen wurden Lämmer ohne Gastroschisis, mit partieller und vollständiger Abdeckung des Organkonvoluts, sowie Schafsfeten mit Gastroschisis ohne Abdeckung. Um Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu berechnen, wurden ANOVA oder der Mann-Whitney Test verwendet. Das Signifikanzlevel wurde wie üblich mit $p< 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Insgesamt wurden 30 trächtige Schwarzkopfschafe in den Versuch eingeschlossen. Alle 30 Muttertiere überlebten den ersten Eingriff, zwei Feten starben während der ersten Fetoskopie. 28 Tiere wurden der zweiten Fetoskopie unterzogen. Ein Tier wurde planmäßig als Nullkontrolle geführt: Die iatrogene Gastroschisis wurde in der ersten Fetoskopie angelegt, sie wurde fetoskopisch kontrolliert und verblieb ohne Versorgungsversuch intrauterin bis zur Sectio. Bei einem der Muttertiere wurde zum Zeitpunkt der Zweitfetoskopie eine Zwillingsschwangerschaft festgestellt. Da dies durch das Studienprotokoll als Ausschlusskriterium für die Beutelversorgung festgelegt war, wurde der operierte Fetus per Sectio entbunden. Er wies eine Gastroschisis auf und wurde ebenfalls als Nullkontrolle gewertet. Bei einem Feten zeigte sich der abdominelle Bauchwanddefekt spontan verheilt, bei einem weiteren Tier fand sich ein thorakaler Defekt und somit ebenfalls kein hervorgetretenes Organkonvolut im Sinne einer Gastroschisis. Diese zwei Tiere wurden in die Kontrollgruppe inkludiert. Folglich verblieben 24 Feten für die Versorgung der Gastroschisis. Bei sieben Tieren (29,2 %) musste wegen chorioamniotischer Separation (CAS) die Fetoskopie abgebrochen werden. Die Operationsdauer, Gestationsalter und der zeitliche Abstand zwischen den Operationen sind in Tabelle 3 angegeben, der übrige Datensatz findet sich in Tabelle 4.

3.1.1 Narkoseführung

Insgesamt wurden 78 Narkosen im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt (30 Erstfetoskopien, 28 Zweitfetoskopien, 20 Sectiones). Es traten keine Narkosezwischenfälle auf, die zum Abbruch der Operation führten. Auch im weiteren postoperativen Verlauf konnten keine Narkose-assoziierten Zwischenfälle beobachtet werden.

3.1.2 Maternale Komplikationen

29 von 30 Muttertieren, die in die Versuchsreihe eingeschlossen wurden, überlebten die Operationen. In einem Fall wurde im Rahmen der zweiten Fetoskopie akzidentell das Kolon perforiert. Das Tier verstarb am ersten postoperativen Tag. Damit liegt die maternale Mortalität für die gesamte Studie bei 3,3 %. Die häufigste mütterliche

Komplikation, insbesondere nach der zweiten Fetoskopie, stellte die Fruchtwasserleckage dar, die sich durch subkutane Serombildung an den Trokareinstichstellen klinisch zeigte. Aus dieser Komplikation resultierte kein Interventionsbedarf, die Serome waren nach maximal sieben Tagen resorbiert.

3.1.3 Fetale Komplikationen

Von den 30 in die Studie eingeschlossenen Schafen starben insgesamt elf während der Versuchsreihe. Ein Fetus verstarb während der Anlage der Gastroschisis durch eine Verletzung der Nabelvene, ein weiterer Fetus verstarb intraoperativ an einer kryptogenen Bradykardie. Weitere neun Feten abortierten während, beziehungsweise nach der zweiten Operation oder wurden zum Sektionszeitpunkt tot vorgefunden. Hieraus ergibt sich eine fetale Letalität von 36,67 % bezüglich der gesamten Studie. Betrachtet man lediglich die zweite Fetoskopie, so ergibt sich eine fetale Letalität von 32,14 %.

3.2 Fetoskopische Beutelinsertion

Als Abdeckung der Gastroschisis wurden fünf verschiedene Beuteltypen untersucht. Zum Teil wurden in einem Eingriff mehrere unterschiedliche Beutel in den Uterus eingebracht und getestet. In 15 von 24 Fällen konnte mindestens ein Beutel minimalinvasiv in den Uterus eingebracht werden (62,5 %). Für den laparoskopischen Bergebeutel musste ein größerer Port mit 10 mm Durchmesser verwendet werden. Die sterilen Latexhandschuhe benötigten mindestens 6 mm Portdurchmesser zur reproduzierbaren Applikation. Die zum Trichter genähte Goretexfolie hatte ebenfalls ein zu großes Packmaß für die regelhafte Insertion durch einen 5 mm Port. Der dünne Untersuchungshandschuh aus Copolymerfolie ließ sich problemlos über einen 5 mm Port in die Fruchthöhle einbringen, für Kondome war dies ebenfalls komplikationsarm möglich. Im Laufe der Versuchsreihe bewährte sich das 5 mm-Applikationssystem (FloSeal Laparoscopic Applicator®). Auf diese Weise konnte der ausgewählte Beutel schnell in den Uterus eingebracht werden.

3.3 Fetoskopische Beutelabdeckung der Gastroschisis

In elf Fetoskopien gelang es, den prolabierten Darm in den Beutel zu platzieren (73 %), bei einem dieser Feten gelang die Abdeckung nur partiell. Eine vollständige fetoskopische Abdeckung des Organkonvoluts mit dem ausgewählten Beutel gelang in

zehn Fällen (66 %), (Abbildung 3 - 5).

Der laparoskopische Bergebeutel ließ sich intrauterin gut manövrieren, als besonders günstig erwies sich der am Beutel angebrachte Haltearm. Die Metallspangen an der Basis des Beutels erleichterten die Insertion der prolabierten Organe, nach dem Herausziehen der Spangen verkleinerte sich jedoch der Diameter des Beutels und dieser verlor seine Stabilität. Nachteilig war auch die fehlende Möglichkeit einer Angulierung des Haltearms, sodass der Bergebeutel immer nur in gerader Achse zum eingeführten Port bewegt werden konnte. Auf Grund der Verfügbarkeit lediglich ab einer Portgröße von mindestens 10 mm Durchmesser, schied die ansonsten vielversprechende Versorgung mittels Bergebeutel für die weiteren Eingriffe aus. Die Goretexfolie disqualifizierte sich für weitere Einsätze ebenfalls durch ein zu großes Packmaß. Der Copolymerhandschuh zeigte eine mangelnde Stabilität und Spannkraft im Fruchtwasser, er ließ sich nicht erfolgreich über dem fetalen Darm platzieren. Vorteilhaft zeigte sich jedoch die Transparenz des Materials. Für diesen Beutel wurde ein minimaler Portdurchmesser von 6 mm benötigt.

Sowohl sterile Latexhandschuhe als auch handelsübliche Latexkondome fanden mehrfach Anwendung. Die Wahl zwischen diesen beiden Beuteln richtete sich nach Größe des Bauchwanddefektes und des ausgetretenen Organvolumens. Die geringe oder fehlende Eigenspannung zur Entfaltung erschwerte bei beiden Materialien das Manövrieren der Organe in den Beutel. Beide Beutel zeigten Schwachstellen bezüglich der Verankerung an der fetalen Bauchdecke. Beim Nähen mit scharfen Nadeln entstanden sichtbare Längsrisse im Material. Diese resultierten in postoperativem Ausreißen der Latexbeutel. Außerdem war die Penetration dieser federnd elastischen Beutel durch PDS-Anker oder Titanspiralen nicht zuverlässig möglich.

Im direkten Vergleich zwischen Latexhandschuh und Kondom zeigten sich die Kondome, die durch den Ring an der Öffnung eine gute Stabilität aufwiesen, für das Einführen der Organe besser geeignet. Für alle Beutel galt, dass das Einführen und Manövrieren der Darmschlingen durch die Amnionflüssigkeit erschwert wurde. Es gelangte immer auch reichlich Fruchtwasser in den Beutel, welches die Volumenkapazität für das Organkonvolut verringerte. Es waren hierfür grundsätzlich mindestens drei Instrumente gleichzeitig in Gebrauch, bei ungünstiger Positionierung des Feten oder großem prolabiertem Darmvolumen wurden bis zu sechs Zugänge benötigt (Tabelle 5).

Tabelle 6 stellt die verschiedenen Herangehensweisen an die Befestigung des Beutels

an der fetalen Bauchwand mit ihren Vor- und Nachteilen dar. Insgesamt gelang es elfmal (73,3 %) den erfolgreich in den Uterus eingebrachten Beutel über dem prolabierten Darm zu positionieren und achtmal den Beutel fetoskopisch an der fetalen Bauchwand zu verankern (53,3 %). Hiervon konnte in zwei Fällen eine 360°-Fixierung erreicht werden. Einmal erfolgte die Naht in Einzelknopftechnik mit einem monofilen Faden, die andere 360°-Fixierung gelang mit fortlaufenden V-Loc Nähten, deren Widerhaken einen knotenfreien Verschluss ermöglichten. Sechs Beutel konnten teilweise an der fetalen Bauchwand befestigt werden; drei in Einzelknopftechnik mit einem monofilen Faden, zweimal davon in Kombination mit einem Tacker, einer mit fortlaufend monofiler Naht und Tacker und zweimal mit fortlaufender Naht, hiervon einmal mit monofilem Faden und einmal mit einem V-Loc Faden (Tabelle 6).

Zum Ende der zweiten Operation waren 45,8 % der 24 zur Verfügung stehenden Schafe mit einem intrauterin befestigten Beutel versorgt (Abbildung 6-11). Keine Methode erwies sich als optimal geeignet. Die Einzelknopfnaht mit monofilem, nicht-resorbierbarem Nahtmaterial ließ sich im Fruchtwasser erschwert knüpfen. Dies war zeitintensiv und technisch anspruchsvoll. Mit der monofil-resorbierbaren fortlaufenden Naht ließ sich der Beutel schneller an der Bauchwand fixieren. Durch die Länge des Fadens entstand im Fruchtwasser eine Unübersichtlichkeit, welche das Durchziehen des Fadens und somit die Arretierung des Beutels während der fortlaufenden Naht erschwerte. Die zur Verfügung stehenden Tacker durchdrangen die Bauchwand beziehungsweise die Beutel nicht vollständig (Abbildung 7). Vielversprechend zeigte sich die mit Widerhaken versehene V-Loc- Naht durch guten Halt und fehlende Retraktion des Fadens. Hierdurch ließ sich der Defekt schneller umnähen. Allerdings verfingen sich unter Wasser teilweise die Widerhaken in den Eihäuten und im Beutel.

3.4 Technische Aspekte

Verschiedene Aspekte limitierten die Möglichkeiten der zweiten Fetoskopie. Einige konnten im Laufe der Versuchsreihe optimiert werden, andere Einschränkungen traten modellbedingt wiederholt auf.

3.4.1 Sicht- und Platzverhältnisse

Die intrauterinen Sichtverhältnisse waren eine wesentliche Limitation in dieser Versuchsreihe, die sich aus mehreren Faktoren ergab. Am schwersten kam hier die chorioamniotische Separation zum Tragen. Sechs Fetoskopien konnten auf Grund

dessen nicht vollständig durchgeführt werden. Durch die Weiterentwicklung der Punktion der Fruchthöhle durch Koagulation mit dem elektrischen Haken trat diese Komplikation im Folgenden weniger stark ausgeprägt auf. In der Mehrheit der Fälle war das Fruchtwasser durch die Entzündungsreaktion der iatrogenen Gastroschisis trüb (Abbildung 12). Bei besonders ausgeprägter Fruchtwassertrübung wurde intraoperativ die Amnionflüssigkeit ausgetauscht um die Sicht zu verbessern. Die Ausrichtung des Feten im Uterus beeinflusste die Übersicht intrauterin insofern, als dass die Nabelschnur bei ungünstiger Lage die Sicht auf das OP-Gebiet verdeckte.
Die intrauterinen Platzverhältnisse ergaben sich aus Größe des Feten, Größe und Volumen des Organkonvoluts sowie durch flottierende, den Raum begrenzende Membranen bei CAS (Abbildung 13 und 14). Grundsätzlich zeigten sich die Platzverhältnisse nach zusätzlicher Amnioinfusion von ca. drei Litern verbessert. In drei Fällen wurde zu Beginn der Zweitfetoskopie ein Oligohydramnion vorgefunden. Dies erschwerte die initiale Uteruspunktion und erhöhte die Gefahr für Nebenverletzungen, außerdem musste vermehrt Flüssigkeit infundiert werden. Dies verlängerte Operations- und Narkosezeit und förderte wiederum die CAS. Postoperativ bildete sich über die Leckage an den Punktionsstellen Aszites, welcher sich klinisch als Fruchtwasserserom an der Bauchwand des Muttertiers zeigte. Hieraus ergaben sich keine interventionsbedürftigen Komplikationen im postoperativen Beobachtungszeitraum. Die Zweitfetoskopie fand im Mittel am 97. Gestationstag statt (Tabelle 3). Je älter und größer der Fetus war, desto eingeschränkter wurden die Platzverhältnisse im Uterus. War der Zeitraum zwischen Erst- und Zweitfetoskopie länger, so zeigte sich darüber hinaus ein größeres Volumen der prolabierten Organe.

3.4.2 Fetoskopieinstrumentarium

Zum Einsatz kamen Instrumente aus der Kinder- und Visceralchirurgie mit einem Durchmesser von 3,5 mm bis 5 mm. Die maximale Schaftlänge der Instrumente betrug 32 cm. Es standen ausschließlich starre Instrumente zur Verfügung. Eine flexible Optiknavigation und die Erreichbarkeit des gesamten Uterus waren mit diesen Instrumenten nicht in jedem Fall ausreichend gewährleistet. Die Lage des Feten in der Fruchthöhle zeigte sich als entscheidend für die fetoskopische Übersicht in utero. Die zahlreichen an der Wand des Uterus verteilten Plazentome nahmen darüber hinaus Einfluss auf die Auswahl der Punktionsstelle und verhinderten zum Teil eine optimale Triangulation der Instrumente.

3.5 Darstellung der Effekte der Beutelabdeckung auf den fetalen Darm

Keine der Befestigungen des Beutels verblieb bis zum Ende der Schwangerschaft an der fetalen Bauchwand. Um sicherzugehen, dass die zum Zeitpunkt der Sektio vorgefundenen Veränderungen am fetalen Darm nicht durch mögliche Unterschiede bei der Gastroschisisanlage bedingt waren, erfolgte eine erste makroskopische Beurteilung des Darms zu Beginn der zweiten Fetoskopie. Die Veränderungen wurden mittels der oben genannten VGS eingeteilt. Zum Zeitpunkt der Sectio zeigte sich zunächst, dass die Feten, die keine Beutelabdeckung erhalten hatten, ein größeres, unregelmäßiger ausgeprägtes extrakorporales Darmkonvolut aufwiesen (Abbildung 15). Die Schafe, deren Gastroschisis erfolgreich mit einem Beutel abgedeckt werden konnte, wiesen ein weniger voluminöses Konvolut auf (Abbildung 16 und 17). Die Kontrollgruppe ohne Gastroschisis zeigte einen vollständig unauffälligen Dünndarm mit durchscheinender Serosa ohne Pannus. Tabelle 7 zeigt den positiven Effekt der Beutelabdeckung auf das extrakorporale Organvolumen zum Zeitpunkt der Evaluation der makroskopischen Ergebnisse.

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Die vorliegende Studie dient der Evaluation einer pränatalen minimalinvasiven Gastroschisis-Versorgung. Es wurde gezeigt, dass es im Schafsmodell möglich ist, eine Gastroschisis fetoskopisch mit einem geeigneten Beutel vollständig zu bedecken. Allerdings ist es in dem bestehenden Modell sehr schwierig, diesen dauerhaft an der fetalen Bauchwand zu befestigen. Mit den zur Verfügung stehenden Mitteln war keine zuverlässige Verankerung des Beutels an der fetalen Bauchwand bis zum Ende der Schwangerschaft gewährleistet. In einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass die pränatal abgedeckte Gastroschisis im Vergleich zu den Kontrollen weniger pathologische Darmveränderungen aufweist (Krebs et al. 2014). Auf Grund des Pilotcharakters dieser Studie wurden zum Teil mehrere Techniken an einem Versuchstier angewandt um die Tierzahl möglichst gering halten zu können.

4.1.1 Operationsdauer der zweiten Fetoskopie

Die Dauer der Zweitfetoskopie ist mit durchschnittlich 276 Minuten für einen operativen Eingriff an einer Schwangeren sehr lang. Es müssen jedoch modellbedingte Faktoren berücksichtigt werden, welche die Operationszeit verlängert haben. Die Punktion des Uterus wurde durch das Vorhandensein multipler Plazentome an der Uteruswand erschwert. Auf Grund der Erstfetoskopie bestand bereits initial die chorioamniotische Separation, in einigen Fällen musste wegen des trüben Fruchtwassers während der Fetoskopie ein Amnionaustausch durchgeführt werden. Dies ist ebenfalls teilweise durch die Entzündungsreaktion nach der ersten Fetoskopie zu erklären. Nach der Evaluation von Größe und Ausmaß der vorliegenden Gastroschisis musste wegen mangelnder Verfügbarkeit von gebrauchsfertigen Beuteln in unterschiedlichen Größen, zunächst eine passende Abdeckung vorbereitet werden. Schließlich verlängerte das Fehlen eines geeigneten Verankerungssystems für den Beutel die Operationsdauer erheblich.

Die Schnitt-Naht-Zeit ist ein Indikator für die Praktikabilität der Technik und den Status der Lernkurve der Operateure. Unter idealen Bedingungen kann eine Reduktion der OP-Zeit erwartet werden. Sehr kurze Narkosezeiten, wie sie für die fetoskopische endotracheale Okklusion (FETO) bei Patienten mit Zwerchfellhernie erreicht werden

(durchschnittliche Interventionszeit 15-25 Minuten (Ruano et al. 2013)), erscheinen für die fetoskopische Versorgung der Gastroschisis nicht realistisch, da es sich bei FETO lediglich um Single-Port Eingriffe handelt.

4.2 Fetoskopische Beutelinsertion

Ein zu großes Packmaß der Beutel stellte ein Ausschlusskriterium für ansonsten vielversprechende Beuteltypen dar. Zu Beginn der Versuche blieben Beutel häufig in den Ports stecken, diese mussten zum Teil vollständig entfernt und neu in die Fruchthöhle eingebracht werden. Die Einführung des FloSeal Applikators optimierte den Insertionsprozess. Idealerweise sollte ein Beutel im richtigen Format bereits in einem Einmal-Applikationssystem nach dem etablierten Prinzip verfügbar sein.

4.3 Fetoskopische Beutelabdeckung der Gastroschisis

Das Fehlen von industriell angebotenen, standardisierten Beuteln verschiedener Größe verlängerte die Eingriffszeit. Im direkten Vergleich zwischen den Materialen schnitten die Latexkondome in der Handhabung am besten ab. Auch diese zeigten jedoch multiple Schwachstellen (Tabelle 5). Aus den oben genannten Problemen der einzelnen Materialen lassen sich im Umkehrschluss die idealen Eigenschaften eines Beutels zur fetoskopischen Gastroschisisabdeckung ableiten:

Der Beutel muss sehr dünn zusammenrollbar, von fester, gut näh- oder tackerbarer Konsistenz und nicht elastisch sein, um das Wachstum des extrakorporalen Organkonvoluts zu begrenzen. Das Material sollte hypoallergen und idealerweise transparent sein um den bereits eingeführten Inhalt im Blick behalten zu können. Darüber hinaus muss der Beutel eine ausreichende zirkuläre Eigenspannung an der Basis besitzen, sodass er sich in utero selbstständig ringförmig aufspannt und sich mit einem oder zwei Instrumenten über das Organkonvolut legen und auf die fetale Bauchdecke ziehen lässt. Hierzu wäre außerdem eine windhosenartige Konfiguration sinnvoll, über die das Fruchtwasser am bauchwandfernen Ende entweichen kann. Diese müsste leicht verschließbar sein, ohne Einklemmungsgefahr für das Organkonvolut. Zur optimalen intrauterinen Handhabung sollte der Beutel an einem variabel angulierbaren Haltearm befestigt sein. Die Beutel sollten in verschiedenen Größen und steril verpackt verfügbar sein. Ein Beutel, der diese Eigenschaften erfüllt, ist derzeit industriell nicht verfügbar.

4.4 Fetoskopische Verankerung des Beutels an der fetalen Bauchwand

Tabelle 6 zeigt die Vor- und Nachteile der Beutelfixierung auf. Beutelinsertion und Abdeckung gelangen zuverlässig, die Befestigung der Abdeckung hingegen war zeitaufwendig und technisch anspruchsvoll. Insbesondere die entfernt gelegene Seite war mit der Naht nur schwer zu erreichen. Mit den endoskopischen Tackern konnte zwar einfacher manövriert werden, jedoch erbrachten diese nicht die notwendige Festigkeit in der Verankerung. Um die fetoskopische Abdeckung der Gastroschisis möglich zu machen, ist eine Erarbeitung einer geeigneten Befestigung essentiell. Erstrebenswert ist z.B. die Verwendung eines kleinkalibrigen endoskopischen Tackers mit Nadeln, die sowohl den Beutel als auch die fetale Bauchwand zuverlässig durchdringen und aneinander befestigen. Dieser sollte außerdem ausreichend lang und mit einem Gelenk versehen sein um entfernt gelegene Stellen im Lot zur Bauchdecke des Feten erreichen zu können. Die erfolgreiche Befestigung eines Polytetrafluoroethylen-Patches mit chirurgischen U-Clips über einer iatrogenen MMC am menschlichen Fetus durch die Forschungsgruppe um Kohl et al. (2006b) könnte ebenfalls eine geeignete Befestigungstechnik darstellen. Eine andere Option der effizienten und zügigen Befestigung könnte chirurgischer Klebstoff sein. Adzik et al. (2013) diskutierten dies bereits als Möglichkeit für die fetoskopische Deckung einer MMC. Es sind mittlerweile wasserresistente Klebstoffe verfügbar, die den natürlichen Klebstoff von Muscheln imitieren und beispielsweise intravaskulär zum Einsatz kommen (Brennan et al. 2017; Guo et al. 2017). Ob diese Materialen dem starken Druck durch die weiter wachsenden Darmschlingen standhalten können, müsste primär im avitalen Modell erprobt werden.

4.5 Bewertung der technischen Limitationen

4.5.1 Sicht- und Platzverhältnisse

Die schwierigen intrauterinen Operationsverhältnisse entstehen vor allem durch die herabhängenden Eihäute, das flüssige Distensionsmedium und die Sichteinschränkung durch primär trübes Fruchtwasser oder Eintrübung auf Grund von Blutungen während der zweiten Fetoskopie. Amnionaustauschtransfusionen verbesserten die Sicht zwar vorrübergehend, verlängerten jedoch gleichzeitig die Operationszeit und erhöhten das

Infektionsrisiko. Trotz präventiver perioperativer Antibiotikaapplikation lag die fetale Sterblichkeit nach der Zweitfetoskopie bei 32,14 %. Hieraus ergibt sich die Frage nach dem optimalen Distensionsmedium für den Uterus. Einige Autoren empfehlen die partielle CO_2-Insufflation (PACI) des Uterus für bessere Sicht und leichteres Manövrieren des Feten. Dies könnte die Operation vereinfachen und Operationszeiten verkürzen (Bruner et al. 1999; Kohl et al. 2010; Kohl & Gembruch 2008). Dieser Form der Amniondistension sind jedoch die Ergebnisse von Luks und Kollegen (1994) entgegenzusetzen. Hier konnte gezeigt werden, dass die CO_2-Insufflation im Schafsmodell zu fetaler Azidose und Hyperkapnie führt. Eine mögliche Alternative stellt die von Gratacós und Deprest (2000) suggerierten Lachgas-Insufflation (N_2O) zur Distension der Amnionhöhle dar. Hier konnte im Schafsmodell kein Einfluss des Gases auf den Metabolismus des Feten gefunden werden. Die Operationszeit fetoskopischer Eingriffe verkürzte sich im Vergleich zur Amnioninfusion um 60 %. Fujinaga et al. (1990) konnten jedoch eine Teratogenität von N_2O in Studien an schwangeren Ratten nachweisen. Daten zu Schafen liegen bislang nicht vor. An einem direkten Vergleich zwischen Lachgas und Helium als Distensionsmedium für fetoskopische Eingriffe arbeiteten Till et al. (2007) an Kaninchen. Sie konnten bei keinem der beiden Gase einen negativen Einfluss auf die fetalen Vitalparameter feststellen. Sie beschreiben außerdem, dass es notwendig sei, das Gas anzuwärmen und anzufeuchten um fetale Hypothermie und Dehydratation zu vermeiden. Darüber hinaus ergeben sich durch die Entzündbarkeit je nach verwendetem Gas Einschränkungen bezüglich der Verwendbarkeit von bi- und monopolarem Strom zur Koagulation. Dies disqualifiziert Helium als Distensionsmedium für die Fetoskopie.

Interessanterweise argumentieren die Autoren Sesti et al. (2013) auch in ihrer Analyse für die gasfreie laparaskopische Chirurgie (GLS = gasless laparascopic surgery) bei schwangeren Frauen mit nicht-geburtshilflicher Operationsindikation und zeigen die Nebenwirkungen eines Pneumoperitoneums auf. Konkret handelt es sich hierbei um einen verminderten venösen Rückstrom zum Herzen, die Komprimierung der uteroplazentaren Perfusion sowie die fetale Azidose durch die CO_2-Insufflation. Die Amnioinfusion mit Elektrolytlösungen erscheint demnach zum aktuellen Zeitpunkt die Methode zur Distension des Uterus, die die natürliche Umgebung des Fetus am wenigsten modifiziert.

4.5.2 Zur Verfügung stehende Instrumente und deren Positionierung

Für die Versuche standen keine speziell angefertigten Materialen zur Verfügung. Bei den Instrumenten handelte es sich um übliches kinder- und allgemeinchirurgisches Laparoskopieinstrumentarium. Die intrauterinen Platzverhältnisse sind durch die oben genannten Bedingungen begrenzt und nur bedingt für die vorhandenen Instrumente zugänglich. Um unter diesen Umständen optimal arbeiten zu können, werden flexibel gewinkelte Instrumente verschiedener Länge benötigt. Eine dreidimensionale Darstellung der Amnionhöhle (z.B. da Vinci® surgical system) erscheint eine vielversprechende Option zur optimalen Visualisierung des OP-Gebiets (Aaronson et al. 2002). Gratacós und Deprest (2000) konnten einen kausalen Zusammenhang zwischen vorzeitigem Blasensprung (preterm premature rupture of membranes, PPROM) und langen Operationszeiten sowie zunehmender Größe und Anzahl der Zugänge zum Uterus nachweisen. Limitierender Faktor für die weitere Verkleinerung in diesem Versuchsaufbau bleibt in erster Linie das Packmaß des Beutels. Die Einführung eines geeigneten Beutels zur Abdeckung der Gastroschisis in den Uterus ist bereits bei einer Portgröße von weniger als 5 mm nicht mehr regelhaft möglich. Im Laufe der Versuche konnte auf den FloSeal Applikator zurückgegriffen werden, über den sich der ausgewählte Beutel schnell und unkompliziert in den Uterus einbringen ließ. Dieser Applikator benötigt jedoch einen 5 mm-Port und ist derzeit nicht kleiner verfügbar. Vor einer weiteren Verkleinerung des maximalen Portdurchmessers mit zunehmender Miniaturisierung der Kamera, sollte auch die daraus resultierende Kaltlichtschwäche und Abbildungsqualität bedacht werden. Möglicherweise kann diese Schwäche durch die Weiterentwicklung von LED und Xenon Lichttechnik ausgeglichen werden. Es ist anzunehmen, dass sich die endoskopische Abbildungsqualität hierdurch zukünftig auch bei geringerer Kamera- und Optikgröße verbessern lässt. Die Gefahr für Frühgeburtlichkeit durch vorzeitigen Blasensprung lässt sich auch mit dünnen und wenigen Ports nicht gänzlich eliminieren. Selbst die etablierte TTTS-Lasertherapie hat eine PPROM Rate von bis zu 38 %. Zwar gibt es Ansätze zur Verminderung dieser hohen Komplikationsrate mit Hilfe von Klebstoffen und Plugs, welche die iatrogenen Defekte verschließen sollen, diese Techniken sind jedoch bisher nicht etabliert (Engels et al. 2013; Engels et al. 2014; Papanna et al. 2010).

Ein zusätzlich komplizierender Faktor in diesem Tiermodell war die eingeschränkte Auswahl der Portlokalisation. Das generelle Prinzip der Triangulation der

minimalinvasiven Chirurgie mit einer 90°-Angulierung zwischen den verwendeten Instrumenten ist bei fetoskopischer Technik schwieriger umsetzbar als bei einer klassischen Laparoskopie (Dapri 2014). Aufgrund der anatomischen Lage des Uterus, der Plazenta und der Nachbarorgane, insbesondere der mobilen Darmschlingen, ist eine frei wählbare Positionierung der Instrumente nicht überall möglich. Im Schafsmodell wird dies darüber hinaus durch die multiplen Plazentome erschwert (Schnorr & Kressin 2006). Um trotz dieser Umstände eine gute Erreichbarkeit im Uterus zu erlangen sind ausreichend lange Instrumente (mindestens 40 cm), die idealerweise frei abwinkelbar wären, notwendig.

4.6 Evaluation der Effekte der Beutelabdeckung auf den fetalen Darm

Die durch unsere Forschungsgruppeerhobenen, von Krebs et al. (2014) publizierten histopathologischen Ergebnisse zeigen zunächst, dass es sich bei dieser Schafsstudie um ein valides Modell handelt. Die makro- und mikroskopischen Befunde der Tiere ohne Beutelabdeckung entsprechen weitgehend der menschlichen Gastroschisis. Es zeigte sich eine bedeckende Pseudomembran (Pannus) und auf mikroskopischer Ebene eine Verdickung der Serosa und Muscularis sowie eine Herabsetzung der Dichte der ICC. Diese Veränderungen entstehen höchstwahrscheinlich durch den Kontakt des Darms mit dem Fruchtwasser (Vannucchi et al. 2003; Vargun et al. 2007). Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass nach erfolgter Beutelabdeckung des Darms weniger derartige Veränderungen auftraten, obwohl sich die aufgenähten Beutel zum Zeitpunkt der Sectio nicht mehr in situ befanden. Die Dichte der ICC und die Dicke der Pseudomembran spielen eine entscheidende Rolle für die spätere Darmmotilität bei Gastroschisis. Es lässt sich daher schlussfolgern, dass ein Schutz der Organe vor dem Fruchtwasser einen positiven Effekt auf die Morbidität der Patienten haben kann. Die gewonnenen histopathologischen Ergebnisse unterstützen demnach die Hypothese, dass die intrauterine Beutelabdeckung der Gastroschisis die Prognose der Patienten verbessern könnte. Auf Grund der sehr kleinen Fallzahl sind die erhobenen Daten jedoch mit Bedacht zu interpretieren (Krebs et al. 2014).

4.7 Kritische Einordnung dieser Studie

4.7.1 Ethische Prinzipien fetaler Chirurgie

Durch die rasche Weiterentwicklung der pränatalen Diagnostik und die damit einhergehende Möglichkeit, Anomalien des Feten früh zu erkennen, gewinnt die Frage nach pränatalen Therapieansätzen stetig an Relevanz. In San Francisco wurde 1981 durch das Team um M.R. Harrison der erste fetalchirurgische Eingriff vorgenommen. Hierbei handelte es sich um die Therapie einer kongenitalen Hydronephrose durch eine offen-chirurgische beidseitige Ureterostomie. Als Vorreiter auf dem Gebiet war es ebenfalls Harrison, der 1982 Kriterien für den Einsatz der fetalen Chirurgie aufstellte (Tabelle 8). Diese Voraussetzungen entstanden zu einem Zeitpunkt, als sich die fetale Chirurgie noch in den Kinderschuhen befand. Auf Grund der möglichen Gefährdung von Mutter und Kind sollten zunächst nur potentiell letale Anomalien fetalchirurgisch therapiert werden, für die es keine effektiven postnatalen Therapieoptionen gab (Deprest et al. 2010; Harrison et al. 1982). Mit der offenen fetalchirurgischen Behandlung der Myelomeningocele (MMC) begann eine neue Ära in der pränatalen Medizin (Flake 2003). Mit dem medizinischen Fortschritt auf dem Gebiet der Fetalchirurgie können heute einige Bedingungen etwas weniger strikt formuliert werden. Die persistierende Schwachstelle der offenen fetalen Chirurgie ist jedoch weiterhin die Invasivität, insbesondere im Zusammenhang mit dem Einsetzen der verfrühten Wehentätigkeit der Mutter, die vor allem auf die Uterotomie zurückgeführt werden konnte (Deprest et al. 2006). Im Rahmen der generellen Entwicklung zur minimalinvasiven Chirurgie (MIC) entwickelte sich auch die pränatale Chirurgie in Richtung minimalinvasiver Techniken. Das feto-fetale-Transfusionssyndrom (twin-to-twin-transfusion syndrom, TTTS) wird heute erfolgreich durch fetoskopische Laserkoagulation therapiert (Diehl et al. 2017). Auch die tracheale Ballonokklusion des Ungeborenen zur Förderung des Lungenwachstums bei kongenitalem Zwerchfelldefekt (congenital diaphragmatic hernia, CDH) ist in einigen Zentren bereits für Hochrisikofälle vollständig etabliert (Mayer et al. 2009; Peralta et al. 2011).

4.7.2 Konsequenz für die fetal-chirurgische Therapie der Gastroschisis

Wie von Harrison postuliert, sind vor der klinischen Anwendung Untersuchungen am Tiermodell zur Optimierung aktueller Therapieverfahren und zur Entwicklung neuer

Therapiemöglichkeiten essentiell, dies rechtfertigt die Entwicklung neuer Therapiekonzepte. Oberstes Ziel war die Nähe zur Übertragbarkeit auf den Menschen. Da die fetale Chirurgie Komplikationen bei Mutter und Kind hervorrufen kann, muss die Indikation hierfür sehr streng gestellt werden. Es gilt Mutter und Fetus nicht zusätzlich zu schädigen und den natürlichen Schwangerschaftsverlauf so lange wie möglich zu gewährleisten. Wichtigstes Grundmerkmal für diese Studie war die mögliche Vermeidung eines offenchirurgischen Eingriffs am Uterus und dem Abdomen der Mutter. Darüber hinaus sind metabolische, hormonelle und homöostatische Auswirkungen jeglicher Eingriffe vor der Geburt zu berücksichtigen. Es sollte auf ein geeignetes Distensionsmedium für den Uterus zurückgegriffen werden, welches den mütterlichen und fetalen Stoffwechsel so minimal wie möglich verändert. Zur Minimierung der Gefahr von PPROM und der dadurch drohenden Frühgeburtlichkeit ist die offene Uterotomie/Laparotomie der Mutter zu vermeiden. Je invasiver der chirurgische Eingriff, desto höher ist prinzipiell auch die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen. Das Blutungsrisiko der Mutter erhöht sich und eine Amnioninfektion, die zu Frühgeburtlichkeit oder zum Fruchttod führen kann, wird wahrscheinlicher. Insbesondere für folgende Schwangerschaften entstehen Risiken durch die frühe Uterotomie, hierzu zählen die Placenta increta, die Narbendehiszenz und mögliche Uterusrupturen. Im Zustand nach offener Fetalchirurgie verbietet sich außerdem der Spontanpartus darauffolgender Schwangerschaften. Grundsätzlich ist ein fetalchirurgischer Eingriff nur gerechtfertigt, wenn eingriffsinduzierte mögliche Komplikationen für die Schwangere und den Feten minimal bleiben. Außerdem muss die Fehlbildung des Feten ohne pränatale Intervention mit einer hohen fetalen oder postnatalen Mortalität oder Morbidität verknüpft sein (Dimpfl 2013). Nur wenn diese Vorgaben erfüllt sind, lässt sich eine pränatale Therapie für Patienten mit cGS auf Grund einer Letalität von 16,7 % rechtfertigen (Bergholz et al. 2014).
Es war daher definiertes Ziel dieser Studie, sämtliche Operationsschritte inklusive des Zugangs zum mütterlichen Uterus in einem minimalinvasiven Setting durchzuführen.

4.7.3 Stellenwert dieser Arbeit im Vergleich zur Literatur

Weltweit geht die fetale Chirurgie immer weiter in die klinische Praxis ein. Die pränatale Chirurgie der Myelomeningocele stellt bereits eine echte Alternative zur postnatalen Therapie an spezialisierten Zentren dar (Adzick et al. 2011). Ruano et al. (2012) konnten in einer kleinen randomisierten Studie zeigen, dass die FETO einen positiven

Einfluss auf das postnatale Überleben bei Patienten mit hochgradiger kongenitaler Zwerchfellhernie hat. Die fetoskopische Lasertherapie ist die Therapie der Wahl in der Behandlung des feto-fetalen-Transfusionsyndroms (Rossi & D'Addario 2008).

In Anbetracht dieser Fortschritte auf dem Gebiet der fetalen Chirurgie in den letzten drei Dekaden liegt ein fetalchirurgischer Ansatz zur Therapie weiterer kongenitaler Fehlbildungen nah, so auch die Therapie der Gastroschisis.

Dass die pränatale Intervention der Gastroschisis effektiv sein kann, konnte bereits durch mehrere Studien am Tiermodell gezeigt werden (Gonçalves et al. 2010, Langer et al. 1990a, 1990b, Stephenson et al. 2010; Sun et al. 2011; Till et al. 2003). Roelofs et al. (2013) konnten im Schafsmodell deutliche Vorteile der offenchirurgischen Abdeckung der prolabierten Organe mit kollagenbeschichtetem Patch im Vergleich zur nicht pränatal versorgten Gastroschisis belegen. Makroskopisch zeigten sich zum Zeitpunkt der Entbindung der versorgten Lämmer lediglich unterschiedlich stark ausgeprägte intraabdominelle Adhäsionen. Die postoperativen histologischen Befunde der Gruppe mit abgedeckter Gastroschisis entsprachen annähernd denen der Kontrollgruppe ohne Bauchwanddefekt. Einen ähnlich positiven Effekt konnten Langer et al. (1990b) in einer Schafsstudie zeigen. Es ist folglich davon auszugehen, dass der grundsätzliche Ansatz, die prolabierten Organe abzudecken, therapeutischen Nutzen hat. Hier ist jedoch anzumerken, dass in Roelofs Versuchsreihe die Gastroschisis-Anlage und -Versorgung einzeitig durchgeführt wurden, so dass der Darm nur intraoperativ dem pathogenen Fruchtwasser und einer zusätzlichen Konstriktion an der Austrittsstelle ausgesetzt war. Die Invasivität beider Studien war vergleichbar hoch. Ein rein fetoskopischer Ansatz in der pränatalen Gastroschisistherapie wurde bisher wenig untersucht. Kohl et al. berichteten 2009 in ihrer Arbeit von einer hybriden Fetoskopie an einem exponierten Uterus, der durch eine Laparotomie der Mutter freigelegt wurde. Sie beschrieben die Möglichkeit, den Defekt in der fetalen Bauchwand zu erweitern. Dies soll einer Inkarzeration der prolabierten Organe vorbeugen. Eine Reposition der Organe erscheint auf Grund des intraabdominellen Platzmangels sowie drohender Komprimierung der Blutversorgung des fetalen Darms nicht möglich (Bergholz et al. 2012; Kohl et al. 2009). Den Bauchwanddefekt lediglich zu erweitern, scheint jedoch keine ausreichende Intervention zu sein, da die prolabierten Organe weiterhin auch durch den Kontakt mit dem Fruchtwasser geschädigt werden (Morrison et al. 1998). Derzeit gibt es keine weiteren Daten zur minimalinvasiven Behandlung und somit am ehesten auf den Menschen übertragbare, pränatale Interventionen bei Feten mit

Gastroschisis. Die vorliegende Versuchsreihe knüpft dort an, wo Roelofs und Kohl enden und erschließt unter möglichst realistischen Bedingungen die Möglichkeiten der minimalinvasiven Gastroschisisabdeckung.

Im Gegensatz zu Roelofs Versuchskonstellation kommt der hier vorgestellte Versuchsaufbau der zeitlichen Abfolge von Entstehung, Diagnostik und therapeutischer Intervention deutlich näher, da die prolabierten Organe über einen Zeitraum von durchschnittlich 18 Tagen der Amnionflüssigkeit ausgesetzt waren (Tabelle 3). Weiterhin unterscheiden sich die Versuchsansätze dadurch, dass das Ziel der Therapie lediglich der temporäre Verschluss der Bauchhöhle war. Roelofs und Kollegen benennen als endgültiges Ziel ihrer Versuche eine mögliche Umgehung der postnatalen Operation durch die Induktion von Gewebewachstum in den aufgenähten Patch. Ziel der Technik in der vorliegenden Studie war der Schutz der Organe in utero und eine Erleichterung der postnatalen Korrektur der Fehlbildung durch eine Reduktion der VAD und der Pannusbildung, ähnlich wie der Versuchsaufbau von Langer (1990b).

Zur fetalchirurgischen Therapie der MMC existieren deutlich mehr veröffentliche Ergebnisse. Der klare Vorteil der pränatalen Abdeckung der MMC gegenüber der postnatalen Defektdeckung konnte in einer Studie zum Management der Myelomeningocele (Management of Myelomeningocele Study, MOMS) dargestellt werden. Allerdings zeigte sich bei dieser offen-chirurgischen Intervention auch ein deutlich erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit und Uterusdehiszenz (Adzick et al. 2011). Durch die frühe Eröffnung des Uterus, die nicht wie üblicherweise bei Sectio caesarea im unteren Abschnitt des Uterus durchgeführt werden kann, droht bei folgenden vaginalen Entbindungen die Uterusruptur. Es besteht im Zustand nach offener Fetalchirurgie also eine zwingende Indikation zur primären Re-Sektio bei allen folgenden Schwangerschaften (Deprest et al. 1997; Fichter et al. 2008; Harrison 1993).

Die fetoskopische Operation der MMC wird derzeit durch mehrere Forschungsgruppen erprobt (Aaronson et al. 2002; Fontecha et al. 2011; Kohl et al. 2006a; Peiro et al. 2013). Farmer et al. (2003) kamen in ihrer Studie zur ‚in-utero Defektdeckung' zu dem Schluss, dass eine fetoskopische Operation zwar möglich, jedoch bisher ohne optimale chirurgische Ergebnisse sei. Laut Adzick et al. (2013) ist beim Verwenden mehrerer Ports die Gefahr für die frühzeitige Ruptur der Eihäute hoch. Sie ziehen eine Single-Port-Surgery und die Verwendung von wasserfestem chirurgischem Klebstoff zur Deckung des Defekts für die Zukunft in Betracht.

Neuste Ergebnisse einer texanischen Forschungsgruppe zeigen vielversprechende

Ergebnisse für die minimal-invasive Versorgung der MMC. Durch parallele transmuskuläre Haltenähte werden die Eihäute an der Uteruswand gehalten. Erste Zahlen versprechen eine Annährung des neurologischen outcomes der Patienten an die offen-fetalchirurgisch versorgten Patienten der MOMS (Belfort et al. 2017).

Aaronson et al. (2002) versuchten die operateurbedingten Störfaktoren der fetoskopischen MMC Versorgung durch eine roboterassistierte Technik zu minimieren. Damals war diese Form der Fetoskopie mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbunden, die sich auch durch die Tremorreduktion des Roboters nicht eliminieren ließen.

Es muss angemerkt werden, dass einige dieser Arbeitsgruppen keine strikt minimalinvasiven Fetoskopien durchführten. So legten beispielsweise Aaronson et al. (2002) und Belfort et al. (2017) zunächst den mütterlichen Uterus per Laparotomie frei, wodurch eine deutlich bessere Lagekontrolle des Feten ermöglicht wurde. Ein ähnliches Prinzip wandten Fontecha et al. (2011) in ihrer Studie zur fetoskopischen MMC-Versorgung am Schafsmodell an. Auch hier wurde der Uterus per Laparotomie exponiert. Außerdem setzten sie Haltenähte zur Extension des Uterus, um mit einem *low-pressure* CO^2-Insufflation arbeiten zu können. Die manuelle Positionierung und Fixierung des Feten durch die Uteruswand erleichtert das Operieren in utero erheblich. So erzielte Erfolge lassen sich aber nicht auf eine strikt minimalinvasive Technik übertragen. Die fetoskopische Therapie der MMC lässt sich ausreichend gut mit der Therapie der Gastroschisis vergleichen. In beiden Fällen handelt es sich um einen Wanddefekt. Die Schädigung von Rückenmark bzw. Bauchorganen entsteht unter anderem durch den Kontakt zum Fruchtwasser. Die hier gewonnenen Erkenntnisse können zum Teil von Nutzen in der Optimierung operativer Techniken sein. Allerdings muss bedacht werden, dass sich die Abdeckung der MMC als technisch und mechanisch weniger anspruchsvoll zeigt als die Beutelabdeckung der Gastroschisis, da der frei im Fruchtwasser flottierende Darm eine schnelle, unkomplizierte Abdeckung erschwert. Durch das weiter bestehende Volumenwachstum des Darms und den hierdurch entstehenden Druck auf die Verankerung der Abdeckung an der fetalen Haut, muss eine Gastroschisisabdeckung im direkten Vergleich zur MMC eine deutlich höhere Festigkeit haben.

Ein weiteres Einsatzgebiet der fetalen Chirurgie sind Zwerchfellhernien. Für schwere CDH-Fälle steht die tracheale Ballonokklusion mit Single-Port-Access als Therapieoption zur Verfügung. In Ruanos (2012) randomisierter Studie mit einem 2,7

mm Instrument zeigten sich PPROM-Raten von bis zu 35,5 %. Dies sind deutlich niedrigere Werte für PPROM als noch bei Harrison et al. (2003) mit 63 %, bei einem Einsatz von drei Ports mit jeweils 3,5 mm Durchmesser. Eine Minimierung von Anzahl und Durchmesser der Zugangswege zum Uterus ist somit auch für die fetoskopische Therapie der Gastroschisis wichtig.
Ein signifikant verbessertes outcome durch fetoskopische intrauterine Chirurgie, nämlich die Laserkoagulation plazentarer Anastomosen, konnte bisher nur für die Therapie des TTTS durch eine randomisierte Studie belegt werden (Senat et al. 2004). Die entsprechenden Ansätze für MMC- und CDH-Therapie zeigen vielversprechende Ergebnisse. Derzeit wird für eine randomisierte Studie zur Effektivität der FETO rekrutiert. Zu seltenen Indikationen der fetalchirurgischen Intervention wie kongenitalen Aortenstenosen und sakrokokzygealen Teratomen liegen noch keine systematischen Studien vor (Diemert et al. 2012). Die PLUTO Studie zur fetoskopischen Therapie der subvesikalen Obstruktion (LUTO, lower urinary tract obstruction) musste auf Grund mangelnder Rekrutierung abgebrochen werden (van Mieghem & Ryan 2013).

Im direkten Vergleich zur bisherigen Forschung an der fetoskopischen Therapie der Gastroschisis bieten die hier vorgestellten Ergebnisse neue Erkenntnisse. Eine rein fetoskopische Deckung dieses Bauchwanddefekts wurde, laut aktueller Studienlage, bisher von keiner anderen Gruppe durchgeführt. Zweifelsohne konnte das endgültige Ziel in diesen Versuchen nicht erreicht werden. Mit dem Einführen der prolabierten Organe in einen entsprechenden Beutel und der Befestigung des Beutels an der fetalen Bauchwand gelang jedoch der Beweis der Machbarkeit (*proof of principle*). Diese Arbeit sollte so nah an der Übertragbarkeit auf den Menschen liegen wie möglich. Daher waren weder die CO_2-Insufflation des Uterus zur Verbesserung der Übersicht intrauterin noch eine Laparotomie und Freilegung des Uterus und die damit verbundene Möglichkeit den Fetus manuell zu positionieren in diesem Versuchsprotokoll vorgesehen. Auch wenn keine Abdeckung der Gastroschisis bis zum Sectio-Termin gelang, bieten die Ergebnisse dieser Studie eine solide Grundlage für die weitere Optimierung der Technik.

4.7.3.1 Mortalität

Die fetale Gesamtmortalität dieser Studie lag bei 32,14 %. Tabelle 9 zeigt die angegebenen Mortalitäten in den oben diskutierten vergleichbaren Studien zur

experimentellen pränatalen Therapie der Gastroschisis. Ähnlich angelegte Versuche wie die von Sun und Roelofs gingen mit einer vergleichbar hohen Letalität einher. Generell ist die Mortalitätsrate unserer Studie vergleichbar mit allen anderen Studien an Schafen. In den Studien von Goncalves und Till, die deutlich niedrigere Mortalitätsraten aufwiesen, handelte es sich um Kleintierversuche und die Beobachtungszeiträume auf fetale Sterblichkeit waren zu kurz. Diese beiden Studien können daher nur sehr eingeschränkt zum Vergleich herangezogen werden.
Festzuhalten ist, dass vor einer Übertragbarkeit auf humane Feten die Letalität noch deutlich gesenkt werden muss.

4.7.4 Übertragbarkeit auf den Menschen

Bei dieser Studie handelte es sich um ein Pilotprojekt. Ziel war es, die prinzipielle Machbarkeit der fetoskopischen Abdeckung einer Gastroschisis zu überprüfen. Da es sich nach unserem Kenntnisstand um die ersten Versuche dieser Art handelte, wurde mit erheblichen Schwierigkeiten bei der Umsetzung gerechnet. Bevor an eine Übertragung der Techniken auf den Menschen gedacht werden kann, müssen diese zunächst im Tiermodell optimiert werden und reproduzierbar sein. Die Techniken sollten so konzipiert sein, dass sie nach entsprechender Adaptation auf die humane Situation zu übertragen wären. Einige Aspekte, die sich im Schafsmodell als hinderlich darstellten, sind in der Anwendung bei der schwangeren Frau nicht, oder zumindest als deutlich weniger hinderlich zu erwarten. Zu allererst ist hier die grundsätzliche Problematik einer Re-Fetoskopie zu nennen. Die erste Fetoskopie, die im Schafsmodell der Anlage der Gastroschisis dient, fördert die CAS in hohem Maße. Hierdurch sind die Sichtverhältnisse bei der zweiten Fetoskopie deutlich schlechter als bei der ersten. Darüber hinaus können durch gelöste Membranen bei ausgeprägter CAS zusätzliche Hohlräume entstehen, die versehentlich punktiert und mit Flüssigkeit aufgefüllt werden, wodurch sich wiederrum das OP-Gebiet drastisch verkleinert. Die CAS ist beim Menschen weniger ausgeprägt zu erwarten, da die humanen Eihäute fester an der Uteruswand anhaften als bei Schafen. Weiterhin entfällt der erste Eingriff zur Anlage der Gastroschisis, die genannten Probleme werden demnach beim Menschen nicht in diesem Ausmaß zu erwarten sein (Bergholz et al. 2012; Kohl et al. 2009). Darüber hinaus erhöht sich durch zwei Operationen innerhalb eines kurzen Zeitraums das Infektionsrisiko deutlich. Auch das trübe Fruchtwasser lässt sich zum Teil auf den chirurgisch hervorgerufenen Defekt zurückführen. Da die schwangere Frau planmäßig

nur einmal operiert werden müsste, ist eine Reduktion dieses Komplikationsrisikos zu erwarten. Die Tatsache, dass Schafe bis zu hundert Plazentome ausbilden, schränkte in diesem Modell den Zugang zur Fruchthöhle ein (Schnorr & Kressin 2006). Eine posterior gelegene Plazenta beim Menschen schafft ideale Umstände zum Einbringen der Fetoskopieports, eine anteriore Plazenta hingegen würde einen fetoskopischen Eingriff komplizieren und je nach Ausprägung ohne Laparotomie sogar unmöglich machen (Kohl et al. 2003).

In weiteren Studien müssen die Technik verbessert und neue Materialen entwickelt und getestet werden um die sichere Anwendung beim Menschen möglich zu machen. Wenn dies gelingt, besteht Hoffnung, dass die fetoskopische Gastroschisisdeckung das Outcome hochselektionierter, schwer betroffener Gastroschisispatienten verbessern kann. Die Anzahl der komplikationsarmen Krankheitsverläufe könnte hierdurch perspektivisch deutlich angehoben und die Gesamtmortalität der betroffenen Säuglinge von immer noch bis zu 17 % weiter gesenkt werden (Bergholz et al. 2014; Durfee et al. 2013; Snyder 1999).

4.7.4.1 Gestationsalter zum Zeitpunkt der Intervention

Die stärkste Schädigung der prolabierten Organe bei Gastroschisispatienten, insbesondere die Einschränkungen bezüglich der Darmmotilität, entsteht zu einem späten Gestationsalter, circa ab der 30. Schwangerschaftswoche (Langer et al. 1990b, 1990b; Tibboel et al. 1986). Der Zeitpunkt der fetalen Intervention muss darüber hinaus prinzipiell so gewählt werden, dass bei iatrogenem vorzeitigem Blasensprung, Amnioninfektion oder unstillbaren Wehen der Fetus ohne das Risiko einer extremen Frühgeburt und die damit verbundene Mortalität und Morbidität entbunden werden kann. Eine Intervention am humanen Fetus sollte demnach möglichst erst zwischen der 25. und der 30. Schwangerschaftswoche terminiert werden.

4.7.5 Ausblick auf zukünftige Forschung

Zur Optimierung der Beutelabdeckung der Gastroschisis am Schafsmodell sind weitere Versuche notwendig. Aussagekräftige Ergebnisse bezüglich der Histologie könnte eine experimentelle Studie erbringen, bei der eine Gruppe mit iatrogener Gastroschisis ohne Versorgung mit einer Gruppe verglichen wird, bei der der erzeugte Bauchwanddefekt in der gleichen Sitzung mit einem dicht befestigten Beutel versorgt würde. So ließe sich mikroskopisch nachweisen, ob die dichte fetoskopische Beutelabdeckung absoluten

Schutz vor Organschädigung bietet.

Außerdem ließe sich die reine Verankerungstechnik ohne vorheriges zeitintensives Manövrieren der Organe unter erleichterten Bedingungen erproben. Dass ein Bauchwanddefekt ohne aktiv herausgezogene Darmschlingen zur voll ausgeprägten Gastroschisis führt, konnte bereits in einer Studie nachgewiesen werden (Bergholz et al. 2013). Weiterhin ist eine präzise pränatale Identifikation einer komplexen Gastroschisis (cGS) essentiell für die Indikationsstellung zur fetalen Intervention, da nur diese Patienten von einer fetoskopischen Therapie profitieren würden. Die Ergebnisse dieser Studie liefern eine Grundlage für weitere Forschung an der rein fetoskopischen Therapie der Gastroschisis. Insbesondere mit optimierten Materialien und nach Weiterentwicklung der Techniken ist eine Übertragung derselben zur Anwendung an humanen Feten zukünftig zu diskutieren.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Etablierung einer fetoskopischen Beutelabdeckung der Gastroschisis am Schafsmodell. Ziel ist ein verbessertes outcome betroffener Patienten durch eine Minimierung der intestinalen Dysmotilität und somit reduzierter Notwendigkeit für wiederholte Operationen, parenterale Ernährung und lange Krankenhausaufenthalte.

An 30 Feten von Schwarzkopfschafen wurde in einem ersten Schritt eine Gastroschisis angelegt, diese wurde nach durchschnittlich 18 Tagen fetoskopisch mit einem geeigneten Beutel minimalinvasiv bedeckt. Der Beutel wurde an die fetale Bauchwand fixiert. Zum Ende der Schwangerschaft wurden die Feten per Sectio caesarea entbunden und das Ergebnis der Abdeckung wurde post mortem sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch ausgewertet.

In 73 % der Fälle gelang die fetoskopische Abdeckung. Die Fixierung war in 33,33 % erfolgreich. Die zweite Operation hatte eine fetale Letalität von 32,14 %. In allen Fällen hatte sich der Beutel zum Zeitpunkt der Sectio wieder von der fetalen Bauchwand dissoziiert. Makroskopisch zeigte sich bei der Gruppe mit vorerst komplett abgedeckter Gastroschisis ein weniger verschwollenes und kleineres extrakorporales Darmkonvolut.

Die prinzipielle Machbarkeit der fetoskopischen Beutelabdeckung bei Gastroschisis sowie deren protektiver Effekt im Hinblick auf eine ausgeprägte Darmschädigung konnten dargestellt werden. Mit den zur Verfügung stehenden Materialien konnte bisher keine persistierende Fixation des Beutels an der fetalen Bauchwand erreicht werden. Eine Weiterentwicklung von Materialen und Technik ist somit erforderlich. Wenn dies gelingt, könnte die pränatale fetoskopische Chirurgie komplexer Gastroschisisfälle eine Chance auf Minimierung von Mortalität und Morbidität betroffener Patienten bieten.

6 English summary

A significant number of gastroschisis patients suffer from intestinal dysmotility and require multiple surgical interventions, long-term parenteral feedings and prolonged hospital stays. The aim of this study was to establish a fetoscopic bag placement and fixation technique in a sheep model to improve the outcome of patients with complex gastroschisis.

At a median time of 18 days after the creation of a gastroschisis, the fetuses underwent a fetoscopy to evaluate the prolapsed organs, cover them with a bag and fix the bag on the fetal abdomen. The fetuses were left in utero until the end of gestation. After c-section the fetal intestines were evaluated macro- and microscopically.

In 73 % of all cases the bag placement was performed successfully, while in 33.33 % it was also possible to attach the bag to fetal abdomen. The fetal mortality rate of the fetoscopic procedure was 32.14 %. There was no successful anchoring of the bags persistent until the end of term. However, macroscopical results show a positive effect of complete bag coverage, comparable to histological findings in healthy fetuses.

Fetoscopic bag insertion, placement and attachment on to the fetal abdominal wall is highly demanding. When achieved, a positive effect on the pathological changes in gastroschisis intestines can be found. The main obstacles were corioamniotic separation (CAS) und insufficient instruments and materials. Improvement of surgical technique and materials is required before applying this method to human fetuses. If this could be achieved, it may be possible to reduce morbidity and mortality in complex gastroschisis cases significantly.

7 Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert/ sind zur Veröffentlichung eingereicht:

Bergholz, R., Krebs, T., Wenke, K., Andreas, T., Tiemann, B., Paetzel, J., Jacobsen, B., Fahje, R., **Schmitz, C**., Mann, O., Roth, B., Appl, B. and Hecher, K. (2012) Fetoscopic management of Gastroschisis in a lamb model, Surgical endoscopy, vol. 26, no. 5, pp. 1412–1416.

Bergholz, R., Krebs, T., Wenke, K., Boettcher, M., Andreas, T., Tiemann, B., Jacobsen, B., Fahje, R., **Schmitz, C**., Roth, B., Appl, B., Reinshagen, K. and Hecher, K. (2013) Abdominal wall incision with or without exteriorization of bowel: results from a fetal lamb model for the embryogenesis of Gastroschisis, Fetal Diagnosis and Therapy, vol. 33, no. 1, pp. 55–60.

Krebs, T., Boettcher, M., Schäfer, H., Eschenburg, G., Wenke, K., Appl, B., Roth, B., Andreas, T., **Schmitz, C**., Fahje, R., Jacobsen, B., Tiemann, B., Reinshagen, K., Hecher, K. and Bergholz, R. (2014) Gut inflammation and expression of ICC in a fetal lamb model of fetoscopic intervention for Gastroschisis, Surgical Endoscopy, vol. 28, no. 8, pp. 2437–2442.

Bergholz, R. and Krebs, T.; Wenke, K., Boettcher, M., Andreas, T.,Tiemann, B., Jacobsen, B., Fahje, R., **Schmitz, C**., Roth, B., Appl, B., Reinshagen, K., Hecher, K. Fixation techniques in fetoscopic surgery for Gastroschisis *Paper in review*

8 Abkürzungsverzeichnis

AKS *abdominelles Kompartmentsyndrom*

CAS *chorioamniotische Separation*

CDH *congenital diafragmatic hernia*

cGS *komplexe Gastroschisis*

FETO *Fetoskopische Endotracheale Okklusion*

FTG *Fetal Therapy Gastroschisis*

GLS *gasless laparascopic surgery*

IAP *intraabdomineller Druck*

ICC *interstitielle Cajalzellen*

ID *Intestinale Dysmotilität*

LED *light-emitting diode*

LUTO *lower urinary tract obstruction*

MIC *minimal-invasive Chirurgie*

MMC *Myelomeningocele*

MOMS *Management of Myelomeningocele Study*

N_2O *Lachgas*

NEC *nekrotisierende Enterokolitis*

PACI *partielle CO2-Insufflation*

PPROM *preterm premature rupture of membranes*

TTTS *twin-to-twin-transfusion syndrom*

UKE *Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf*

VAD *Viszeroabdominelle Disproportion*

VGS *visual grading scale*

ZVK *Zentral-venöser Katheter*

9 Literaturverzeichnis

Aaronson, O.S., Tulipan, N.B., Cywes, R., Sundell, H.W., Davis, G.H., Bruner, J.P., Richards, W.O. (2002): Robot-assisted endoscopic intrauterine myelomeningocele repair: a feasibility study. Pediatr Neurosurg 36, 85–89.

Abdullah, F., Arnold, M.A., Nabaweesi, R., Fischer, A.C., Colombani, P.M., Anderson, K.D., Lau, H., Chang, D.C. (2007): Gastroschisis in the United States 1988-2003: analysis and risk categorization of 4344 patients. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association 27, 50–55.

Adzick, N.S. (2013): Fetal surgery for spina bifida: past, present, future. Semin. Pediatr. Surg 22, 10–17.

Adzick, N.S., Thom, E.A., Spong, C.Y., Brock, J.W., Burrows, P.K., Johnson, M.P., Howell, L.J., Farrell, J.A., Dabrowiak, M.E., Sutton, L.N., Gupta, N., Tulipan, N.B., D'Alton, M.E., Farmer, D.L. (2011): A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. N Engl J Med 364, 993–1004.

Akgur, F.M., Olguner, M. (2003): Amniotic fluid exchange vs amniofusion in gastroschisis. Surgical endoscopy 17, 2032-3; author reply 2034.

Al-Refai, A., Ryan, G., van Mieghem, T. (2017): Maternal risks of fetal therapy. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology 29, 80–84.

Arnold, M.A., Chang, D.C., Nabaweesi, R., Colombani, P.M., Bathurst, M.A., Mon, K.S., Hosmane, S., Abdullah, F. (2007): Risk stratification of 4344 patients with gastroschisis into simple and complex categories. Journal of Pediatric Surgery 42, 1520–1525.

Auber, F., Danzer, E., Noche-Monnery, M.-E., Sarnacki, S., Trugnan, G., Boudjemaa, S., Audry, G. (2013): Enteric nervous system impairment in gastroschisis. European Journal of Pediatric Surgery 23, 29–38.

Baird, R., Puligandla, P., Skarsgard, E., Laberge, J.-M. (2012): Infectious complications in the management of gastroschisis. Pediatric Surgery International 28, 399–404.

Belfort, M.A., Whitehead, W.E., Shamshirsaz, A.A., Bateni, Z.H., Olutoye, O.O., Olutoye, O.A., Mann, D.G., Espinoza, J., Williams, E., Lee, T.C., Keswani, S.G., Ayres, N., Cassady, C.I., Mehollin-Ray, A.R., Sanz Cortes, M., Carreras, E., Peiro,

J.L., Ruano, R., Cass, D.L. (2017): Fetoscopic Open Neural Tube Defect Repair: Development and Refinement of a Two-Port, Carbon Dioxide Insufflation Technique. Obstetrics and Gynecology 129, 734–743.

Bergholz, R., Boettcher, M., Reinshagen, K., Wenke, K. (2014): Complex gastroschisis is a different entity to simple gastroschisis affecting morbidity and mortality-a systematic review and meta-analysis. Journal of Pediatric Surgery 49, 1527–1532.

Bergholz, R., Krebs, T., Wenke, K., Andreas, T., Tiemann, B., Paetzel, J., Jacobsen, B., Fahje, R., Schmitz, C., Mann, O., Roth, B., Appl, B., Hecher, K. (2012): Fetoscopic management of gastroschisis in a lamb model. Surgical Endoscopy 26, 1412–1416.

Bergholz, R., Krebs, T., Wenke, K., Boettcher, M., Andreas, T., Tiemann, B., Jacobsen, B., Fahje, R., Schmitz, C., Roth, B., Appl, B., Reinshagen, K., Hecher, K. (2013): Abdominal wall incision with or without exteriorization of bowel: results from a fetal lamb model for the embryogenesis of gastroschisis. Fetal. Diagn. Ther 33, 55–60.

Brennan, M.J., Kilbride, B.F., Wilker, J.J., Liu, J.C. (2017): A bioinspired elastin-based protein for a cytocompatible underwater adhesive. Biomaterials 124, 116–125.

Bruner, J.P., Richards, W.O., Tulipan, N.B., Arney, T.L. (1999): Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. Am. J. Obstet. Gynecol. 180, 153–158.

Burc, L., Volumenie, J.-L., Lagausie, P. de, Guibourdenche, J., Oury, J.-F., Vuillard, E., Sibony, O., Blot, P., Saizou, C., Luton, D. (2004): Amniotic fluid inflammatory proteins and digestive compounds profile in fetuses with gastroschisis undergoing amnioexchange. BJOG 111, 292–297.

Carvalho, P.R., Silveira, T.R. (1995): Parenteral nutrition related cholestasis: infection as the main risk factor. J Pediatr (Rio J) 71, 255–260.

Chen, C.-P. (2007): Chromosomal abnormalities associated with omphalocele. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 46, 1–8.

Chen, Z.-H., Zhang, Y.-C., Jiang, W.-F., Yang, C., Zou, G.-M., Kong, Y., Cai, W. (2014): Characterization of interstitial Cajal progenitors cells and their changes in Hirschsprung's disease. PloS one 9, e86100.

Cheng, Y., Lu, J., Xiong, X., Wu, S., Lin, Y., Wu, T., Cheng, N. (2013): Gases for establishing pneumoperitoneum during laparoscopic abdominal surgery. Cochrane Database Syst Rev 1, 1-35.

D'Antonio, F., Virgone, C., Rizzo, G., Khalil, A., Baud, D., Cohen-Overbeek, T.E., Kuleva, M., Salomon, L.J., Flacco, M.E., Manzoli, L., Giuliani, S. (2015): Prenatal Risk Factors and Outcomes in Gastroschisis: A Meta-Analysis. Pediatrics 136, e159-69.

Dapri, G. (2014): Single-incision laparoscopy: a review of the indications, techniques and results after more than 700 procedures. Asian Journal of Endoscopic Surgery 7, 102–116.

David, A.L., Tan, A., Curry, J. (2008): Gastroschisis: sonographic diagnosis, associations, management and outcome. Prenat. Diagn 28, 633–644.

Davis, R.P., Treadwell, M.C., Drongowski, R.A., Teitelbaum, D.H., Mychaliska, G.B. (2009): Risk stratification in gastroschisis: can prenatal evaluation or early postnatal factors predict outcome? Pediatric surgery international 25, 319–325.

Deprest, J., Flake, A., Gratacos, E., Ville, Y., Hecher, K., Nicolaides, K., Johnson, M., Luks, F., Adzick, N., Harrison, M. (2010): The making of fetal surgery. Prenat Diagn 30, 653–667.

Deprest, J., Jani, J., Lewi, L., Ochsenbein-Kölble, N., Cannie, M., Doné, E., Roubliova, X., van Mieghem, T., Debeer, A., Debuck, F., Sbragia, L., Toelen, J., Devlieger, R., Lewi, P., van de Velde, M. (2006): Fetoscopic surgery: encouraged by clinical experience and boosted by instrument innovation. Semin Fetal Neonatal Med 11, 398–412.

Deprest, J.A., Lerut, T.E., Vandenberghe, K. (1997): Operative fetoscopy: new perspective in fetal therapy? Prenat. Diagn. 17, 1247–1260.

deVries, P.A. (1980): The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. J. Pediatr. Surg 15, 245–251.

Diehl, W., Diemert, A., Grasso, D., Sehner, S., Wegscheider, K., Hecher, K. (2017): Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin-twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 50, 728–735.

Diemert, A., Diehl, W., Glosemeyer, P., Deprest, J., Hecher, K. (2012): Intrauterine surgery--choices and limitations. Dtsch Arztebl Int 109, 603–638.

Dimpfl, T. (2013): 193. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zum Beschluss der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden vom 13./14.11.2013 zur Fetalchirurgie.

Duhamel, B. (1963): Embryology of Exomphalos and Allied Malformations. Arch. Dis. Child 38, 142–147.

Durfee, S.M., Benson, C.B., Adams, S.R., Ecker, J., House, M., Jennings, R., Katz, D., Pettigrew, C., Wolfberg, A. (2013): Postnatal outcome of fetuses with the prenatal diagnosis of gastroschisis. J Ultrasound Med 32, 407–412.

Engels, A.C., van Calster, B., Richter, J., Dekoninck, P., Lewi, L., Catte, L. de, Devlieger, R., Deprest, J.A. (2013): Collagen plug sealing of iatrogenic fetal membrane defects after fetoscopic surgery for congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol.

Engels, A.C., van Calster, B., Richter, J., DeKoninck, P., Lewi, L., Catte, L. de, Devlieger, R., Deprest, J.A. (2014): Collagen plug sealing of iatrogenic fetal membrane defects after fetoscopic surgery for congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 43, 54–59.

Farmer, D.L., Koch, C.S. von, Peacock, W.J., Danielpour, M., Gupta, N., Lee, H., Harrison, M.R. (2003): In utero repair of myelomeningocele: experimental pathophysiology, initial clinical experience, and outcomes. Arch Surg 138, 872–878.

Feldkamp, M., Carey, J., Pimentel, R., Krikov, S., Botto, L. (2011): Is gastroschisis truly a sporadic defect?: familial cases of gastroschisis in Utah, 1997 to 2008. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 91, 873–878.

Feldkamp, M., Carey, J., Sadler, T. (2007): Development of gastroschisis: review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. Am J Med Genet A 143, 639–652.

Fichter, M.A., Dornseifer, U., Henke, J., Schneider, K.T.M., Kovacs, L., Biemer, E., Bruner, J., Adzick, N.S., Harrison, M.R., Papadopulos, N.A. (2008): Fetal spina bifida repair--current trends and prospects of intrauterine neurosurgery. Fetal. Diagn. Ther. 23, 271–286.

Flake, A.W. (2003): Surgery in the human fetus: the future. J. Physiol. (Lond.) 547, 45–51.

Fontecha, C.G., Peiro, J.L., Sevilla, J.J., Aguirre, M., Soldado, F., Fresno, L., Fonseca, C., Chacaltana, A., Martinez, V. (2011): Fetoscopic coverage of experimental myelomeningocele in sheep using a patch with surgical sealant. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol 156, 171–176.

Fujinaga, M., Baden, J.M., Shepard, T.H., Mazze, R.I. (1990): Nitrous oxide alters body laterality in rats. Teratology 41, 131–135.

Goldbaum, G., Daling, J., Milham, S. (1990): Risk factors for gastroschisis. Teratology 42, 397–403.

Gonçalves, F.L.L., da Silva, R., Schmidt, A.F., Oliveira, M.G. de, Sbragia, L. (2010): Hydrogel protection: a novel approach to reduce bowel inflammation in experimental gastroschisis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 148, 35–39.

Gramellini, D., Fieni, S., Kaihura, C., Faiola, S., Vadora, E. (2003): Transabdominal antepartum amnioinfusion. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 83, 171–178.

Gratacós, E., Deprest, J. (2000): Current experience with fetoscopy and the Eurofoetus registry for fetoscopic procedures. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol 92, 151–159.

Gremm, B., Sohn, C., Beldermann, F., Bastert, G. (1997): APF-Erhohung im mütterlichen Serum als Indikation zur invasiven Diagnostik. Zentralblatt fur Gynakologie 119, 560–566.

Guariglia, L., Rosati, P. (1997): Embryo-fetal ultrasonographic diagnosis in the early pregnancy using transvaginal echography. Minerva Ginecol 49, 95–108.

Guo, J., Kim, G.B., Shan, D., Kim, J.P., Hu, J., Wang, W., Hamad, F.G., Qian, G., Rizk, E.B., Yang, J. (2017): Click chemistry improved wet adhesion strength of mussel-inspired citrate-based antimicrobial bioadhesives. Biomaterials 112, 275–286.

Hackshaw, A., Rodeck, C., Boniface, S. (2011): Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. Human Reproduction Update 17, 589–604.

Harrison, M.R. (1993): Fetal surgery. West. J. Med. 159, 341–349.

Harrison, M.R., Filly, R.A., Golbus, M.S., Berkowitz, R.L., Callen, P.W., Canty, T.G., Catz, C., Clewell, W.H., Depp, R., Edwards, M.S., Fletcher, J.C., Frigoletto, F.D., Garrett, W.J., Johnson, M.L., Jonsen, A., Lorimier, A.A. de, Liley, W.A., Mahoney, M.J., Manning, F.D., Meier, P.R., Michejda, M., Nakayama, D.K., Nelson, L., Newkirk, J.B., Pringle, K., Rodeck, C., Rosen, M.A., Schulman, J.D. (1982): Fetal treatment 1982. The New England Journal of Medicine 307, 1651–1652.

Harrison, M.R., Sydorak, R.M., Farrell, J.A., Kitterman, J.A., Filly, R.A., Albanese, C.T. (2003): Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: prelude to a randomized, controlled trial. J. Pediatr. Surg. 38, 1012–1020.

Hodes, J.E., Grosfeld, J.L., Weber, T.R., Schreiner, R.L., Fitzgerald, J.F., Mirkin, L.D. (1982): Hepatic failure in infants on total parenteral nutrition (TPN): clinical and histopathologic observations. J. Pediatr. Surg 17, 463–468.

Holland, A.J.A., Walker, K., Badawi, N. (2010): Gastroschisis: an update. Pediatr. Surg. Int 26, 871–878.

Hoyme, H.E., Higginbottom, M.C., Jones, K.L. (1981): The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. J Pediatr 98, 228–231.

Jensen, A., Waldhausen, J., Kim, S. (2009): The use of a spring-loaded silo for gastroschisis: impact on practice patterns and outcomes. Arch Surg 144, 516–519.

Kohl, T., Gembruch, U. (2008): Current status and prospects of fetoscopic surgery for spina bifida in human fetuses. Response to Fichter et al: Fetal spina bifida repair--current trends and prospects of intrauterine neurosurgery (Fetal Diagn Ther 2008;23:271-286). Fetal. Diagn. Ther. 24, 318–320.

Kohl, T., Hartlage, M.G., Kiehitz, D., Westphal, M., Buller, T., Achenbach, S., Aryee, S., Gembruch, U., Brentrup, A. (2003): Percutaneous fetoscopic patch coverage of experimental lumbosacral full-thickness skin lesions in sheep. Surg Endosc 17, 1218–1223.

Kohl, T., Hering, R., Bauriedel, G., van de Vondel, P., Heep, A., Keiner, S., Müller, A., Franz, A., Bartmann, P., Gembruch, U. (2006a): Fetoscopic and ultrasound-guided decompression of the fetal trachea in a human fetus with Fraser syndrome and congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS) from laryngeal atresia.

Ultrasound Obstet Gynecol 27, 84-8; discussion 88.

Kohl, T., Hering, R., Heep, A., Schaller, C., Meyer, B., Greive, C., Bizjak, G., Buller, T., van de Vondel, P., Gogarten, W., Bartmann, P., Knopfle, G., Gembruch, U. (2006b): Percutaneous fetoscopic patch coverage of spina bifida aperta in the human--early clinical experience and potential. Fetal. Diagn. Ther. 21, 185–193.

Kohl, T., Tchatcheva, K., Stressig, R., Gembruch, U., Kahl, P. (2009): Is there a therapeutic role for fetoscopic surgery in the prenatal treatment of gastroschisis? A feasibility study in sheep. Surg Endosc 23, 1499–1505.

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

Krebs, T., Boettcher, M., Schäfer, H., Eschenburg, G., Wenke, K., Appl, B., Roth, B., Andreas, T., Schmitz, C., Fahje, R., Jacobsen, B., Tiemann, B., Reinshagen, K., Hecher, K., Bergholz, R. (2014): Gut inflammation and expression of ICC in a fetal lamb model of fetoscopic intervention for gastroschisis. Surgical Endoscopy 28, 2437–2442.

Kuleva, M., Khen-Dunlop, N., Dumez, Y., Ville, Y., Salomon, L. (2012): Is complex gastroschisis predictable by prenatal ultrasound? BJOG 119, 102–109.

Lammer, E., Iovannisci, D., Tom, L., Schultz, K., Shaw, G. (2008): Gastroschisis: a gene-environment model involving the VEGF-NOS3 pathway. Am J Med Genet C Semin Med Genet 148, 213–218.

Langer, J.C., Bell, J.G., Castillo, R.O., Crombleholme, T.M., Longaker, M.T., Duncan, B.W., Bradley, S.M., Finkbeiner, W.E., Verrier, E.D., Harrison, M.R. (1990a): Etiology of intestinal damage in gastroschisis, II. Timing and reversibility of histological changes, mucosal function, and contractility. J Pediatr Surg 25, 1122–1126.

Langer, J.C., Bell, J.G., Castillo, R.O., Crombleholme, T.M., Longaker, M.T., Duncan, B.W., Bradley, S.M., Finkbeiner, W.E., Verrier, E.D., Harrison, M.R. (1990b): Etiology of intestinal damage in gastroschisis, II. Timing and reversibility of histological changes, mucosal function, and contractility. J Pediatr Surg 25, 1122–

1126.

Langer, J.C., Khanna, J., Caco, C., Dykes, E.H., Nicolaides, K.H. (1993): Prenatal diagnosis of gastroschisis. Development of objective sonographic criteria for predicting outcome. Obstetrics and gynecology 81, 53–56.

Laughon, M., Meyer, R., Bose, C., Wall, A., Otero, E., Heerens, A., Clark, R. (2003): Rising birth prevalence of gastroschisis. J Perinatol 23, 291–293.

Loane, M., Dolk, H., Kelly, A., Teljeur, C., Greenlees, R., Densem, J. (2011): Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe. Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol 91 Suppl 1, S31-43.

Luks, F.I., Deprest, J., Marcus, M., Vandenberghe, K., Vertommen, J.D., Lerut, T., Brosens, I. (1994): Carbon dioxide pneumoamnios causes acidosis in fetal lamb. Fetal. Diagn. Ther 9, 105–109.

Marven, S., Owen, A. (2008): Contemporary postnatal surgical management strategies for congenital abdominal wall defects. Semin. Pediatr. Surg 17, 222–235.

Mastroiacovo, P., Lisi, A., Castilla, E.E., Martinez-Frias, M.-L., Bermejo, E., Marengo, L., Kucik, J., Siffel, C., Halliday, J., Gatt, M., Anneren, G., Bianchi, F., Canessa, M.A., Danderfer, R., Walle, H. de, Harris, J., Li, Z., Lowry, R.B., McDonell, R., Merlob, P., Metneki, J., Mutchinick, O., Robert-Gnansia, E., Scarano, G., Sipek, A., Potzsch, S., Szabova, E., Yevtushok, L. (2007): Gastroschisis and associated defects: an international study. American Journal of Medical Genetics. Part A 143A, 660–671.

Mayer, S., Kluth, D., Till, H., Deprest, J. (2009): Die fetoskopische Chirurgie als Moglichkeit der pranatalen Intervention bei der isolierten angeborenen Zwerchfellhernie. Zentralbl Chir 134, 502–506.

Midrio, P., Stefanutti, G., Mussap, M., D'Antona, D., Zolpi, E., Gamba, P. (2007): Amnioexchange for fetuses with gastroschisis: is it effective? Journal of Pediatric Surgery 42, 777–782.

Molik, K.A., Gingalewski, C.A., West, K.W., Rescorla, F.J., Scherer, L.R., Engum, S.A., Grosfeld, J.L. (2001): Gastroschisis: a plea for risk categorization. Journal of Pediatric Surgery 36, 51–55.

Morrison, J.J., Klein, N., Chitty, L.S., Kocjan, G., Walshe, D., Goulding, M., Geary, M.P., Pierro, A., Rodeck, C.H. (1998): Intra-amniotic inflammation in human gastroschisis: possible aetiology of postnatal bowel dysfunction. Br J Obstet Gynaecol 105, 1200–1204.

Oldham, K.T., Coran, A.G., Drongowski, R.A., Baker, P.J., Wesley, J.R., Polley, T.Z., JR (1988): The development of necrotizing enterocolitis following repair of gastroschisis: a surprisingly high incidence. Journal of Pediatric Surgery 23, 945–949.

Papanna, R., Molina, S., Moise, K.Y., Moise, K.J., Johnson, A. (2010): Chorioamnion plugging and the risk of preterm premature rupture of membranes after laser surgery in twin-twin transfusion syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 35, 337–343.

Peiro, J.L., Fontecha, C.G., Ruano, R., Esteves, M., Fonseca, C., Marotta, M., Haeri, S., Belfort, M.A. (2013): Single-Access Fetal Endoscopy (SAFE) for myelomeningocele in sheep model I: amniotic carbon dioxide gas approach. Surgical Endoscopy 27, 3835–3840.

Peralta, C., Sbragia, L., Bennini, J., de, F., Sampaio, R., Machado, R., Barini, R. (2011): Fetoscopic endotracheal occlusion for severe isolated diaphragmatic hernia: initial experience from a single clinic in Brazil. Fetal Diagn Ther 29, 71–77.

Rasmussen, S.A., Frías, J.L. (2008): Non-genetic risk factors for gastroschisis. Am J Med Genet C Semin Med Genet 148, 199–212.

Roelofs, L.A.J., Eggink, A.J., Hulsbergen-van de Kaa, C.A., van den Berg, P.P., van Kuppevelt, T.H., van Moerkerk, H.T.B., Crevels, A.J., Lotgering, F.K., Feitz, W.F.J., Wijnen, R.M.H. (2008): Fetal abdominal wall repair with a collagen biomatrix in an experimental sheep model for gastroschisis. Tissue engineering. Part A 14, 2033–2040.

Roelofs, L.A.J., Geutjes, P.J., Hulsbergen-van Kaa, C.A. de, Eggink, A.J., van Kuppevelt, T.H., Daamen, W.F., Crevels, A.J., van den Berg, P.P., Feitz, W.F.J., Wijnen, R.M.H. (2013): Prenatal coverage of experimental gastroschisis with a collagen scaffold to protect the bowel. J Pediatr Surg 48, 516–524.

Rolle, U., Piaseczna-Piotrowska, A., Puri, P. (2007): Interstitial cells of Cajal in the normal gut and in intestinal motility disorders of childhood. Pediatric Surgery

international 23, 1139–1152.

Rossi, A.C., D'Addario, V. (2008): Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. Am J Obstet Gynecol 198, 147–152.

Ruano, R., Peiro, J.L., da Silva, M.M., Campos, J A D B, Carreras, E., Tannuri, U., Zugaib, M. (2013): Early fetoscopic tracheal occlusion for extremely severe pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia: preliminary results. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 42, 70–76.

Ruano, R., Yoshisaki, C.T., da Silva, M.M., Ceccon, M.E.J., Grasi, M.S., Tannuri, U., Zugaib, M. (2012): A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 39, 20–27.

Sapin, E., Mahieu, D., Borgnon, J., Douvier, S., Carricaburu, E., Sagot, P. (2000): Transabdominal amnioinfusion to avoid fetal demise and intestinal damage in fetuses with gastroschisis and severe oligohydramnios. Journal of Pediatric Surgery 35, 598–600.

Schnorr, B., Kressin, M. (2006): Embryologie der Haustiere. Ein Kurzlehrbuch. 5. Aufl. Stuttgart: Enke, 100-101

Senat, M.-V., Deprest, J., Boulvain, M., Paupe, A., Winer, N., Ville, Y. (2004): Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. N Engl J Med 351, 136–144.

Sesti, F., Pietropolli, A., Sesti, F.F., Piccione, E. (2013): Gasless laparoscopic surgery during pregnancy: evaluation of its role and usefulness. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 170, 8–12.

Shaw, A. (1975): The myth of gastroschisis. J Pediatr Surg 10, 235–244.

Snyder, C.L. (1999): Outcome analysis for gastroschisis. J. Pediatr. Surg. 34, 1253–1256.

South, A.P., Wessel, J.J., Sberna, A., Patel, M., Morrow, A.L. (2011): Hospital readmission among infants with gastroschisis. J Perinatol 31, 546–550.

Sparks, T.N., Shaffer, B.L., Page, J., Caughey, A.B. (2017): Gastroschisis: mortality risks with each additional week of expectant management. American Journal of Obstetrics and Gynecology 216, 66.e1-66.e7.

Spitz, L., Arnold G. Coran, Daniel H. Teitelbaum, Hock Lim Tan, Agostino Pierro (2013): Operative Pediatric Surgery, Seventh Edition, 309–319.

Stephenson, J.T., Pichakron, K.O., Vu, L., Jancelewicz, T., Jamshidi, R., Grayson, J.K., Nobuhara, K.K. (2010): In utero repair of gastroschisis in the sheep (Ovis aries) model. J Pediatr Surg 45, 65–69.

Stevenson, R.E., Rogers, R.C., Chandler, J.C., Gauderer, M.W.L., Hunter, A.G.W. (2009): Escape of the yolk sac: a hypothesis to explain the embryogenesis of gastroschisis. Clinical Genetics 75, 326–333.

Sun, J., Wang, F., Deng, G., Wang, P., Mo, J. (2011): [Preliminary experimental study on intrauterine abdominal wall defect repair of fetal lamb at late pregnancy]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 25, 689–692.

Swift, R.I., Singh, M.P., Ziderman, D.A., Silverman, M., Elder, M.A., Elder, M.G. (1992): A new regime in the management of gastroschisis. J. Pediatr. Surg. 27, 61–63.

Tibboel, D., Vermey-Keers, C., Kluck, P., Gaillard, J.L., Koppenberg, J., Molenaar, J.C. (1986): The natural history of gastroschisis during fetal life: development of the fibrous coating on the bowel loops. Teratology 33, 267–272.

Till, H., Muensterer, O., Mueller, M., Klis, V., Klotz, S., Metzger, R., Joppich, I. (2003): Intrauterine repair of gastroschisis in fetal rabbits. Fetal. Diagn. Ther. 18, 297–300.

Till, H., Yeung, C.K., Bower, W., Shi, Y., Tian, Q., Chu, W., Yip, H.Y., Tse, J. (2007): Fetoscopy under gas amniodistension: pressure-dependent influence of helium vs nitrous oxide on fetal goats. J. Pediatr. Surg 42, 1255–1258.

Torfs, C.P., Curry, C.J. (1993): Familial cases of gastroschisis in a population-based registry. Am. J. Med. Genet 45, 465–467.

van Mieghem, T., Ryan, G. (2013): The PLUTO trial: a missed opportunity. Lancet (London, England) 382, 1471–1473.

van Zalen-Sprock, R.M., Vugt, J.M., van Geijn, H.P. (1997): First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. Prenatal

Diagnosis 17, 511–518.

Vannucchi, M.G., Midrio, P., Flake, A.W., Faussone-Pellegrini, M.S. (2003): Neuronal differentiation and myenteric plexus organization are delayed in gastroschisis: an immunohistochemical study in a rat model. Neuroscience letters 339, 77–81.

Vargun, R., Aktug, T., Heper, A., Bingol-kologlu, M. (2007): Effects of intrauterine treatment on interstitial cells of Cajal in gastroschisis. J. Pediatr. Surg. 42, 783–787.

Vu, L., Nobuhara, K., Laurent, C., Shaw, G. (2008): Increasing prevalence of gastroschisis: population-based study in California. J Pediatr 152, 807–811.

Yaster, M., Scherer, T.L., Stone, M.M., Maxwell, L.G., Schleien, C.L., Wetzel, R.C., Buck, J.R., Nichols, D.G., Colombani, P.M., Dudgeon, D.L. (1989): Prediction of successful primary closure of congenital abdominal wall defects using intraoperative measurements. J. Pediatr. Surg 24, 1217–1220.

Zani-Ruttenstock, E., Zani, A., Paul, A., Diaz-Cano, S., Ade-Ajayi, N. (2015): Interstitial cells of Cajal are decreased in patients with gastroschisis associated intestinal dysmotility. Journal of Pediatric Surgery 50, 750–754.

10 Anhang

9.1 Abbildungen

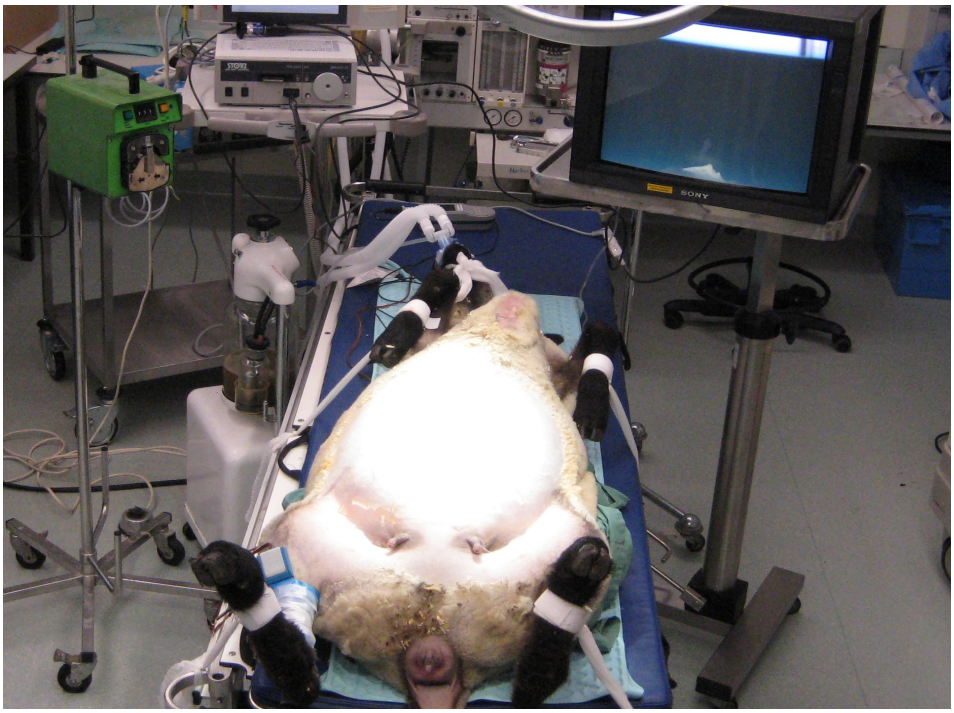

Abbildung 1: Versuchsaufbau mit voll instrumentiertem Muttertier

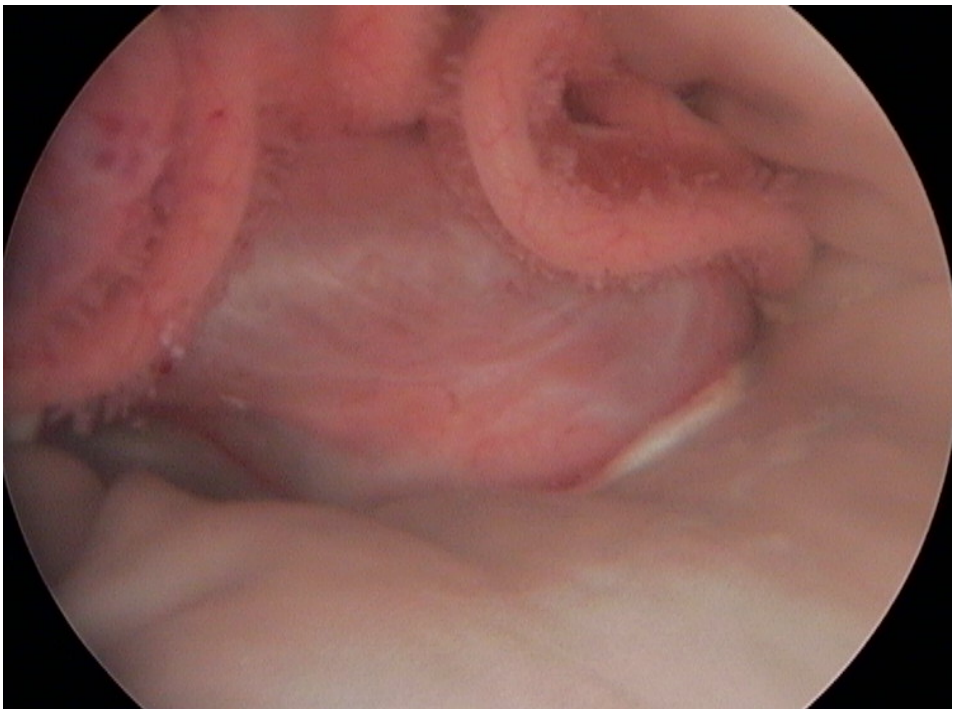

Abbildung 2: Iatrogene Gastroschisis bei zweiter Fetoskopie

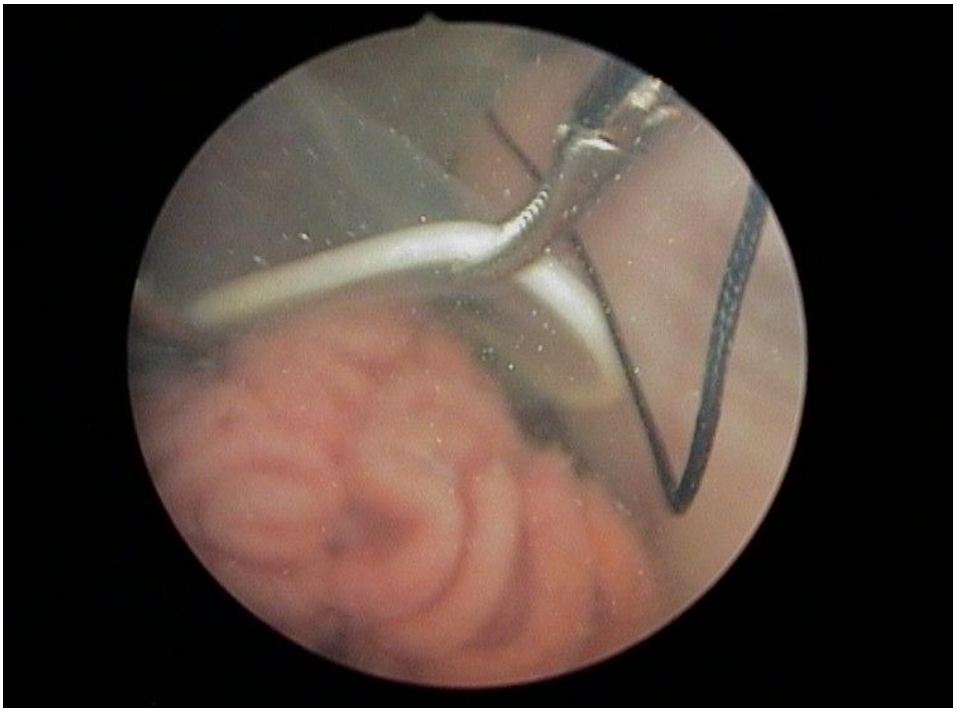

Abbildung 3: Kondom wird mit zwei Fasszangen über das Organkonvolut manövriert

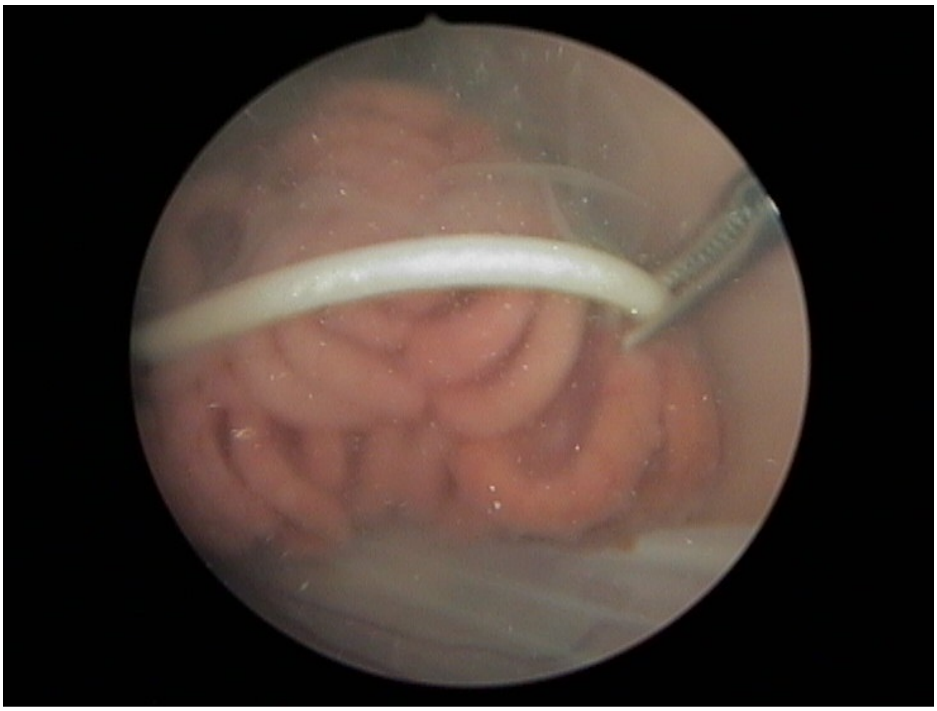

Abbildung 4: Nahezu vollständig abgedecktes Organkonvolut

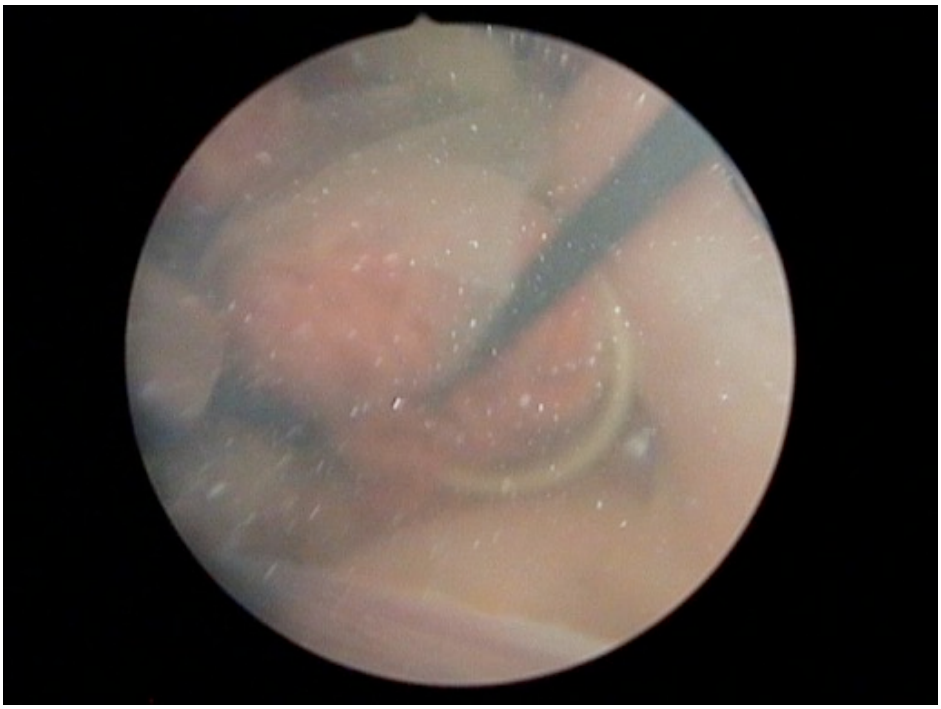

Abbildung 5: Vollständige Abdeckung des Organkonvoluts mit Kondom

Abbildung 6: Positionierung des Beutels und Ansetzen des Tackers an der fetalen Bauchwand

Abbildung 7: Insuffiziente Titantackerspirale im Latexkondom ohne Halt an der Bauchwand

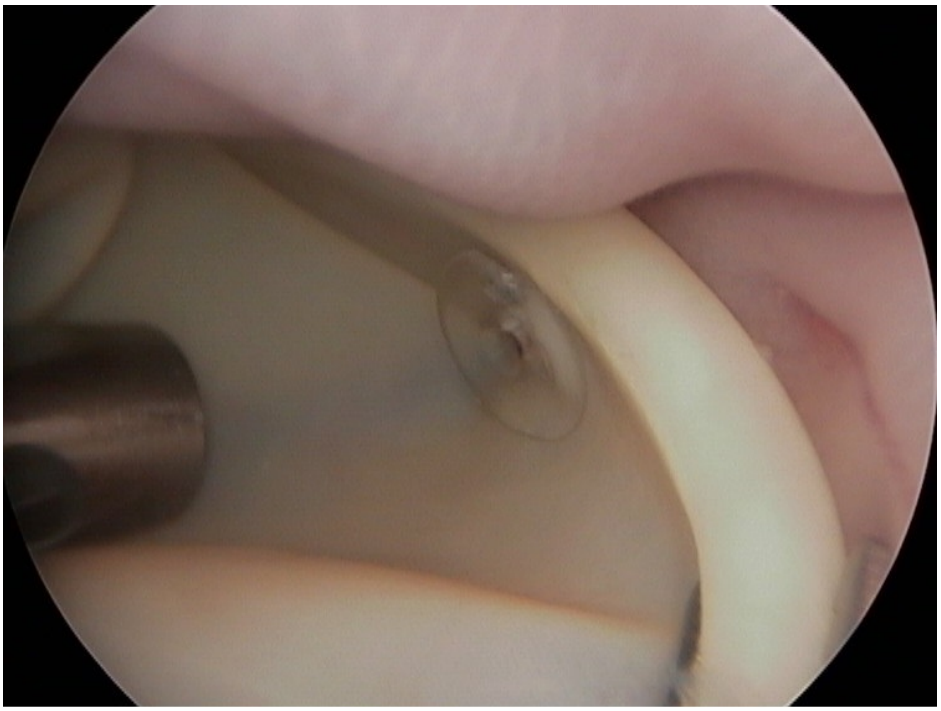

Abbildung 8: Erfolgreiche Befestigung einer Plastikschraube in der fetalen Bauchwand

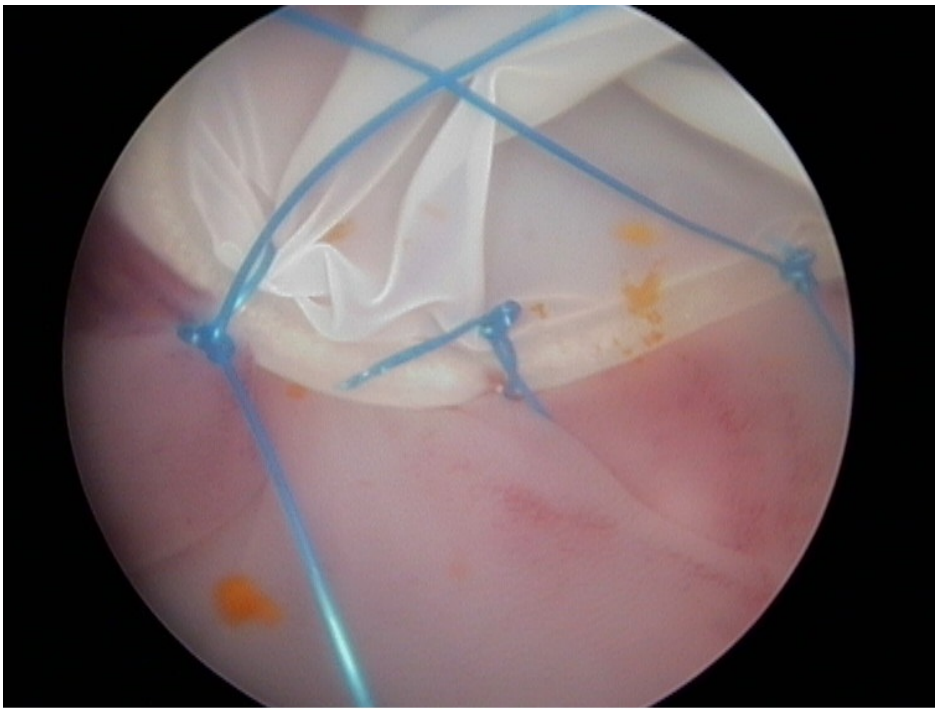

Abbildung 9: Fixation Kondom durch nicht-resorbierbare Einzelknopfnaht

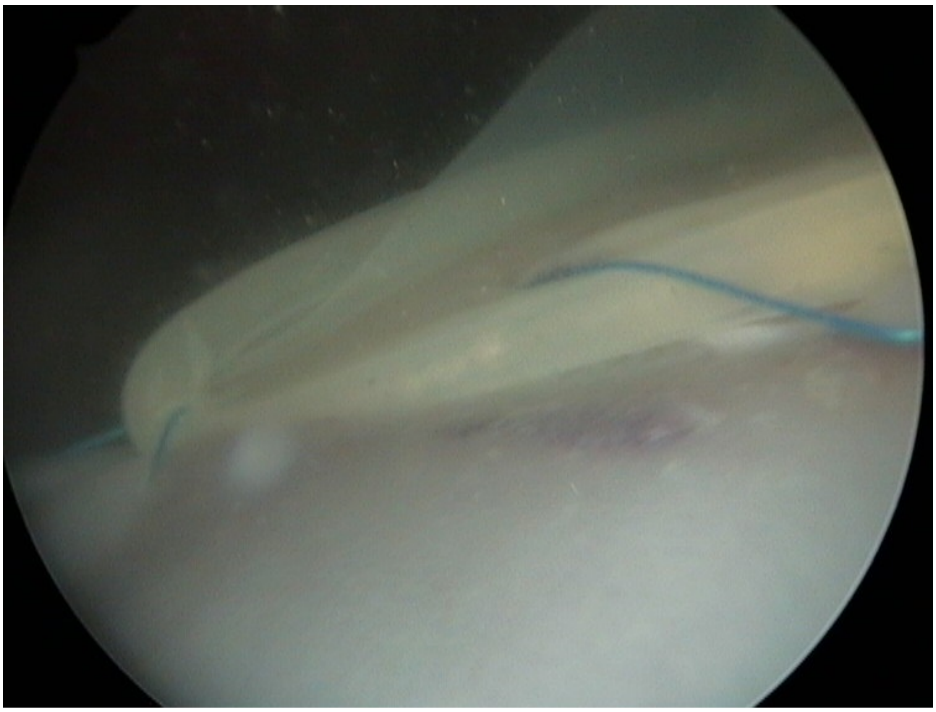

Abbildung 10: Fixation durch fortlaufende monofile Naht

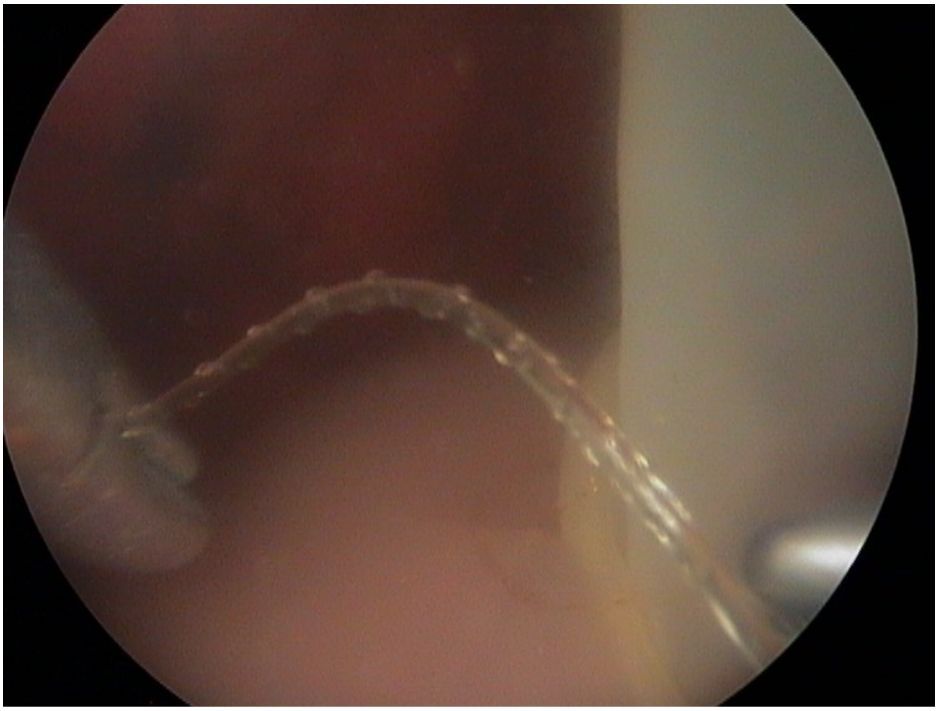

Abbildung 11: Fixation mit V-Loc Naht

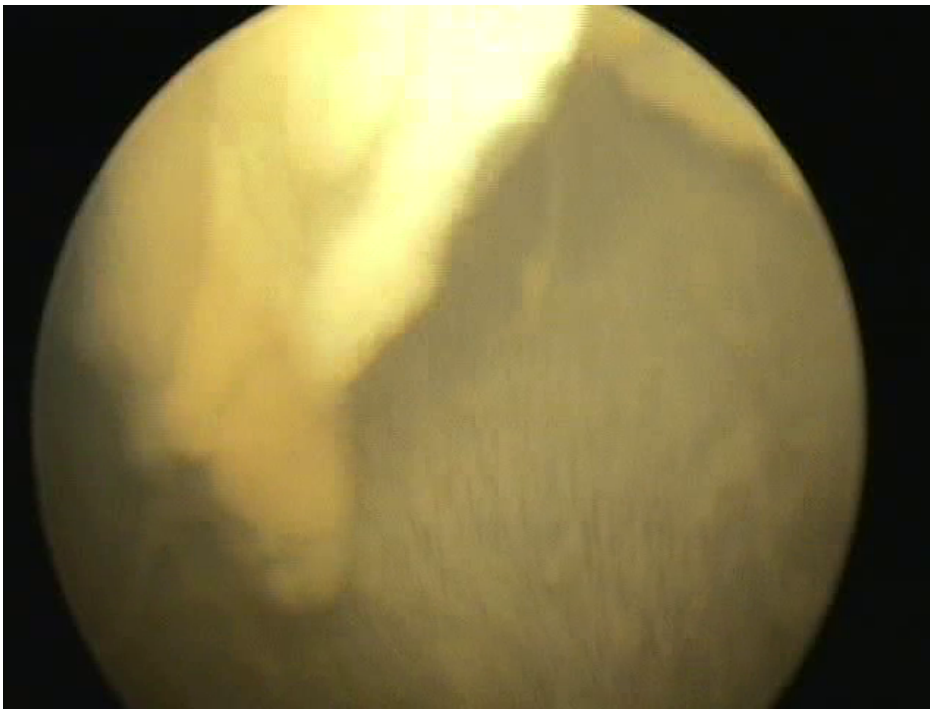

Abbildung 12: Inflammationsreaktion mit trübem Fruchtwasser und Fibrinfäden

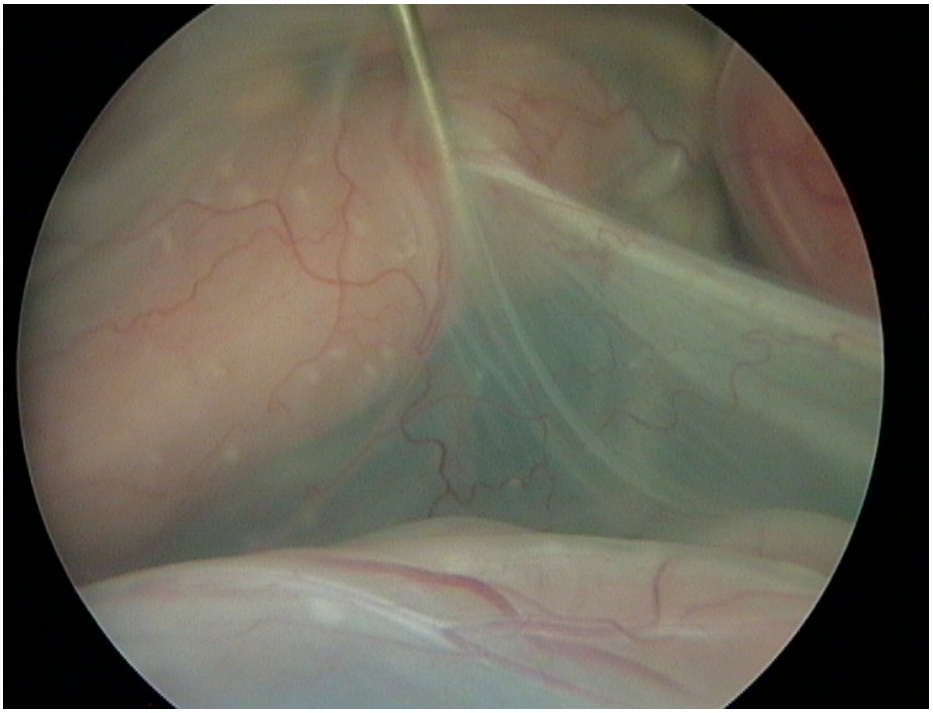

Abbildung 13: chorioamniotische Separation

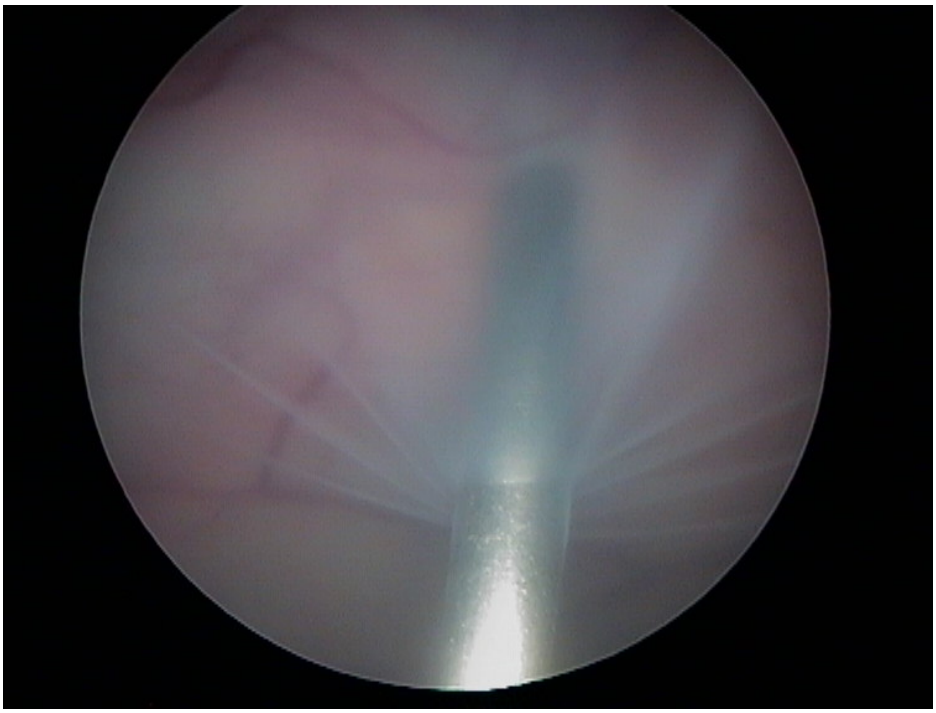

Abbildung 14: Membranablösung an Porteinstichstelle

Abbildung 15: Lamm ohne pränatale Beutelabdeckung post mortem mit makroskopisch ausgeprägter inflammatorischer Veränderung des Darmkonvoluts

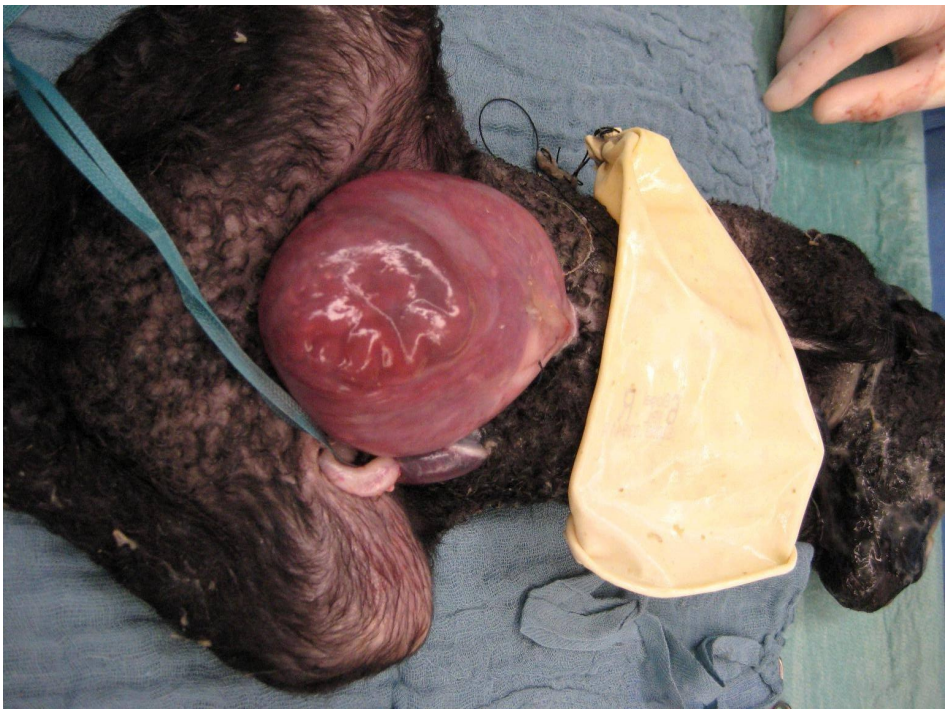

Abbildung 16: Vollständig dislozierter Latexhandschuh und freiliegende Gastroschisis mit durchscheinendem Pannus

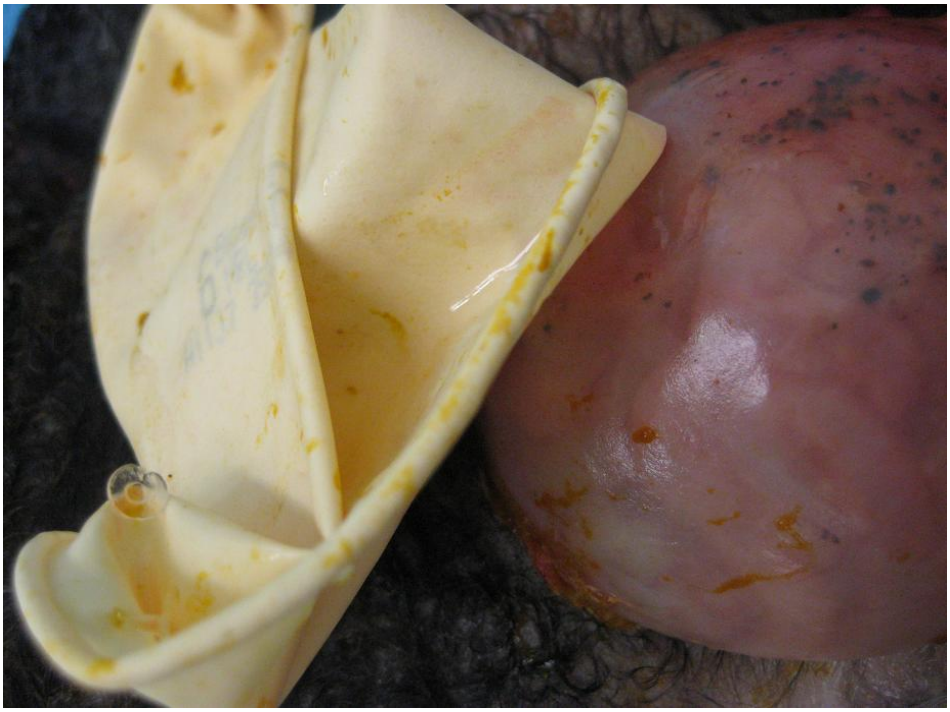

Abbildung 17: Abgelöster Beutel mit darin haftender Tackernadel, volumenarmes Organkonvolut mit durchscheinendem Pannus

9.2 Tabellen

Tabelle 1: Zur Verfügung stehende Beutel

Silastik-Folie aus Perthese, zum Trichter genäht (Mentor, USA)
Goretex-Folie, 1 mm, zum Trichter genäht (W. L. Gore und Associates, USA)
Steriler Handschuh Größe 6, Latex (Peha Taft, Hartmann, Deutschland)
Untersuchungshandschuh, Copolymerfolie (Sentina, Lohmann und Rauscher, Österreich)
Laparoskopischer Bergebeutel (Endopouch, Ethicon, USA)
Sterilisiertes Handelsübliches Kondom, Latex (Fromms, MAPA, Deutschland)

Tabelle 2: Zur Verfügung stehende Verankerungsmethoden

Einzelknopfnaht (Prolene 4/0-6/0 nicht resorbierbar monofil, Ethicon, USA)
Fortlaufende Naht (Prolene 4/0-6/0 nicht resorbierbar monofil, Ethicon, USA)
Fortlaufende Naht (V-Loc 4/0, Covidien, Irland)
Helix Tacker Protack 30 Autosuture Titan 5 mm (Covidien, Irland)
PDS Tacker EasyTac, AMI, (Feldkirch, Österreich)
Plastikschrauben Tacker PermaFix, (BARD/Davol, Warwick, USA)

Tabelle 3: Operationsdauer, Gestationsalter und zeitlicher Abstand zwischen den Operationen

	Erste Fetoskopie	Zweite Fetoskopie	Sectio
n	30	28	20
Operationsdauer [min]	107 (45-272)	281 (109-420)	88 (45-186)
Gestationsalter [d]	78 (70-98)	97 (78-120)	130 (104-142)
Abstand zwischen den Operationen [d]	Δ 18 (6-43)	Δ 32 (11-64)	
	Δ52 (20-70)		

Tabelle 4: Ergebnisse

Tier Nr.	1.-2. OP (d)	2.-3.OP (d)	† in/nach 1.OP	† in/nach 2.OP	Beutelart	Fixierung Fetoskopisch	Ergebnis Beutel Fetoskopisch	Abbruch Feto
1	-		f[1]		-	-	-	
2	21	28			*Nullkontrolle mit GS*	*Nullkontrolle mit GS*	*Nullkontrolle mit GS*	
3	20	29			*kein Beutel*[2]	-	-	CAS
4	20	-		m[3]	Handschuh	-[4]	0	
5	43	24			Handschuh	Covidien Stapler, V-Loc	0 (c)	CAS
6	21	26			Handschuh	AMI Tacker, EKN	p	
7	20	16		f[5]	Copolymerhandschuh	-[4]	0	
8	29	30			Handschuh	-[6]	0	
9	-	-	f[7]		-	-	-	
10	21	28			Handschuh	AMI Tacker, EKN	p	
11	22	-		f[5]	*kein Beutel*[8]	-	-	CAS
12	21	-		f[5]	Kondom	EndoTack, fN	p	
13	23	36			Kondom	Keine Fixierung	0	CAS
14	14	-		f[5]	Kondom	V-loc	p	
15	32	21		f[5]	Kondom	-[6]	-	
16	42	14			*keine GS*	*keine GS*	*keine GS*	
17	35	21			Bergebeutel	-[6]	0	
18	18	-		f[5]	*kein Beutel*[8]	-	0	CAS
19	14	16			Kondom	EKN	p	
20	14	-			*Nullkontrolle*[9] *mit GS*	*Nullkontrolle mit GS*	*Nullkontrolle mit GS*	
21	14	42			Kondom via Flo Seal	fN	p	
22	9	11		f[5]	Handschuh	fN	0 (c)	
23	7	28			Kondom via Flo Seal	EKN Prolene	0 (c)	
24	7	58			Kondom	*fN*	0 (c)	Blutung
25	6	64			Kondom via Flo Seal	V-Loc	k	
26	7	56			Kondom	V-Loc	0 (c)	CAS
27	14	49			Perthese	fN, V-Loc	0 (c)	Netzzyste
28	7	42			Kondom	V-Loc	k	
29	7	-		f[5]	*keine GS*	*keine GS*	*keine GS*	
30	7	-		f[5]	Perthese	EKN Prolene	0 (c)	CAS

[1] Umbilikalvenenverletzung und Exitus des Feten nach der ersten OP
[2] Beutelinsertion nicht möglich
[3] Exitus des Muttertiers nach akzidenteller Darmperforation während der zweiten OP
[4] Fixierung nicht möglich
[5] unklarer fetaler Exitus während/nach zweiter OP
[6] Beutelabdeckung nicht möglich
[7] fetale Bradykardie und Exitus des Feten während der ersten OP
[8] Beutelinsertion wegen CAS nicht möglich
[9] unbemerkte Zwillingsträchtigkeit

Abkürzungen:

† Morbidität
(c) Konversion zu Offen
d Tage
EKN Einzelknopfnaht
f Fetus
fN fortlaufende Naht
GS Gastroschisis
j ja
k komplett
p partiell
m Muttertier
n nein
0 keine Befestigung

Tabelle 5: Vor- und Nachteile der Beutel

Beuteltyp	Vorteile	Nachteile
Goretex Folie, 1 mm, zum Trichter genäht	gut zu nähen, elastisch, mechanisch sehr stabil	kein Ring, zu groß für 5 mm Port, rigide, schwer einzuführen, keine Transparenz
Steriler Handschuh Größe 6 , Latex	Ring, Größe adaptierbar, steril	schwer einzubringen, min 6 mm Port, Ausreißen bei Naht, Latexallergen
Untersuchungshand-schuh aus Copolymerfolie	groß, transparent	keine Eigenspannung, kein Ring, zu mobil im Fruchtwasser
Laparoskopischer Bergebeutel 10 mm	Applikation, Haltearm, Eigenspannung durch Metallspangen	zu groß für 5 mm Port, Draht statt Ring, Verlust der Spannung nach Entfernung der Spangen
Sterilisiertes Kondom	Ring, Größe	Ausreißen bei Naht, Latexallergen
Silastikfolie aus Perthese	gut zu nähen, elastisch, mechanisch sehr stabil, halbtransparent	kein Ring, zu groß für 5 mm Port, rigide, schwer einzuführen

Tabelle 6: Vor- und Nachteile der Verankerungsmethoden

Technik	Vorteile	Nachteile
Einzelknopfnaht monofil	gute Adaptation	schwer zu knoten, zeitintensiv für gesamte Zirkumferenz
fortlaufende Naht monofil	schneller durch weniger Knoten	weniger fest, unübersichtlich, Retraktion der Naht
fortlaufende Naht V-Loc mit Widerhaken	besserer Halt, keine Retraktion der Naht	Lösen der Eihäute durch verfangene Widerhaken, potentielle Verletzung des fetalen Darms durch Widerhaken
Helix Tacker Protack Autosuture Titan 5mm	gute Praktikabilität, gute Beutelpenetranz	schlechte Bauchwandpenetranz, nicht abwinkelbar
PDS Tacker EasyTac	leichte Handhabung, gute Bauchwandpenetranz	schlechte Beutelpenetranz, nicht abwinkelbar
Plastikschrauben Tacker PermaFix	leichte Handhabung, gute Bauchwandpenetranz	schlechte Beutelpenetranz, nicht abwinkelbar

Tabelle 7: Volumina des extrakorporalen Organkonvoluts zum Zeitpunkt der Sektio

	keine Abdeckung	partielle Abdeckung	komplette Abdeckung
Medianes Volumen der Gastroschisis (ml)	32	26	18

Tabelle 8: Kriterien für die fetale Chirurgie (Harrison et al. 1982)

Pränatale Diagnostik ist etabliert, andere Anomalien können ausgeschlossen werden
Krankheitsverlauf und Pathophysiologie sowie die Prognose der Erkrankung sind bekannt
Es existiert keine effektive postnatale Therapie
Die Therapie in utero ist am Tiermodell erprobt und nachweisbar erfolgreich
Die Operation findet in einem spezialisierten Zentrum für fetale Therapie statt und es liegt sowohl das Einverständnis der Eltern, als auch das der zuständigen Ethikkommision vor

Tabelle 9: Mortalität im Vergleich zu anderen Studien

Studie	Mortalität %	Invasivität	Beobachtungszeit	Spezies
Eigene Studie	32,14	MIC	bis Geburtstermin	Schafe
Gonçalves (2010)	12	offen	3 d	Ratten
Stephenson (2010)	25	offen	bis Geburtstermin	Schafe
Sun (2011)	37,5	offen	bis Geburtstermin	Schafe
Till (2003)	11	offen	5 h	Kaninchen
Roelofs (2013)	33	offen	bis Geburtstermin	Schafe
Roelofs (2008)	22	offen	bis Geburtstermin	Schafe
Langer (1990b)	42,9	offen	bis Geburtstermin	Schafe
Kohl (2009)	25	offen	bis zur Intervention	Schafe

11 Danksagung

Bei Prof. Kurt Hecher möchte ich mich für die Vergabe des Themas und die Betreuung der Arbeit herzlich bedanken.

Besonders großer Dank gilt PD Dr. Robert Bergholz für die intensive Betreuung während der Erhebung der Daten und für die zahllosen Hinweise, Korrekturen und Hilfestellungen während der Fertigstellung dieser Arbeit.
Diese Dissertation stellte für mich den Einstieg in die Kinderchirurgie dar. Die Kollegen konnten mich mit ihrer Begeisterung für das Fach und für die fetale Chirurgie anstecken und haben maßgeblich meinen beruflichen Werdegang in diese Richtung gelenkt.

Herzlichster Dank gilt meinem Mann Christian, der mich stets motivierte am Ball zu bleiben und mir über teils lange Durststrecken hinweghalf. Sein Ehrgeiz und seine Motivation für seine eigene Promotion waren mir Vorbild und Antrieb.

Meinen Eltern möchte ich von Herzen für Ihre bedingungslose Liebe und ihre hingebungsvolle Unterstützung in allen Lebenslagen danken; sie haben mich geprägt und zu der Person gemacht die ich heute bin. Ihre beharrlichen Nachfragen zum Stand meiner Promotion motivierten mich, auch in schwierigen Zeiten durchzuhalten und die Arbeit fertigzustellen.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Freunden danken, die nicht müde wurden, mir zu zuhören und mich wenn nötig aufbauten und mit Anregungen und Korrekturen unterstützten.

12 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....

13 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt