

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Vogt -

**Entwicklung der minimal invasiven perkutanen
fetoskopischen Tracheal-Ballonokklusion im Schafmodell als
potentiell lebensrettende Behandlungsmethode für humane
Feten mit lebensbedrohenden Zwerchfellhernien**

INAUGURAL DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Aryee, Sebastian

aus Braunschweig

2008

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. T. Kohl

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. J. Vogt

Tag der mündlichen Prüfung: 07.08.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Vogt -

Referent: Prof. Dr. med. Thomas Kohl

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. J. Vogt

ZUSAMMENFASSUNG

Entwicklung der minimal invasiven perkutanen fetoskopischen Tracheal-Ballonokklusion im Schafmodell als potentiell lebensrettende Behandlungsmethode für humane Feten mit lebensbedrohenden Zwerchfellhernien

Sebastian Aryee

Zahlreiche humane Feten mit angeborener schwerer Zwerchfellhernie sterben trotz optimaler Behandlung kurz nach der Geburt aufgrund einer durch Lungenhypoplasie und pulmonaler Hypertonie bedingten respiratorischen Insuffizienz.

Wegen der hohen Sterblichkeit der Erkrankung entwickelte Mitte der 80er-Jahre der amerikanische Kinderchirurg Michael Harrison an der Universität von Kalifornien in San Francisco Operationsmethoden an schwangeren Schafen, um Zwerchfellhernien schon pränatal zu verschließen. Ziel dieser vorgeburtlichen Eingriffe war es, die vorgefallenen Bauchorgane möglichst früh aus dem Brustraum des Fetus zu entfernen, um den fetalen Lungen für den Rest der Schwangerschaft wieder ausreichend Platz zur Reifung zu schaffen. Bei diesen offenen fetalchirurgischen Eingriffen wurde eine Laparotomie und Hysterotomie der Mutter durchgeführt. Leider überlebten nur wenige Feten den Eingriff, sodass das Verfahren Mitte der 90er-Jahre verlassen und durch einen vorgeburtlichen Verschluss der fetalen Trachea ersetzt wurde.

Diesem Verfahren liegt folgendes therapeutisches Prinzip zugrunde: Wird die fetale Luftröhre operativ verschlossen, staut sich die von der Lunge zur pränatalen Offenhaltung der kleinen Atemwege gebildete Flüssigkeit an. Der dabei entstehende Flüssigkeitsdruck dehnt nicht nur die Lungen auf sondern wirkt zusätzlich als starker Reiz für die Neubildung von Lungengewebe.

Im Rahmen dieser Dissertation zeigte sich, dass die Ballonokklusion der Trachea bei Schaffeten mittels minimal invasiver fetoskopischer Techniken sicher und reproduzierbar möglich ist.

Ungeborene mit einer aus einer Ultraschallmessung erwartbar geringen Überlebenschance von 10 - 30 % stellen die Gruppe dar, an der dieses experimentelle Verfahren inzwischen im Rahmen einer prospektiven klinischen Kohortenstudie am Deutschen Zentrum für Fetalchirurgie (DZFT) am Universitätsklinikum Bonn getestet wird.

Tag der mündlichen Prüfung: 07.08.2008

ustransplant gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung

1.1	Kongenitale Zwerchfellhernie bei humanen Feten	7
1.2	Diagnose	9
1.3	Prognose	15

Entwicklung vorgeburtlicher Behandlungsstrategien bei

CDH

1.4	Offene Fetalchirurgie zum vorgeburtlichen Zwerchfell- und Hernienverschluss	16
1.5	Fetalchirurgische Tracheal-Ballonokklusion	17
1.6	Minimal invasive fetoskopische Fetalchirurgie	19
1.7	Komplett perkutane fetoskopische Tracheal- Ballonokklusion als Ziel der tierexperimentellen Dissertationsstudien	21

Material und Methoden

2.1	Tiermodell	22
2.2	Operationsvorbereitung und Anästhesie	23
2.3	Operationsaufbau	24
2.4	Fetoskopische Geräte und Instrumente	25
2.5	Ultraschall und perkutaner intraamniotischer Zugang	27
2.6	Intraamniotisches Arbeitsmedium	28
2.7	Präparation des Trachealballons	29
2.8	Uterusverschluss und Hautnaht	29
2.9	Studienprotokoll	30
2.10	Studienvariablen	30
2.10.1	Akute Studien	31
2.10.2	Chronische Studien	31
2.10.2.1	EXIT Prozedur	32
2.11	Datenerfassung und Dokumentation	33

Ergebnisse

3.1	Perkutaner intraamniotischer Zugang	34
3.2	Arbeitsmedium	37
3.3	Lagerung des Fetus im Uterus	38
3.4	Tracheoskopie	38
3.5	Perkutane fetoskopische Tracheal-Ballonokklusion	39
3.6	Eingriffsdauer	42
3.7	Akute Studien	42
3.8	Chronische Studien	43

Diskussion	48
-------------------	----

Literaturverzeichnis	60
-----------------------------	----

Anhang	66
---------------	----

Curriculum Vitae	71
-------------------------	----

Danksagung	74
-------------------	----

KAPITEL 1

Einleitung

1.1 Kongenitale Zwerchfellhernie bei humanen Feten

Die Entstehung der kongenitalen Zwerchfellhernie (CDH = congenital diaphragmatic hernia) ist bis heute noch nicht vollständig geklärt, konnte aber im Zusammenhang mit der mütterlichen Einnahme von Antiepileptika¹, Chinin sowie den teratogen wirkenden Substanzen Baclofen, Thalidomid, Nitrofen und Bendectin² beobachtet werden. In 10 - 20 % pränatal diagnostizierter CDH-Fälle lassen sich Chromosomenanomalien nachweisen. Am häufigsten sind dies die Trisomie 21, 18 und 13³. Daneben werden bei CDH in etwa 40 % begleitende Fehlbildungen wie Herzfehler, Hydronephrose, Nierenagenesie, Intestinalagenesie, Lungensequestration sowie neurologische Defekte wie Spina bifida, Hydrozephalus und Anezephalie beobachtet⁴. Auch findet man die CDH mit einem Fryns-Syndrom⁵, einer angeborenen Choanalatresie, sowie dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom und Pierre-Robin-Syndrom assoziiert⁶.

Der fehlende Verschluss des Zwerchfells entsteht, so wird vermutet, aus einem unvollständigen Schluss des Pleuroperitonealkanals während der neunten bis zehnten Schwangerschaftswoche post conceptionem. Während der Anlage des Zwerchfells liegen die Baueingeweide zeitweise im abdominellen Ansatzbereich der Nabelschnur. Beim Wiedereintritt in die Bauchhöhle hernieren die Baueingeweide über den Zwerchfelldefekt

in den Brustkorb⁷. Der Zwerchfelldefekt, der aufgrund anatomischer Gegebenheiten in Form der lumbocostalen Hernie und Bochdalek-Hernie meist von der linken dorsalen Körperseite ausgeht, kann von einer kleinen Spalte bis hin zu einer völligen Zwerchfellagenesie reichen. Die unkomplizierteste Form der Herniation ist dabei die ins Abdomen zurückgleitende, nur zeitweise im Brustkorb liegende Hernie.

Sind lediglich Magen, Milz und Darmanteile in den Brustkorb herniiert, spricht man von einer „Liver-down“-Hernie. Finden sich jedoch Anteile der Leber, hier speziell des linken Leberlappens, unter den vorgefallenen Bauchorganen, spricht man von einer „Liver-up“-Hernie⁸. Dieser Unterschied ist von entscheidender prognostischer Relevanz.

Durch die Zwerchfellhernie wird eine kompressionsbedingte Hypoplasie der reifenden Lunge verursacht⁹. Bei einer großvolumigen Hernie kann es zudem durch Mediastinalverdrängung zu einer Magenobstruktion und daraus folgend zu einem Polyhydramnion kommen¹⁰. Der Schweregrad der Lungenhypoplasie sowie pulmonalen Hypertonie sind die quoad vitam entscheidenden prognostischen Faktoren für Feten mit CDH.

Die nachgeburtlich beobachtete Inzidenz der CDH beträgt 1 zu 3.000 bzw. 1 zu 5.000. Totgeburten, intrauterin verstorbene Feten und Neugeborene, welche an einer unerkannten CDH versterben, fallen aus dieser Berechnung heraus. Für diese Diskrepanz zwischen der tatsächlichen Häufigkeit und der nachgeburtlich beschriebenen Inzidenz der CDH wurde von Harrison und Kollegen bereits 1978 die Bezeichnung „hidden mortality“ gewählt¹¹.

Eindrucksvolle Unterstützung findet das Konzept der „hidden mortality“ in den Ergebnissen einer aktuellen australischen Studie von Colvin und Kollegen, die das Outcome von 116 Feten mit pränatal diagnostizierter CDH untersuchten¹². Die Autoren beschreiben, dass nur 16 % dieser Feten nachgeburtlich überlebten. Selbst nach Ausschluss derjenigen Feten, die nach pränataler Diagnose der CDH intrauterin spontan oder durch Schwangerschaftsabbruch verstarben, lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei lediglich 52 %.

1.2 Diagnose

Die pränatale Diagnose der CDH bei humanen Feten wird im Rahmen einer vorgeburtlichen Ultraschalluntersuchung gestellt. Bei der Darstellung des fetalen Brustinhaltes in Höhe des Vier-Kammer-Blicks des Herzens imponiert die Zwerchfellhernie meistens durch eine Verdrängung und Kompression des Herzens zur kontralateralen Seite. Daneben können bei guten Sichtbedingungen und mit hochauflösenden Ultraschallsystemen Zwerchfelllücken, Darmschlingen, Magenblase und Leber identifiziert und zum Teil voneinander abgegrenzt werden¹³ (Abbildung 1).

Einer der entscheidenden diskriminierenden Faktoren bezüglich der nachgeburtlichen Überlebenschancen ist der intrathorakale Vorfall von Leberanteilen. Eine hilfreiche Möglichkeit bei eingeschränkten sonographischen Sichtbedingungen herauszufinden, ob Leberanteile prolabierte sind, bietet die sonographische bzw. farbdopplersonographische Bestimmung des Gefäßverlaufes der Pfortadergefäße im linken Leberlappen. Das Abknicken des Sinus venosus ist ein verlässliches Zeichen für prolabierte Leberanteile bei linksseitiger CDH¹⁴. Hilfreich bei der Diagnosestellung ist zudem die sonographische Lagebestimmung der Gallenblase und des Magens sowie die Beobachtung peristaltischer Bewegungen im Brustkorb, die auf einen Vorfall von Baucheingeweiden hinweisen¹⁵. Die Kernspintomographie kann neben der Sonographie helfen, das Lungenvolumen einzuschätzen und so in Relation zum Schwangerschaftsalter als Prognosefaktor dienen¹⁶ (Abbildung 2).

Die zurzeit am häufigsten zur prognostischen Einschätzung der Schwere des Krankheitsbildes genutzte Methode ist die von Metkus und Kollegen entwickelte Ultraschallbestimmung der Lung-to-Head-Ratio (LHR). Um die LHR bei linksseitiger Zwerchfellhernie zu berechnen, multipliziert man die beiden längsten aufeinander senkrecht stehenden Strecken durch die

rechte Lunge in Höhe des Vier-Kammer-Blicks in mm und teilt sie durch den Kopfumfang in Millimetern.

Metkus und Kollegen zeigten schon 1996 in einer 55 Feten umfassenden Studie die Stärke dieser Prädiktion für Feten mit nach intrathorakal herniiertem Leberanteil. Feten, die eine niedrige LHR < 0.6 aufwiesen, hatten selbst mit optimaler postnataler Therapie keine Überlebenschance. Bei Feten mit einer LHR > 1.35 hingegen, die einer konservativen postnatalen Therapie unterzogen wurden, lag die Überlebensquote bei 100 %. Feten, die eine LHR zwischen 0.6 und 1.35 hatten, überlebten mit einer Wahrscheinlichkeit von 61 %¹⁷.

In einer kürzlich veröffentlichten Multicenterstudie an 184 Feten erhärteten Jani und Kollegen die prädiktive Stärke der LHR bei linksseitiger CDH mit nach intrathorakal vorgefallenem Leberanteil. In der Gruppe der Feten mit Leberherniation (n=86) war die LHR der entscheidende Mortalitätsprediktor. Bei einer LHR $\leq 0,7$ lag die Sterblichkeit bei 100 %, bei einer LHR von $\leq 0,9$ lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 15 %, bei einer LHR von $\geq 1,6$ bei über 80 %. In der Gruppe der Feten ohne Leberherniation (n = 98) spielte die LHR keine signifikante Rolle bezüglich der Mortalität. Hier lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei durchschnittlich 76,5 %¹⁸.

Abbildung 1 – Vorgeburtliche sonographische Darstellung und nachgeburtlicher Operationssitus bei linksseitiger Zwerchfellhernie

Oberes Bild: Vorgeburtliche sonographische Darstellung einer linksseitigen Zwerchfellhernie bei einem Fetus mit einem Schwangerschaftsalter von 24+3 Wochen. Es zeigt sich durch die nach intrathorakal vorgefallenen Leber- und Magen-Darm-Anteile eine ausgeprägte Mediastinalverschiebung mit komplett nach rechts verdrängtem Herzen. A = anterior, P = posterior, R = rechts, L = links.

Unteres Bild: Der Operationssitus bei nachgeburtlichem Verschluss einer linksseitigen Zwerchfellhernie bei einem anderen Patienten demonstriert eindrucksvoll das große Volumen der aus der Thoraxhöhle prolabierte Viscera.

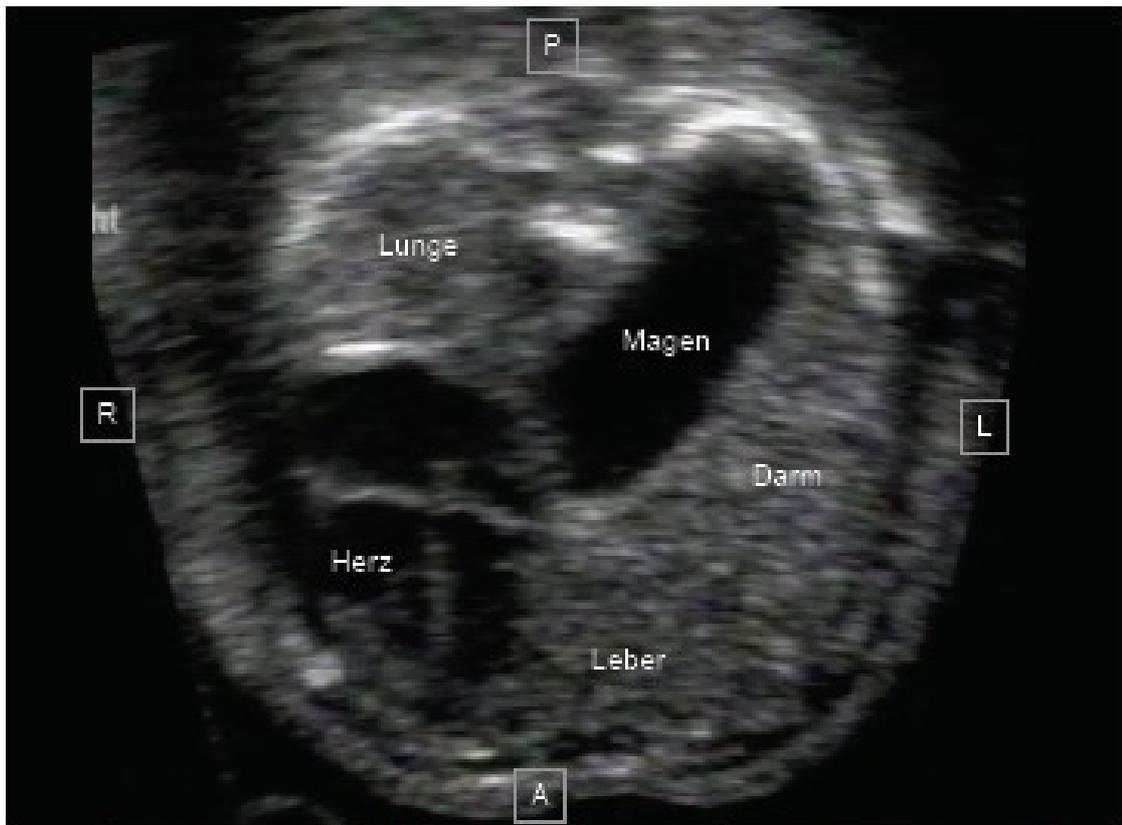
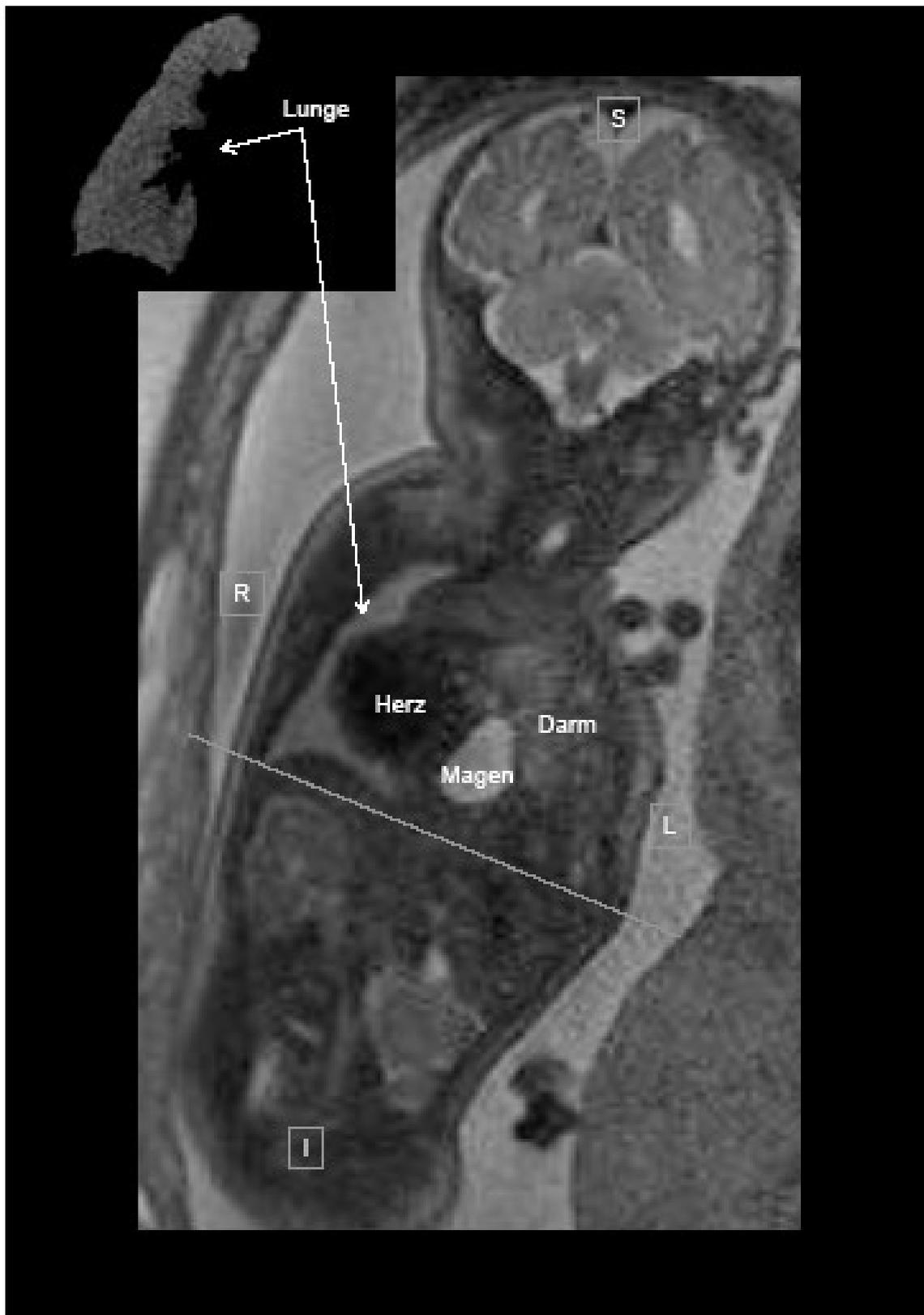


Abbildung 2 - Kernspintomographische Darstellung eines Fetus mit linksseitiger Zwerchfellhernie in der 33+6 Schwangerschaftswoche

Die nach intrathorakal vorgefallenen Magen-Darm-Anteile sowie die hierdurch bedingte Rechtsverlagerung des Herzens sind klar erkennbar. Der kleine Bildausschnitt zeigt eines der Schnittbilder zur Volumenbestimmung der rechten Lunge. Die kernspintomographische Bestimmung des Lungenvolumens dient neben der sonographischen Bestimmung der Lung-to-Head-Ratio (LHR) als weiterer Prognosefaktor (Die graue Linie verdeutlicht die anatomische Lage des Zwerchfells, welches nur noch auf der rechten Seite erhalten ist).

S = superior, I = inferior, R = rechts, L = links.



1.3 Prognose

Obwohl sich die intensivmedizinische und chirurgische Therapie bei humanen Feten mit CDH verbessert hat, liegt die Mortalitätsrate bei Feten mit pränatal diagnostizierter isolierter CDH trotz Anwendung aller zurzeit verfügbaren postnatalen Interventionsmaßnahmen wie extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), oszillatorische Hochfrequenzbeatmung, Beatmung mit Flüssigkeit, Anwendung von Stickoxid sowie Gabe von Surfactant immer noch bei etwa 58 %¹⁹. Bei dem intensivmedizinischen Verfahren der ECMO wird Blut aus dem Kreislauf des Neugeborenen über ein Schlauchsystem durch einen Gasaustauscher geleitet, welcher das Blut mit Sauerstoff anreichert, Kohlendioxid herauswäscht und das sauerstoffreiche Blut anschließend dem Kreislauf wieder zuführt. Diese bisweilen umstrittene Therapie kann die Lungenfunktion des Neugeborenen über einen Zeitraum von bis zu etwa drei Wochen übernehmen und wird in Fällen angewandt, in denen eine konventionelle Beatmung nicht mehr ausreicht.

Lange wurde angenommen, dass sich nach pränataler Diagnosestellung der CDH die Behandlungsergebnisse durch Entbindung der schwangeren Mutter an einem spezialisierten Zentrum verbessern ließen. Rückblickend wurde jedoch festgestellt, dass auch von dieser Strategie die am schwersten betroffenen Feten nicht profitieren¹².

Die Erkenntnis, dass die Mortalitätsrate pränatal diagnostizierter Fälle von CDH wesentlich höher ist als die Mortalität der Patienten, welche nachgeburtlich chirurgisch korrigiert wurden¹¹, bewegte den Kinderchirurgen Michael Harrison an der Universität von Kalifornien in San Francisco zur Entwicklung vorgeburtlicher Operationsmethoden.

Entwicklung vorgeburtlicher Behandlungsstrategien bei CDH

1.4 Offene Fetalchirurgie zum vorgeburtlichen Zwerchfell und Hernienverschluss

In zahlreichen tierexperimentellen Studien an schwangeren Schafen wurde von Harrison und Kollegen die so genannte „offene“ Fetalchirurgie mittels maternaler Laparotomie und Hysterotomie zum Verschluss der fetalen Zwerchfellhernie entwickelt²⁰⁻²³.

Nachdem das offene fetalchirurgische Konzept zur Behandlung der CDH tierexperimentell schlüssig war, führten Harrison und Kollegen erste Operationen an humanen Feten mit CDH durch²⁴. Leider konnte hierdurch kein Überlebensvorteil gegenüber postnatal konservativ behandelten Neugeborenen mit CDH beobachtet werden. Vielmehr zeigte sich, dass Neugeborene, die keine Leberanteile unter den in den Brustkorb herniierten Organen aufwiesen, auch ohne vorgeburtlichen Eingriff eine sehr gute Prognose hatten. Bei Feten mit vorgefallener Leber kam es bei der Rückführung der prolabierte Bauchorgane zu einem Abknicken der Umbilikalvene, sodass die Ungeborenen noch während oder kurz nach der Operation verstarben. Durch Verbesserung der Ultraschallselektionskriterien wurde wenig später erkannt, dass gerade Feten mit CDH und nach intrathorakal vorgefallener Leber die geringsten Überlebenschancen haben. So war es eine frustrierende Erkenntnis für Harrison's Team, dass gerade diese Gruppe nicht von dem offenen Operationsverfahren profitieren konnte⁹.

1.5 Fetalchirurgische Tracheal-Ballonokklusion

Während der fetalen Reifung wird von der Lunge Flüssigkeit produziert, um die kleinen Atemwege gegen den Umgebungsdruck offen zu halten. Auch Kehlkopf und Oropharynx haben hierbei eine regulierende Funktion²⁵. Die Beobachtung, dass bei Feten mit angeborener Obstruktion der oberen Atemwege und hierdurch aufgestauter Lungenflüssigkeit eine auffällig große und gut entwickelte Lunge zu sehen ist, war auch der Schlüssel für ein neues Therapiekonzept zur vorgeburtlichen Behandlung von Feten mit CDH²⁶. Die Lungenhyperplasie wird durch einen Dehnungsreiz der aufgestauten Lungenflüssigkeit erklärt²⁷. Diese Beobachtung führte zu der Idee, dass ein vorgeburtlicher iatrogenen Verschluss der Luftröhre auch bei Feten mit CDH und hypoplastischen Lungen zu einer lebensrettenden Lungenhyperplasie führen könnte.

Bei Schaffeten mit Lungenhypoplasie aufgrund iatrogen erzeugter Ahydramnie gelang es Wilson und Kollegen durch einen iatrogenen Verschluss der Luftröhre ein Lungenwachstum zu induzieren, das selbst das normale fetale Lungenwachstum übertraf. In der histologischen Untersuchung sah man nach Trachealokklusion eine normale Lungenarchitektur, was bedeutet, dass die Lungenvergrößerung nicht allein durch Hypertrophie, sondern auch durch Hyperplasie bedingt war²⁸. Diese Ergebnisse ermutigten dazu, tierexperimentell verschiedene, auch an menschlichen Feten anwendbare Methoden zum vorgeburtlichen Verschluss der fetalen Luftröhre zu entwickeln.

So wurde in der tierexperimentellen offenen Fetalchirurgie die Effizienz von externen trachealen Clips, internen Spangen, internen Fächern, Schaumeinlagen und insufflierbaren Ballons als mögliche Verschlussmaterialien getestet²⁹.

Auch wenn nicht alle Materialien eine optimale Abdichtung der Luftröhre ergaben, konnte bei einigen Verschlussstechniken bei Schaffeten mit experimentell erzeugter Zwerchfellhernie

eine Vergrößerung der hypoplastischen Lunge durch Aufstauung der Lungenflüssigkeit beobachtet werden³⁰.

Durch die beeindruckenden Ergebnisse dieser Versuche angespornt, wendeten Harrison und Kollegen diese Methode erstmalig bei einem menschlichen Fetus mit CDH und Herniation des linken Leberlappens an³¹. In diesem ersten klinischen Fall wurde ein Schaumstoff-Stöpsel in der Trachea eines Fetus in der 26. Schwangerschaftswoche positioniert. Es zeigte sich eine bemerkenswerte Vergrößerung der Lunge, welche die Baueingeweide in das Abdomen zurückdrängte. Zum Zeitpunkt der Geburt wurde der Schaumstoff-Stöpsel aus der Luftröhre entfernt. Der postnatale Verlauf wurde durch eine Tracheomalazie kompliziert, die respiratorische Funktion war jedoch exzellent und das Neugeborene erholte sich schnell.

Daraufhin führten Harrison und Kollegen eine initiale Studie zur offenen fetalen Trachealokklusion mit Laparotomie und Hysterotomie bei acht humanen Feten mit CDH durch³². Trotz des dokumentierten Aufholwachstums der Lunge in fünf von acht Fällen war das Ergebnis mit einem Überlebenden sehr dürftig. Für das Versterben der anderen Feten vor oder kurz nach der Geburt wurden nichtpulmonale Gründe wie Eingeweideobstruktion, intrakranielle Hämorrhagie oder zerebrale Atrophie angegeben.

Ähnliche Ergebnisse nach offener fetalchirurgischer Trachealokklusion erhielt die Forschungsgruppe um Flake und Kollegen, die 15 humane Feten mit CDH operierte. Die Dauer der Trachealokklusion lag bei durchschnittlich 38 Tagen. Bei acht von 13 Feten (zwei Frühgeburten wurden aus der Bewertung ausgeschlossen) wurde ein bemerkenswertes Lungenwachstum beobachtet. Von den insgesamt 15 Feten überlebten fünf (33 %), von denen zwei eine rechtsseitige und drei eine linksseitige Hernie hatten. Ursächlich für den Tod der anderen Feten war zumeist eine respiratorische Insuffizienz, aber auch, wie in zwei Fällen, eine extreme Frühgeburt³³.

Das von Flake und Kollegen verwandte offene fetalchirurgische Verfahren führte jedoch neben den typischen maternalen Operationstrauma durch Laparotomie und Hysterotomie bei drei der fünf überlebenden Kinder zu nach der Geburt nachweisbaren neurologischen Schäden. Grund dafür mag sein, dass bei offenen fetalchirurgischen Eingriffen sowohl tierexperimentell wie auch bei menschlichen Feten bedeutsame Verminderungen der uterinen und fetoplazentaren Durchblutung beobachtet wurden³⁴. Ein anderer Nachteil des offenen Operationsverfahrens ergibt sich aus der Lage der Inzision im Fundusbereich der Gebärmutter. Wegen der erhöhten Gefahr der Narbendehiszenz in dieser Position wird daher nach offener Fetalchirurgie eine Entbindung per Kaiserschnitt nicht nur für das vorgeburtlich operierte, sondern auch für alle zukünftigen Kinder empfohlen³⁵.

1.6 Minimal invasive fetoskopische Fetalchirurgie

Um das Ausmaß der nach offener Fetalchirurgie beobachteten vorzeitigen Wehentätigkeit zu reduzieren, wurde an schwangeren Schafen nach Laparotomie und Hervorbringung des Uterus, aber ohne Hysterotomie ein endoskopischer Clip-Verschluss der fetalen Luftröhre getestet³⁶.

Schon bald nach seiner klinischen Einführung wurde dieses sogenannte Fetendo-Clip-Verfahren wieder verlassen, da nachgeburtlich bei überlebenden Kindern zum Teil beidseitige Recurrensparesen durch den außen auf der Trachea aufgebrauchten Clip beobachtet wurden³⁷.

In einer weiteren Studie, in der Schafen in einer ersten Operation künstlich eine Zwerchfellhernie geschaffen wurde, demonstrierten Erik Skarsgard und Kollegen 1996, dass es möglich ist, die fetale Luftröhre mit der PLUG-Prozedur (Plug-the-Lung-Until-it-Grows) über einen fetoskopischen Zugang mittels einer schaumstoffgefüllten Kapsel zu verschließen.

Bei allen Schaffeten konnte nach Autopsie ein enormes Lungenwachstum und ein Zurückdrängen der Eingeweide in das Abdomen nachgewiesen werden³⁸.

Nach weiteren klinischen Behandlungsversuchen veröffentlichten Harrison und Kollegen 1998 positive Ergebnisse einer fetoskopischen trachealen Okklusion an humanen Feten mittels eines sich intratracheal entfaltenden schaumgefüllten Ballons. Von dieser Serie überlebten 6 von 8 der Feten mit CDH, die nach maternaler Laparotomie dieser Methode unterzogen wurden. Alle überlebenden Feten wiesen ein eindeutiges Lungenwachstum auf und hatten eine zum Überleben ausreichende postnatale respiratorische Lungenfunktion. Demgegenüber lag die Überlebensrate einer allerdings historischen Vergleichsgruppe von offen operierten Feten bei lediglich 15 %³⁹.

Nachdem im Schafmodell Deprest und Kollegen nach maternaler Laparotomie die Tracheal-Ballonokklusion mittels eines insufflierbaren Ballons erprobt hatten⁴⁰, wurde diese Technik von Harrison und Kollegen erfolgreich bei zwei humanen Feten mit rechtsseitiger Zwerchfellhernie eingesetzt⁴¹. Hierzu wurde nach Laparotomie ein Hysteroskop über einen 5 mm messenden Uteruszugang in die Luftröhre vorgeschoben und der Ballon unter sonographischer und endoskopischer Sicht in der Trachea mit Röntgenkontrastmittel aufgefüllt. Zum Zeitpunkt der Geburt konnte der Ballon problemlos punktiert und entfernt werden. Die Operation dauerte, verglichen mit der Operationszeit einer Clip-Prozedur, weniger als halb so lang.

Ein weiterer Schritt in Richtung noch weniger invasiver Methoden zur Tracheal-Ballonokklusion wurde 2002 von Fauza und Kollegen unternommen, die im Schafmodell die Technik einer ultraschallgesteuerten trachealen Okklusion nach Laparotomie erprobten⁴². 2006 gelang es David und Kollegen, im Schafmodell die fetale Trachea ebenfalls in ultraschallgesteuerter Technik erfolgreich zu okkludieren⁴³.

1.7 Komplette perkutane fetoskopische Tracheal-Ballonokklusion als Ziel der vorliegenden tierexperimentellen Dissertationsstudie

Der Grad des maternalen Traumas beeinflusst nicht nur das anästhesiologische und perioperative Management, sondern auch die Einwilligung der Schwangeren in die Operation sowie, mehr allgemein, die ethische und medicolegale Akzeptanz dieser Eingriffe⁴⁴. Trotz des Verzichts auf eine Hysterotomie bleibt das maternale Trauma bei fetoskopischen Operationen zur trachealen Okklusion weiterhin erheblich, wenn eine Laparotomie vorgenommen werden muss.

Dagegen versucht die perkutane fetoskopische Fetalchirurgie ganz auf eine Hysterotomie und Laparotomie zu verzichten. Die perkutane intraamniotische Einführung von Trokaren erfordert nur wenige Millimeter messende Punktionen in der mütterlichen Bauchwand und Gebärmutter. Der Fetus verbleibt während des gesamten Eingriffes im Uterus, die Narkosetiefe ist geringer als bei offener Fetalchirurgie, und der fetoplazentare und maternoplazentare Blutfluss wird auf einem normalen Niveau aufrechterhalten³⁴. Daher bietet sich die Verwendung fetoskopischer Operationsverfahren insbesondere bei solchen Feten mit Zwerchfellhernie an, bei denen schon vor der Operation eine instabile Kreislaufsituation besteht. Die meisten fetoskopischen Eingriffe lösen zudem keine oder nur eine geringe Wehentätigkeit aus⁴⁵. Insgesamt wird durch die minimal invasive Technik die maternale Morbidität deutlich gesenkt. Im Gegensatz zum offenen Operationsverfahren verpflichtet die fetoskopische Fetalchirurgie auch nicht per se zur Entbindung des vorgeburtlich operierten und aller zukünftigen Kinder per Kaiserschnitt. Daher war es das Ziel der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studien an schwangeren Schafen, eine komplett perkutane minimal invasive fetoskopische Operationstechnik zur fetalen Tracheal-Ballonokklusion zu entwickeln.

KAPITEL 2

Material und Methoden

2.1. Tiermodell

Die von uns als Versuchstiere verwendeten weiblichen belgischen Schwarzkopfschafe stammten aus der katholischen Universität in Leuven, Belgien (Zoötechnisches Zentrum der Faculteit der Landbouwkundige en Toegepaste, Biologische Wetenschappen, L.U. Leuven). Nach künstlicher Befruchtung in Leuven wurden die tragenden Schafe kurz vor Versuchsbeginn nach Münster transportiert, wo sie in einem überdachten, mit Stroh ausgelegten Außenstall der zentralen tierexperimentellen Einrichtungen der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster gehalten wurden. Wir führten die Studien zur Entwicklung der perkutanen fetoskopischen Tracheal-Ballonokklusion an insgesamt zehn schwangeren Schafen in einem Schwangerschaftsalter zwischen 77-128 Tagen (mittlere Trächtigkeitsdauer der Schafe 145-150 Tage) durch. Das Studienprotokoll wurde nach positivem Votum durch die Tierschutzkommission der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität von der Bezirksregierung Münster genehmigt (Az.: 23.0835.1.0; G 32/2000; siehe Anhang).

2.2 Operationsvorbereitungen und Anästhesie

Das für den jeweiligen Eingriff vorgesehene Mutterschaf wurde am Tag vor der Operation in einem separaten Stall untergebracht, um eine 24-stündige Nüchternphase mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr sicherzustellen. Am Morgen der Operation wurde das Mutterschaf mit Ketamin (10-20 mg/kg intramuskulär) sediert. Im Anschluss daran wurde es in den Operationssaal transportiert und über eine Maskeninhalation mittels Isofluran und Sauerstoff narkotisiert. Nach orotrachealer Intubation des Mutterschafes mit einem 8,5-Charrier-Endotrachealtubus wurde es mit 0,5-2 Vol.-% Isofluran in 100 % Sauerstoff kontrolliert im IPPV-Modus beatmet. Das Inhalationsanästhetikum sorgte neben der mütterlichen Narkose durch seine Plazentagängigkeit auch für eine ausreichend tiefe Narkose des Fetus. Des Weiteren hat das Inhalationsanästhetikum eine stark wehenhemmende Wirkung. Über eine Magensonde konnten während der Operation sich noch im Magen des Mutterschafes befindliche Luft und Magensaft abgeleitet werden. Durch einen Zugang über eine seiner Extremitätenarterien wurde der Blutdruck des Mutterschafs kontinuierlich gemessen. Daneben wurde dem Mutterschaf ein Elektrokardiogramm mit den Extremitätenableitungen nach Einthoven angelegt. In Abhängigkeit vom maternalen Blutdruck wurde über einen großlumigen venösen Zugang in der Vena jugularis externa intraoperativ eine Volumensubstitution und/oder Katecholamintherapie durchgeführt. Die Kontrolle der maschinellen Beatmung fand mithilfe eines Kapnografen sowie regelmäßig durchgeführter arterieller Blutgasanalysen statt. Die Volumensubstitution erfolgte mit 6 %iger Hydroxyäthylstärke-Lösung, Gelafundin und/oder NaCl-Lösung (bis zu 20 ml/kg Körpergewicht).

2.3 Operationsaufbau

Nach der Narkoseeinleitung wurde das Mutterschaf in modifizierter Steinschnittlage auf dem Operationstisch fixiert. Um ein Vena-cava-Kompressionssyndrom zu verhindern, wurde der OP-Tisch in 15°-Linksseitenneigung gebracht. Anschließend wurde der Bauch des Tieres geschoren, rasiert, abgewaschen, desinfiziert und steril eingedeckt. Der Operateur und die Assistenten standen zwischen den Beinen, beziehungsweise links und rechts neben dem Unterleib des Schafes. In Abhängigkeit von der sonographisch definierten Lage des Schaffetus im Uterus wurde der Monitor für die fetoskopischen Bilder so aufgestellt, dass der Operateur von der Kopfseite des Fetus aus geradeaus auf den Bildschirm blicken konnte. Das Ultraschallgerät wurde über ein *Split-screen-Modul* mit der Fetoskopie-Videokette verbunden. Hierdurch konnte eine Bild-in-Bild-Funktion verwendet werden, die erlaubte, das fetoskopische Bild und das Ultraschallbild je nach Bedarf auf einen gemeinsamen Monitor zu projizieren und auf diese Weise einen die Hand-Augen-Instrumenten-Koordination störenden Blickwechsel zwischen den Geräten zu vermeiden. Alle weiteren Geräte wie Gasinsufflator, Amniomat und fetoskopische Lichtquelle wurden in einem Geräteturm zur Seite des Mutterschafkopfes positioniert. Die Anästhesie arbeitete von der rechten Kopfseite aus; der Instrumententisch wurde schräg rechts hinter dem Operateur positioniert.

2.4 Fetoskopische Geräte und Instrumente

Folgende endoskopische Geräte der Firma Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Deutschland, kamen für die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten fetoskopischen Interventionen zum Einsatz: Endovision Telecam SL, Farbsystem PAL mit Single Chip Telecam

- Kamerakopf (Katalog-Nr. 20 2120 01)
- Fetoskop 3,4 mm, 30°-Optik und 1,9-2,1 mm 0°-Optik (Katalog-Nr. 20 2106 77)
- Xenon-300-Kaltlichtquelle (Katalog-Nr. 20 1331 20)
- Fiberglas-Lichtkabel (Katalog-Nr. 495 NTA)
- Farbmonitor-Farbsystem PAL (Katalog-Nr. 9266 T)
- Amniomat (Katalog-Nr. 28 3330 20)
- Fetoskopscheiden, 3,8-mm-Trokare, Instrumente (Prototypen)

Zur Manipulation und intrauterinen Lagerung des Fetus wurden Faszangens und Nadelhalter beziehungsweise deren Instrumentenschäfte verwendet.

Durch das Einführen von zunächst vier und zuletzt einem 3,8-mm-Trokar mittels Seldinger Technik wurde der perkutane Zugang in die Fruchthöhle erreicht. Um bei der Trokareinführung als Widerlager zu dienen und um über die Dauer des Eingriffs eine sichere Apposition von Bauchwand, Uterus und Fruchthüllen an der Trokar-Einstichstelle zu garantieren, wurde jeder Trokar mittels eines T-Fastener (Ross Product Division, Abbot Laboratories, Columbus, Ohio) gesichert. Ein T-Fastener besteht aus einem 1cm langen und 1 mm starken, allseits stumpfen Stahlspan, an dem mittig eine 20 cm lange Nylonschnur fixiert ist. Der Span wird in die Spitze einer 18 Gauge dicken Spezialnadel geladen und nach erfolgter Punktion mit Hilfe eines dünnen Metallstiftes aus dem Nadelschaft gestoßen. Der

Stahlspan kann sich nun senkrecht zum Nylonfaden ausrichten und gegen die Fruchthüllen und die innere Uteruswand gezogen werden.

2.5 Ultraschall und perkutaner intraamniotischer Zugang

Mit Hilfe einer detaillierten transabdominellen Ultraschalluntersuchung von Mutterschaf und Fetus mit einem multimodalen Ultraschallsystem (Acuson ASPEN, Acuson-A-Siemens-Company, Nürnberg, Deutschland) wurden operationstechnisch relevante Informationen wie Anzahl und Lage der Feten in der Gebärmutter, Fruchtwassermenge, abdominaler und plazentarer Ansatz der Nabelschnur und im Operationsfeld liegende größere Gefäße und Kötyledonen gewonnen. Beim Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft wurde derjenige Schaffetus für die Intervention ausgewählt, welcher für den fetoskopischen Zugang die günstigste Lage aufwies.

Im Falle einer zu geringen Fruchtwassermenge wurde eine Amnioninfusion mit angewärmter steriler physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt, um eine sichere Platzierung des ersten Trokars zu gewährleisten. Zu diesem Zweck wurde eine 18-Gauge-Nadel unter Ultraschallkontrolle in die Fruchtblase gestochen und ihre korrekte Lage durch Fruchtwasseraspiration bestätigt. Über eine Heidelberger Verlängerung wurden 500–800 ml angewärmte Kochsalzlösung mit einer Geschwindigkeit von 150 ml/min in die Amnionhöhle infundiert, bis eine zufriedenstellende Fruchtblasenexpansion erreicht war.

Nach Stichinzision wurden über eine 18-Gauge-Nadel zunächst ein T-Fastener und dann ein Führungsdraht in die Amnionhöhle eingeführt. Über den Führungsdraht wurde dann der auf einem 10-French-Kunststoff-Dilatator sitzende Trokarschaft in die Fruchthöhle eingebracht. Zum Schutz vor einer Trokardislokation wurde das Trokarventil jeweils mittels einer Naht an der Bauchhaut des Mutterschafs fixiert. Vor der Trokarinsertion wurde eine Silikonscheibe um den Trokarschaft gelegt, welche ein zu tiefes Eindringen der Trokare in die Fruchtblase verhindern sollte. Die Insertion des ersten Trokars und T-Fasteners wurde mittels transabdominellen Ultraschalls überwacht. Anstelle eines Trokars wurde für den ersten

Zugang auch eine 11-French-Katheterscheide (Radiofokus II, Terumo Deutschland GmbH, Frankfurt, Deutschland) verwendet. Alle weiteren Trokare wurden unter direkter fetoskopischer Sicht eines an eine Xenon-Lichtquelle angeschlossenen 3,4-mm-30°-Stablinsenendoskops in die Fruchtblase eingebracht. Über einen Gasinsufflationsport am Trokarschaft konnte die Amnionhöhle mit Druckluft insuffliert werden. Ein Einführungsventil minimierte das Entweichen von insufflierter Luft oder Flüssigkeit über den Trokarschaft bei Austausch oder Entfernung fetoskopischer Instrumente. Die intraoperative Überwachung der fetalen Herzfrequenz und der Strömungsverhältnisse im fetalen Blutkreislauf erfolgte intermittierend mittels Doppler-Sonographie.

2.6 Intraamniotisches Arbeitsmedium

Als intraamniotisches Arbeitsmedium wurde entweder Gas (gefilterte Druckluft) oder physiologische Kochsalzlösung verwendet. Die Menge der benötigten Kochsalzlösung schwankte zwischen 500 und 800 ml. Alternativ wurde das Fruchtwasser partiell entfernt und die Amnionhöhle mit gefilterter Druckluft bis zu einem Druck von 6-16 mmHg insuffliert.

2.7 Präparation des Trachealballons

Zur Tracheal-Ballonokklusion wurde ein üblicherweise in der Neuroradiologie zum Verschluss von cerebralen Gefäßmalformationen eingesetzter Silikonballon (Boston Scientific/Target, Ratingen, Deutschland) mit einem im ungefüllten Zustand äußeren Durchmesser von 1,5 mm sowie ein 3-French-Infusionskatheter (Tracker-18, Boston Scientific/Target, Ratingen, Deutschland) verwendet. Der Silikonballon wurde auf die Spitze des Infusionskatheters geladen. Zum Füllen des Ballons wurde eine mit steriler Kochsalzlösung gefüllte 1-ml-Spritze an das Ballon-Infusionskatheter-System angeschlossen. Über einen Entlüftungsdraht (Vent Mandrel, Boston Scientific/Target, Ratingen, Deutschland) wurde sterile mit Methylenblau angefärbte Kochsalzlösung in das Ballon-Infusionskatheter-System injiziert und die Luft vollständig aus dem Katheterlumen evakuiert. Der präoperativ sonographisch bestimmte Durchmesser der fetalen Luftröhre diente der Berechnung des benötigten Füllvolumens für den Trachealballon anhand eines von Chiba und Kollegen erarbeiteten Nomogrammes⁴⁶.

2.8 Uterusverschluss und Hautnaht

Am Ende der Eingriffe wurde zunächst das noch im Uterus vorhandene Insufflationsgas über die Trokare abgelassen und teilweise durch warme sterile physiologische Kochsalzlösung ersetzt. Im nächsten Schritt wurden alle Trokare entfernt. Die Eintrittsstellen der Trokare in der Bauchwand wurden mit resorbierbaren Einzelknopfnähten verschlossen.

2.9 Studienprotokoll

Das Studienprotokoll zur Tracheal-Ballonokklusion umfasste folgende Schritte: Nach Einleitung der Anästhesie erfolgte zuerst die Ultraschalluntersuchung, gefolgt vom perkutanen Zugang in die Fruchthöhle und der Lagerung des Fetus. Danach konnte die eigentliche fetale Intervention mit der Durchführung der Tracheal-Ballonokklusion versucht werden. Zum Schluss wurden alle Instrumente aus dem Uterus entfernt und der Uterus sowie die Bauchhöhle des Mutterschafes mittels Naht verschlossen. In einem abschließend durchgeführten maternalen transabdominellen Ultraschall wurde die Lage des Silikonballons kontrolliert sowie die fetale Vitalität dokumentiert.

2.10 Studienvariablen

In unserer tierexperimentellen Studie dokumentierten wir die Anzahl der Tiere, bei denen die fetoskopische perkutane Tracheal-Ballonokklusion erfolgreich durchgeführt werden konnte und hielten die Menge der hierfür benötigten perkutanen intraamniotischen Zugänge fest. Das Problem der Trokardislokation wurde ebenso wie der Erfolg der Lagerung und die Art der Fixierung des Fetus von uns dokumentiert. Weiterhin beurteilten wir den Operationsverlauf in Abhängigkeit von der Verwendung von Flüssigkeit oder Gas als Arbeitsmedium und testeten verschiedene Fetoskopscheidendesigns zur Platzierung des Silikonballons in der fetalen Luftröhre. Während des Eingriffs und in der anschließenden Erholungsphase achteten wir auf eventuelle maternale und fetale operationsbedingte Komplikationen. Bei allen Operationen wurde die Zeit zwischen Hautschnitt und Visualisierung der fetalen Luftröhre sowie die gesamte Operationszeit festgehalten.

2.10.1 Akute Studien

Nach drei der zehn Eingriffe wurden im Anschluss an die postoperative sonographische Ultraschalluntersuchung sowohl Mutterschaf als auch Fetus in tiefer Halothan-Narkose durch eine intravenöse Überdosis Kaliumchlorid 7,45 % getötet, um den korrekten trachealen Sitz des Silikonballons beim Fetus zu kontrollieren und um durch eine postoperative Autopsie akute fetale und/oder maternale Operationskomplikationen/Traumata zu erfassen. So erfolgte bei Mutterschaf und Fetus die Untersuchung auf Verletzungen von Haut und inneren Organen durch den fetoskopischen Zugang und die Lagerung und Fixierung im Uterus. Außerdem wurde der Fetus auf eingriffsbedingte Verletzungen des Mund- und Rachenraumes, des Kehlkopfes, der Trachea, des Ösophagus und des Magens sowie nach Verletzungen von Nabelschnur und chorioamniotischen Membranen durch die intraamniotischen Manipulationen untersucht.

2.10.2 Chronische Studien

Nach sieben der zehn Eingriffe wurden die Schafe postoperativ in den zentralen tierexperimentellen Einrichtungen einen Tag lang in einem separaten Käfig und dann in der Gruppe im Stall weiterversorgt. Die präoperativ begonnene Antibiotikaprophylaxe mit Penizillin und Refobacin wurde über einen Zeitraum von sechs Tagen fortgesetzt. Zwölf Tage nach der perkutanen fetoskopischen Tracheal-Ballonokklusion wurden diese Feten mittels EXIT-Prozedur (siehe 2.10.2.1) elektiv entbunden und in tiefer Halothan-Narkose durch eine intravenöse Überdosis Kaliumchlorid getötet. Es folgte die Autopsie zur Dokumentation der korrekten Platzierung des Ballons sowie eventueller maternaler und fetaler Schäden. Eine

deutliche Volumenzunahme der fetalen Lungen wurde als Zeichen einer erfolgreichen Okklusion gedeutet.

2.10.2.1 EXIT-Prozedur

Die EXIT-Prozedur diene der Entfernung des Trachealballons bei der Geburt. Im Rahmen unserer Studie wurde sie als Training für das Operationsteam durchgeführt, da sie nach Tracheal-Ballonokklusion am humanen Fetus eine wichtige Option zur Entbindung darstellen kann. Zuerst wird ein tiefer transversaler Bauchschnitt angewandt, um den Uterus freizulegen. Mittels Ultraschall auf der Uterusoberfläche wird ein plazentafreies Areal zur Durchführung der Hysterotomie bestimmt. Die Anwendung eines chirurgischen Klammergeräts erleichtert die Hysterotomie in Blutstase durchführen zu können. Nach der Hysterotomie werden der fetale Kopf, der Hals und ein Vorderbein entwickelt, während die restlichen Körperteile und die Nabelschnur intrauterin verbleiben. Zur Kontrolle der Hämodynamik wird der Fetus an ein Pulsoxymeter und ein EKG angeschlossen. Im Anschluss an diese Maßnahmen folgen die Identifikation und Entfernung des Trachealballons mittels eines Bronchoskops sowie die tracheale Intubation. Nachdem so die Atemwege stabilisiert sind, kann der Fetus manuell beatmet und die Nabelschnur abgeklemmt und durchtrennt werden. Bei der klinischen Anwendung des Verfahrens wird hiernach das Neugeborene weiterer neonatologisch-intensivmedizinischer Versorgung zugeführt⁴⁷.

2.11 Datenerfassung und Dokumentation

Alle fetoskopischen Operationen sowie die Vorbereitung und Durchführung der fetoskopischen Tracheal-Ballonokklusion wurden auf Fuji Super HG VHS-Videokassetten mit 180 Minuten Laufzeit über einen Videorekorder (Videorekorder Sony SVO-9500 MDP) kontinuierlich aufgezeichnet.

KAPITEL 3

Ergebnisse

3.1 Perkutaner intraamniotischer Zugang

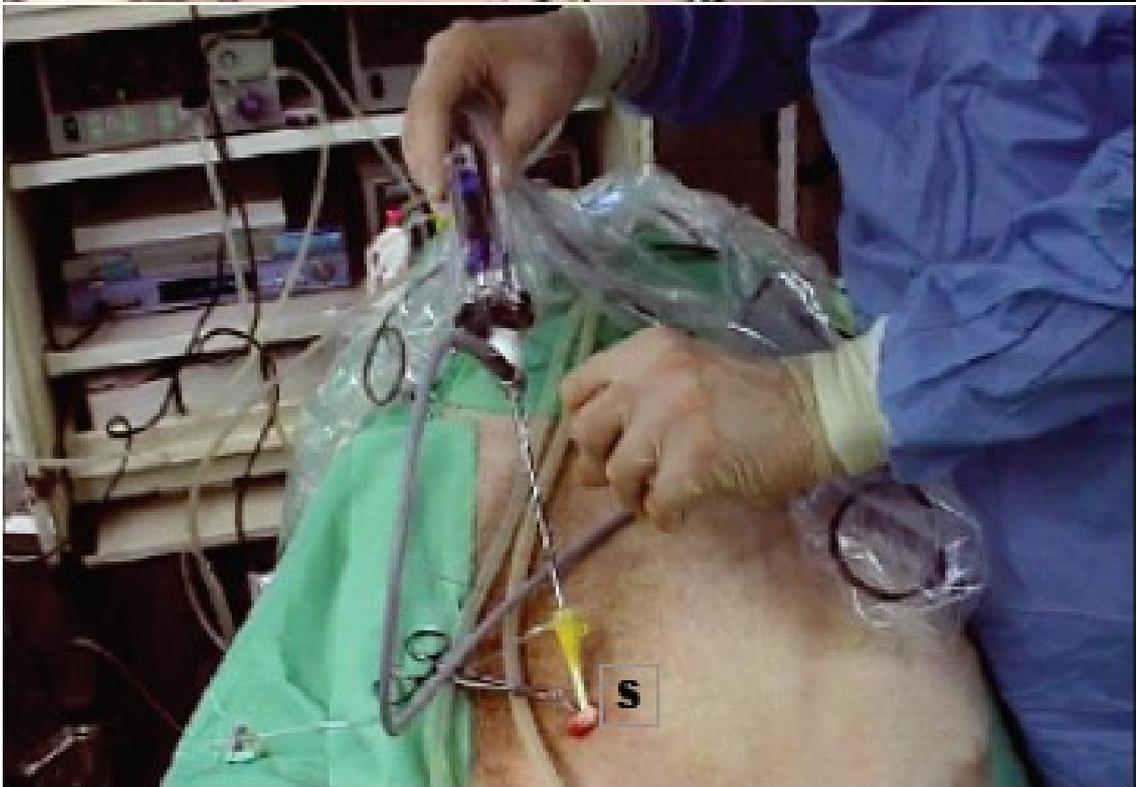
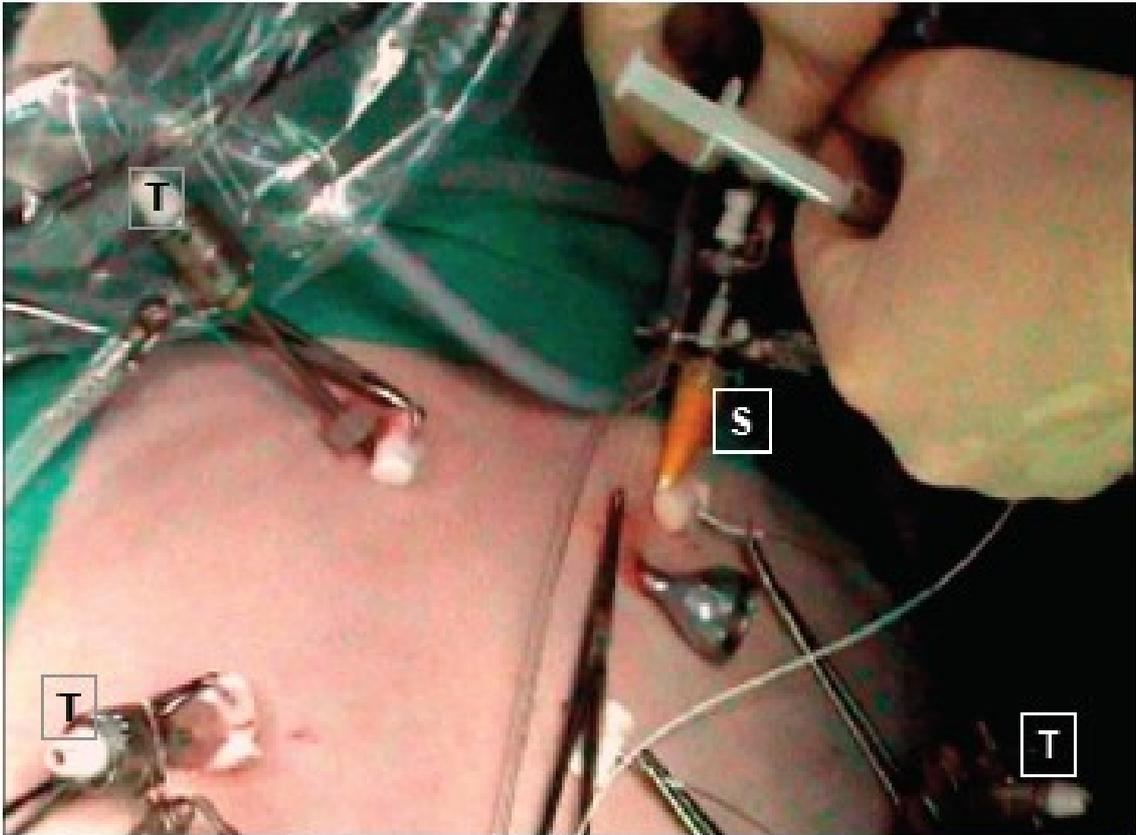
In allen Studien konnte der erste Trokar präzise und ohne Verletzung des Fetus unter Ultraschallkontrolle mittels Seldinger Technik in der Fruchthöhle platziert werden. Bei diesem Tiermodell war wegen ungenügender Fruchtwassermenge für eine sichere Einführung des ersten Trokars stets eine vorherige Amnioninfusion erforderlich. Zum Erreichen des Operationsziels wurden bei einem Schaf (Nr. 3) vier perkutane intraamniotische Zugänge (3 Trokare, eine 11-French-Kunststoffscheide), bei vier Schafen (Nr. 1, 2, 5, 6) drei Zugänge (2 Trokare, eine 11-French-Kunststoffscheide), bei vier weiteren Schafen (Nr. 4, 7, 8, 9) zwei Zugänge (1 Trokar, eine 11-French-Kunststoffscheide) und bei dem letzten Schaf (Nr. 10) nur eine 11-French-Kunststoffscheide verwendet (Abbildung 3).

Durch die Annaht des Trokars an die Bauchhaut des Mutterschafes in Kombination mit dem T-Fastener konnten in allen Studien Trokardislokationen über den gesamten Eingriffsverlauf vermieden werden.

Abbildung 3 - Evolution der fetoskopischen Tracheal-Ballonokklusions-Technik im Schafmodell

Oben: Zu Beginn der Studie waren zum Erreichen des Operationsziels noch drei Trokare (**T**) sowie eine Kunststoff-Schleuse (**S**) erforderlich. Auch wurden diese Versuche mittels Gasinsufflation durchgeführt.

Unten: Am Ende der tierexperimentellen Versuchsserie konnte dann das Verfahren durch eine einzelne Kunststoff-Schleuse mit einem Außendurchmesser von 5 mm durchgeführt werden. In gleicher Technik wird seitdem am DZFT das Verfahren in der humanen Fetalchirurgie verwendet.



3.2 Arbeitsmedium

Die ersten sechs Eingriffe wurden mittels Gasinsufflation der Fruchthöhle durchgeführt. Bei den letzten vier Studien wurde auf die Druckluftinsufflation verzichtet und der Eingriff in Kochsalzlösung durchgeführt. Im Gegensatz zu den Eingriffen mit Gasinsufflation konnte bei Verwendung von Flüssigkeit eine zum Erreichen des Operationsziels angemessene Ausdehnung der Fruchtblase mit einem geringeren Druck erreicht werden. Der notwendige Insufflationsdruck lag bei Eingriffen mit Gas als Arbeitsmedium im Mittel über 12 mmHg, wohingegen bei Verwendung von Kochsalzlösung als Arbeitsmedium durchschnittliche Drücke von unter 10 mmHg benötigt wurden. Während bei allen Operationen, die ausschließlich im Flüssigkeitsmedium durchgeführt wurden, kein Flüssigkeitsverlust aus der Fruchthöhle in die Bauchhöhle des Mutterschafes beobachtet wurde, kam es bei allen Eingriffen mit Gasinsufflation zu einem Gasleck entlang der Trokarinsertionsstellen. Der hierdurch verursachte Druckausgleich zwischen Fruchthöhle und Bauchhöhle konnte dann zu einem Kollabieren der Gebärmutter führen. In diesem Fall verschlechtert sich die intraamniotische Sicht zunehmend und auch die Gefahr einer Trokardislokation steigt. Um diese Komplikation zu vermeiden, wurde ein großlumiger Trokar in die maternale Bauchhöhle eingebracht, was unverzüglich zu einer Entlüftung des Bauchraumes und Wiedererweiterung der Fruchthöhle führte. Ein Entweichen von Flüssigkeit oder Gas in den chorioamniotischen Raum wurde nicht beobachtet. Nachteilig wirkte sich die Operation in Flüssigkeit auf die intrauterine Sicht aus. Zwar konnte durch Austausch des Fruchtwassers mit physiologischer Kochsalzlösung ein Großteil der Schwebeteilchen entfernt werden, dennoch wurden immer wieder Verunreinigungen vom Boden der Fruchtblase aufgewirbelt.

3.3 Lagerung des Fetus im Uterus

Eine zur Durchführung der fetalen Tracheal-Ballonokklusion geeignete Lagerung gelang bei allen Feten. Mit Instrumenten- oder Fetoskopschäften konnte bei allen Feten der Kopf direkt unterhalb der ventralen Uteruswand in unmittelbare Nähe eines Trokars oder der 11-French-Katheterscheide gebracht werden. Bei acht der zehn Eingriffe wurde eine Streckung des fetalen Kopfes und der Halswirbelsäule mittels eines perkutan durch den fetalen Unterkiefer gestochenen T-Fasteners erreicht (Abbildung 6). Bei zwei Feten lag der Kopf in einer so stabilen Position, dass keine derartige Fixierung nötig war.

Bei sieben der zehn fetoskopischen Eingriffe konnte die perkutane fetoskopische Tracheal-Ballonokklusion erfolgreich durchgeführt werden. Hier gelang es unter direkter fetoskopischer Sicht eine 11-French-Katheterscheide in den fetalen Oropharynx vorzuschieben. Über diese Katheterscheide konnte dann die Fetoskopscheide mit Arbeitskanal, welche das 1,9-2,1-mm-0-Grad-Fetoskop beherbergte, eingeführt werden.

3.4 Tracheoskopie

Die Visualisierung der fetalen Stimmritze und die Einführung des Fetoskops in die fetale Trachea gelangen bei allen Eingriffen, bis auf einen, problemlos. Durch den Arbeitskanal des Fetoskopschaftes konnte Spülflüssigkeit direkt vor die Endoskoplinsen geleitet und so das Instrument unter Berücksichtigung der anatomischen Strukturen zum Kehlkopf dirigiert werden (Abbildung 4). Die Passage der Stimmritze konnte bei Schaf Nr. 5 nicht erreicht werden, da durch die Manipulation mit dem Fetoskop eine hämodynamisch nicht signifikante

Blutung ausgelöst wurde. Das Ausmaß der damit verbundenen Sichtbehinderung erforderte eine Beendigung der Operation.

3.5 Perkutane fetoskopische Tracheal-Ballonokklusion

Die Positionierung des Ballons während des ersten Eingriffs scheiterte an einem Metallgrat im distalen Ende des Arbeitskanals des Fetoskopschaftes, über welchen der Ballon nicht in die fetale Trachea vorgeschoben werden konnte. Ein Verrutschen des Ballons auf dem Trägerkatheter durch eine erschwerte Passage des Ballons durch den Arbeitskanal des Fetoskopschaftes führte beim zweiten Eingriff zu seiner Perforation. Bei der fünften Studie verhinderte eine hämodynamisch nicht signifikante Blutung im Oropharyngealraum des Fetus das Erreichen des Operationsziels. Bei allen anderen Eingriffen gelang die Tracheal-Ballonokklusion komplikationslos (Abbildung 4).

Abbildung 4 – Fetoskopische Tracheal-Ballonokklusion bei einem Studienschaffetus

Oben links: Präparation des Silikonballons. Der Ballon wird auf die Spitze eines Trägerkatheters aufgesetzt. Es erfolgte zur Funktionsüberprüfung zuvor eine Füllung mit steriler Kochsalzlösung.

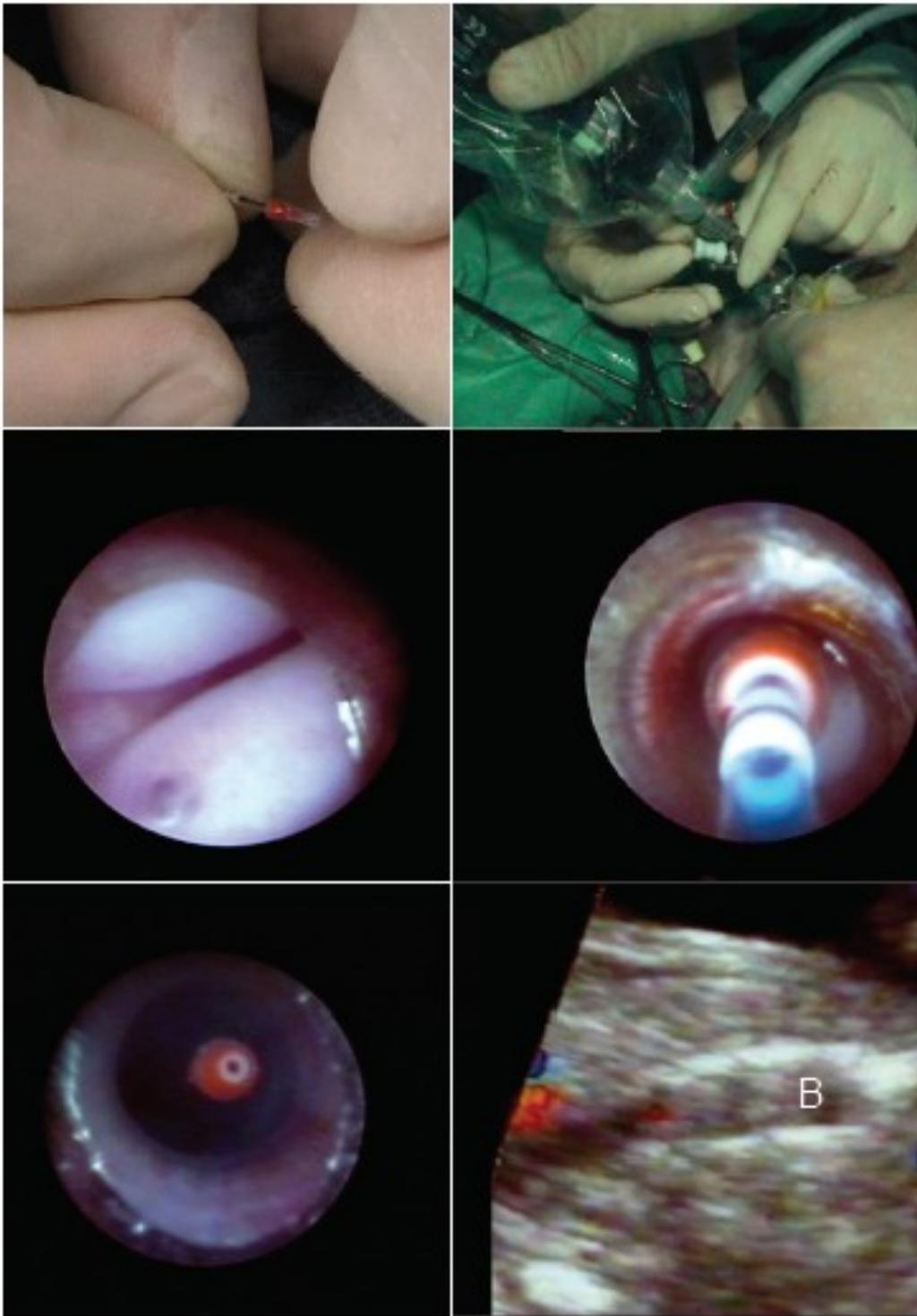
Oben rechts: Einbringen des Ballons über die Fetoskopscheide in die fetale Trachea.

Mitte links: Blick auf den fetalen Kehlkopf. Die Stimmritze ist von den heller erscheinenden Stimmbändern umgeben.

Mitte rechts: Der Ballon wird durch die Fetoskopscheide in die Trachea vorgeschoben.

Unten links: Trachealballon nach Füllung mit Methylenblau-gefärbter steriler physiologischer Kochsalzlösung und Abkopplung von seinem Infusionskatheter.

Unten rechts: Die postoperative sonographische Kontrolle bestätigt die korrekte intratracheale Lage des Ballons.



3.6 Eingriffsdauer

Für die Platzierung der Trokare und die Amnioninfusion wurden im Mittel 30 Minuten (Zeitspanne 12 - 36 min) benötigt. Für die fetale Lagerung, die Haltenahtplatzierung am fetalen Unterkiefer und die Tracheal-Ballonokklusion vergingen im Mittel 82 Minuten (Zeitspanne 55 - 90 min). Die gesamte Operationszeit lag im Mittel bei 120 Minuten (60 - 185 min).

3.7 Akute Studien

Nach postoperativer Euthanasierung des Mutterschafs und des Fetus in drei akuten Studien (Nr. 3, 6, 9) bestätigte die Autopsie der Versuchstiere die korrekte Lage des Ballons in der fetalen Trachea. Die Postmortem-Untersuchung der Mutterschafe zeigte außer den kleinen, durch die Insertion der Trokare und der Katheterscheide entstandenen Öffnungen in der Bauchwand und im Uterus keine weiteren Schäden (Abbildung 6). Obwohl zum Zeitpunkt der postnatalen Autopsie keine, durch Lagerungsversuche entstandenen, permanenten Verletzungen gesehen werden konnten, wurden durch die Lagerung im insufflierten Uterus zahlreiche kleinere Blutergüsse, kleine Hautrisse und Erosionen der empfindlichen Haut des Schaffetus hervorgerufen. Bei den unter Wasser gelagerten Feten wurden im Gegensatz zu den in Druckluft gelagerten Feten kaum Hautläsionen beobachtet.

3.8 Chronische Studien

Bei den vier Schaffeten, die postoperativ für 12-14 Tage lebend im Uterus belassen wurden (Nr. 4, 7, 8, 10), waren zum Zeitpunkt der Autopsie alle aus ihrer intrauterinen Lagerung resultierenden Hautläsionen komplett verheilt. Bis auf kleinere epitheliale Schäden in der Luftröhre waren nach Ballonentfernung makroskopisch keine schwereren Druckläsionen erkennbar (Abbildung 6). Insbesondere waren alle trachealen Knorpelspangen in Höhe der Ballonokklusion intakt. Nach Zerstörung des Ballons bei der EXIT-Prozedur (Abbildung 5) ergoss sich eine große Menge schleimiger Flüssigkeit aus der Lunge, was als weiteres Zeichen einer effektiven Okklusion der Trachea gewertet wurde. Auch das Abdomen aller effektiv tracheal okkludierten Feten war durch die massive Lungendistension und durch Aszites erweitert, sodass die Lungenbasis unterhalb der Rippenbögen getastet werden konnte. Die Lungen der effektiv tracheal okkludierten Feten waren makroskopisch erheblich größer als die Lungen unbehandelter Geschwisterschaffeten (Abbildung 6). Die Lunge des Schaffetus der 3. Operation hatte zum Zeitpunkt der Autopsie zwölf Tage nach Intervention ein Gewicht von 150 Gramm. Die Lunge seines unbehandelten und nahezu gleich großen Geschwisterschaffetus wog dagegen 75 Gramm.

Abbildung 5 – EXIT Prozedur im Schafmodell zur Entfernung des Trachealballons

Oben links: Nach maternaler Laparotomie wird der Uterus mit einem chirurgischen Klammergerät eröffnet, um einen möglichst zügigen und unblutigen Zugang zu erreichen.

Oben rechts: Eröffnete Gebärmutter mit geklammerten Wundrändern. Blick auf Eihäute und Fetus.

Mitte links: Entwicklung des fetalen Kopfes und des Halses, während die restlichen Körperteile und die Nabelschnur intrauterin verbleiben.

Mitte rechts: Orale Einführung eines Bronchoskops zur Identifikation und Entfernung des Trachealballons.

Unten links: Aufsicht auf den Silikonballon in korrekter intratrachealer Lage.

Unten rechts: Bei der Inspektion der Trachea nach Entfernung des Silikonballons kommen einige blutig tingierte oberflächliche Schleimhautläsionen zur Darstellung, die durch den Druck des Ballons entstanden sind. Die Knorpelspangen im ehemaligen Ballonbereich sind intakt.

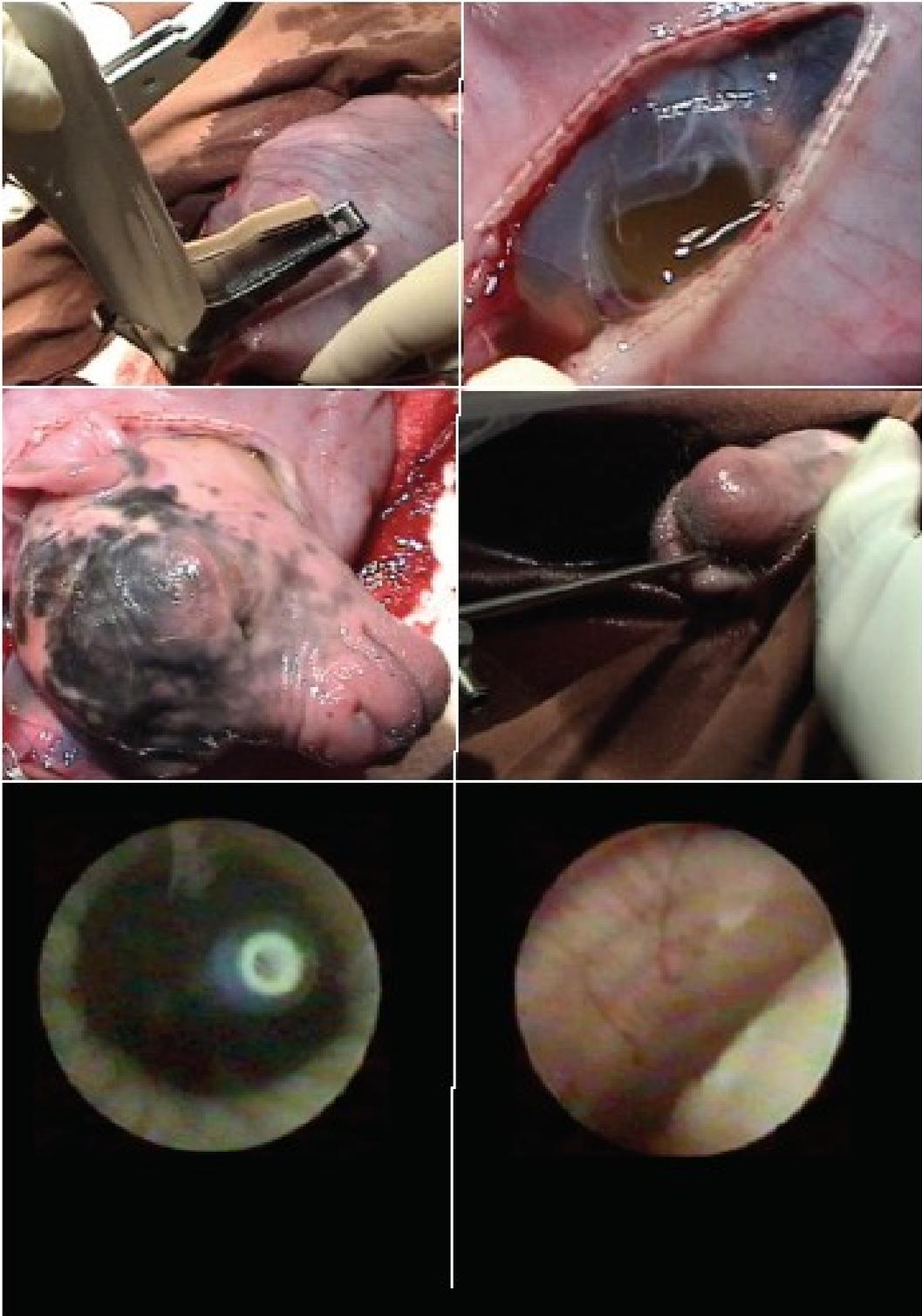


Abbildung 6 – Untersuchungen auf maternale und fetale Morbidität nach akuten und chronischen Studien im Schafmodell

Oben links: Nach Entfernung des Trokars abgeheilte Insertionsstelle mit Fadenrest an der Bauchwand des Mutterschafes.

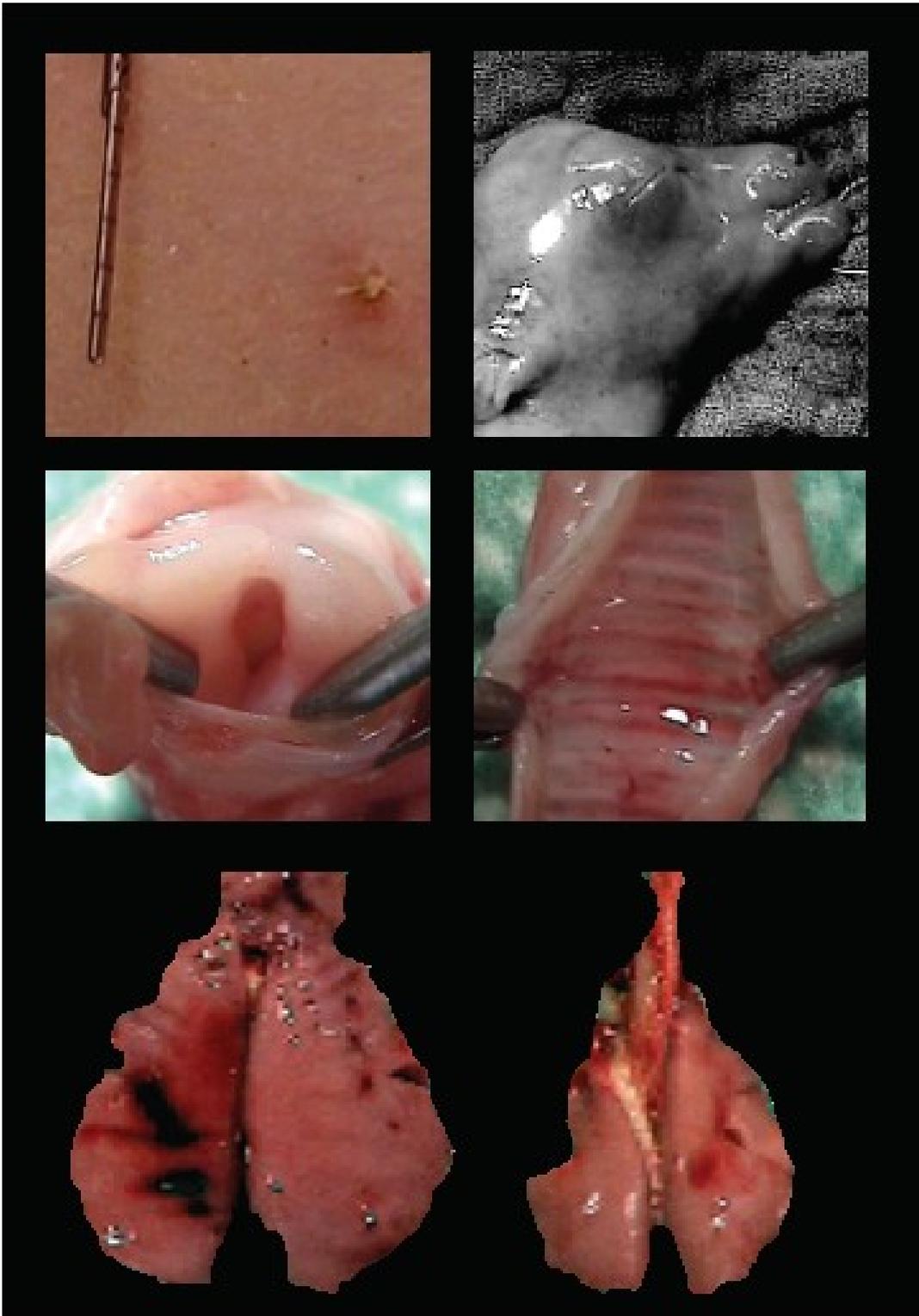
Oben rechts: Postmortem Untersuchung eines Schaffetus nach akuter Studie. Darstellung der durch den fetalen Unterkiefer gestochenen Aufhängenaht.

Mitte links: Makroskopischer Aspekt des fetalen Kehlkopfes nach Tracheal-Ballonokklusion im Schafmodell vor 10 Tagen. Es sind keine durch die Operation entstandenen Läsionen nachweisbar.

Mitte rechts: Oberflächliche tracheale Schleimhautschäden bei intakten Knorpelspannen nach Tracheal-Ballonokklusion.

Unten links: Ausgeprägt hyperplastische und aufgestaute fetale Lunge nach zwölfzügiger Tracheal-Ballonokklusion (Gewicht 150 g).

Unten rechts: Zum Vergleich die Lunge des unbehandelten Geschwisterschaffetus (Gewicht 75 g).



KAPITEL 4

DISKUSSION

Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten tierexperimentellen Studien an schwangeren Schafen zeigen, dass mittels minimal invasiver fetoskopischer Operationstechniken eine komplett perkutane Tracheal-Ballonokklusion bei Schaffeten effektiv und sicher durchgeführt werden kann. Die zuvor bei invasiveren fetalchirurgischen Eingriffen zur Tracheal-Ballonokklusion benötigte Laparotomie kann durch das komplett perkutane Operationsverfahren vermieden werden. Nach klinischer Einführung des komplett perkutanen Verfahrens konnten wir im Vergleich zu den veröffentlichten Daten nach offener Fetalchirurgie bei Feten mit Zwerchfellhernie^{9,33} eine deutlich bessere Überlebensrate, eine geringere Komplikationsrate, spätere Frühgeburt sowie eine Reduktion des maternalen Traumas beobachten^{35,48,49}.

In unseren chronischen Schafstudien wurden nach fetoskopischer Operation die Feten mittels EXIT-Prozedur entbunden. In der humanen Chirurgie hat es sich inzwischen als vorteilhafter erwiesen, in einem zweiten fetoskopischen Eingriff den Ballon noch vor der Geburt wieder zu entfernen. Hierdurch wird zumindest tierexperimentell ein Nachreifen von Surfactant-produzierenden Typ-II-Pneumozyten beobachtet⁵⁰. Auch wird durch den fetoskopischen Zweiteingriff das Entbindungsmanagement deutlich erleichtert, da bei der Geburt der Ballon nicht noch aus der fetalen Luftröhre entfernt werden muss. Des Weiteren entleeren sich unmittelbar nach Entfernung des Ballons noch große Mengen zähen Schleims, welcher ein Beatmungshindernis darstellen könnte.

Perkutaner intraamniotischer Zugang

Die von uns verwendete ultraschallgesteuerte Methode des perkutanen intraamniotischen Zugangs hat sich als zuverlässig, reproduzierbar und sicher erwiesen. Die intraamniotische Insertion der Katheterscheide ist aufgrund der angewendeten modifizierten Seldinger Technik unter sonographischer Kontrolle komplikationsarm. Da der Trokarstichkanal aufgedehnt wird, hinterlässt er einen Defekt in der Uteruswand, der von so geringer Größe ist, dass kein Nahtverschluss benötigt wird. Um die durch den Trokar entstandene Öffnung in den chorioamniotischen Membranen, welche nicht von selbst heilt, zu schließen, werden derzeit Methoden zum kompletten Verschluss der uterinen Trokar-Einstichstelle entwickelt^{51,52}. Um einen schnellen und komplikationslosen Ablauf des Eingriffs zu gewährleisten, ist die korrekte Platzierung des ersten Trokars maßgeblich. Da bei den schwangeren Schafen die geringe Fruchtwassermenge kein sicheres Einsetzen des ersten Trokars erlaubte, war bei allen Operationen eine Amnioninfusion mit angewärmter physiologischer Kochsalzlösung erforderlich. Bei humanen Feten mit CDH liegt dagegen häufig eine hernienbedingte Magenobstruktion vor, welche in einem Polyhydramnion resultiert. Daher ist bei der fetoskopischen Tracheal-Ballonokklusion bei humanen Feten fast nie eine Amnioninfusion erforderlich. Im Verlauf der tierexperimentellen Entwicklung der Operationsmethode gelang es uns, die Anzahl der zum Erreichen der perkutanen fetoskopischen Tracheal-Ballonokklusion benötigten intrauterinen Zugänge bis auf einen zu reduzieren. Das Risiko eines vorzeitigen Blasensprungs liegt bei Eingriffen, welche nur einen Trokar benötigen, nur noch bei etwa 10 %⁵³.

Bei der Tracheal-Ballonokklusion humaner Feten konnten wir beobachten, dass sich der intraamniotische Zugang technisch wesentlich unkomplizierter gestaltet als im Schafmodell. Erschwerende Faktoren, wie die über die gesamte Uteruswand verteilten Kotylydonen sowie

eine chorioamniotische Separation, spielen bei der fetoskopischen Tracheal-Ballonokklusion humaner Feten erfreulicherweise keine Rolle.

Tracheoskopie

Unter den eingeschränkten fetoskopischen Sichtverhältnissen erfordert das Vorschieben des Endoskops in die fetale Trachea nach Einbringen des Fetoskops in den Mund des Fetus eine Orientierung anhand klar definierter anatomischer Merkmale. So können Wangen, Zahnleisten, Zungenrücken, Zungengrund und Uvula als Leitstrukturen benutzt werden. Das Fetoskop lässt sich so bis zum Kehlkopf und den Stimmritzen vorschieben. Eine ausreichend tiefe Narkose des Fetus ist dann erforderlich, um die Stimmritzen ohne fetale Abwehrbewegungen und Reflexe mit dem Fetoskop sicher passieren zu können. Nach Passage der Stimmritze ist die Darstellung der Stammbronchien zur Definition der gewünschten intratrachealen Ballonposition hilfreich.

Durch vorsichtiges Vorschieben des Fetoskops werden Perforationstraumata vermieden, kapillare Blutungen können jedoch gerade im räumlich engen Kehlkopfbereich nicht immer verhindert werden. In diesem Fall hat es sich als vorteilhaft erwiesen, durch permanente Spülung über den Arbeitskanal des Fetoskopschaftes gute Sichtbedingungen zu erhalten. Zudem wird über den Druck der Spülflüssigkeit eine Dehnung der oropharyngealen Strukturen erreicht und so ebenfalls die Sicht verbessert und das Vorschieben des Fetoskops erleichtert.

Arbeitsmedium

Die perkutane fetoskopische Tracheal-Ballonokklusion kann sowohl im gasinsufflierten Uterus als auch in Kochsalzlösung durchgeführt werden.

Beide Verfahren erlauben mit geringen Drücken eine ausreichende Ausdehnung der Fruchtblase. Vorteil der Gasinsufflation ist die erheblich bessere fetoskopische Darstellung des Ungeborenen, welche uns gerade bei den ersten Studien das Erreichen des Operationsziels sehr erleichterte. Mit zunehmender Erfahrung konnten wir dann auf die Gasinsufflation verzichten. Auch nach der klinischen Einführung unserer Technik wird der Eingriff fast ausschließlich in Flüssigkeit durchgeführt⁴⁸. Nachteilig wirkte sich die Operation in Flüssigkeit auf die intrauterine Sicht aus. Trotz Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung durch den Fetoskopschaft werden immer wieder Verunreinigungen vom Boden der Fruchtblase aufgewirbelt, sodass eine zusätzliche Orientierung mittels maternalem transabdominellen Ultraschall sehr hilfreich ist.

Lagerung des Fetus im Uterus

Zum Erreichen der perkutanen fetoskopischen Tracheal-Ballonokklusion ist eine hinreichend günstige Lage des Fetus erforderlich. Da die kleinen Maulteile der endoskopischen Instrumente häufig ineffektiv oder zu traumatisch für fetale Lagerungsversuche sind, erwies es sich als Vorteil, die Instrumentenschäfte zur Manipulation der fetalen Lage zu verwenden. Wegen des langen Halses bei Schaffeten und des hierdurch sehr mobilen Kopfes war es während der Eingriffe zur Tracheal-Ballonokklusion zunächst erforderlich, den Kopf mittels einer Haltenaht am Unterkiefer unter der vorderen Uteruswand zu suspendieren, um einen

schnellen und sicheren Zugang zum Oropharynx zu gewährleisten. Bei der fetoskopischen Tracheal-Ballonokklusion humaner Feten hat sich gezeigt, dass aufgrund ihres kurzen Halses der Kopf wesentlich weniger mobil ist, sodass auf eine Aufhängenaht verzichtet werden kann⁴⁸. Auch muss die Lage der humanen Feten nicht mehr mit Operationsinstrumenten verändert werden, da die maternofetale Narkose erst dann eingeleitet wird, wenn der Fetus selbst eine günstige Position eingenommen hat. Mit Hilfe dieser Strategie ließ sich nach der klinischen Einführung der Methode die fetale Tracheal-Ballonokklusion fast ausnahmslos durch einen Trokar durchführen.

Tracheal-Ballonokklusion

Die perkutane fetoskopische Tracheal-Ballonokklusion konnte bei den ersten beiden Studien-Operationen aufgrund technischer Mängel am Arbeitskanal der Katheterscheide nicht erfolgreich durchgeführt werden. Es ist notwendig, um eine versehentliche Dislokation des Ballons von seinem Trägerkatheter zu vermeiden, den Ballon widerstandslos durch den Arbeitskanal der Fetoskopscheide unter die Stimmritze schieben und im Falle einer notwendigen Repositionierung auch zurückziehen zu können. Nach technischen Modifikationen am Arbeitskanal, besonders an den kritischen Stellen der Schweißnähte, sowie durch die Anpassung des Arbeitskanaldurchmessers an den Ballon, gelangen alle folgenden Versuche bis auf einen, bei dem eine Blutungskomplikation auftrat.

Der Arbeitskanal des Fetoskops wurde zusätzlich am distalen Ende mit einem 12 mm langen Spatel versehen, wodurch die Passage der Stimmbänder und das Vorschieben des Ballons in die fetale Luftröhre erheblich leichter durchführbar waren. Der Ballon wurde über eine weitgehend luft- und wasserdichte Schleuse in den Arbeitskanal der Fetoskopscheide

eingeführt. In Kombination mit einer kontinuierlichen Spülung ließ sich so der Oropharyngealraum aufdehnen und damit eine Verbesserung der Sicht und Arbeitsbedingungen erreichen.

Um den Verschluss der Trachea durch den transparenten Ballon fetoskopisch besser darstellen zu können, war es vorteilhaft, den Ballon mit Methylenblau gefärbter physiologischer Kochsalzlösung zu füllen. Inzwischen ist der im Rahmen unserer tierexperimentellen Studien verwendete Okklusions-Ballon in Deutschland kommerziell nicht mehr erhältlich, sodass ein alternatives Ballon-Okklusionssystem Verwendung findet (Goldballon II, Balt, Montmorency, Frankreich).

Die nach den akuten und chronischen Studien durchgeführten Postmortem-Untersuchungen bestätigten, dass sich der Ballon sicher und zuverlässig in der fetalen Trachea platzieren lässt. Relevante maternale oder fetale Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Auch der bei Feten mit schwerster Zwerchfellhernie therapeutisch gewünschte Effekt der fetalen Tracheal-Ballonokklusion konnte anhand der Autopsien der postoperativ für 12-14 Tage im Uterus belassenen Feten bestätigt werden. Der Verschluss der Trachea über diesen Zeitraum führte bei allen Feten zu einer ausgeprägten Distension und zu einem Wachstum ihrer Lungen, welche zum Teil doppelt so groß wie die Lungen nicht behandelter Geschwisterschaffeten waren. Die geringe Traumatisierung sowohl der Feten als auch der Mutterschafe durch das neue fetoskopische Verfahren wurde 12-14 Tage nach dem Eingriff noch deutlicher. Die aus der intrauterinen Lagerung resultierenden Hautläsionen waren komplett verheilt; bis auf kleinere epitheliale Schäden konnten in der Luftröhre nach Ballonentfernung keine, trotz etwa zweiwöchiger Okklusionsdauer, klinisch bedeutenden Druckschäden erkannt werden. Alle trachealen Knorpelspannen, die auf Höhe der vorherigen Ballonokklusion lagen, waren intakt.

Zwar sind die Arbeitsbedingungen im humanen Uterus günstiger als im Schafsuterus, im Kontrast zu dem widerstandsfähigen Schafsuterus sind der humane Uterus und die chorioamniotischen Membranen jedoch sensibler und anfälliger gegenüber Manipulation und Irritationen durch fetoskopische Instrumente. Risiken sind in erster Linie Blutungen oder postoperative Infektionen mit der Problematik eines möglichen Blasensprungs und vorzeitigen Wehen sowie einer Frühgeburt. Durch weitere Optimierung fetoskopischer Instrumente und Entwicklung von Techniken zum Verschluss der Trokar-Einstichstellen in der chorioamniotischen Membran sollte es möglich sein, diese Komplikationen zu mindern.

Ausblick

Das im Rahmen dieser Dissertation entwickelte minimal invasive Operationsverfahren der perkutanen fetoskopischen Tracheal-Ballonokklusion wurde inzwischen am Deutschen Zentrum für Fetalchirurgie (DZFT) am Universitätsklinikum Bonn in die Klinik eingeführt. Bei acht Feten mit linksseitiger Zwerchfellhernie, intrathorakal herniierten Leberanteil und einer Lung-to-Head-Ratio von $\leq 0,9$ wurde in einer prospektiven nicht randomisierten Beobachtungsstudie zwischen der 30. und 34. Schwangerschaftswoche eine Tracheal-Ballonokklusion durchgeführt⁴⁹ (Abbildung 7 und 8). Sechs der acht fetoskopisch operierten Feten überlebten die nachgeburtliche intensivmedizinische und chirurgische Therapie und konnten nach Hause entlassen werden. Von einer prospektiven nicht randomisierten unoperierten Kontrollgruppe überlebten dagegen von sechs Feten nur zwei. Ein ähnliches Verfahren wird auch von Kollegen der Eurofetus-Gruppe in Leuven-Belgien unter der Leitung von Jan Deprest untersucht⁵⁴. Auch hier sind die ersten Erfahrungen vielversprechend.

Auf den ersten, sehr ermutigenden Ergebnissen mit der neuen Behandlungsmethode sowohl der eigenen Arbeitsgruppe, als auch der belgischen Kollegen basierend, wird am DZFT seit Februar 2007 eine neue prospektive klinische Kohortenstudie zur komplett perkutanen fetoskopischen Tracheal-Ballonokklusion an Ungeborenen mit lebensbedrohlicher Zwerchfellhernie durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie werden zeigen, ob die perkutane fetoskopische Tracheal-Ballonokklusion tatsächlich sicher und effektiv die Überlebensrate der am schwersten betroffenen Feten mit CDH steigern kann.

Abbildung 7 - Tracheal-Ballonokklusion bei einem humanen Fetus in der 35 SSW

Oben links: Die perkutane fetoskopische Tracheal-Ballonokklusion wird über einen intrauterinen Zugang durchgeführt.

Oben rechts: Fetoskopischer Blick auf den posterioren Kehlkopftrand und den proximalen Ösophagus.

Mitte links: Aufsicht auf die Stimmbänder und Stimmritze.

Mitte rechts: Sicht auf den Trägerkatheter mit Ballon während der intratrachealen Platzierung.

Unten links: Vom Trägerkatheter abgekoppelter Ballon nach erfolgreicher Positionierung und Füllung.

Unten rechts: Die kleine maternale Trokarinsertionsstelle nach der Hautnaht am Ende des Eingriffs verdeutlicht die minimale Invasivität der Operationsmethode.

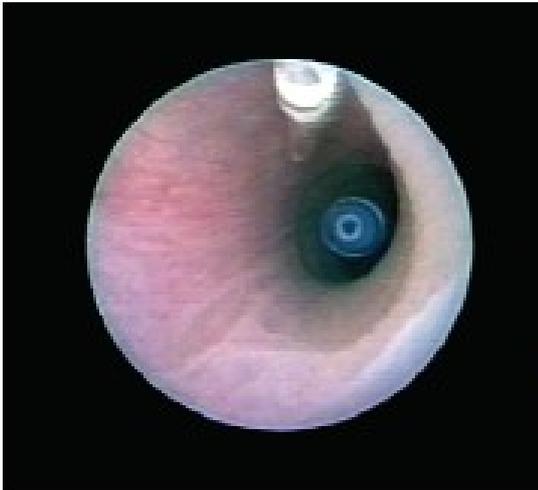
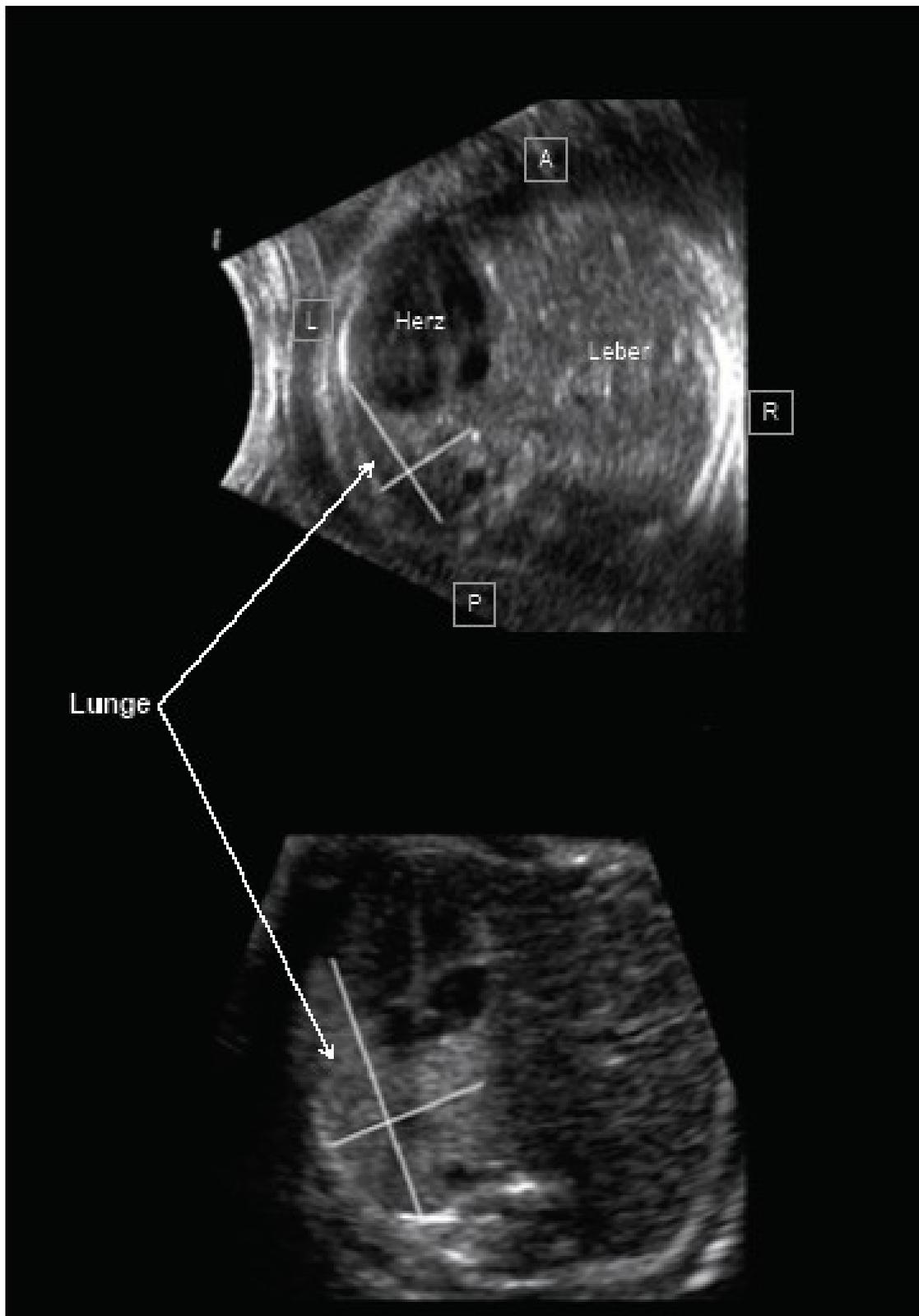


Abbildung 8 - Sonographischer Befund vor und fünf Tage nach fetoskopischer Tracheal-Ballonokklusion bei Ungeborenen mit rechtsseitiger Zwerchfellhernie

Der Vergleich des gleichskalierten präoperativen Ultraschallbildes in Höhe des Vierkammerblicks in der 30+4 Schwangerschaftswoche (oben) mit dem postoperativen Status nach fünf Tagen Tracheal-Ballonokklusion (unten) zeigt eine eindruckliche Flächenzunahme der rechten Lunge. Dies kommt in einer deutlichen Zunahme der Lung-to-Head-Ratio zum Ausdruck. Die zur Berechnung dieses Wertes verwendeten, aufeinander senkrecht stehenden, längsten Geraden durch die rechte Lunge im Vierkammerblick sind eingezeichnet.

A = anterior, P = posterior, R = rechts, L = links.



Literaturverzeichnis

1. Bertollini R, Mastroiacovo P, Segni G. Maternal epilepsy and birth defects: a case-control study in the Italian Multicentric Registry of Birth Defects (IPIMC). *Eur J Epidemiol.* 1985;1:67-72.
2. Bracken MB, Berg A. Bendectin (Debendox) and congenital diaphragmatic hernia. *Lancet.* 1983;1:586.
3. Thorpe-Beeston JG, Gosden CM, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Ther.* 1989;4:21-28.
4. Cunniff C, Jones KL, Jones MC. Patterns of malformation in children with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr.* 1990;116:258-261.
5. Neville HL, Jaksic T, Wilson JM, Lally PA, Hardin WD, Jr., Hirschl RB, Langham MR, Jr., Lally KP. Fryns syndrome in children with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2002;37:1685-1687.
6. David TJ, Illingworth CA. Diaphragmatic hernia in the south-west of England. *J Med Genet.* 1976;13:253-262.
7. Areechon W, Eid L. Hypoplasia of lung with congenital diaphragmatic hernia. *Br Med J.* 1963;1:230-233.
8. Sbragia L, Paek BW, Filly RA, Harrison MR, Farrell JA, Farmer DL, Albanese CT. Congenital diaphragmatic hernia without herniation of the liver: does the lung-to-head ratio predict survival? *J Ultrasound Med.* 2000;19:845-848.
9. Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, Jennings RW, Estes JM, MacGillivray TE, Chueh JT, Goldberg JD, Filly RA, Goldstein RB, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero: VI. Hard-earned lessons. *J Pediatr Surg.* 1993;28:1411-7; discussion 1417-1418.
10. Stringer MD GR, Filly RA. Fetal diaphragmatic hernia without viscera herniation. *J Pediatr Surg.* 1995;30:1264-1266.
11. Harrison MR, Bjordal RI, Langmark F, Knutrud O. Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *J Pediatr Surg.* 1978;13:227-230.

12. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics*. 2005;116:e356-363.
13. Chinn DH, Filly RA, Callen PW, Nakayama DK, Harrison MR. Congenital diaphragmatic hernia diagnosed prenatally by ultrasound. *Radiology*. 1983;148:119-123.
14. Bootstaylor BS, Filly RA, Harrison MR, Adzick NS. Prenatal sonographic predictors of liver herniation in congenital diaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med*. 1995;14:515-520.
15. Hatch E KJ, Blumhagen J. Stomach position as an in utero predictor of neonatal outcome in left-sided diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1992;27:778-779.
16. Gorincour G, Bouvenot J, Mourot MG, Sonigo P, Chaumoitre K, Garel C, Guibaud L, Rypens F, Avni F, Cassart M, Maugey-Laulom B, Bourliere-Najean B, Brunelle F, Durand C, Eurin D. Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:738-744.
17. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1996;31:148-151; discussion 151-152.
18. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaidis KH, Favre R, Gratacos E, Laudy J, Eisenberg V, Eggink A, Vaast P, Deprest J. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:18-22.
19. Harrison MR, Adzick NS, Estes JM, LJ H. A prospective study of the outcome of fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *JAMA*. 1994;271:382-384.
20. Harrison MR, Jester JA, Ross NA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. I. The model: intrathoracic balloon produces fatal pulmonary hypoplasia. *Surgery*. 1980;88:174-182.
21. Harrison MR, Ross NA, de Lorimier AA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. III. Development of a successful surgical technique using abdominoplasty to avoid compromise of umbilical blood flow. *J Pediatr Surg*. 1981;16:934-942.

22. Turley K, Vlahakes GJ, Harrison MR, Messina L, Hanley F, Uhlig PN, Ebert PA. Intrauterine cardiothoracic surgery: the fetal lamb model. *Ann Thorac Surg.* 1982;34:422-426.
23. Adzick NS, Outwater KM, Harrison MR, Davies P, Glick PL, deLorimier AA, Reid LM. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. IV. An early gestational fetal lamb model for pulmonary vascular morphometric analysis. *J Pediatr Surg.* 1985;20:673-680.
24. Harrison MR, Langer JC, Adzick NS, Golbus MS, Filly RA, Anderson RL, Rosen MA, Callen PW, Goldstein RB, deLorimier AA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero, V. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg.* 1990;25:47-55; discussion 56-57.
25. Carmel JA, Friedman F, Adams FH. Fetal Tracheal Ligation and Lung Development. *Am J Dis Child.* 1965;109:452-456.
26. Hedrick MH, Ferro MM, Filly RA, Flake AW, Harrison MR, Adzick NS. Congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS): a potential for perinatal intervention. *J Pediatr Surg.* 1994;29:271-274.
27. Alcorn D AT, Lambert TF, Maloney JE, Ritchie BC, Robinson PM. Morphological effects of chronic tracheal ligation and drainage in the fetal lamb lung. *J Anat.* 1977 Jul;123(Pt 3):649-660. 1977.
28. Wilson JM, DiFiore JW, Peters CA. Experimental fetal tracheal ligation prevents the pulmonary hypoplasia associated with fetal nephrectomy: possible application for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1993;28:1433-1439; discussion 1439-1440.
29. Bealer JF, Skarsgard ED, Hedrick MH, Meuli M, VanderWall KJ, Flake AW, Adzick NS, Harrison MR. The 'PLUG' odyssey: adventures in experimental fetal tracheal occlusion. *J Pediatr Surg.* 1995;30:361-364; discussion 364-365.
30. Hashim E, Laberge JM, Chen MF, Quillen EW, Jr. Reversible tracheal obstruction in the fetal sheep: effects on tracheal fluid pressure and lung growth. *J Pediatr Surg.* 1995;30:1172-1177.
31. Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, Holzgreve W. The Unborn Patient. The Art and Science of Fetal Therapy. 3rd Edition. *W.B. Saunders Company.* 2001;Chapter 20:304-305

32. Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, VanderWall KJ, Bealer JF, Howell LJ, Farrell JA, Filly RA, Rosen MA, Sola A, Goldberg JD. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: Response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. *J Pediatr Surg*. 1996;31:1339-348.
33. Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Howell LJ, Adzick NS. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:1059-1066.
34. Luks FI, Peers KH, Deprest JA, Lerut TE, Vandenberghe K. The effect of open and endoscopic fetal surgery on uteroplacental oxygen delivery in the sheep. *J Pediatr Surg*. 1996;31:310-314.
35. Kohl T, Szabo Z, Suda K, Quinn TM, Petrossian E, Harrison MR, Hanley FL. Percutaneous fetal access and uterine closure for fetoscopic surgery. Lessons learned from 16 consecutive procedures in pregnant sheep. *Surg Endosc*. 1997;11:819-824.
36. VanderWall KJ, Bruch SW, Meuli M, Kohl T, Szabo Z, Adzick NS, Harrison MR. Fetal endoscopic ('Fetendo') tracheal clip. *J Pediatr Surg*. 1996;31:1101-3; discussion 1103-1104.
37. VanderWall KJ, Skarsgard ED, Filly RA, Eckert J, Harrison MR. Fetendo-clip: a fetal endoscopic tracheal clip procedure in a human fetus. *J Pediatr Surg*. 1997;32:970-972.
38. Skarsgard ED, Meuli M, VanderWall KJ, Bealer JF, Adzick NS, Harrison MR. Fetal endoscopic tracheal occlusion ('Fetendo-PLUG') for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1996;31:1335-1338.
39. Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT, Jennings RW, Farrell JA, Hawgood S, Sandberg P, Levine AH, Lobo E, Filly RA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg*. 1998;33:1017-1022; discussion 1022-3.
40. Deprest JA, Evrard VA, Van Ballaer PP, Verbeken E, Vandenberghe K, Lerut TE, Flageole H. Tracheoscopic endoluminal plugging using an inflatable device in the fetal lamb model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;81:165-169.

41. Harrison MR, Albanese CT, Hawgood SB, Farmer DL, Farrell JA, Sandberg PL, Filly RA. Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:730-733.
42. Fauza DO, Barnewolt C, Brown SD, Jennings RW. Ultrasound-guided fetal tracheal occlusion. *J Pediatr Surg.* 2002;37:300-302.
43. David AL, Weisz B, Gregory L, Themis M, Cook T, Roubliova X, Deprest J, Coutelle C, Rodeck CH, Peebles DM. Ultrasound-guided injection and occlusion of the trachea in fetal sheep. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:82-88.
44. Kohl T. Fetoscopic surgery: where are we today? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2004;17:315-321.
45. Fowler SF, Sydorak RM, Albanese CT, Farmer DL, Harrison MR, Lee H. Fetal endoscopic surgery: lessons learned and trends reviewed. *J Pediatr Surg.* 2002;37:1700-1702.
46. Chiba T, Albanese CT, Farmer DL, Dowd CF, Filly RA, Machin GA, Harrison M. Balloon tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: experimental studies. *J Pediatr Surg.* 2000;35:1566-1570.
47. Bouchard S, Johnson MP, Flake AW, Howell LJ, Myers LB, Adzick NS, Crombleholme TM. The EXIT procedure: experience and outcome in 31 cases. *J Pediatr Surg.* 2002;37:418-426.
48. Kohl T, McElhinney DB, Farrel J, Scheld HH, Vogt J, Harrison MR, NH S. Impact of fetoscopic versus open fetal surgery on fetoplacental blood flow and outcome in human fetuses. *Eur Heart J.* 1999;20 (Suppl): 644A.
49. Kohl T, Gembruch U, Filsinger B, Hering R, Bruhn J, Tchatcheva K, Aryee S, Franz A, Heep A, Muller A, Bartmann P, Loff S, Hosie S, Neff W, Schaible T. Encouraging early clinical experience with deliberately delayed temporary fetoscopic tracheal occlusion for the prenatal treatment of life-threatening right and left congenital diaphragmatic hernias. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21:314-318.
50. Muensterer OJ, Flemmer AW, Bergmann F, Hajek KS, Lu HQ, Simbruner G, Deprest JA, Till H. Postnatal lung mechanics, lung composition, and surfactant synthesis after tracheal occlusion vs prenatal intrapulmonary instillation of perfluorocarbon in fetal rabbits. *J Pediatr Surg.* 2005;40:26-31.

51. Papadopulos NA, Klotz S, Raith A, Foehn M, Schillinger U, Henke J, Kovacs L, Horch RE, Biemer E. Amnion cells engineering: a new perspective in fetal membrane healing after intrauterine surgery? *Fetal Diagn Ther.* 2006;21:494-500.
52. Gratacos E, Sanin-Blair J, Lewi L, Toran N, Verbist G, Cabero L, Deprest J. A histological study of fetoscopic membrane defects to document membrane healing. *Placenta.* 2006;27:452-456.
53. Danzer E, Sydorak RM, Harrison MR, Albanese CT. Minimal access fetal surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;108:3-13.
54. Deprest J, Jani J, Gratacos E, Nicolaides K. OC217: Results of fetal endoscopic tracheal occlusion beyond 29 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:433-434.

Anhang



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Herrn
PD Dr. med. Thomas Kohl
Klinik und Poliklinik für Kinder-
heilkunde – Kinderkardiologie –
des Universitätsklinikums Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33

48129 Münster

Dienstgebäude:
Domplatz 1-3
Telefon: (0251) 411-0
Durchwahl: 2110
Telefax: 2115
Raum: 431
Auskunft erteilt:
Frau Möllers
E-Mail:
irmgard.moellers@bezreg-muenster.nrw.de
Aktenzeichen:
50.0835.1.0 (G 32/2000)

15. Jan. 2002

Tierschutz;

Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Verlängerung und Erweiterung des Tierversuchs:

„Weiterentwicklung fetoskopischer Interventionstechniken zur pränatalen Therapie hochgradig fetaler Semilunarklappenstenosen sowie akut lebensbedrohlicher fetaler Arrhythmien“

Ihr Antrag vom 13.12.2001 (per FAX)

Mein Genehmigungsbescheid vom 12.05.2000 - Az.: 23.0835.1.0 (G 32/2000)

Sehr geehrter Herr Dr. Kohl,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Mai 1998 (BGBl. I S. 1105) verlängere ich auf Ihren Antrag hin die Genehmigungsdauer für die Durchführung des o.a. Versuchsvorhabens bis zum **31. 05. 2003**.

Die von Ihnen geplante und in Ihrem o.a. Antrag beschriebene Modifikation des Versuchsvorhabens genehmige ich hiermit.

Herr Prof. Dr. med. Hans-Heinrich Scheld und Herr Prof. Dr. med. Johannes Vogt erhalten eine Durchschrift dieses Bescheides.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Piontkowski

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300

E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de • zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525
Konten der Regierungshauptkasse Münster:

Landeszentralbank Niederlassung Münster BLZ: 400 000 00 Konto: 40001 520

Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61820

ÖPNV ab Hbf Linien 2 • 10 • 11 • 12 bis Haltestelle Windthorststraße (Haus K), Linien 14 • 20 bis Haltestelle Domplatz (Häuser A, B, C, H),
Linie 7 bis Haltestelle Wiener Str. (Haus W), Linie 15 bis Haltestelle Inselbogen (Haus F), Linie 1 • 9 bis Haltestelle Königsweg (Haus D).

Die Häuser S und T sind fußläufig 5 Min. vom Hbf in Richtung Innenstadt erreichbar.

PRIV. – DOZ. DR. MED. THOMAS KOHL

*ARBEITSGRUPPE FÜR
KLINISCHE & EXPERIMENTELLE
FETALE KARDIOLOGIE*

*KLINIK & POLIKLINIK FÜR KINDERHEILKUNDE -
KINDERKARDIOLOGIE
UNIVERSITÄTSKLINIKUM
48129 MÜNSTER
TEL: 0251-747-6767 / FAX: 0251-834-7765
E-MAIL: THOKOHL@T-ONLINE.DE*

Münster, den 13. Dezember, 2001

Bezirksregierung Münster
z. Hd. Herrn Dr. Piontkowski
Domplatz 1-3
48128 Münster
FAX 411-2115

Betr.: Laufzeitverlängerung & Addendum zu Protokoll G 32/ 2000

Sehr geehrter Herr Dr. Piontkowski,

hiermit bitten wir um Verlängerung des Versuchsvorhabens G33/2000 um ein weiteres Jahr. Nicht vorhersehbare Verzögerungen bei der Versuchsdurchführung wurden durch mehrere Gründe verursacht: Wartezeiten im Rahmen der industriellen Entwicklung von Prototypen sowie bei der Freigabe von neuen Drittmitteln durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft. Daneben kam es auch zu einem dreimonatigen Importstop für unsere belgischen Schafe wegen der MKS.

Daneben möchte ich Sie heute auch bitten, uns im Rahmen des gleichen Versuchsvorhabens eine technisch nur geringfügige, aber klinisch höchst bedeutsame Modifikation zu erlauben. Da alle wesentlichen Teilschritte bis zur Durchführung der geplanten Modifikation in nahezu allen unseren fetoskopischen Operationen uniform durchgeführt

werden, halten wir zum Erlernen der neuen Technik die Verwendung von neuen Versuchstieren für nicht notwendig.

Wir würden gerne am Ende unserer fetoskopischen Operationen die fetale intratracheale Positionierung eines Silikonballons trainieren. Diese Therapieform eröffnet seit wenigen Jahren die Chance, das Leben von Feten mit großen Zwerchfellhernien zu retten. Bei diesen kommt es durch die in großer Ausdehnung in die Brusthöhle vorgefallenen Bauchorgane zu einer lebensbedrohlichen Minderentwicklung der Lungen. Neben den beidseits drastisch verminderten Lungenvolumina, trägt auch die Neigung kleinster Lungenarterien, sich nach der Geburt nicht unmittelbar zu erweitern, zum häufig fatalen Ausgang dieser Erkrankung bei.

Durch den intratrachealen Silikonballon wird der Ausstrom von pulmonaler Flüssigkeit, welche physiologischerweise von den Lungen kontinuierlich produziert wird, blockiert. Dies hat zur Folge, dass es innerhalb von nur wenigen Tagen zu einer ausgeprägten Neubildung von funktionellem Lungengewebe kommt, welches zum Teil die vorgefallenen Bauchorgane in die Bauchhöhle zurückdrängt. Daneben kommt es zur Normalisierung der Reagibilität der kleinsten Lungengefäße, so dass diese sich nach der Geburt erweitern und das Blut Sauerstoff aufnehmen kann.

Zur intratrachealen Einlage des Silikonballons sind keine wesentlichen Veränderungen unserer bislang bewilligten fetoskopischen Versuche notwendig. Im Rahmen der Modifikation ist insbesondere nicht damit zu rechnen, dass den Tieren zusätzliche Schmerzen entstehen, da diese sich in tiefer Narkose befinden und nach diesen Terminalversuchen auch nicht mehr aus der Narkose erweckt werden würden.

Folgende Schritte sind geplant: Am Ende unserer fetoskopischen Operation würde der bislang liegende Ultraschallkatheter zur Überwachung des fetalen Herzens aus der fetalen Speiseröhre entfernt. Anstatt des Katheters soll dann über die schon im Rachen liegende Katheterscheide ein dünnes Endoskop mit Arbeitskanal bis vor den Kehledeckel vorgeschoben werden. Durch den Arbeitskanal des Endoskops soll dann der Silikonballon (Durchmesser 1,5 mm) bis hinter die Stimmritze vorgeschoben und dort mit isoosmolarem Kontrastmittel aufgeblasen werden. Nach erfolgter Balloninflation, kann dann der Katheterschaft durch leichten Zug (cirka 30 g) vom Ballon abgezogen werden. Danach wird alles Interventionsmaterial entfernt, so dass der Ballon in der Trachea verbleibt.

Unmittelbar im Anschluss an die intratracheale Ballonapplikation soll dann der Fetus per Kaiserschnitt entbunden werden. Prinzip der Entbindung in tiefer Narkose ist es, dass der Fetus noch über die intakte Nabelschnur mit Blut versorgt wird (EXIT – Procedure). Somit ist eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Feten gewährleistet, so dass laryngoskopisch die Stimmritze eingestellt und der Ballon durch externe Punktion zerstört werden kann. Die Ballonreste sollen dann durch einen ausreichend großlumigen Sauger entfernt werden. Hiernach ist der Eingriff abgeschlossen; Mutterschaf und Fetus würden dann in tiefer Narkose mit einer Überdosis Kaliumchlorid getötet werden.

Ich hoffe, dass Sie unsere Anliegen befürworten können. Bei weiteren Fragen stehe ich Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung.

Hochachtungsvoll, Ihr



PD Dr. med. T. Kohl

Kopie:

Herr Dr. Lücke, Leiter der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung, Universitätsklinikum Münster

Curriculum Vitae

Sebastian Aryee

E-mail: seb@ustransplant.de

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 21.06.1977
 Geburtsort: Braunschweig
 Familienstand: ledig
 Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1983-1987 Grundschule, Geldern
 1987-1996 Friedrich Spee Gymnasium, Geldern mit
 Abschluss Abitur

Zivildienst

1996-1997 Ausbildung und Tätigkeit als
 Rettungssanitäter beim Deutschen Roten
 Kreuz Orsoy

Medizinischer Werdegang

Studium der Humanmedizin, Westfälische
 Wilhelms-Universität Münster

08/1999 Physikum

08/2000 1. Staatsexamen

08/2002 2. Staatsexamen

08/2002-04/2003 Urlaubssemester zur Beendigung der
 Promotionsarbeit

04/2003-08/2003 Erstes Tertial des praktischen Jahres in der
 Inneren und Gynäkologischen Abteilung des
 Universitätskrankenhauses der Universidad
 National Autonoma de Mexico in Mexiko City

08/2003-12/2003 Zweites Tertial des praktischen Jahres in der
 Chirurgischen Abteilung der University of
 Ghana in Accra

12/2003-04/2004 Drittes Tertial des praktischen Jahres an der
 Orthopädischen Universitätsklinik in Leipzig

04/2004 3. Staatsexamen

- 07/2004-12/2006 Assistenzarzt in der Abteilung für Orthopädie und Sportorthopädie des Klinikums Rechts der Isar (Prof. Imhoff) in München
- 01/2007-02/2008 Assistenzarzt in der Abteilung für Unfallchirurgie Klinikum Dachau (Prof. Scherer) in Dachau

Publikationen / Publikationen als Koauthor

“MRI-Colloquium: Case Report – Complex Knee Injury”

Arthroskopie: 2006 Nov; 19(4):326-329

“MRI-Colloquium: Case Report – Traumatic Shoulderinstability”

Arthroskopie: 2007 Feb; 20(1):62-65

“Tissue Engineering of the anterior cruciate ligament: A new method using acellularized tendon allografts and autologous fibroblasts”

Arch Orthop Trauma Surg.: 2007 May 31; (Epub ahead of print)

* *Ausgezeichnet mit dem AGA Don Joy Award 2006* *

“Encouraging early clinical experience with deliberately delayed temporary fetoscopic tracheal occlusion for the prenatal treatment of life-threatening right and left congenital diaphragmatic hernias”

Fetal Diagn Ther.: 2006; 21(3):314-318

“Percutaneous fetoscopic tracheal balloon occlusion in sheep”

SurgEndosc.: 2003 Sep; 17(9):1454-1460

“Percutaneous fetoscopic patch coverage of experimental lumbosacral full-thickness skin lesions in sheep”

SurgEndosc.: 2003 Aug; 17(8):1218-1223

“Intra-amniotic multimodal fetal echocardiography in sheep”

Ultrasound Med Biol.: 2002 Jun; 28(6):731-736

“Multimodal fetal transesophageal echocardiography for fetal cardiac intervention in sheep”

Circulation: 2001 Oct 9; 104(15):1757-1760

“Fetoscopic direct fetal cardiac access in sheep: An important experimental milestone along the route to human fetal cardiac intervention” Circulation: 2000 Oct 3; 102(14):1602-1604

Vorträge

“Tissue engineering of the anterior cruciate ligament, a new methode using acellularised tendon allografts and autologous fibroblasts”

DGOOC/DGU, Berlin, 19.-21. Oktober 2005

“Funktionelle Anatomie des Fußes”
Fußkongress, München, 21. Mai 2005

“High tibial opening-wedge osteotomy with and without
augmentation, a prospective randomised comparrison study”
DGOOC/DGU, Berlin, 2.-6. Oktober 2006

“Instabilität und Laxität der Schulter”
Schulterkurs, München; 12.-14. Oktober 2006

“Chronische Instabilität des lateralen Sprunggelenkes”
Fußkongress, München; 18.-19. November 2006

Weitere medizinische Ausbildung

Abgeschlossene theoretische Ausbildung zum „Fachkundenachweis
Rettungsdienst“

Fortlaufende Zusatzqualifikation „Sportmedizin“, „Sonographie des
Bewegungsapparates“

Sprachen

Deutsch, Englisch, Spanisch in Wort und Schrift

Hobby

Leichtathletik mit dem Schwerpunkt 400m und 400m Hürden
Mehrfacher Deutscher Meister über 4x400m
2.-4. Plätze 1996-2002 über 400m Hürden
3. Platz 4x400m Europameisterschaft 1999, Finnland

Mitgliedschaften

Ärzte ohne Grenzen (seit 2005)
Marburger Bund (seit 2000)

Sebastian Aryee

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Entstehung dieser Doktorarbeit unterstützt, gefördert und angespornt haben.

Voranstehend danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Thomas Kohl, der den Zeitraum der Dissertationsentstehung nicht nur wissenschaftlich sondern auch persönlich und menschlich mit einer unvergleichlichen Qualität und Fürsorge gefüllt hat.

Des Weiteren danke ich dem gesamten Forschungsteam, besonders Frau Dr. med. Danja Strümper, Frau Dr. med. Maike Hartlage, Frau Priv.-Doz. Dr. med. Wiebke Gogarten Herrn Dr. med. Martin Westphal und Stefan Brodner für die ausgezeichnete anästhesiologische und tierpflegerische Betreuung der Schafe.

Besonderer Dank gilt auch meinen Kollegen Frau Dr. med. Sarah Achenbach und Herrn Dr. med. Tim Buller für die Zusammenarbeit und den Zusammenhalt während und nach den Studien.

Für die umfassende Unterstützung abseits des wissenschaftlichen Bereichs und für die Zeit und Liebe, die mir entgegengebracht wurde, bedanke ich mich bei meiner Mutter, Angelika Pauleck Aryee und meinem Vater, Dr. med. Jonathan Aryee sowie der Familie Dres. med. Vogler.

Schließlich danke ich meiner Freundin Diana Vogler. Ohne sie wäre das Feuer in mir nur ein Funke.