

## Fetale Therapie Teil 2

**In der letzten Ausgabe wurden die wichtigsten medikamentösen fetalen Therapien besprochen. Dieses Heft befasst sich mit den invasiven, intrauterinen Therapien. Auch diese Fälle sind, ähnlich wie „medikamentöse“, selten und stellen das Team, insbesondere aber auch die werdenden Eltern oft vor schwierige Entscheidungen.**

Das Risiko einer frühen Frühgeburt bedingt durch das Grundleiden, aber v.a. durch die Intervention selbst, ist ein weiteres Problem, welches einen primär erfolgreichen Eingriff in Frage stellen kann. Auch hier spielt die Erfahrung, der Austausch zwischen den Spezialisten eine wichtige Rolle. Wie bei allen diagnostischen und chirurgischen Eingriffen existiert eine Lernkurve, welche ebenfalls berücksichtigt werden muss. Dies gilt insbesondere für die Schweiz, wo die Prävalenz von Fällen, welche sich für einen Eingriff qualifizieren, naturgemäß kleiner ist.

Eine ausführliche Diskussion würde den Rahmen dieser Zeitschrift sprengen. Deshalb will ich mich auf Pathologien beschränken, welche auch in der Schweiz und im Speziellen in Bern angeboten werden können. Zentral dabei ist das saubere und aufmerksame Screening, nicht nur das sonographische, unserer Kollegen. Nur durch eine gute Zusammenarbeit zwischen einem perinatologischen Zentrum und den zuweisenden Kollegen gelingt es, diese Disziplin auf einem hohen Standard zu halten.

Viele Pathologien, welche früher als infaust galten, können heute angegangen werden, sodass sich dieses Gebiet erst jetzt so richtig am Entfalten ist. Auf eine ausführliche Literaturangabe wurde aus Platzgründen verzichtet, kann aber jederzeit angefordert werden.

### Invasive Therapien

Bei den invasiven Therapien muss man die ultraschallgesteuerten von den fetoskopischen Eingriffen differenzie-

*Abb. 1a.* Verschiedene Fälle mit Megavesica infolge von Urethralclappen: (A) Darstellung mittels Tomographic Ultrasound Imaging (TUI); (B) 3D-Darstellung und (C) klassisches Bild mit Megavesica und Schlüssellochphänomen (\*). (D) Einlage eines vesico-amnialen Shunts. (E) Doppel-J-Katheter in situ und (F) Harrison-Katheter im Grössenvergleich

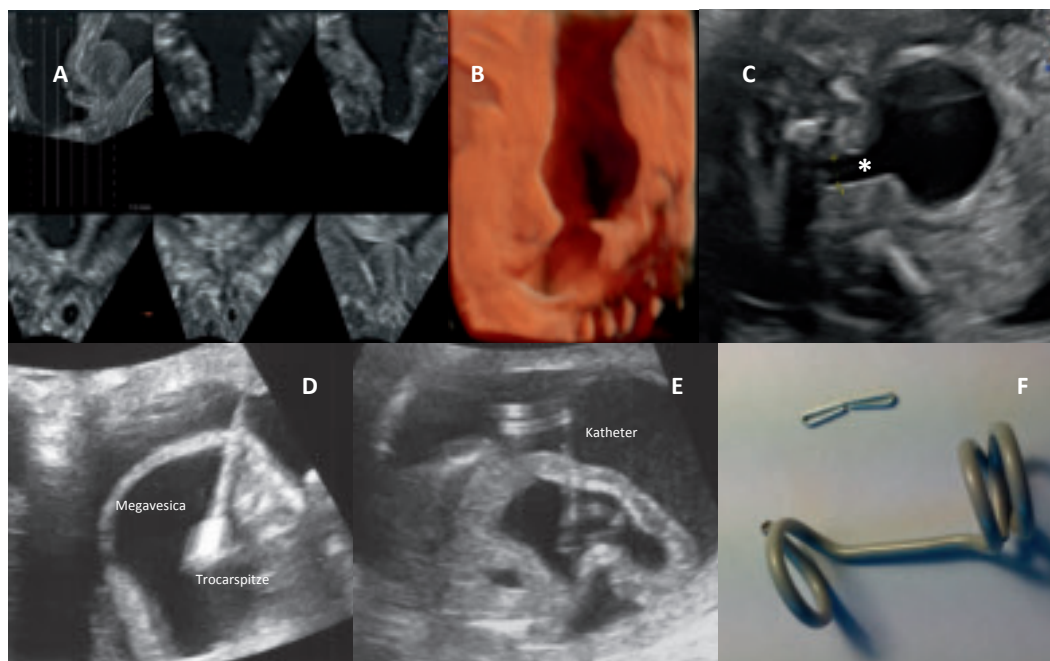


Abb. 1b. Makrozystische, congenitale adenomatoide Malformation (CCAM) der Lungen. Es lässt sich praktisch kaum noch normales Lungengewebe nachweisen. Mediastinalverschiebung nach rechts (H, Herz)

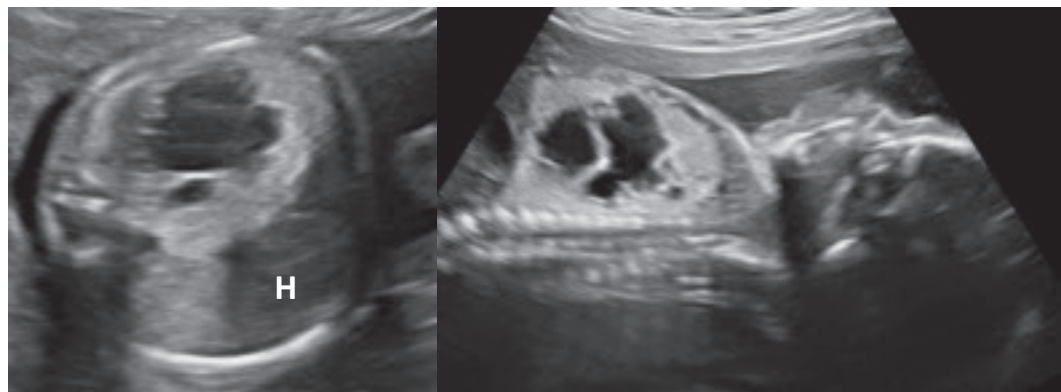
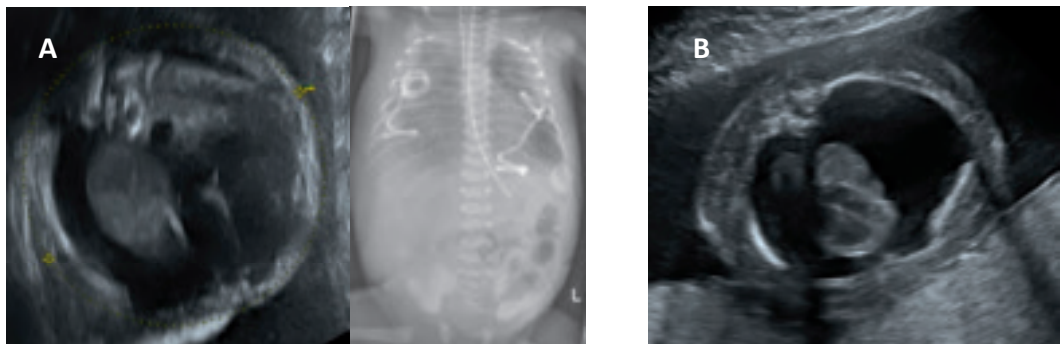


Abb. 1c. Zwei Fälle von Hydrothorax. Bei (A) lag ein klassischer Chylothorax vor welcher intrauterin erfolgreich bilateral drainiert wurde. Postnatales Bild mit den noch liegenden Harrison-Kathetern. Im Fall (B) mit diesem massiven, bilateralen Hydrothorax konnte trotz erfolgreichen Drainagen keine Stabilisierung erreicht werden. Das Kind ist leider postnatal an einer schweren, congenitalen Lymphangiektasie verstorben.



ren. Zu den klassischen, ultraschallgesteuerten invasiven Therapien gehören die Shunt-Einlagen bei z.B. postvesicalen, obstruktiven Fehlbildungen der ableitenden Harnwege mit Megavesica (Abb. 1a), bei ausgesuchten Formen von zystischen Lungenerkrankungen (Abb. 1b) oder beim Hydrothorax (Abb. 1c). Auch ultraschallgesteuerte Embolisierungen, Koagulationen oder fetoskopische Lasertherapien bei Pathologien welche zu einer hämodynamischen Belastung des Feten, des Herzen führen wie zum Beispiel bei grossen placentaren Chorangiomen (Abb. 2a), bei TRAP-Sequenz infolge Acranius-Acardius (Abb. 2b), bei Lungensequester (Abb. 2c) oder beim Steissbeinteratom (Abb. 2d) gehören zum potentiellen

Einsatzgebiet der intrauterinen Eingriffe. Grosse Fortschritte haben wir ebenfalls gemacht in der Diagnose und Therapie von fetalen Anämien mittels intrauteriner Transfusion. Diese Entwicklung stellt einen Meilenstein in der fetalen Therapie dar und wurde erstmals 1963 durchgeführt. Dabei gelang es William Liley einem rhesusimmunisierten Feten durch eine intraperitoneale Transfusion unter Durchleuchtung das nötige Blut zu verabreichen. Vereinzelt befassen sich einige Gruppen mit ultraschallgesteuerten Eingriffen am Herzen v.a. bei kritischer Aortenstenose (Abb. 3) mit Progression zu einem hypoplastischen Linksherzsyndrom.

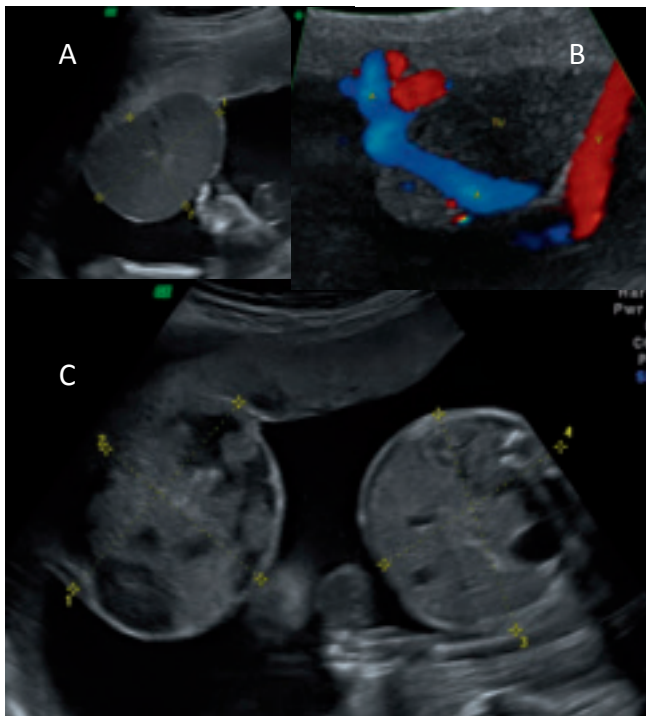


Abb. 2a. Giant Chorangiom in der 23. Woche, hypoechogen da sehr gefäßreich (A). Im Farbdoppler lässt sich klar das sog. feeding vessel (B), blau arteriell und rot abführende Vene, nachweisen. (C) Nach Embolisation des Gefäßstiels (arterieller Zufluss) mit Histacrylgel transabdominal kommt es zur Nekrose des Chorangioms. Als Vergleich zur Grösse des Chorangioms auf dem Bild (C) das Abdomen des Feten

Aufbauend auf den Erfahrungen der adulten laparoskopischen Techniken und des davon abgeleiteten, und für die intrauterine Intervention adaptierten Instrumentariums, konnten neue Wege beschritten werden insbesondere in der Behandlung des Zwillingsstransfusionssyndromes und anderen, sehr seltenen Problemen monochorialer Schwangerschaften. Gut etabliert ist auch die fetoskopische/laryngoskopische Behandlung von Kindern mit Zwerchfellhernie (Abb. 4) und – als eher neuer Weg – die fetale Zystoskopie bei Megacystis bei posturethraler Obstruktion infolge von Urethralklappen.

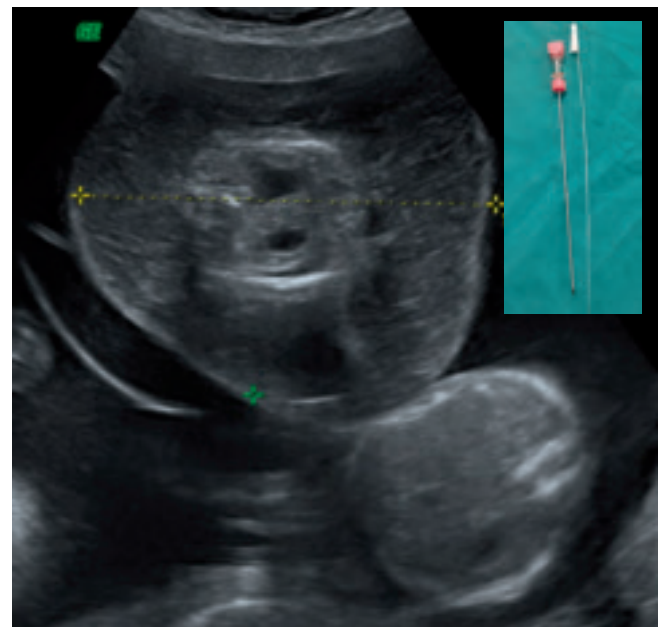
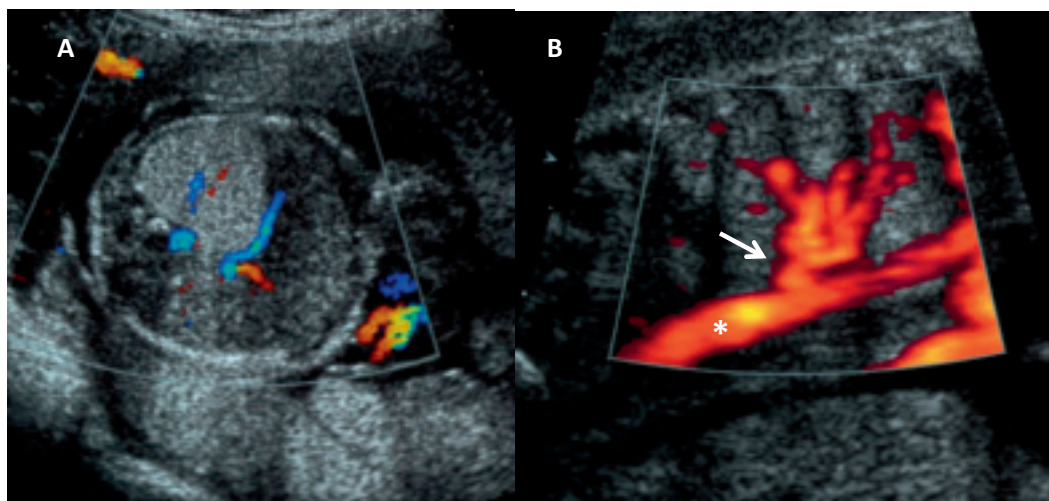


Abb. 2b. Hydropischer Acranius-Acardius und rechts unten der sog. pumping twin. Bei Volumenbelastung des normalen Feten wurde erfolgreich eine Laserkoagulation des Nabels zur Unterbrechung der Blutzufuhr durchgeführt. Das kleine Bild zeigt eine 600µm Lasersonde mit einer 20G Nadel welche im Nabelbereich platziert wurde

### Management einer Alloimmunisation in der Schwangerschaft

Wie bereits erwähnt, stellt dies eine Erfolgsgeschichte in der Fetalmedizin dar. Von den initialen repetitiven Titerbestimmungen und Amniozentesen seit der Zeit von Liley sind wir jetzt übergegangen zu einer mehrheitlich nichtinvasiven Überwachung des Feten, welcher ein erhöhtes Risiko einer hämolytischen Anämie infolge von plazentagängigen mütterlichen Blutgruppenantikörpern aufweist (Tabelle 1). Mittels dopplersonographischer Bestimmung der Maximalgeschwindigkeit der A.cerebri media ( $V_{max}$  ACM) (Abb. 5) können wir heute sehr gut Feten selektionieren mit erhöhtem Risiko einer relevanten

Abb. 2c. Lungensequester: Echogener Tumor linkes im fetalen Oberbauch (A). Im Bild B sieht man die zuführende Arterie (Pfeil) direkt aus der Aorta (\*) entspringend (klassische Differenzierung zu einer mikrozystischen CCAM)



Tab. 1. Die häufigsten Blutgruppen-Antikörper welche mit hämolytischer Problematik beim Feten assoziiert worden sind (adaptiert nach Moise KJ Semin Hematol 2005). Die Tabelle ist nicht vollständig. In Einzelfällen muss mit dem transfusionsmedizinischen Labor interagiert werden

Antigensystem	Antigen
Rhesus	c,C,e,E,D,Cw
MNS	M,s,S,U,Vw
Kell	K1,Ls,Js,k,Kp,K11,K22,Ku,U1
Duffy	Fy <sup>a</sup> , Fy <sup>b</sup> , Fy <sup>3</sup>
Kidd	JK
Gerbich	Ge
Colton	Co,Co3
Scianna	Sc2,Rd
Diego	ELO,Di,Wr

Anämie und diese einer diagnostisch/therapeutischen Intervention zuführen im Sinne einer intrauterinen Transfusion mittels Cordozentese. Der Antikörpertiter spielt

dabei eine untergeordnete Rolle bzw. ab einem Titer von >1:32 (bei anti-Kell-Ak >1:8) sollte mittels Doppler der ACM weitergefahren werden. Die Entwicklung auf dem Gebiete der NIPT hat dazu geführt, dass wir heute aus dem zirkulierenden mütterlichen Blut den fetalen Rh-D-Faktor bei heterozygotem Vater bestimmen (oder ausschliessen) können und es ist nur noch eine Frage der Zeit bis diese Technologie auch die anderen relevanten Antikörper erfassen kann. Wichtig dabei ist die rechtzeitige Intervention bevor das Kind hydropisch wird. Die Langzeitprognose insbesondere die neurologische Morbidität dieser Kinder ist u.a. abhängig vom Schweregrad der Anämie bzw. ob sie deswegen einen Hydrops fetalis entwickelt haben.

### Intrauterine Shunteinlagen

Einlagen von Kathetern in verschiedenen fetalen Körperhöhlen sind in der Regel passagere Therapien welche zum Ziel haben, einerseits intrauterine Komplikationen bedingt durch das Grundleiden zu reduzieren und/oder andererseits den Wechsel von der intrauterinen zur extra-



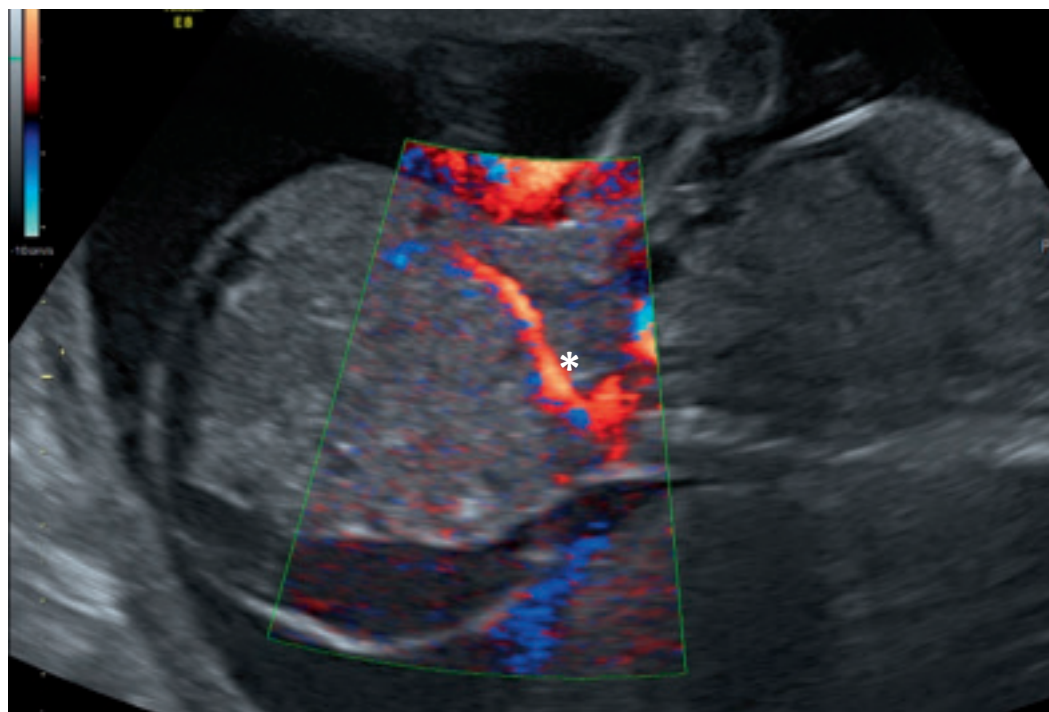


Abb. 2d. Grosses Steissbeinteratom, grösstenteils solide mit vaskulärem Stiel (\*) ausgehend von der Aorta

uterinen Situation zur erleichtern. Zur ersten Gruppe gehören die Krankheitsbilder, welche mit dem Unvermögen des Feten verbunden sind, adäquat Urin zu lösen. Die Zweite Gruppe umfasst Feten, welche Fehlbildungen der Lungen oder Probleme im Thoraxraum aufweisen. Die Entscheidungsfindung im Einzelfall ist nicht einfach, da, wie bereits mehrmals erwähnt, die Fälle selten sind und entsprechend konsistente Studien bzw. randomisierte Arbeiten fehlen. Darum ist es immer eine sehr individuelle Entscheidungsfindung auf der Basis von oft persönlichen Erfahrungen des Fetalmediziners moduliert durch den Wunsch und die Erwartungen der Eltern. In Situationen, wo der natürliche Verlauf unweigerlich mit dem Tod (oder mit schweren Handicaps) assoziiert ist, ist der Stellenwert einer intrauterinen Intervention anders zu werten als bei Fällen wo der Nutzen eines intrauterinen Eingriffes weniger klar ist.

### *Vesico-amniotische Shunteinlagen*

Diese Pathologie der ableitenden Harnwege ist ein klassisches Beispiel für die Schwierigkeit eine optimale Lösung anzubieten. Ein expektatives Verhalten v.a. bei den Formen mit früher Anhydramnie ist unweigerlich mit einem sehr schlechten Outcome (i.d.R. Tod) assoziiert. Andererseits gibt es international keine klaren Richtlinien, wie man sich in solchen Fällen verhalten soll. Eine Multizenterstudie (PLUTO) welche u.a. die Frage klären sollte, ob eine Shunttherapie bei posturethraler Obstruktion Sinn macht, musste wegen Rekrutierungsproblemen nach einigen Jahren abgebrochen werden. So bleibt es jedem Fetalmediziner überlassen, nach ausführlicher Diskussion und Auslotung der Vor- und Nachteile, einen gangbaren Weg zu finden. In Bern offerieren wir eine Vesico-amniotische Shunttherapie bei Megavesica wenn folgende Krite-

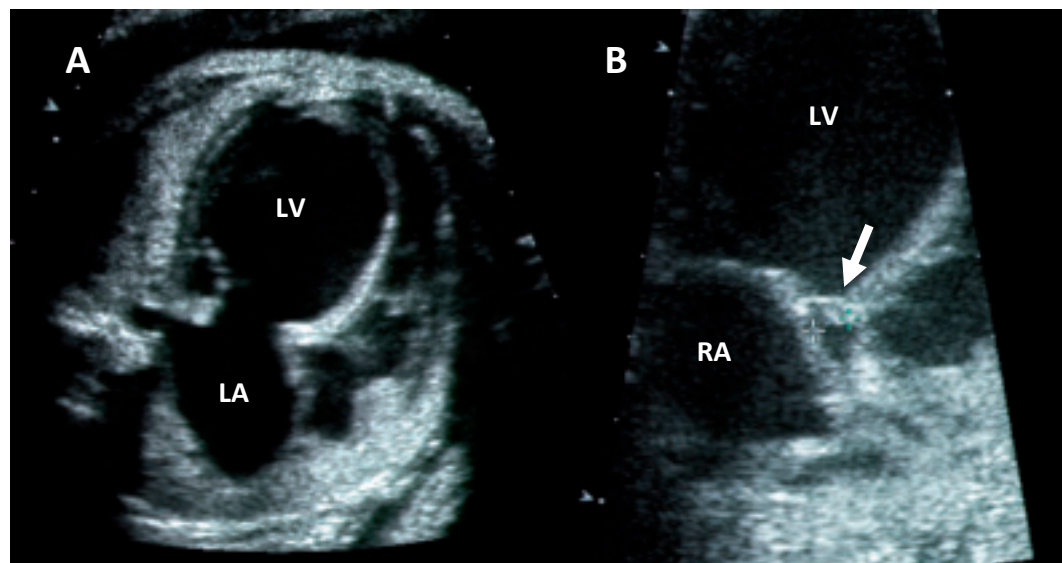


Abb. 3. (A) Massiv dilatierter linker Ventrikel (LV) und Vorhof (LA) bei Mitralinsuffizienz infolge einer kritischen Aortenstenose. (B) Dysplastische Aortenklappe (Pfeil)

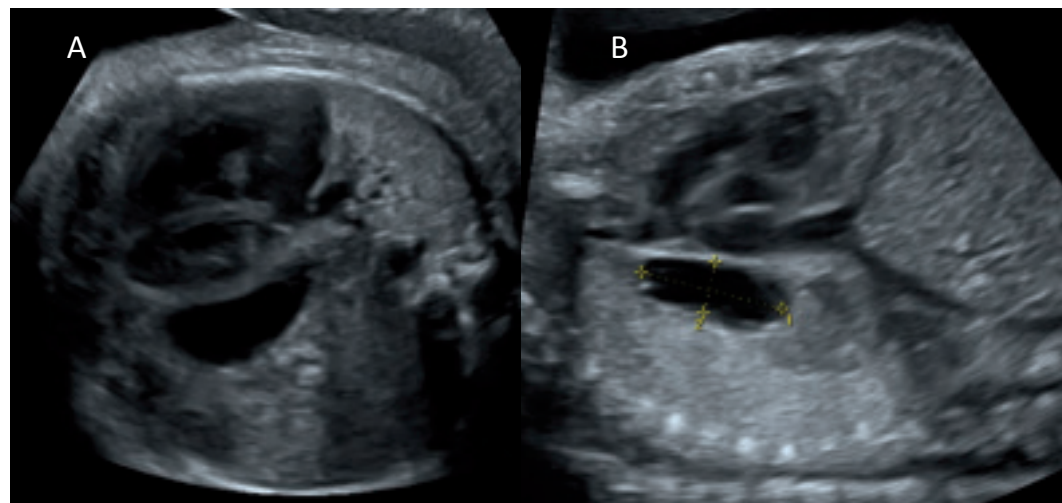
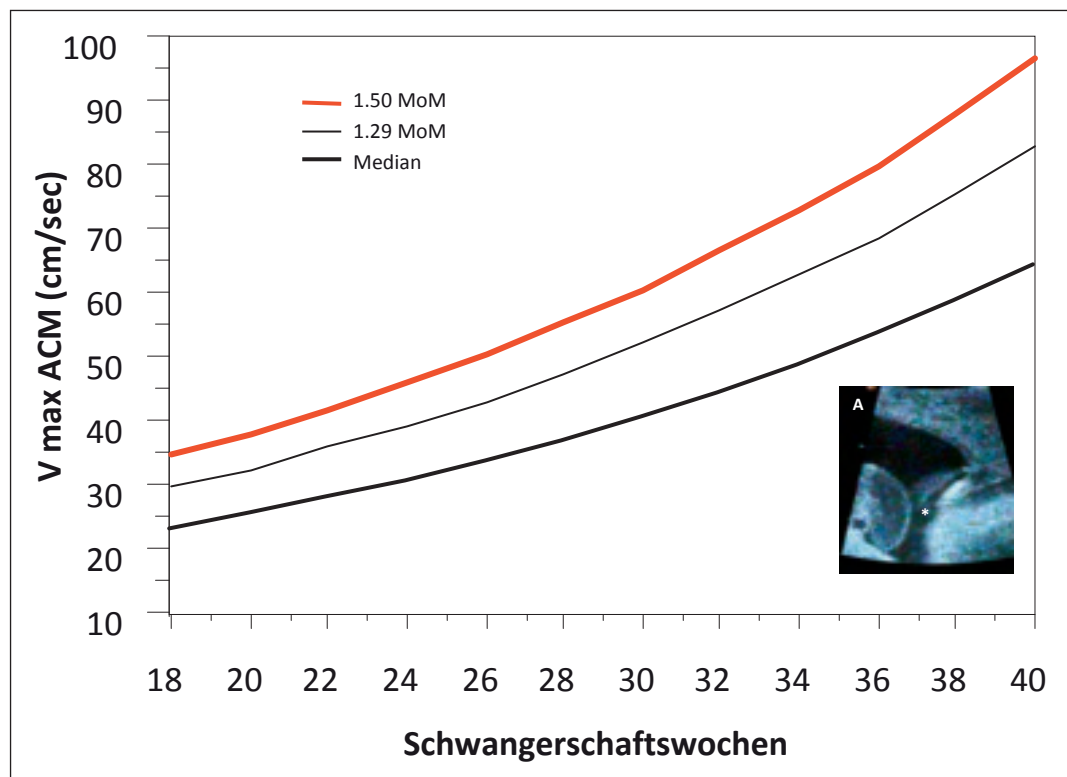


Abb. 4. Klassische Zwerchfellhernie links mit Medialverschiebung des Herzes nach rechts. Im Hemithorax links Magen und Darm nachweisbar. Es erfolgte eine erfolgreiche intratracheale Balloneinlage in Belgien. Auf dem Bild (B) sieht man hinter dem Herzen bzw. innerhalb der Trachea diesen länglichen, echoleeren Befund entsprechend dem eingelegten Ballon.

rien erfüllt sind: 1) isolierte Fehlbildung, 2) normaler, männlicher Karyotyp, 3) keine spontane Miktions nach mehrmaligen Vesicozentesen und 4) normale Urinelektrolytwerte (v.a. Natrium und Calcium). Bei weiblichen Feten haben wir bis anhin Abstand genommen da dort oft

mit anderen urogenitalen Fehlbildungen (Kloakenfehlbildungen) und insbesondere dem Megacystis-Microcolon-Hyperperistalsis-Syndrom (MMHS) zu rechnen ist. Daneben ist die primäre Ursache der Megazystis, im Vergleich zu den männlichen Feten, eine Agenesie der Urethra wel-

Abb. 5. Normkurve der Maximalgeschwindigkeit in der A.cerebri media dargestellt in MoM-Werten. Ab 1.5 MoM ist die Wahrscheinlichkeit einer relevanten fetalen Anämie hoch und eine Cordozentese in Transfusionsbereitschaft sollte geplant werden (nach Mari et al. NEJM 2000). (A) Intrauterine Transfusion, bei (\*) sieht man hell die Nadel in einer frei flottierenden Nabelschnurschlinge



che operativ nicht zu korrigieren ist und die Mädchen einen lebenslangen künstlichen Blasenaustrag (Urostoma) oder gar eine künstliche Blase brauchen.

Falls die Kriterien erfüllt sind und sich die Eltern zu einem Eingriff entscheiden, so wird in Lokalanästhesie und Sedoanalgesie ein kleiner Doppel-J-Katheter (Rodeck oder Harrison-Katheter) mittels eines Trokars und in der Regel nach vorgängiger Amnioninfusion in die fetale Blase gelegt (Abb 1a). Eine frühe Einlage reduziert nach unseren Erfahrungen das Risiko einer Lungenhypoplasie und auch das langfristige Risiko einer irreversiblen Nierenschädigung. Postnatal müssen dann cystoskopisch die Klappen (häufigste Ursache bei männlichen Feten) meist mittels Laser gesprengt werden. Zukünftig werden wir

wohl mittels fetaler Cystoskopie in ausgesuchten Fällen direkt die Behandlung in utero durchführen können.

#### **Shunt-Therapie bei Hydrothorax**

Ein ein- oder beidseitiger Hydrothorax kann entweder primär oder sekundär auftreten. Die primäre Form ist bedingt durch eine pathologische Akkumulation von Lymphe im Pleuraraum (Chylothorax). Diese Lymphe gelangt entweder über eine Anomalie (Leck) des Ductus thoracicus in den Pleuraraum oder (noch seltener) bedingt durch eine kongenitale, Lungenlymphangektasie (Abb 1b). Speziell die letzte Form weist auch mit Behandlung eine sehr hohe Mortalität auf. Sekundärformen werden beobachtet

Abb. 6. (A) Fetoskopische Sicht auf den Donor. Die Membran liegt wie eine Cephalschicht dem Kind an. (B) Amnionschlagsfalte. An der Amniongrenzschicht (Pfeile) ziehen Arterien (dunkel) und Venen (heller) durch welche systematisch klassifiziert werden. (C) Laserleitkabel mit Positionslaserlicht. Es werden nur solche Anastomosen koaguliert, welche tatsächlich von einem Fetus zum anderen gehen (feto-fetale Anastomosen)

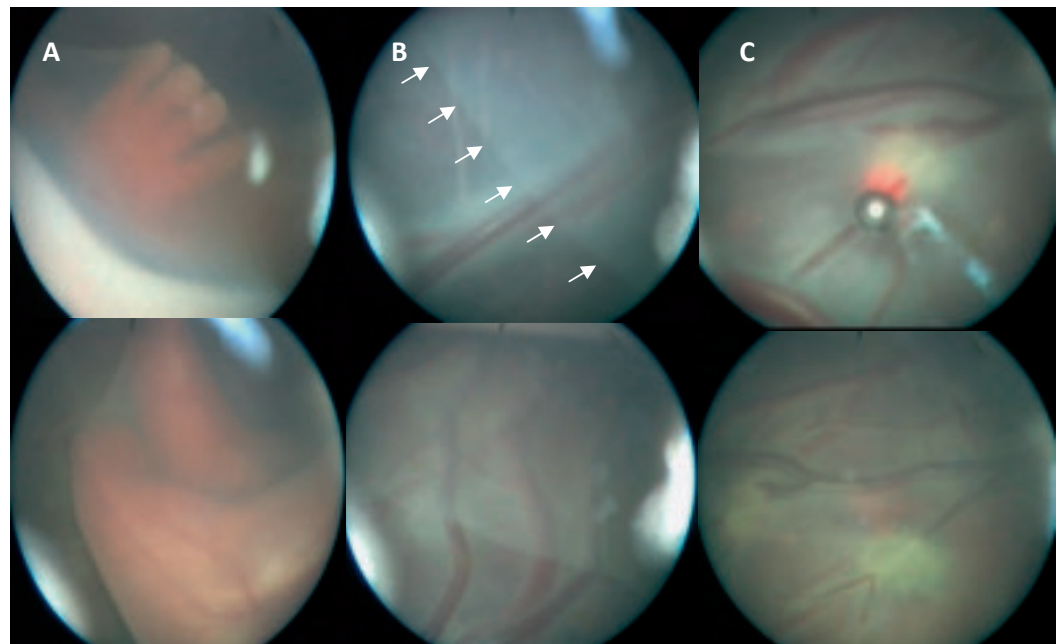
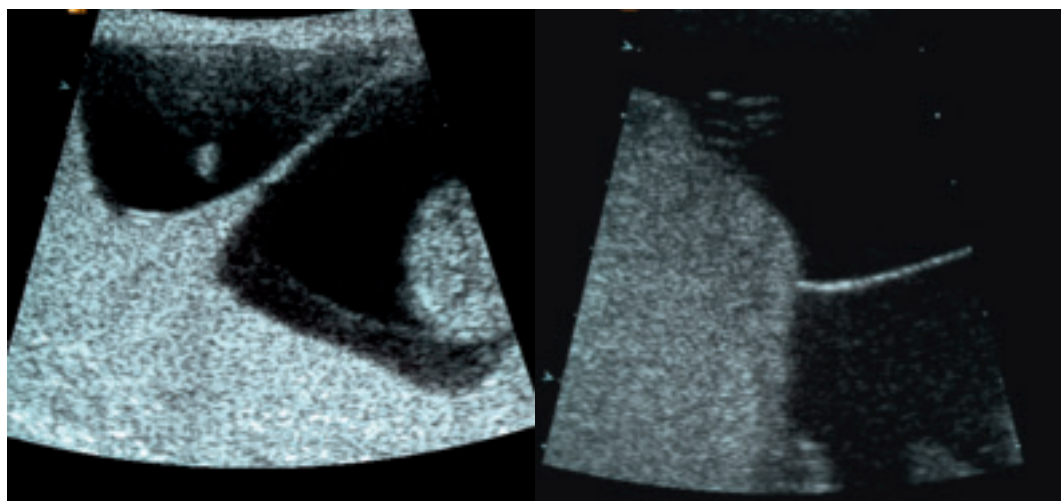


Abb. 7. Sonographische Differenzierung zwischen (A) dichorialer (fusionierte Placentae mit delta sign) und (B) monochorialer Situation mit dem klassischen T-sign. Innerhalb der ersten 14 Wochen lassen sich praktisch alle Mehrlingsschwangerschaften mit diesen zwei Merkmalen hinsichtlich ihrer Chorionizität (und Amnionizität) klassifizieren



bei Infektionen, Aneuploidie (Trisomie 21, Turner Syndrom, Monosomie 13, Triploidie etc.), bei strukturellen Fehlbildungen insbesondere des Herzens und der Lungen (adenomatoide Fehlbildungen), bei Zwerchfellhernie oder

im Rahmen eines Hydrops fetalis bei zB Anämie.

Auch beim Hydrothorax ist die Selektion wichtig. Ungünstig ist sicherlich das Vorhandensein eines Hydrops



fetalis. Zusatzkriterien wären ein symptomatisches Polyhydramnion (Schluckstörungen), eine Mediastinalverschiebung, auffällige venöse Hämodynamik (Ductus venosus) und/oder ein Gestationsalter <24 Wochen. Bei Verdacht eines primären Hydrothorax wird erst einmal eine diagnostische Punktion (Thorakozentese) durchgeführt. Dabei wird versucht, den Hydrothorax vollständig zu entleeren. Die Flüssigkeit wird auf Lymphozyten untersucht und eine Zellzahl von >80% Lymphozyten ist verdächtig (nicht diagnostisch!) für einen Chylothorax. Falls es zu einem raschen Wiederauffüllen kommt, der Karyotyp (allenfalls auch Microarray) normal ist und das Kind keine weiteren Fehlbildungen aufweist, kann man einen Shunt diskutieren. Alternativ kann bei fehlendem Hydrops auch expektativ vorgegangen werden mit allfälliger Drainage kurz vor der Entbindung um die primäre Adaptation des Kindes zu verbessern. Jeder Fall muss isoliert betrachtet und das Management individuell gestaltet werden.

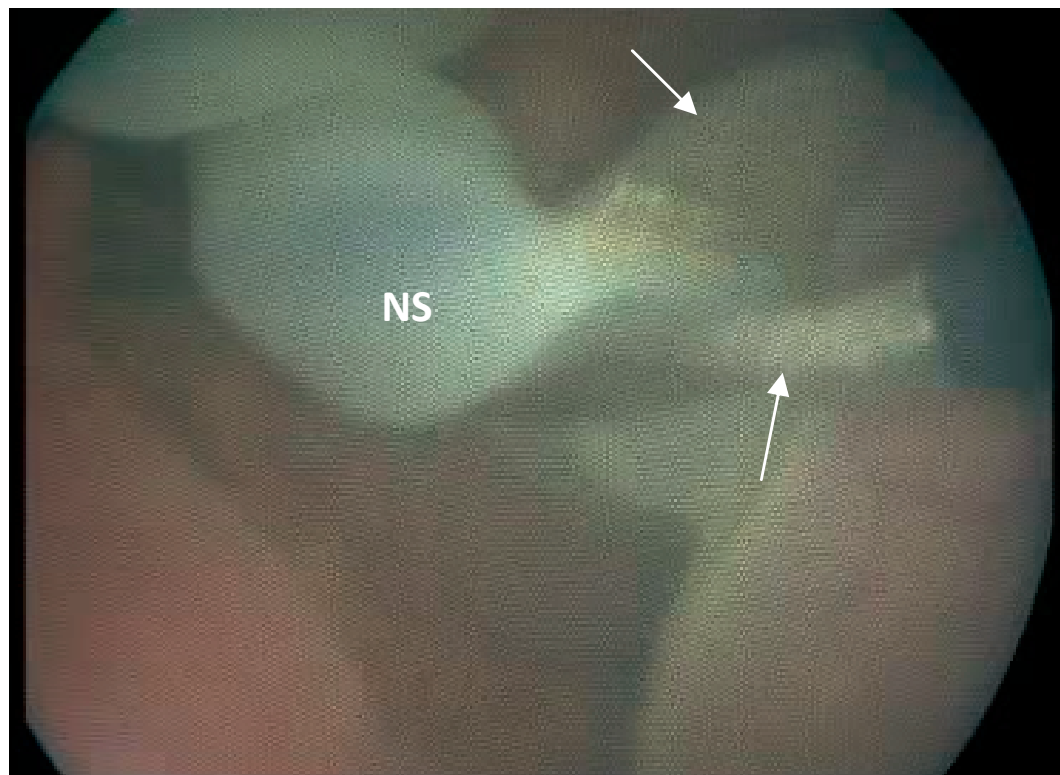
### Komplizierte monochoriale Mehrlinge

Die fetoskopische Laserablationstherapie von feto-fetalen Anastomosen beim Zwillingstransfusionssyndrom gehört heute zu den wenigen intrauterinen Eingriffen, welche im Rahmen von randomisierten Studien als effektive Therapie gegenüber der klassischen, repetitiven Amnionreduktion untersucht worden ist. Seit 2004, als die randomisierte Studie von Senat et al. publiziert worden ist, sind eine Vielzahl von internationalen Zentren auf diese Behandlungsart übergegangen. In Bern haben wir bereits 1994 mit dieser Art der Behandlung angefangen. Da auch hier eine gewisse Lernkurve zu verzeichnen ist, haben wir unser Knowhow und unsere Ressourcen seit kurzem mit dem CHUV zusammengelegt und eine Schweizer Arbeitsgruppe gebildet (die „Swiss Fetal Laser Group“). Die Mitglieder der Gruppe (Dr.med. David Baud vom CHUV, Dr.med. Peter Kuhn und PD. Luigi Raio in Bern) arbeiten eng zusammen und alle Fälle werden in Bern oder in Lausanne (je nachdem wo die Zuweisung stattge-

### Kernaussagen

- Viele fetale Pathologien sind heute pränatal therapeutisch zugänglich und eine enge Zusammenarbeit mit einem Perinatalzentrum ist imperativ.
- Eine adäquate und auch rechtzeitige Therapie basiert auf einem aufmerksamen sonographischen Screening und rascher Zuweisung bei verdächtigen Befunden. Dies gilt insbesondere für Megavesica und Thoraxauffälligkeiten.
- Ein positiver Antikörpersuchtest sollte immer reflexartig zu den richtigen diagnostischen Schritten führen.
- Die frühe Festlegung der Chorionizität bei Mehrlingen ist die Basis einer adäquaten Betreuung und zeitgerechten Reaktion bei Auffälligkeiten des Fruchtwassers, des Wachstums und/oder der Hämodynamik.
- Die Nachbetreuung von intrauterin behandelten Fällen bedarf ebenfalls einer besonderen Erfahrung und sollte wenn möglich zusammen mit einem Perinatalzentrum erfolgen.

funden hat) gemeinsam behandelt. Damit bündeln wir Erfahrungen von kumulativ knapp etwa 300 Fällen und erreichen somit, dass einerseits das Outcome verbessert wird und andererseits das Handling bei diesen seltenen Fällen auch immer gemeinsam geübt werden kann. Der Eingriff wird ebenfalls in Lokalanästhesie und Sedoanalgesie durchgeführt. Nach sonographischer Lokalisation des besten Zugangsweges wird ein Trokar mit Arbeitsschächten für ein Fetoskop und eine Laserglasfaser in die Fruchthöhle des Akzeptors eingeführt. Anschliessend wird der Amnionäquator beim Donor aufgesucht und es werden dann systematisch alle austretenden feto-fetalen Anastomosen mittels Laser koaguliert (Abb 6). Dieser



*Abb. 8.* Fetoskopische Bikoagulation (Pfeile markieren die Klemme) der Nabelschnur (NS) eines monochorialen Zwillings in diesem Fall mit schwerer, hämodynamisch instabiler Wachstumsrestriktion. Um zur Nabelschnur zu gelangen musste eine Septostomie durchgeführt werden

Amnionäquator wird mehrmals durch beide anwesenden Operateure nach Anastomosen abgesucht. Nach erfolgter Laserbehandlung wird noch das Polihydramnion auf ein normales Mass reduziert.

Die Kriterien für oder gegen einen Eingriff wurden 2004 im Rahmen der randomisierten Studie definiert. In der Regel sollte mindestens ein Stadium I (Poli-Oligohydramnie-Sequenz) nach Quintero vorliegen und das Gestationsalter zwischen 17 und 26 Wochen liegen. Zunehmend werden nun auch Fälle publiziert, wo man vor und auch nach diesen arbiträr festgelegten Grenzen Lasertherapien durchgeführt hat und die Resultate sind sicher vielversprechend. Auch wir haben einige Fälle mit guten Ergebnissen ausserhalb dieses „legalen“ Bereiches gewagt.

Auch sind verschiedene neue Techniken (sequentiell-selektive Laserung, Solomon-Technik) eingeführt worden welche dazu führen sollten, das Rezidivrisiko und das Risiko einer TAP-Sequenz (Twin Anemia Polycytemia) zu reduzieren und bei gewissen Konstellationen (Gewichtsdifferenz >30%, AREDF beim Donor) das Überleben auch des Donors zu verbessern.

Wichtig ist die frühe Diagnose der monochorialen Situation anhand der klassischen anatomischen Präsentation der Trennwand (Abb 7) und die engmaschige Überwachung dieser Fälle (allenfalls zusammen mit einem Zentrum) um die Entwicklung eines fetofetalen Transfusionssyndroms frühzeitig zu erfassen. Wenn auch deutlich seltener, kommt es leider immer noch vor, dass

wir Fälle im Stadium V (ein oder beide Feten bereits abgestorben) erhalten oder die Chorionizität nicht festgelegt wurde. Dies kann zu fatalen Folgen führen. Auch nach dem Eingriff bedürfen diese Fälle eine engmaschige und aufmerksame Doppler- und Wachstumsüberwachung. Diese sollte wenn immer möglich in Händen von erfahrenen Kollegen erfolgen.

### *Nabelschnurkoagulationen*

In seltenen Situationen muss man gezwungenermaßen drastische Lösungen finden um eine unglückliche Verkettung der Feten – im wahrsten Sinne des Wortes – zu unterbrechen. Das können z.B. Fälle sein mit einer TRAP-Sequenz (Twin Reversed Arterial Perfusion) bzw. einer

monochorialen Schwangerschaft mit einem Acardius-acranius (Abb 2b). Der Pumping-twin (normaler Co-Zwilling) muss dabei zwei Körper versorgen was oft zu einer Herzinsuffizienz und zum Tode führen kann. Es sind auch Fälle welche diskordant für Fehlbildungen oder Aneuploidie (seltene Fälle von Heterokaryotypie) sind oder es können Transfusionssyndrome oder Fälle mit schwerer, selektiver Wachstumsrestriktion sein wo einer der Feten eine derart schlechte Prognose hat, dass man sich direkt für eine Unterbrechung der Nabelschnur entscheiden muss. Wir bevorzugen die fetoskopisch unterstützte Bikoagulation der Nabelschnur (Abb. 8) gegenüber der sonographischen. Die Blutzufuhr bei TRAP-Fällen kann auch mittels ultraschallgesteuerter Nadelplatzierung einer Lasersonde im Bereiche des Nabels oder der Aorta des Acranius-acardius erfolgen.