

Kinderchirurgie: Fötale Chirurgie bei Spina bifida

Martin Meuli^{a,c}, Roland Zimmermann^{b,c}, Nicole Ochsenbein^{b,c}, Ueli Möhrlen^{a,c}

^a Universitäts-Kinderspital Zürich, Chirurgische Klinik, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich, Schweiz; ^b Klinik für Geburtshilfe, UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich, Schweiz; ^c Zentrum für Fetale Diagnostik und Therapie, Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich, Schweiz

Einleitung

Die Myelomeningozele (MMC) ist eine schwere und komplexe Fehlbildung aus dem Kreis der Spina bifida. Patienten mit diesem Neuralrohrdefekt zeigen einen shuntpflichtigen Hydrozephalus und eine schwere Paraparese oder schlimmstenfalls eine Paraplegie ab Höhe der Läsion. Meistens liegt diese im Lumbosakralbereich des Myelons. Dieses Lähmungsniveau bewirkt später meist eine Rollstuhlpflichtigkeit. Praktisch alle Patienten leiden ebenfalls unter einer schweren neuropathischen Blasen- und Darmentleerungsstörung sowie einer Störung der Sexualfunktion.

In Erstweltländern mit einer entsprechenden medizinischen Versorgung überleben die meisten MMC-Patienten und haben eine annähernd normale Lebenserwartung. Bedingt durch die irreversible Mehrfachbehinderung, die meist mehrere neurochirurgische, orthopädische und urologische Eingriffe sowie oft tägliche Rehabilitationsmassnahmen nach sich zieht, ist die Lebensqualität dauerhaft stark eingeschränkt. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die MMC eine der schwersten überlebenden Fehlbildungen ist und dass alle postnatalen therapeutischen Bemühungen nur rehabilitativ-palliativen bzw. pflegerischen Charakter haben, da es für die bei Geburt bereits gesetzten, irreversiblen neurologischen Schäden nach wie vor keine kurative Therapie gibt.

Seit dem Beginn der *fetalen* Versorgung von Föten mit MMC hat sich die oben erwähnte Situation allerdings deutlich verbessert. In den nachfolgenden Zeilen soll die fetale Therapie bei MMC vorgestellt werden

Neues Verständnis der Pathogenese als Grundstein für die intrauterine Chirurgie

Bis vor kurzem nahm man an, dass die Hemmungsfehlbildung des Rückenmarks selbst – das heisst die unvollständige Neurulation im Bereich der MMC-Läsion – und zusätzliche traumatische Schäden durch eine vaginale Geburt ausschliesslich für die schweren neurologischen Ausfälle verantwortlich seien.

In den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts haben eine Reihe von fötal-tierexperimentellen und an menschlichen Föten mit MMC durchgeführten Arbeiten die fötale anatomische Konfiguration der humanen MMC-Läsion zum ersten Mal im Detail beschrieben [1]. Sie haben unter anderem gezeigt, dass pathogenetisch die neu entwickelte sogenannte «two hit pathogenesis» tatsächlich zutrifft [2]. Diese beinhaltet, dass der erste «hit» aus der fehlenden Neurulation besteht. Dies geht jedoch nicht zwingend mit signifikanten neurologischen Defiziten einher. Der zweite «hit» besteht in einer sekundären, das heisst während der Schwangerschaft erworbenen, Schädigung des der Umgebung (Fruchtwasser) ausgesetzten und damit ungeschützten Myelons. Für diese sekundäre Schädigung sind toxische, entzündliche und mechanische Faktoren, die sich vor allem im letzten Drittel der Schwangerschaft manifestieren, verantwortlich [1, 2].

In verschiedenen fötalchirurgischen Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die intrauterine Deckung von experimentell (d.h. chirurgisch) geschaffenen MMC-Läsionen die sonst auftretenden «klassischen» spinalen Schäden ebenso wie das Auftreten des typischerweise

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

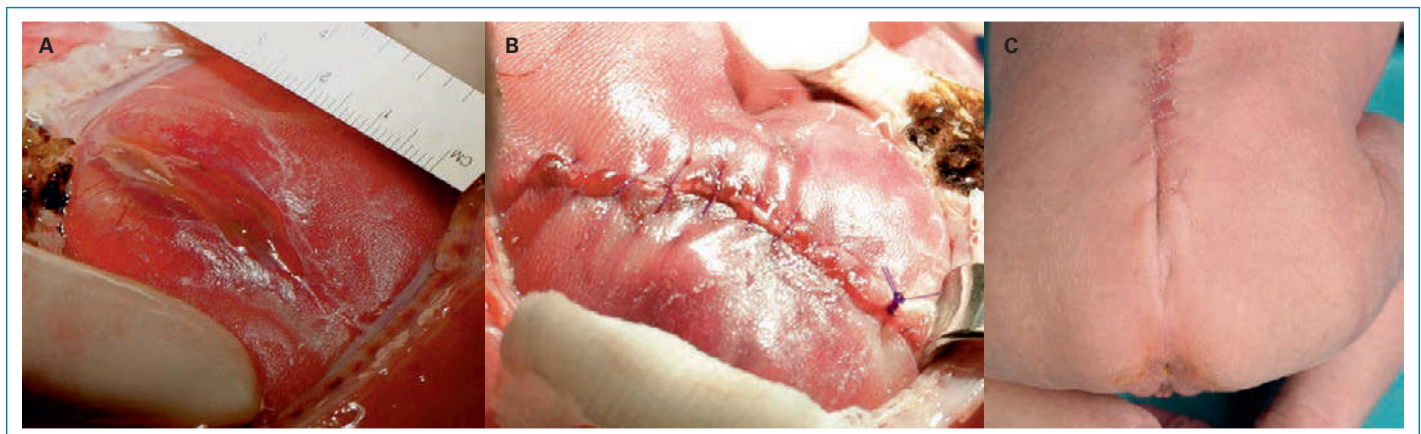


Abbildung 1

A Intraoperatives Bild der Spina bifida: Der zystische Sack mit dem darauf liegenden, offenen, aber makroskopisch intakten Rückenmark ist gut sichtbar.

B Fetaler Rücken nach dem Hautverschluss.

C Fetaler Rücken mit perfekt geheilter Haut am 1. Lebenstag. Das Nahtmaterial ist teilweise noch in situ. Man beachte den normal konfigurierten Anus.


ebenfalls vorhandenen Hydrozephalus wirksam verhinderte [2]. Aufgrund dieser experimentellen Resultate wurde im Jahr 1998 zum ersten Mal eine erfolgreiche, offen-chirurgische Versorgung einer menschlichen MMC vorgenommen [3].

Die ersten darauf folgenden Publikationen über die intrauterine Versorgung der MMC haben im Wesentlichen gezeigt, dass die Herniation der Kleinhirntonsillen reversibel ist, und dass sich dadurch die Liquorzirkulation verbessern kann, was eine doch sehr signifikante Reduktion der Shuntpflichtigkeit auf etwa 50% erbringt. Ausserdem haben verschiedene Studien Verbesserungen der peripheren Neurologie nachgewiesen. Vor allem aufgrund dieser günstigen Resultate ist die erste grosse prospektive und randomisierte Studie, der MOMS-Trial [4], konzipiert und zwischen 2003 und 2010 erfolgreich durchgeführt worden.

MOMS-Trial: «Management Of Myelomeningocele Study»

Studiendesign

Das Studiendesign wurde so angelegt, dass von 200 Patientinnen, die mit einem Kind mit MMC schwanger waren, und die alle für eine fötale Chirurgie qualifizierten, je 100 in die Gruppe der fötalchirurgischen bzw.

der postnatalen Versorgung randomisiert wurden. Die wichtigsten Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien (die auch aktuell noch ihre prinzipielle Gültigkeit haben), sind in Tabelle 1  zusammengestellt. Nach Einschluss von 183 Patientinnen wurde die Studie jedoch vorzeitig abgebrochen, da das Outcome in der fötalchirurgischen Gruppe soviel besser war, dass eine weitere Randomisierung ethisch nicht mehr vertretbar war.

Resultate

Bei den pränatal operierten Patienten reduzierte sich die Anzahl der Kinder mit Hindbrain Herniation (Chiari II Malformation) auf 4% verglichen mit 36% ($p < 0,001$) bei den postnatal Operierten. Ebenfalls reduzierte sich die Hydrozephalus-Shuntrate auf 40%, verglichen zu 82% ($p < 0,001$) bei postnataler Operation. Die selbständige Gehfähigkeit war bei den intrauterin operierten Patienten ebenfalls signifikant besser (pränatal/postnatal: 42%/21%; $p < 0,01$). Auch zeigten die fötal operierten Kinder in diversen Outcome-Tests im Alter von 2,5 Jahren bessere, bzw. gleiche, aber nie schlechtere Resultate als die postnatal operierten Kinder. In beiden Gruppen fand sich keine mütterliche Sterblichkeit. In der fetalen Gruppe zeigten sich folgende Komplikationen signifikant häufiger: vorzeitiger Blasensprung (pränatal/postnatal 46%/8%), Oligohydramnion (21%/4%), vorzeitige Wehen (38%/14%) und Frühgeburtlichkeit (79%/15%; mittleres Gestationsalter 34+1 SSW / 37+3 SSW). In der pränatalen Gruppe zeigte sich im Bereich der vormaligen Hysterotomie eine Ausdünnung der Uteruswand (25%), bzw. eine Dehiszenz (10%), jedoch keine Ruptur.

Schlüsse aus den Studienresultaten

Der MOMS-Trial ist die mit Abstand grösste je durchgeführte prospektiv randomisierte Studie zu einer fötalchirurgischen Fragestellung. Diese Studie hat eine klare Evidenz dafür geschaffen, dass in der Gesamtsicht und unter Berücksichtigung aller relevanten fötalen und maternellen Variablen *die pränatale der postnatalen MMC-Versorgung klar überlegen ist*. Darum ist es sowohl aus medizinischer wie auch aus ethischer Sicht heute richtig, die offene fötalchirurgische MMC-Versorgung zum neuen Behandlungsstandard für entsprechend qualifizierende Föten und werdende Mütter zu erklären. Es muss jedoch angemerkt werden, dass auch diese neue therapeutische Option keine vollständige Heilung, wohl aber im besten Fall eine signifikant verbesserte Prognose auf verschiedenen, klinisch wesentlichen Ebenen mit sich bringt. Ebenfalls ist die mütterliche Sicherheit bei diesen Eingriffen gewährleistet.

Fötale Chirurgie in der Schweiz

Nach Publikation des MOMS-Trial wurde in Zürich die erste europäische offene fötalchirurgische Operation, welche exakt den Guidelines des MOMS-Trial folgte, erfolgreich durchgeführt [5]. Seit 2010 sind in Zürich 15 Fälle operiert worden.

Die Operationen fanden zwischen der 22+3 und 26+1 Schwangerschaftswoche statt. Alle Operationen verlie-

Tabelle 1

Einschluss-Kriterien

Myelomeningozele (oder Myeloschisis) zwischen T1 und S1 mit Hindbrain Herniation (bestätigt durch Ultraschall und MRI)

Mutter älter als 18 Jahre

Gestationsalter für Operation zwischen 19. SSW und 25. SSW

Normaler Karyotyp des Feten

Ausschluss-Kriterien

Mehrlingsschwangerschaft

Insulinpflichtiger Gestationsdiabetes

Weitere fetale Anomalien ausser MMC

Fetale Kyphose >30 Grad

Cerlage oder Anamnese für inkompetente Zervix

Plazenta previa oder Plazentaablösung

Kurze Zervix (<20 mm)

Übergewicht (BMI >35)

Frühere Frühgeburtlichkeitsprobleme

Maternal-fetale Rh-Isoimmunization, Kelly-Sensibilisierung oder Anamnese einer neonatalen alloimmunen Thrombozytopenie

Mütterlicher HIV- oder Hepatitis-B-Status positiv

Positiver Hepatitis-C-Status

Uterine Anomalien (grosse oder multiple Fibrome)


Andere mütterliche Kontraindikationen für einen elektiven Eingriff

Psycho-soziale Auffälligkeiten der Mutter

Mütterliche Hypertension mit erhöhtem Risiko für eine Präeklampsie bzw. Frühgeburtlichkeit

Übersetzung aus Adzick et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. N. Engl. J. Med. 2011;364:993–1004.

fen problemlos. Alle Feten zeigten im Kontroll-MRI vier Wochen nach der Operation ein vollständiges Verschwinden der Hindbrain Herniation. Alle Kinder sind zwischen der 33+6 und 37+3 mittels Kaiserschnitt auf die Welt gekommen. Ein Baby ist postnatal aufgrund eines Atemversagens verstorben. Im Vergleich zur Prognose bei postnataler Versorgung zeigten zehn Kinder (77%) eine deutlich bessere motorische Funktion der unteren Extremitäten, während drei Kinder (23%) eine gleiche motorische Funktion wie erwartet zeigten. Die Shuntrate liegt bis heute bei 50%. Bei keiner Operation traten grössere mütterliche Probleme oder Komplikationen auf.

Diese Resultate bewegen sich im Rahmen derer des MOMS-Trials. Die Abbildung 1  zeigt eine illustrative fotografische Dokumentation eines unserer Patienten.

Schlussfolgerungen

Die aktuelle Datenlage zeigt zweifelsfrei, dass die fötale Chirurgie bei MMC einen neuen Behandlungsstandard darstellt, sofern die entsprechenden medizinischen, personellen und infrastrukturellen Voraussetzungen dazu erfüllt sind. Obwohl die intrauterine Operation weder eine vollständige Heilung bewirken kann, noch

komplikationsfrei oder risikolos ist, stellt sie doch die heute klar beste Möglichkeit dar, dem Ungeborenen eine optimale Chance auf ein Leben mit signifikant weniger Behinderungen zu geben.

Frauen, die ein Kind mit MMC erwarten, müssen deshalb frühzeitig über die Option einer vorgeburtlichen Behandlung informiert werden.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Martin Meuli
 Universitäts-Kinderspital Zürich
 Chirurgische Klinik
 Steinwiesstrasse 75
 CH-8032 Zürich
[martin.meuli\[at\]kispi.uzh.ch](mailto:martin.meuli[at]kispi.uzh.ch)

Literatur

- 1 Hutchins GM, Meuli M, Meuli-Simmen C, Jordan MA, Heffez DS, Blakemore KJ. Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele. *Pediatr.Pathol.Lab Med.* 1996;16:701–12.
- 2 Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM et al. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat.Med.* 1995;1:342–7.
- 3 Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet* 1998;352:1675–6.
- 4 Adzick NS, Thom EA, Spong CY et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N.Engl.J.Med.* 2011;364:993–1004.
- 5 Meuli M, Moehrlen U, Flake A et al. Fetal Surgery in Zurich: Key Features of Our First Open in Utero Repair of Myelomeningocele. *Eur.J Pediatr.Surg.* 2012.