

## **Vorgeburtliche Diagnose „MMC“! - Wann und warum vorgeburtliche Operation?**

**Ueli Möhrli, Martin Meuli**

Zentrum für fetale Diagnostik und Therapie, Universitätsspital Zürich und  
Universitäts- Kinderspital Zürich

Die Diagnose der Myelomeningocele (MMC) wird üblicherweise zwischen der 15. und 20. Schwangerschaftswoche mittels Ultraschalluntersuchung gestellt. Zur Bestätigung der Diagnose werden die schwangeren Frauen an ein geburtshilfliches Zentrum oder direkt ans Zentrum für fetale Diagnostik und Therapie nach Zürich überwiesen. Natürlich können sich betroffene Eltern auch direkt an uns wenden ([www.swissfetus.ch](http://www.swissfetus.ch)).

Dort erfolgt eine Sicherung und Verfeinerung der Diagnostik, unter anderem mittels wiederholter Ultraschalluntersuchung und MRI. Anschliessend wird ein pränatales Beratungsgespräch organisiert, bei dem die Eltern über die komplexe Fehlbildung und die daraus erwachsenden Probleme sowie die möglichen Behandlungsoptionen informiert werden (Meuli and Moehrlen 2013). Insbesondere werden hier auch die Möglichkeiten und Konsequenzen, Chancen und Risiken der pränatalen (intrauterinen) gegenüber der postnatalen (nachgeburtlichen) Versorgung der MMC detailliert aufgezeigt.

Die Grundsteine für die pränatale Operation einer MMC wurden in den 80er und 90er Jahren in tierexperimentellen Studien gelegt. Verschiedene Forscher haben dabei die Entstehung und fetale Entwicklung der MMC studiert. Dabei ist vor allem die Forschungsgruppe um Martin Meuli zu neuen Erkenntnissen gekommen, wonach ein

sehr bedeutsamer Teil des Rückenmarkschadens nicht durch die Fehlbildung (fehlende Neurulation = Rohrschluss) selbst, sondern durch sekundäre chemische, toxische und traumatische Schädigungen des freiliegenden Rückenmarks vorwiegend während des letzten Drittels der Schwangerschaft zu Stande kommt. Diese im Verlauf der späteren Schwangerschaft erworbenen Schäden sind theoretisch durch eine frühzeitige intrauterine Operation verhinderbar. Meuli und seine Forschungsgruppe haben dann in einer tierexperimentellen Arbeit nachweisen können, dass vorgeburtlich operierte Tiere mit MMC bei Geburt praktisch normal waren im Gegensatz zu den nicht vorgeburtlich operierten, die querschnittgelähmt waren (Meuli *et al.* 1995). Diese Erkenntnisse schufen die Grundlagen für eine gross angelegte humane Studie. Diese wurde zwischen 2003 und 2010 an mehreren Zentren in den USA durchgeführt (MOMS-Trial) (Adzick *et al.* 2011), wobei Kinder mit MMC durch Zufall in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Dabei wurden in der einen Gruppe die Kinder wie bis anhin üblich nach der Geburt operiert und in der anderen Gruppe wurde die MMC während der Schwangerschaft durch einen fetalen Eingriff verschlossen. Diese Studie wurde im Dezember 2010 abgebrochen, da sich zeigte, dass die Kinder von der offenen fetalen Operation so stark profitierten, dass eine fortgesetzte zufällige Einteilung in die postnatale Gruppe ethisch nicht mehr vertretbar war. Für diese Studie wurden klare Kriterien aufgestellt, für welche Patienten eine fetale Chirurgie in Frage kommt. Dabei müssen sowohl von mütterlicher, wie auch von kindlicher Seite zahlreiche Voraussetzungen erfüllt sein, damit eine fetale Chirurgie mit minimalem Risiko durchgeführt werden kann. Diese Kriterien sind bis heute gültig, selbstverständlich auch an unserem Zentrum.

Die Vorteile einer fetalen Operation sind folgende: Die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind einen operationspflichtigen Hydrocephalus (Wasserkopf) entwickelt, reduziert

sich sehr deutlich von 90% bei postnataler Operation auf 40% bei fötaler Operation. Ebenfalls ist die immer zusammen mit einer MMC vorliegende Chiari Malformation des Gehirns nach einer fetalen Operation praktisch bei allen Fällen wenige Wochen nach dem fetalen Eingriff nicht mehr nachweisbar. Ein wesentlicher Effekt ist auch, dass sich das Lähmungsniveau nach unten verlagert, in über 50% der Fälle um zwei oder mehr spinale Niveaus. Diese günstigen Effekte erklären, dass Kinder nach pränatalem Verschluss der Spina bifida im Alter von 30 Monaten sowohl motorisch (Beinbeweglichkeit, Gehfähigkeit), als auch kognitiv (psychointellektuelle Entwicklung) in entsprechenden Tests signifikant bessere Resultate erzielen, als erst nach der Geburt operierte Kinder. Ebenfalls scheint sich abzuzeichnen, dass durch die vorgeburtliche Operation auch die Blasenfunktion günstig beeinflusst wird und gewisse Kinder bestenfalls eine normale Blasenfunktion nach der Geburt zeigen.

Entschliessen sich die Eltern dazu, eine pränatale Versorgung in Betracht zu ziehen, werden sie über die allfällig noch nötigen weiteren Abklärungsschritte informiert. Diese beinhalten immer ein fetales MRI zur genauen Lokalisation und Beschreibung der Läsion sowie zum Ausschluss von weiteren schweren Fehlbildungen. Eine Fruchtwasserpunktion (Amniocentese) zum Ausschluss von genetischen Auffälligkeiten ist zwingend. Damit ein Fetus für eine pränatale Operation qualifiziert, dürfen neben der MMC keine weiteren Fehlbildungen oder chromosomale Störungen vorliegen.

Die Eltern werden danach in mehreren Aufklärungsgesprächen über die Operation, den zu erwartenden postoperativen Verlauf und über mögliche Komplikationen informiert.

Im Zentrum für fetale Diagnostik und Therapie in Zürich wird nur die offene fetale Operation angeboten, da bis heute für eine minimalinvasive Technik (Schlüssellochchirurgie) keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vorhanden ist, dass sie mindestens gleich gute oder sogar bessere Resultate als die offene Operation bietet. Somit ist dieses Vorgehen vorläufig nicht zu rechtfertigen.

Der Eingriff am Feten wird zwischen der 19. und 26. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Eine Operation vor der 19. Schwangerschaftswoche ist auf Grund operationstechnischer Probleme nicht möglich (fetales Gewebe viel zu fragil). Ein Eingriff nach Ablauf der 25. Schwangerschaftswoche ist nicht mehr angezeigt, da danach das Risiko einer Frühgeburt stark zunimmt und wahrscheinlich auch der angestrebte Schutzeffekt für das Rückenmark nicht mehr ausreichend vorhanden ist. Der Eingriff wird immer in einer tiefen Allgemeinnarkose der Mutter durchgeführt (Abb. 1). Dabei wird vorerst der Bauch und dann die Gebärmutter der Schwangeren mit einer speziellen Technik eröffnet (Abb. 2). Anschliessend wird der Rücken des Feten, der während der Operation in der Gebärmutter bleibt, verschlossen (Abb. 3). Prinzipiell wird dabei dieselbe Technik angewendet wie bei der nachgeburtlichen Operation. Abschliessend werden das Fruchtwasser wieder aufgefüllt und dann die Gebärmutter und der Bauch der Schwangeren wieder verschlossen.

Bis anhin hat es keine schwerwiegenden mütterlichen Komplikationen wie bleibende Schäden oder gar Todesfälle gegeben, Das grösste Risiko für den Feten besteht in der Frühgeburtlichkeit. Die Operation an der Gebärmutter während der Schwangerschaft kann Geburts-Wehen auslösen oder zum vorzeitigen Blasensprung führen. Beide Komplikationen können einen vorzeitigen notfallmässigen Kaiserschnitt erzwingen und eine entsprechende Frühgeburtlichkeit des Kindes bewirken. Diese

kann schwerwiegende Konsequenzen nach sich ziehen, vorallem. wenn sie vor die 33. Schwangerschaftswoche zu liegen kommt. Das durchschnittliche Geburtsalter der von uns operierten Kinder liegt allerdings und günstigerweise bei 36+2 Schwangerschaftswochen, also fast im Bereich der normalen Schwangerschaftslänge (37-40 SSW). Klinisch bedeutsame Frühgeburtlichkeitsprobleme sind also nicht mehr zu erwarten.

Im Anschluss an die fetale Operation wird die Schwangere während der folgenden Tage auf der Überwachungsstation betreut, da starke Medikamente zur Verhinderung von vorzeitigen Wehen notwendig sind. Sobald die Gebärmutter ruhig ist, wird die Patientin auf die Normalstation verlegt. Der Spitalaufenthalt richtet sich danach nach der Tendenz der Gebärmutter, Wehen zu entwickeln. Er dauert im Moment aber im Minimum 4-5 Wochen. Anschliessend wird die schwangere Frau aus dem Spital nach Hause oder allenfalls in eine Geburtsklinik am Wohnort entlassen und tritt 2-3 Wochen vor dem errechneten Termin erneut bei uns für die Geburt ins Spital ein. Nach einer fetalen Operation ist zur Geburt des Kindes immer ein Kaiserschnitt notwendig, da bei den Presswehen einer spontanen Geburt ein zu grosses Risiko bestünde, dass die Naht in der Gebärmutter aufreisst (lebensgefährliche Blutung sowie Geburt des Feten in den Bauch der Mutter!!).

Wenn sich das Neugeborene normal adaptiert, der Rücken gut verheilt ist (Abb. 4) und auch sonst keine besonderen Probleme vorhanden sind, bleibt das Kind bei der Mutter auf dem Wochenbett und wird etwa eine Woche später ins Kinderspital verlegt. Dort erfolgt eine Reihe von notwendigen Abklärungen durch Spezialisten, um so eine möglichst frühzeitige und präzise Dokumentation aller wichtiger Körperfunktionen zu erhalten, die bei einer MMC betroffen sein können.

Insbesondere geht es auch darum, ein erstes Mal abzuschätzen, inwieweit das Kind von der vorgeburtlichen Operation profitiert hat

Gemäss der bahnbrechenden amerikanischen Studie, bei der die Resultate vorgeburtlicher und nachgeburtlicher Operationen verglichen wurden (MOMS Trial, 2011), sind die Vorteile (s. unten) gegenüber den Nachteilen (v.a. Frühgeburtlichkeit) bei vorgeburtlicher Operation als so gross beurteilt worden, dass die intrauterine Versorgung einer MMC als neuer Behandlungsstandard anzusehen ist. Konkret darf damit gerechnet werden, dass die shuntpflichtige Hydrozephalie sich von über 80% auf etwa 40% halbiert, zudem ist die Steh- und Gehfähigkeit ebenso wie die psychointellektuelle Entwicklung statistisch klar besser. Eine eben durchgeführte Evaluation unserer 9 ersten Fälle hat ergeben, dass unsere Resultate mit denen der besagten amerikanischen Studie weitgehend identisch sind (Meuli *et al.* 2012; Meuli *et al.* 2013).

## **Zusammenfassung**

Obwohl die vorgeburtliche Operation einer MMC keine vollständige Heilung bewirken kann, sind die mehrfachen und bedeutsamen Vorteile doch so ausgeprägt vorhanden, dass die **intrauterine Versorgung als neuer Behandlungsstandard** zu gelten hat. Somit ist es heute zwingend notwendig, schwangeren Frauen, die ein Kind mit MMC erwarten, diese Behandlungsoption anzubieten, um ihnen zu ermöglichen, ihrem Kind die bestmögliche Chance zu geben.

Unten stehend angegeben sind der bahnbrechende Artikel über die grosse amerikanische Studie beim Menschen sowie die relevantesten wissenschaftlichen Artikel unserer Arbeitsgruppe ([www.swissfetus.ch](http://www.swissfetus.ch))

Weiterführende Informationen zu den Themen pränatale Diagnostik und fetale Therapie finden sich auf unserer Homepage: [www.swissfetus.ch](http://www.swissfetus.ch) oder unter:

### **Zentrum für Fetale Diagnostik und Therapie**

Frauenklinikstrasse 10

8091 Zürich (Schweiz)

Tel. +41 44 255 51 00

Email: [info@swissfetus.ch](mailto:info@swissfetus.ch)

### Literatur

Adzick, N. S., Thom, E. A., Spong, C. Y., Brock, J. W., III, Burrows, P. K., Johnson, M. P., Howell, L. J., Farrell, J. A., Dabrowiak, M. E., Sutton, L. N., Gupta, N., Tulipan, N. B., D'Alton, M. E. and Farmer, D. L. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364: 993-1004.

Meuli, M., Meuli-Simmen, C., Flake, A. W., Zimmermann, R., Ochsenbein, N., Scheer, I., Mazzone, L. and Moehrlen, U. Premiere use of Integra artificial skin to close an extensive fetal skin defect during open in utero repair of myelomeningocele. *Pediatr. Surg. Int.*, 2013.

Meuli, M., Meuli-Simmen, C., Hutchins, G. M., Yingling, C. D., Hoffman, K. M., Harrison, M. R. and Adzick, N. S. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat. Med.*, 1995, 1: 342-347.

Meuli, M. and Moehrlen, U. Fetal surgery for myelomeningocele: a critical appraisal. *Eur. J. Pediatr. Surg.*, 2013, 23: 103-109.

Meuli, M., Moehrlen, U., Flake, A., Ochsenbein, N., Huesler, M., Biro, P., Scheer, I., Tharakan, S., Durig, P. and Zimmermann, R. Fetal Surgery in Zurich: Key Features of Our First Open in Utero Repair of Myelomeningocele. *Eur. J. Pediatr. Surg.*, 2012.

## Abbildungen

Abb 1) Operationssaal bei fetaler Operation

Abb 2) offene Gebärmutter mit Fetus mit Spina bifida

Abb 3) Verschluss der Spina bifida

Abb 4) Neugeborenes nach fetalchirurgischem Rückenverschluss



Abb. 1



Abb. 2

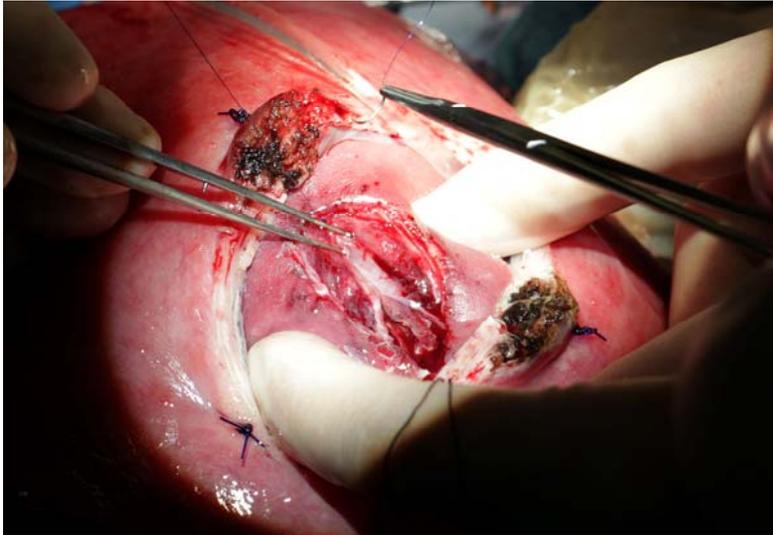


Abb. 3



Abb. 4