

Entwicklung einer künstlichen Plazenta

Einleitung

Die Fetalmedizin ist ein rasch wachsendes neues Fachgebiet. Mit den jüngst entwickelten Technologien der Kardiotokographie, Ultraschall- und Magnetresonanztomographie konnten zahlreiche fetale Abnormitäten pränatal richtig diagnostiziert werden. Schon seit längerem weiß man, dass man bei einigen dieser Abnormitäten bessere Resultate erzielt, wenn man sie intrauterin behandelt, doch haben sich die gegenwärtig verfügbaren Techniken der Fetaltherapie klinisch nur begrenzt als anwendbar erwiesen. Der angeborene Zwerchfellbruch zum Beispiel, der in seiner schweren Form bei der Geburt normalerweise tödlich ist, kann heute in der Fetalperiode operativ behoben werden.¹ Dieser angeborene Defekt verursacht eine nach der Geburt an sich nicht mehr behandelbare Verkleinerung der Lunge. Darum ist der Zwerchfellbruch ein vorrangiger Kandidat für die Fetalchirurgie, wenn diese klinisch anwendbar wäre. Doch auf Grund der Schwierigkeiten, die Uterusaktivität nach einer offenen Fetaloperation unter Kontrolle zu bringen, ist diese Technik noch nicht als Standardmethode zur Behandlung dieser Krankheit anerkannt. In der Tat ist die unkontrollierbare Uterusaktivität eine der problematischsten Komplikationen offener Fetaloperationen beim Menschen, weil eine Frühgeburt unmittelbar nach der Operation sämtliche geburtshilflichen und chirurgischen Anstrengungen für die Prognose des betroffenen Fötus obsolet macht. Für Forscher und Kliniker auf dem Gebiet der Perinatalmedizin scheint es, dass der Primatenuterus im Vergleich mit anderen Arten wie etwa Schafen auf äußere Reize außerordentlich sensibel reagiert. Um also die Fetalchirurgie als klinische Standardtechnik zu etablieren, ist es äußerst wichtig, ein neues System für Föten zu entwickeln, die unvorbereitet in eine extrauterine Umgebung gelangen, weil sie nach einer Fetaloperation auf Grund eines zu empfindlichen Uterus auf die Welt mussten. Eine solche Methode zur extrauterinen Inkubation frühgeborener Föten wird in diesem Artikel beschrieben. Die Inkubation eines Fötus mit Hilfe eines künstlichen Apparats ist seit vielen Jahren ein menschlicher Wunschtraum. Eine Art künstliche Plazenta beschrieb Aldous Huxley bereits 1932 in seinem Roman *Schöne neue Welt*:

[Herr Pöppler] beschrieb den künstlichen maternalen Blutkreislauf, an den bei Meter 112 jede Flasche angeschlossen wurde; er zeigte ihnen den Blutsurrogatbehälter und die Zentrifugalpumpe, die die Flüssigkeit über der Plazenta in Bewegung hielt und sie durch die synthetische Lunge und den Filter für die Ausscheidungsstoffe trieb. Er erwähnte die lästige Neigung der Embryos zu Blutarmut und verwies auf die großen Mengen Schweinemagenextrakt fötaler Fohlenleber, mit denen er daher versorgt werden musste.

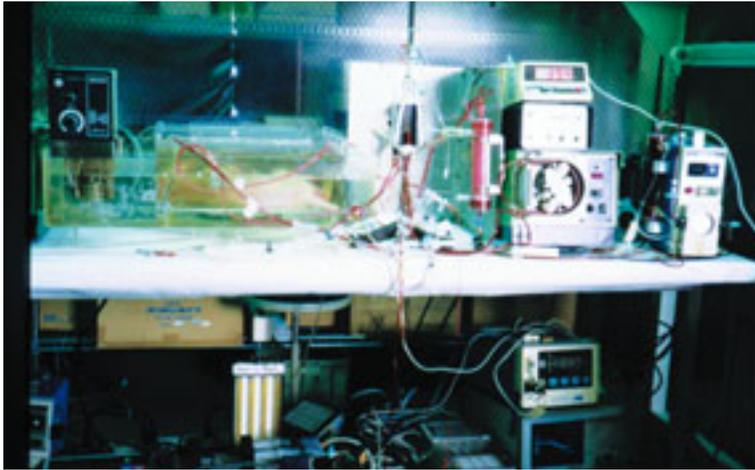
Es scheint, dass sich Huxley eine Art komplette embryonale In-vitro-Kultur vorgestellt hat, die einen heranreifenden Mausfötus nachgewiesenermaßen bis zu 11–12 Tage (bei einer Schwangerschaftsdauer von 19–20 Tagen) inkubieren kann.² Dies ist der eigentliche künstliche Uterus. Obwohl diese Methode äußerst attraktiv ist, ist sie in der klinischen Praxis nicht anwendbar, denn sobald sich die Plazenta mit dem Uterus verbunden hat, ist sie davon nicht mehr als lebensfähiges Organ zu trennen. Dennoch hat Huxley mit seinem außergewöhnlichen Vorstellungsvermögen tatsächlich die meisten Probleme beschrieben, mit denen die Künstliche-Plazenta-Forschung in den letzten vier Jahrzeh-

ten konfrontiert war. Bei allen Präparaten wurden Blutreservoirs, synthetische Lungen und Filter für Ausscheidungsstoffe verwendet. Alle Föten in der künstlichen Plazenta neigten zu Anämie. Gemäß einem kürzlich publizierten Artikel wurde in das System eine Zentrifugalpumpe integriert, um die Zerstörung von Blutbestandteilen durch den extrakorporalen Kreislauf zu minimieren.³

Die eigentlichen Entwicklungsanstrengungen für ein klinisch anwendbares künstliches Plazentasystem begannen in den späten Fünfzigerjahren. Die folgenden Artikel markierten die Errungenschaften in Europa, Kanada und den Vereinigten Staaten, als wir 1984 mit unseren Projekten begannen.

- Harned HS, et al., The use of the pump oxygenator to sustain life during neonatal asphyxia of lambs. *AMA Journal of Diseases of Children Society Transactions* 1957; 94:530–531
- Westin B, et al., A technique for perfusion of the preivable human fetus. *Acta Paediatrica* 1958; 47: 339–349
- Callaghan JC, et al., Long term extracorporeal circulation in the development of an artificial placenta for respiratory distress of the newborn. *J Surgical Forum* 1961; 12: 215–217
- Lawn L and McCance RA., Ventures with an artificial placenta I. Principles and preliminary results. *Proc Roy Soc B* 1962; 155: 500–509
- Nixon DA, et al., Perfusion of the viable sheep foetus. *Nature* 1963; 199: 183–185
- Lawn L and McCance RA., Artificial placentae: A progress report. *Acta Paediatrica* 1964; 53: 317–325
- Callaghan JC, et al., Studies of the first successful delivery of an unborn lamb after 40 minutes in the artificial placenta. *Can J Surg* 1963; 6: 199–206
- Callaghan JC, et al., Studies in the development of an artificial placenta. *Circulation* 1963; 27: 686–690
- Alexander DP, et al., Survival of the foetal sheep at tern following short periods of perfusion through the umbilical vessels. *J Physiol* 1964; 175: 113–124
- Callaghan JC, et al., Studies on lambs of the development of an artificial placenta *Can J Surg* 1965; 8: 208–213
- Alexander DP, et al., Maintenance of the isolated foetus *Br Med Bull* 1966; 22:9–12.
- Chamberlain G. An artificial placenta: the development of an extracorporeal system for maintenance of immature infants with respiratory problems. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100:615–626
- Alexander DP, et al., Maintenance of sheep fetuses by an extracorporeal circuit for periods up to 24 hours. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 969–975
- Zapol WM, et al., Artificial placenta: Two days of total extrauterine support of the isolated premature lamb fetus. *Science* 1969; 166: 617–618
- Standaert TA, et al., Extracorporeal support of the fetal lamb simulating in utero gas exchange. *Gynecol Invest* 1974; 5: 93–105

Die enormen Forschungsanstrengungen zahlreicher Teams über 15 Jahre hinweg haben deutlich gezeigt, dass eine kurzfristige extrauterine Inkubation (bis zu zwei Tagen) von lebensfähigen oder noch nicht lebensfähigen Tierföten (hauptsächlich Schafe) in einem Behälter mit erwärmter Flüssigkeit und unter Verwendung eines extrakorporalen, den Blutkreislauf und die Sauerstoffzufuhr über Nabelschnur und Plazenta imitierenden Zirkulationssystems möglich ist. Diese Versuche wurden aber 1980 völlig eingestellt. Und zwar aus folgendem Grund: Das Ziel dieser Teams bestand vornehmlich darin, dieses System (die künstliche Plazenta) zur Behandlung des Atemnotsyndroms bei Neugeborenen zu verwenden, das zu der Zeit als lebensbedrohlicher Faktor für Frühgeborene angesehen wurde. Nun hat aber die Pädiatrie für die Behandlung dieses beunruhigenden Syndroms eine vollkommen neue Methode entwickelt: die CPAP-Beatmung (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck) und die intermittierende Zwangsbeatmung (IMV)



Extraterine Fetalinkubation (EUI)

mittels eines mechanischen Beatmungsgeräts. Die Einführung dieser neuen Methoden hat die Prognose für Frühgeburten mit Atemnotsyndrom dramatisch verbessert, obwohl noch immer viele Probleme ungelöst blieben. Verglichen mit den erfolgreichen klinischen Errungenschaften der CPAP- und IMV-Beatmung erschien der extrakorporale Blutkreislauf der künstlichen Plazenta für die klinische Anwendung als zu kompliziert und gefährlich. Und so stellten die Forscher ihre Studien für Frühgeborene ein.

Nach fast zehn Jahren Pause begann unsere Gruppe unter der Leitung des verstorbenen Prof. Yoshinori Kuwabara an einem Projekt zu arbeiten, das das Ziel hatte, ein neues künstliches Plazentasystem zu entwickeln, und zwar nicht nur zur Behandlung von Frühgeborenen, die mit konventionellen Beatmungsmethoden nicht behandelbar sind, sondern auch zur experimentellen Erforschung fetaler Physiologie.

Methoden der extraterinen Fetalinkubation (EUI)

Die hier vorgestellten Methoden wurden auf der Grundlage von Experimenten entwickelt, die über einen Zeitraum von sechs Jahren durchgeführt wurden.

Tierpräparate

Sämtliche Experimente fanden mit Zustimmung unserer institutionellen Aufsichtsbehörde statt. An trächtigen Ziegen mit Einzelföten (Schwangerschaftsdauer 148 Tage) wurde ein Kaiserschnitt durchgeführt und der Fötus an einen ECMO-Kreislauf angeschlossen. Der Gebärmutterschnitt wurde unter einer Vollanästhesie mit 2% Halothan vorgenommen. Die Hinterläufe des Fötus wurden herausgezogen, bis die Nabelschnur völlig frei lag. Dann wurde eine Arterie und eine Vene der Nabelschnur isoliert (Ziegen haben zwei Nabelschnurarterien und zwei normale Venen). Durch eine Arterienöffnung wurde ein Polyvinylkatheter (20 cm Länge, 10 Fr. Außendurchmesser) bis über die Bifurkation der Abdominalaorta hinaus eingeführt. Ein zweiter Katheter wurde in eine Vene eingeführt, wobei die Spitze 2 cm nach dem Nabel zu liegen kam. Während dieser Prozedur wurde der Blutgasaustausch über die verbleibenden Nabelschnurgefäße durch den Plazenta-Kreislauf aufrecht erhalten. Unmittelbar nach Anschluss der Katheter an den extrakorporalen Kreislauf trat der A-V-Membranoxygenator (ECMO) in Aktion. Nun wurden die verbleibenden zwei Nabelschnurgefäße kanüliert und an den Kreislauf angeschlossen. Der Fötus wurde in einen Inkubator mit einem künstlichen, auf 39,5° C erwärm-

ten Fruchtwasser transferiert. Dieses künstliche Fruchtwasser bestand aus einer der Analyse des Ziegenfruchtwassers entsprechenden Elektrolytlösung (Na^+ 75 mmol/l, K^+ 2.0 mmol/L, Ca^{2+} 0.8 mmol/l, Ca^- 55 mmol/l). Die benötigte Gesamtdauer von der Gebärmuttereröffnung bis zum Transfer des Fötus in den Inkubator betrug < 30 min.

Das Inkubationssystem

Der extrakorporale Kreislauf bestand aus einem oben offenen arteriellen Reservoir (Maximalvolumen 25 ml), einer Roller-Pumpe, einem nicht mikroporösen Membranoxygenator aus hohlen Silikonfasern, einem geschlossenen dehnbaren Reservoir und einem Wärmetauscher. Der Oxygenator hatte eine funktionale Oberfläche für den Gasaustausch von 0,5 m². Das Füllvolumen des Kreislaufs betrug 200–230 ml. Die Fülllösung bestand aus dem mit Heparin gerinnungsgehemmten und entsprechend auf pH, Na^+ , K^+ und Ca^{2+} abgestimmten Mutterblut. Das Fetalblut aus der Nabelschnurarterie floss in das Arterialreservoir. Zur Aufrechterhaltung einer konstanten Blutmenge im Arterialreservoir wurde der Blutstrom im Kreislauf durch ein Strömungskontrollsystem reguliert. Das Blut wurde mit 100%-igem Sauerstoff angereichert und über ein geschlossenes Reservoir und einen Wärmetauscher in die Nabelschnurvenen zurückgeführt.

Der Inkubator mit dem sterilen künstlichen Fruchtwasser wurde auf einem Labortisch aufgestellt. Zur Eindämmung der Infektionsgefahr wurden sämtliche Prozeduren am Fötus unter streng sterilen Bedingungen ausgeführt. Dem Kreislauf wurde ständig eine Heparinlösung (400 Einheiten/ml) zugeführt, um die aktivierte Gerinnungszeit zwischen 180 und 250s zu halten. Die benötigte Heparinmenge betrug 40–60 Einheiten/kg/h. Der Fötus wurde im Inkubator mit dem auf konstanten 39,5°C gehaltenen künstlichen Fruchtwasser ohne Anästhesie gelassen.

Die Länge der Nabelschnurkatheter gestattete die spontane Bewegung des Fötus. Dieser Versuchsaufbau bot dem Fötus eine physiologische, thermische und nicht einschränkende Umgebung. Über den extrakorporalen Kreislauf wurde ihm eine Lösung aus 30% Glukose, 3% Aminosäuren und 1,5% Sojaöl in einer Menge von 2 ml/kg/h verabreicht, was 70 kcal/kg/Tag entspricht. Das Körpergewicht des Fötus wurde zu Beginn der Inkubation nach einer auf der Scheitel-Rumpf-Länge basierenden Standardkurve geschätzt.

Einstellungen des Blutgasaustausches im extrakorporalen Kreislauf

Die anfänglichen Einstellungen des extrakorporalen Kreislaufs wurden in den ersten 24 Stunden der Inkubation durch wiederholte Messungen der arteriellen Blutgase verfeinert. In diesem System ist der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) des Fötus eine Funktion des eingeatmeten Sauerstoffanteils (FIO_2), des fetalen Sauerstoffverbrauchs, des extrakorporalen Blutstroms (QEC, ml/min) und der Oxygenatorleistung. Frühere Studien von anderen Forschern und uns selbst haben die Schwierigkeit gezeigt, den QEC bei der Langzeitinkubation externer Föten mittels eines A-V ECMO im physiologischen Rahmen des Blutflusses der Nabelschnur zu halten (ca. 200 ml/kg/min). Ein starker QEC destabilisiert nämlich den fetalen Kreislauf. Wir hielten den FIO_2 bei 1.0, um bei jedem beliebigen QEC eine maximale Sauerstoffversorgung zu erreichen, damit wir das kardiovaskuläre System des Fötus durch Reduktion des QEC stabilisieren konnten. Der QEC wurde zwischen 60 und 130 ml/kg/min gehalten, wozu wir den Widerstand des arteriellen Teils des Kreislaufs durch Querschnittverengung des Schlauchs änderten. Bei diesen Bedingungen wurde die Kapazität des extrakorporalen Kreislaufs zur CO_2 -Eliminierung durch das Verhältnis von eingeatmetem Gasanteil und QEC bestimmt. Der fetale CO_2 -Partialdruck wurde durch Kontrolle des Sauerstoffflusses bei 5,3–6,7 kPa (40–50 mmHg) gehalten.

Messungen und Berechnungen

Unter Lokalanästhesie mit 1% Lidocain wurde ein Katheter in eine Hauptschlagader eingeführt, was eine ständige Überwachung des arteriellen Blutdrucks (aBP) ermöglichte. Der QEC wurde mit einem im arteriellen Teil des Blutkreislaufs angebrachten Flussmessgerät bestimmt. Die Herzfrequenz (HF) wurde am aBP-Puls oder an der Pulswelle der Nabelschnurarterie gemessen. Der aBP, QEC und die HR des Fötus wurden ständig mit einem Polygraphen aufgezeichnet. Die fetale Kerntemperatur (°C) wurde mit einer Temperatursonde bestimmt, die durch einen Einschnitt im Hals bei der Einführung des Arterialkatheters im Mediastinum implantiert wurde. Blutgas-Partialdrücke und pH-Werte wurden mit einem auf 37,0°C kalibrierten pH/Blutgas-Analysator, Sauerstoffsättigung (SO₂) und Hämoglobinkonzentration (Hb) mit einem für Ziegenblut auf der Basis von vollgesättigtem Mutterblut kalibrierten Hämoxymeter gemessen. Blutproben für die Messung der pH-, PCO₂-, PO₂-, SO₂- and Hb-Werte wurden während der gesamten EUFI-Periode in 3- und 6-stündigen Intervallen gleichzeitig aus den Entnahmestellen im venösen und arteriellen Teil des Kreislaufs genommen. Bei jeder Blutprobe wurden HF, aBP, QEC und Kerntemperatur des Fötus aufgezeichnet. Der prä-oxygenierte (arterielle) und post-oxygenierte (venöse) Sauerstoffgehalt des Blutes (CO₂), die Sauerstoffzufuhr durch den extrakorporalen Kreislauf (DO₂) und der fetale Gesamtsauerstoffverbrauch (VO₂) wurden wie folgt errechnet:

$$\text{CO}_2 \text{ (ml O}_2\text{/l)} = 1,34 \times \text{Hb (g/l)} \times \text{SO}_2 \text{ (\%)} / 100 + 0,03 \times \text{PO}_2 \text{ (mmHg)}$$

$$\text{DO}_2 \text{ (ml O}_2\text{/kg/min)} = \text{post-CO}_2 \text{ (ml O}_2\text{/l)} \times \text{QEC (l/min)} / 1000 / \text{Körpergewicht (kg)}$$

$$\text{VO}_2 \text{ (ml O}_2\text{/kg/min)} = (\text{post-CO}_2 \text{ (ml O}_2\text{/l)} - \text{pre-CO}_2 \text{ (ml O}_2\text{/l)}) \times \text{QEC (l/min)} / 1000 / \text{Körpergewicht (kg)}$$

$$\text{VO}_2 \text{ (mmol/kg/min)} = 44,6 \times \text{VO}_2 \text{ (ml O}_2\text{/kg/min)}$$

Ergebnisse der Langzeitinkubationsexperimente

Langzeitinkubation mit uneingeschränkter Fetalbewegung

Extrauterine Langzeitinkubationen wurden mit mehr als 50 Ziegenföten durchgeführt. In unserem ersten Artikel,⁴ hoben wir die Wichtigkeit eines arteriellen Reservoirs hervor, um die kardiale Nachlast konstant zu halten. Nach dieser Modifikation des körperexternen Kreislaufs (ECC) erhöhte sich die Inkubationszeit des exteriorisierten Ziegenfötus auf bis zu 165 Stunden. Die Verwendung des modifizierten ECC und verbesserter Inkubationstechniken verlängerten die Inkubationszeit weiter auf 146 ± 61 Std. (Mittel ± SD) bei einer Spitzendauer von 236 Std.⁵ In diesem zweiten Artikel beschrieben wir auch eine stabile Methode der Sauerstoffzufuhr und des Sauerstoffverbrauchs bei der Langzeit-EUFI. Die folgenden drei Studien (6–8) testeten den Fetalzustand während der extrauterinen Langzeitinkubation in Hinblick auf Sauerstoffwechsel, extrakorporale Blutstromwerte und Veränderungen der fetalen Stresshormone. Diese Studien zeigten, 1) dass auch wenn die Sauerstoffzufuhr über den ECC auf subphysiologischem Niveau blieb, der Sauerstoffverbrauch der Föten durch verstärkte Sauerstoffentnahme im Normalbereich gehalten wurde; 2) dass die optimale ECC-Flussrate 100 ml/min/kg beträgt, was ca. 50% des physiologischen Plazentablutstroms entspricht; und 3) dass stressabhängige Hormone wie Adrenalin, Noradrenalin, ACTH und Cortisol, trotz Anstiegs im Anfangsstadium der Inkubation, in dem sich der Fötus an eine völlig neue Umgebung anpassen musste, nach 24 Stunden auf niedrige Niveaus absanken; diese niedrigen Konzentrationen wurden bis in die letzten 24 Stunden der Inkubation aufrechterhalten, in denen sich der Zustand des Fötus allmählich verschlechterte.

Im Verlauf dieser Experimentalreihe stießen wir auf mehrere ernste Hindernisse für eine stabile Langzeitinkubation. Das Ärgerlichste waren die Fetalbewegungen. Die Föten

führten während der Inkubation, vor allem wenn der Zustand stabil war, eine Vielzahl von Bewegungen aus: z. B. Augenrollen, Mund-, Schluck- und Atembewegungen, Zuckungen, Körperwindungen, -drehungen und -streckungen sowie verschiedene Bewegungen der Gliedmaßen. Bei einem Präparat versuchte der Fötus sogar aufzustehen und zu laufen. Obwohl diese Bewegungen physiologisch normale Verhaltensweisen des Fötus in der Gebärmutter sind und einen deutlichen Hinweis gaben, dass die Föten in unserem System aktiv waren, verursachten sie auch ernste unerwünschte Fehlfunktionen wie z. B. Katheterprobleme. Der Fötus, der aufstehen und laufen wollte, starb wegen des hohen Blutverlusts aus den Nabelschnurgefäßen, aus denen er die Katheter herausriß. Auf diese Weise verloren wir mehrere Föten durch unerwartet heftige Fetalbewegungen. Heftige Körperwindungen führten zu einem plötzlichen, wenn auch nur temporären Absinken des extrakorporalen Blutflusses. Diese plötzlichen Veränderungen im kardiovaskulären System wirkten sich bei wiederholtem Auftreten auf die Aktivitäten des Fötus aus. Auch heftige Schluckbewegungen stellten ein ernstes Problem dar. Sie tranken zeitweise sogar Fruchtwasser. Offenbar hat dieses Verhalten nichts mit Durst oder dem fetalen Wasserhaushalt zu tun. Sie tranken das Fruchtwasser nur, um ihre Muskeln und ihr Verdauungssystem zu trainieren. In der Gebärmutter wird der Wasserhaushalt des Fötus durch die Plazenta reguliert. Schluckbewegungen und Urinabgabe sind während des Fetalstadiums eigentlich entbehrlich, auch wenn sie nach der Geburt in einer Umgebung aus trockener Luft zweifellos überlebenswichtig sind. Darum war es den Föten in dem warmen Wasserbad egal, wie viel Flüssigkeit sie zu sich nahmen. Das Ergebnis war, dass sie allmählich ödematös wurden. Nach mehreren Inkubationstagen führte die übermäßige Wasseraufnahme zu sichtbarer Bauchwassersucht, Wasserlunge und allgemeiner Ödembildung. Die Wasseransammlung war eine zusätzliche Belastung für das kardiovaskuläre System des Fötus. Auf Grund dieser beiden durch die Fetalbewegung verursachten ernstesten Probleme – die Katheterfehlfunktionen und die Wasseransammlung – zogen wir eine Unterdrückung der Fetalaktivität mit Sedativen und Muskelrelaxanzien in Erwägung.

Langzeitinkubationsexperimente bei Unterdrückung der Fetalbewegung mit einem Muskelrelaxans und einem Sedativum

Bei dieser Versuchsanordnung⁹ unterdrückten wir heftige Fetalbewegungen des Fötus durch Verabreichung eines Sedativums (Diazepam) und eines Muskelrelaxans (Pancuronium bromide) während der extrauterinen Inkubation. Wir wollten einfach starke Fetalbewegungen unterbinden, um unerwünschte Katheterdefekte und übermäßige Flüssigkeitsaufnahme zu verhindern, und so wurden die peripheren Bewegungen einschließlich Augen-, Mund- und Atmenbewegungen während der gesamten Inkubation überprüft. Bei dieser Anordnung ließ sich der Fötus im Vergleich zu den vorhergehenden Präparaten in einem sehr guten Zustand erhalten. Obwohl die Herzfrequenz, der arterielle Blutdruck und der kardiovaskuläre Druck nicht ganz stabil waren, lagen sie während des Großteils der Inkubationsperiode innerhalb des fetalen Normalbereichs. Sämtliche Parameter des Blutgasaustauschs und der Sauerstoffverwertung waren die ganze Zeit über stabil. Das Vorhandensein eines konsistenten Blutflusses von der Pulmonalarterie zur absteigenden Aorta wurde am Ductus arteriosus mittels einer Ultraschalluntersuchung mit gepulstem Dopplertest festgestellt.

Die Inkuptionsdauer erhöhte sich bei zwei Präparaten auf 494 bzw. 543 Stunden. In unserer Versuchsanordnung war die höchste extrauterine Inkubationsdauer auf drei Wochen angesetzt. Da das Schwangerschaftsalter der beiden Föten zu Beginn der Inkubation 120 bzw. 128 Tage betrug, sollten sie nach drei Inkubationswochen in der künstlichen Plazenta reif sein. Zwölf Stunden vor Ende der Inkubation stellten wir die Ver-

abreichung der Beruhigungsmittel ein. Sobald der Fötus seine aktiven Bewegungen wieder aufnahm, holten wir ihn aus dem Inkubator an die Luft. Nach Einführung eines Luftröhrentubus und sorgfältigem Absaugen der Atemwegsflüssigkeit wurde der extrakorporale Blutkreislauf unterbrochen und die Lungenatmung durch manuelle Beatmung mit 100%-igem Sauerstoff stimuliert. Wenn sich die Spontanatmung als schwach erwies, wurde eine maschinelle Beatmung eingesetzt. Bei beiden Präparaten war die Atemreaktion sehr schwach und daher wurde eine maschinelle Beatmung veranlasst. Durch Behandlung mit häufigem Absaugen der Luftröhrensekrete, Veränderungen der Körperlage, sorgfältiger Anpassung der Flüssigkeitszufuhr und Ernährungszusätze blieben die Ziegen physiologisch stabil. Obwohl sie aktive Bewegungen ausführten, war die Spontanatmung bei CPAP-Beatmung nicht im Stande, stabile Blutgasverhältnisse aufrechtzuerhalten. Wir beobachteten mehrmals ihre vergeblichen Versuche, auf die Beine zu kommen. Der Luftröhrentubus wurde nach vier Wochen und einer Woche Beatmungshilfe entfernt. Beide Ziegen starben innerhalb weniger Stunden an Ateminsuffizienz. Der wahrscheinlichste Grund für ihre Unfähigkeit, nach der Langzeitinkubation eine stabile Lungenatmung zu entwickeln, ist wohl die Muskelschwäche infolge der langen Immobilität.

Weitere Fortschritte auf diesem Gebiet

Nach dem Langzeitinkubationsexperiment verlagerte sich das Forschungsinteresse hauptsächlich auf die physiologischen Reaktionen und die Reifung des Fötus während der EUFI. Zur Forschungsausbeute gehören die folgenden Studienergebnisse:

- a Durch ein Abkühlungsexperiment während der EUFI wurden die fetalen Stoffwechsel- und Endokrinreaktionen auf Veränderungen der Umgebungstemperatur festgestellt.¹⁰
- b Bei Verwendung eines geschlossenen Kreislaufs mit einer Zentrifugalpumpe und einem mit dem Herzzyklus synchronisierten pulsartigen Blutstrom wurden Langzeitinkubationen bis zu 237 Stunden mit hoher Flussrate und geringem Sauerstoff-Partialdruck erreicht.³
- c Die Lungenreifung, angezeigt durch die Zunahme der oberflächenaktiven Lungensubstanz und des Lungengewichts, wurde nach fünf Tagen EUFI mit Luftröhrenligatur erreicht.¹¹
- d Der normale im späten Fetalstadium existierende Verhaltenszyklus, der sich in der Fetalbewegung, im Elektroenzephalogramm und kardiovaskulären Variablen manifestiert, bleibt bei der Langzeit-EUFI bestehen.^{12,13}

Diskussion

Unser EUFI-System ist eine Alternative zur Lebenserhaltung von Neugeborenen, die ohne Hilfe nicht lebensfähig sind. Es ist eine Art umfassendes Lebenserhaltungssystem für behinderte oder besonders kranke Babys. Es bietet eine thermisch neutrale Umwelt mit minimalem Energiebedarf zur Aufrechterhaltung des Körperstoffwechsels, was für kleine Babys zur Erholung von Schäden oder beeinträchtigten Bedingungen sehr wichtig ist. Das System bietet auch eine komplette Lungen-unabhängige Beatmungshilfe, was für Frühchen mit verkleinerten oder geschädigten Lungen entscheidend ist. Wir haben bislang gezeigt, dass eine mehr als dreiwöchige stabile Langzeit-EUFI möglich ist, wodurch frühgeborene Föten reif genug für die extrauterine Luftatmung werden könnten. Obwohl weitere Studien nötig sind, um eine optimale Ernährung und weniger stresshafte Inkubationsbedingungen zu entwickeln, sprechen unsere Resultate sehr für eine künftige klinische Anwendung dieser Inkubationsmethode.

Wir müssen mit dieser Art von Technologie äußerst vorsichtig umgehen, wenn wir bedenken, wie sie in der Öffentlichkeit aufgefasst werden kann. Obwohl die EUFI eigent-

lich nur eine Erweiterung der bestehenden neonatalen Intensivmedizin für extreme Frühgeburten ist, könnten manche sie für eine futuristische Form der Schwangerschaft halten. Beim gegenwärtigen Stand der Forschung können wir nur so viel sagen: Die Langzeitinkubation mit Hilfe eines extrakorporalen Kreislaufs wäre eine katastrophal kostspielige Alternative zur natürlichen intrauterinen Schwangerschaft.

Literaturhinweise

- 1 Harrison MR.; Adzick NS.; Longaker MT.; Goldberg JD.; Rosen MA.; Filly RA.; Evans MI.; Golbus MS.: „Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax“, in: *N Engl J Med.*;1990, 322, S. 1582–1584
- 2 Chen LT.; Hsu YC.: „Development of a mouse embryo in vitro: preimplantation to the limb bud stage“, in: *Science*, 1982, 218, S. 66–68
- 3 Sakata M.; Hisano K.; Okada M.; Yasufuku M.: „A new artificial placenta with a centrifugal pump: long-term total extrauterine support of goat fetuses“, in: *J Thorac Cardiovasc Surg.*; 1998, 115, S. 1023–1031
- 4 Kuwabara Y.; Okai T.; Imanishi Y.; Muronosono E.; Kozuma S.; Takeda S.; Baba K.; Mizuno M.: „Development of an extrauterine fetal incubation system using an extracorporeal membrane oxygenator“, in: *Artif Organs*, 1987, 11, S. 224–7
- 5 Kuwabara Y.; Okai T.; Kozuma S.; Unno N.; Akiba K.; Shinozuka N.; Maeda T.; Mizuno M.: „Artificial Placenta: Long-Term Extrauterine Incubation of Isolated Goat Fetuses“, in: *Artif Organs*, 1989, 13: 527–531
- 6 Unno N.; Kuwabara Y.; Shinozuka N.; Akiba K.; Okai T.; Kozuma S.; Mizuno M.: „Development of artificial placenta: Oxygen metabolism of isolated goat fetuses with umbilical arterio-venous extracorporeal membrane oxygenation“. *Fetal Diagn Therapy*, 1990, 5, S. 189–195
- 7 Unno N.; Kuwabara Y.; Shinozuka N.; Akiba K.; Okai T.; Kozuma S.; Mizuno M.: „Development of an Artificial Placenta: Optimal Extracorporeal Blood Flow in Goat Fetuses during Extrauterine Incubation with Umbilical Arterio-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation“, in: *Artificial Organs Today*, 1992, 2, S. 197–204
- 8 Unno N.; Kuwabara Y.; Narumiya-Takikawa Y.; Takechi K.; Masuda H.; Ogami Y.; Tsushima R.; Sakai M.; Baba K.; Okai T.; Kozuma S.; Taketani Y.: „Development of an artificial placenta: Endocrine responses of goat fetuses during long-term extrauterine incubation with umbilical arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation“, in: *Endocrine Journal*, 1994, 41, S. 69–76
- 9 Unno N.; Kuwabara Y.; Okai T.; Kido K.; Nakayama H.; Kikuchi A.; Narumiya Y.; Kozuma S.; Taketani Y.; Tamura M.: „Development of an Artificial Placenta: Survival of isolated goat fetuses for three weeks with umbilical A-V ECMO“, in: *Artif Organs*, 1993, 17, S. 996–1003
- 10 Unno N.; Kuwabara Y.; Okai T.; Kozuma S.; Nakayama M.; Takechi K.; Masuda H.; Ogami Yoshiko; Tsushima R.; Ryo E.; Sakai M.; Kido K.; Kikuchi A.; Taketani Y.: „Metabolic and endocrine responses to cold exposure in chronically-incubated extrauterine goat fetuses“, in: *Pediatr Res*, 1989, 43, S. 452–460
- 11 Yasufuku M.; Hisano K.; Sakata M.; Okada M.: „Arterio-venous extracorporeal membrane oxygenation of fetal goat incubated in artificial amniotic fluid (artificial placenta): influence on lung growth and maturation“, in: *J Pediatr Surg*, 1998, 33, S. 442–448
- 12 Kozuma S.; Nishina H.; Unno N.; Kagawa H.; Kikuchi A.; Fujii T.; Baba K.; Okai T.; Kuwabara Y.; Taketani Y.: „Goat fetuses disconnected from the placenta, but reconnected to an artificial placenta, display intermittent breathing movements“, in: *Biol Neonate*, 1999, 75, S. 388–97
- 13 Ochiai K.; et al.: „Spectral analysis of electroencephalogram and heart rate variability in goat fetuses during extrauterine fetal incubation“, in: *Jpn J Obstet Gynaecol*, 2000, 52, S. 296A