

**Medizinische Fakultät der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Evidenzbasierte Einführung der atraumatischen  
29-gauge Nadel für Amniozentese**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

von **Georgios Gatopoulos**

geboren am 12. November 1978 in Alexandria, Griechenland

**Betreuer:** Prof. Dr. med. M. Tchirikov

**Gutachter:** Prof. Dr. med. M. Entezami, Berlin

Prof. Dr. med. R. Faber, Leipzig

Prof. Dr. med. M. Tchirikov

10.10.2017

05.09.2018

## Referat

Die Amniozentese ist eine invasive Routinemethode in der Pränataldiagnostik. Jedoch besteht trotz dieser Routine immer ein Risiko. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Punctionseigenschaften zwischen den 22 G Standardnadeln (0,7 mm) und den 29 G Nadeln (0,34 mm) zu vergleichen.

17 menschliche chorioamniotische Membranen wurden direkt nach einem Kaiserschnitt punktiert, wobei eine 22 G Nadel sowie eine 29 G Nadel unter In-vitro-Bedingungen verwendet wurden. Das Punctionsgebiet wurde durch Zuhilfenahme eines Mikroskops bestimmt und das Volumen der entweichenden Flüssigkeit über einen Zeitraum von 5 min gemessen.

Beachtliche Unterschiede wurden beobachtet: Aus einer In-vitro-Membranpunktion mit der 22 G Nadel resultierte eine durchschnittlich beschädigte Oberfläche von 225.147,4  $\mu\text{m}^2$ , ein Loch mit einer durchschnittlichen Größe von 50.154  $\mu\text{m}^2$  sowie ein Durchfluss des Fruchtwassers von 17,5 ml/5 min, während die 29 G Nadel lediglich eine durchschnittlich beschädigte Oberfläche von 114.812,4  $\mu\text{m}^2$ , ein Loch mit einer durchschnittlichen Größe von 1382,5  $\mu\text{m}^2$  sowie einen Durchfluss des Fruchtwassers von 0,28 ml/5 min verursachte.

Das Loch, welches bei der Membranpunktion mit einer 29 G "pencil-point" Nadel für die Amniozentese entsteht, ist 36-mal kleiner und der Fruchtwasserverlust 61-mal geringer als bei der Membranpunktion mit einer 22 G Standardnadel.

Die Amniozentese mit der 29 G atraumatischen "pencil-point" Nadel scheint eine sichere Methode mit extrem geringem Komplikationsrisiko zu sein und ist eine gute Alternative zu der traditionellen 22 G Nadel.

Diese Studie beweist, dass der Gebrauch einer 29 G Nadel das Risiko von morphologischen Schäden und Infektionen während der Amniozentese erheblich verringern wird.

Gatopoulos, Georgios: Amniozentese ohne Risiko? Evidenzbasierte Einführung der atraumatische 29-gauge Nadel für Amniozentese, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 61 Seiten, 2017

***Lernen besteht in einem Erinnern von Informationen, die bereits seit Generationen in der Seele des Menschen wohnen.***

Sokrates (470 - 399 v. Chr.), griechischer Philosoph

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	I
Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	III
1 Einleitung	1
1.1 Die chorioamniotische Membran	1
1.2 Geschichte der Amniozentese	3
1.3 Indikationen für Amniozentese	8
1.4 Techniken der Amniozentese	10
1.5 Komplikationen	12
2 Zielsetzung	16
3 Material und Methoden	17
4 Ergebnisse	22
4.1 Beschädigung der Membran und Größe des Loches	22
4.2 Statistische Analyse des Volumens der entweichenden Flüssigkeit	27
5 Diskussion	29

6	Zusammenfassung	38
7	Literaturverzeichnis	39
8	Thesen	48
	Hinweise	49
	Selbständigkeitserklärung	IV
	Tabellarischer Lebenslauf	V
	Danksagung	IX

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
AC	Amniozentese
cm	Zentimeter
°	Grad-Winkel
°C	Grad-Celsius
G	Gauge
<	kleiner als
µm	Mikrometer
ml	Milliliter
mm	Millimeter
min	Minute
%	Prozent
PPROM	Preterm Premature Rupture Of Membranes (vorzeitiger Blasensprung)
s	Sekunde
NaCl	Natriumchlorid
µm <sup>2</sup>	Quadratmikrometer

## 1. Einleitung

### 1.1 Die chorioamniotische Membran

Die menschliche chorioamniotische Membran formt die Hülle der fetalen Umwelt im Laufe der Schwangerschaft. Sie trennt in der Gebärmutter das Kind von der Mutter und kann mit bloßem Auge gesehen werden.

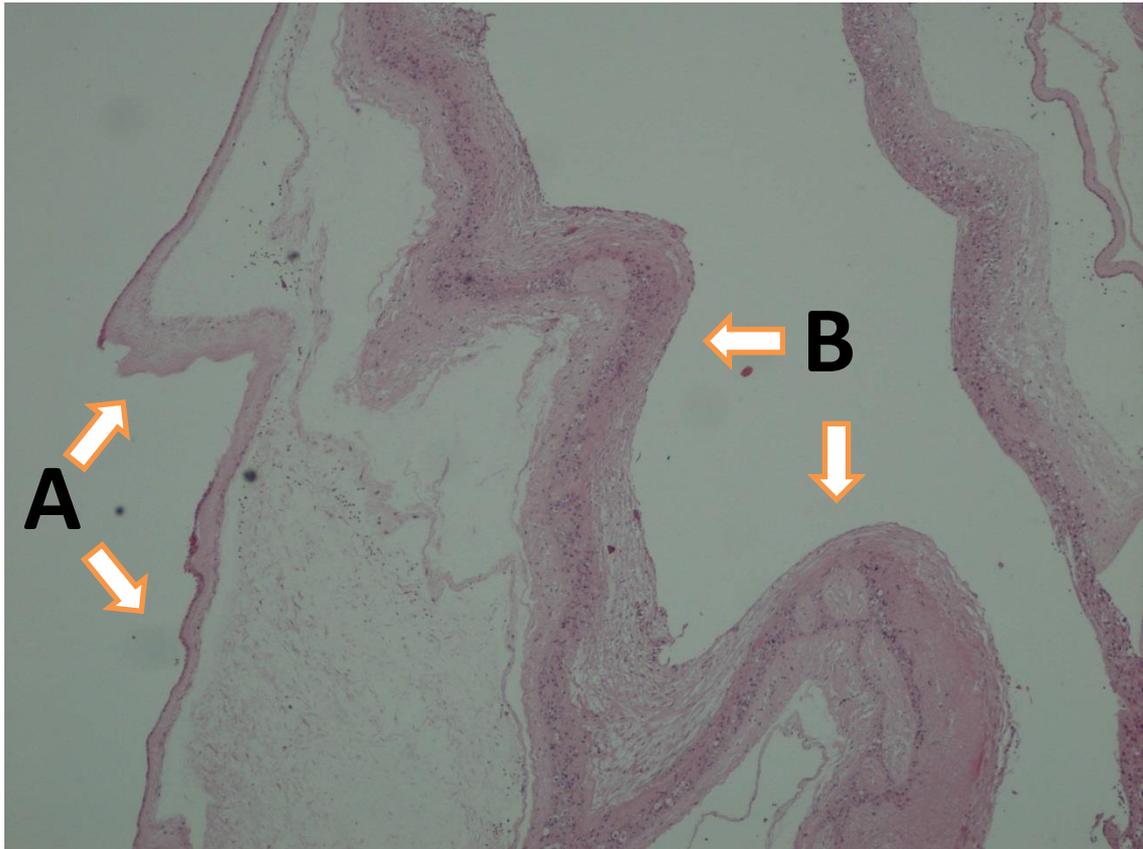
Die chorioamniotische Membran wird in zwei Schichten unterteilt: in das sogenannte Amnion und in das Chorion (Abb. 1). Zwischen diesen zwei Schichten befindet sich eine gelartige intermediäre Schicht. Die Fusion zwischen Amnion und Chorion findet circa in der 12. Schwangerschaftswoche statt. Das Amnion wird bis zur 12.-14. Schwangerschaftswoche durch die chorionale Flüssigkeit, danach durch das Fruchtwasser mit Sauerstoff und Nahrung versorgt.

Die amniotische Membran selbst besteht aus fünf Schichten: das kubische Epithel, die Basalmembran, die kompakte Schicht, die fibroblastische Schicht und die intermediäre Schicht. Das Epithel wird nur von einer Schicht mit kubischen Zellen geformt. Diese Zellen haben eine rundliche Spitze, vakuolisiertes acidophiles Cytoplasma sowie einen großen, rundlichen oder ovalen Kern.

Einige Zellen haben Antikörper gegen die glatte Muskulatur mit der Spezifität Aktin sowie Anti-Vimentin, Anti-OCT3/4 und Anti-Nanog Antikörper. Die Zellmembran hat zahlreiche lange Mikrovilli und die laterale Membran zeigt eine Interdigitation. Das Zytoplasma ist mit vielen Bündeln von Filamenten, welche am Kern höher konzentriert sind, in verschiedenen Richtungen gefüllt. Supranuklear finden sich Golgi, viele Ribosomen, kleine Stränge von geweitetem, derbem, endoplasmatischem Retikulum, kleine rundliche Vesikel und Mitochondrien. Das Zytoplasma beinhaltet auch Lipidtropfen. Die Basalmembran ist durch zugrundeliegendes Bindegewebe mit Hemidesmosomen verbunden. (Abdul Rahman A. I. AL-Yahya and Madiha M.M. Makhoul, 2013).

Viele Studien zeigen, dass das Amnion antiinflammatorische, antimikrobielle Non-Immunogene, Low-Antigenität, analgetische und anti-angiogenetische Auswirkungen sowie Eigenschaften gegen Vernarbungen und Adhäsionen aufweist. Eine intakte Kollagenmatrix liefert Struktur zur Zellenmigration und Proliferation.

Das Amnion beinhaltet auch Kollagen der Typen IV, V und VII, welche die Differenzierung und die Adhäsion fördert. Dies ist auch wichtig für die strukturelle Integrität der Membran, da es sonst zu keinem Einwachsen der Zellen sowie zur Wundheilung kommt.



**Abbildung 1:** Chorioamniotische Membran (Zoom: 40x)

**A:** Amniotische Membran (Amnion)

**B:** Choriotische Membran (Chorion)

*Dieses Foto wurde im Jahr 2015 durch Herrn Prof. Dr. Wellmann im „Pathologischen Institut Celle“ im Auftrag von Herrn G. Gatopoulos für diese Dissertation aufgenommen.*

## 1.2 Geschichte der Amniozentese

Seit ihrer Einführung in den frühen 1960er Jahren, ist die Amniozentese (Fruchtwasseruntersuchung) zu einer Routine-Methode in der invasiven pränatalen Diagnostik (Papp et al., 2003) geworden.

Fruchtwasseruntersuchungen werden nun seit über 100 Jahren durchgeführt, wobei viele Fälle nicht dokumentiert wurden. Mit den ersten nachgewiesenen Fällen von Lambl (1881), Schatz (1882) und Rrochownick (1877), kann jedoch mit Sicherheit festgehalten werden, dass mindestens seit 1881 Nadeln in die Fruchtblase eingeführt wurden.

Aus dem Jahr 1919 stammt ein erster Bericht von Hinkel, der das Ablassen von Fruchtwasser bei einer Patientin mit Polyhydramnie beschreibt. 1930 waren Thomas Orville Menees, J. Duane Miller und Leland E. Holly schließlich die ersten, die eine Fruchtwasserentnahme für eine Amniographie durchführten. Hierbei wurde strahlenundurchlässiges Kontrastmittel in die Fruchtblase injiziert, um die Umrisse von Fötus und Plazenta betrachten zu können.

Bevis wiederum konnte 1953 Proben des Fruchtwassers durch eine Bauchhöhlenpunktion gewinnen, die im Abstand von zwei Wochen bei der Behandlung von Patientinnen mit Rhesus- Isoimmunisierung durchgeführt wurde, um die Schwere der Erkrankung vorauszusagen.

1961 veröffentlichte Liley dann in Auckland (Neuseeland) seine bekannten Ausführungen im Zusammenhang zwischen der auf Bilirubin zurückzuführenden Abweichung der spektralen Absorptionskurve von Fruchtwasser und der Schwere der Rhesus-Isoimmunisierung. Seit Liley's Studien ist damit die Methode der Amniozentese zum Standardverfahren in der Praxis der Geburtshilfe geworden.

Von Fruchtwasseruntersuchungen zur Diagnose genetischer Erkrankungen wurde wiederum erstmals von Fritz Fuchs und Povl Riis 1956 in ihrem bahnbrechenden Artikel in der Zeitschrift Nature berichtet. So bestimmten sie das Geschlecht des Fötus anhand von Zellen, die im Fruchtwasser gefunden wurden, ausgehend von der An- oder Abwesenheit des Barr-Körperchens.

Auch John Edward diskutierte 1956 erstmals in England die Möglichkeit einer vorgeburtlichen Feststellung von Erbkrankheiten. Auf diese Weise führte das Verfahren der Geschlechtsbestimmung beim ungeborenen Kind zur pränatalen Behandlung von Patienten mit Haemophilia A (1960) bzw. mit Muskeldystrophie Duchenne (1964).

1966 gelang es Mark W. Steele und William Roy Breg dann durch Amniozentese gewonnene fetale Zellen zu züchten, wodurch die Karyotypisierung der Chromosomen und damit die spätere Diagnose von Aneuploidien, wie Trisomie 21, dem sogenannten Down-Syndrom, möglich gemacht wurde.

Durch diese wissenschaftlichen Durchbrüche konnte die Methode der Fruchtwasseruntersuchung im aufkommenden Gebiet der vorgeburtlichen Gentests Vorherrschaft erlangen und zu einem Standardbestandteil der Geburtshilfeverfahren werden. So publizierten auch Thiede, Creasman und Metcalfe einige Monate später, aber noch im selben Jahr wie Steele und Breg, ganz ähnliche Ergebnisse.

1968 berichtete des Weiteren Nadler von Enzymproben, für die er aus dem Fruchtwasser stammende fetale Zellen gewonnen hatte und noch im selben Jahr erste Ergebnisse zur Trisomie 21 publizierte. Bei letztgenannter Studie waren hingegen gezüchtete Zellen für eine vollständige Chromosomenanalyse verwendet worden.

Milunsky und Littlefield setzten sich wiederum 1972 mit der Diagnose angeborener Stoffwechselstörungen auseinander. Ebenfalls 1972 wurde von Brock und Sutcliffe entdeckt, dass übermäßige Mengen vom Alpha-Fetoprotein im Fruchtwasser auf Defekte des Neuralrohrs hinweisen.

Infolgedessen wurden auch immer mehr andere biochemische Substanzen untersucht, wobei von Nadler und Gerbie der zentrale Artikel „Role of amniocentesis in the intra-uterine diagnosis of genetic defects“ (zu Deutsch: „Die Rolle der Amniozentese bei der intrauterinen Diagnose genetischer Defekte“) bereits 1970 im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde.

So war auch dieser der eigentliche Anstoß auf dem Gebiet der genetischen Fruchtwasserdiagnostik und führte dazu, dass sich von da an Genlabore für Fruchtwasseruntersuchungen immer stärker verbreiteten und die genetische Beratung auf der Grundlage einer Amniozentese Anzeichen für Chromosomenstörungen, X-chromosomal bedingte Erbkrankheiten, angeborene Stoffwechselstörungen und Neuralrohrdefekte standardmäßig berücksichtigte und prüfte.

1971 entdeckten dann Gluck et al., dass die Lungenreifung des Embryos in Bezug zum oberflächenaktiven Phospholipid-Lecithin steht. Wurde dieses nämlich mit einem anderen Phospholipid, genauer Sphingomyelin, verglichen, so ließ das Verhältnis zwischen Lecithin und Sphingomyelin die Voraussage eines schweren idiopathischen Atemnotsyndroms zu.

Der Einsatz der Ultraschallkontrolle während der Fruchtwasseruntersuchung begann ein Jahr später, d.h. 1972, mit den Berichten von Jens Bang und Allen Northeved aus Kopenhagen. Doch die eigentliche Diskussion um die Wichtigkeit einer Plazenta-Lokalisierung mithilfe von Ultraschall im Vorfeld der Fruchtwasseruntersuchung war bereits 1967 auf der Grundlage der Forschung von Vidoson, Hofmann und Hollander in Deutschland angestoßen worden.

Dies ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass vor Mitte der 1970er Jahre viele der genetischen Fruchtwasseranalysen sozusagen "blind" durchgeführt worden waren, da hierbei der Punktionsort nur durch äußerliches Ertasten des Uterus im Unterbauch lokalisiert wurde.

Von Mitte der 1970er bis Mitte der 1980er Jahre wurde dann die Amniozentese mithilfe eines statischen oder echtzeitbasierten (zweidimensionalen) B-Scans unterstützt. Hierbei wurde jedoch zuerst ein Scan durchgeführt, um eine zugängliche Tasche mit Fruchtwasser zu orten, bevor die Haut über diesem Gebiet vor der Entnahme markiert und die Punktion durchgeführt wurde, ohne dass man tatsächlich sehen konnte, ob die Nadelspitze dabei in die Flüssigkeitstasche eindrang oder nicht.

Mit der Verbesserung der Auflösung der Echtzeitscanner konnte in den späten 1970er Jahren bereits eine kleine Anzahl von Zentren damit beginnen, Fruchtwasserentnahmen durchzuführen, bei denen die Spitze der Punktionsnadel in Echtzeit auf dem Scannermonitor dargestellt wurde.

Einer der Pioniere auf diesem Gebiet war die Birnholz-Gruppe in Harvard, die ein frühes Phased Array für diesen Zweck nutzte. Von den Herstellern von Ultraschallgeräten wurden infolgedessen jedoch bald schon Führröhrchen-Adapter angeboten, die an die Sonde des Linear oder Phased Arrays gekoppelt wurden und bei denen die Nadel durch einen vorgegebenen Kanal entweder parallel oder im Winkel zum Ultraschallbündel geführt wurde.

Diese waren jedoch umständlich im Gebrauch, besonders wenn Hochbetrieb herrschte. Außerdem hatte man ernstzunehmende Schwierigkeiten, die Apparatur steril zu halten. Zusätzlich erhöhten die Adapter das Risiko einer Traumatisierung, da sie nicht die erwünschte feinfühlig Platzierung der Nadeln erlaubten.

Vielleicht wurde aufgrund der Gefahr, die mit dem Prozedere einherging, die Amniozentese anfänglich nur für Frauen vorgesehen, die im fortgeschrittenen Alter (35

Jahre und älter) Mutter wurden, sowie für Schwangere, bei deren werdendem Kind ein erhöhtes Risiko für bestimmte Geburtsfehler bestand.

1983 regte jedoch die „President's Commission for Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Science“ an, dass die Indikationen für eine Fruchtwasseruntersuchung neu zu definieren seien, wobei sowohl die ethische Komponente des Vorhersagewerts dieses Tests zu überdenken ist, als auch eine gründliche Kosten-Nutzen-Rechnung aufzustellen wäre, damit man Frauen aller Altersstufen den Test anbieten könne.

In dem Maße, wie sich nun weitere Entdeckungen zu den Mechanismen und Diagnosemöglichkeiten von Erbkrankheiten einstellten, wurde die Fruchtwasseranalyse der perfekte Begleiter dieses neuen Wissens. Denn sie nahm ab diesem Zeitpunkt einen festen Platz in dem bahnbrechenden Gebiet der vorgeburtlichen Diagnostik ein, durch welches die zukünftige Gesundheit eines Fötus festgestellt werden kann, während dieser sich noch im Mutterleib befindet. Dabei wurde diese Technologie ebenso hochgelobt wie scharf kritisiert, hat dabei jedoch zweifellos zur Früherkennung und zum Verstehen von Krankheiten beigetragen.

Viele Zentren begannen nun mit Freihand-Amniozentesen, bei denen ein Assistent die Signalgebersonde hielt, die üblicherweise in steriles Heftpflaster eingewickelt war. 1984 beschrieb dann Holzgreve in Basel, Schweiz, eine ganze Versuchsreihe von über 3.000 Freihand-Amniozentesen mit geringer Komplikationsrate.

Ähnliche Erfahrungen dokumentierte auch Platt in Los Angeles, wobei dieser im Besonderen auf die Notwendigkeit hinwies, dass auch die Signalgebersonde von derselben Bedienungsperson gehandhabt werden müsse, um eine bessere Hand-Auge-Koordination zu ermöglichen.

Im darauffolgenden Jahr lieferte Romero in Yale eine formale Beschreibung der Ein-Mann-Doppelhand-Technik bei der Amniozentese und dokumentierte dabei auch, dass hiermit eine Abnahme der Mehrfachentnahmen oder blutigen Entnahmen einherging. Die meisten Zentren übernahmen daraufhin die Ein-Mann-Technik, die aufgrund ihrer Anwenderfreundlichkeit und Effektivität auch in der Praxis Beliebtheit fand.

Im Zuge dieser Entwicklungen kamen neue Nadeln auf den Markt, die mit einer besonderen äußeren Ummantelung sowie einer Echo-Lumineszenz ausgestattet waren, um so die Präzision bei Anbringung der Nadeln zu erhöhen. Mit jeder weiteren Verbesserung der Technik sanken so die Komplikationsraten nachweislich.

1988 berichtete dann die Benacerraf-Gruppe von frühen Fruchtwasserentnahmen (11. bis 14. Schwangerschaftswoche), womit sie sich ersten Studien von Hanson et al. aus dem Jahr 1987 anschloss. 1990 informierte die Benacerraf-Gruppe allerdings die Fachwelt von einer Abortrate von über 2,3 % bei dieser Vorgehensweise.

Diese gesteigerte Häufigkeit vom frühen Fötaltod wurde auch von mehreren Nachkontrollen Mitte der 1990er Jahre bestätigt. Aus diesem Grund wurde diese Anwendungsweise nicht allgemein anerkannt.

### 1.3 Indikationen für Amniozentese

Einer der wichtigsten Indikatoren für Amniozentese ist das Alter der Mutter ( $\geq 35$  Jahre). Mit steigendem Lebensalter der Mutter ist das Risiko für Veränderungen bei den Chromosomen erhöht. In vielen Ländern wird dabei die Altersindikation durch entsprechende Auffälligkeiten beim Serumscreening der Mutter sowie krankhafte Ultraschallbefunde ergänzt.

Im frühen Stadium der Schwangerschaft wird die Fruchtwasseruntersuchung genutzt, um chromosomale und andere Defekte beim Fötus, wie das Down-Syndrom (Trisomie 21), Trisomie 13, Trisomie 18, Fragiles X-Syndrom, vererbte Stoffwechselstörungen, Neuralrohrdefekte (Anencephalie und Spina bifida) oder Infektionen, zu diagnostizieren.

Als Präimplantationsdiagnostik wird die genetische Untersuchung von Embryonen bezeichnet, die wenige Tage alt sind und durch extrakorporale Befruchtung erzeugt wurden. Vor der Übertragung in die Gebärmutter der Frau werden die Embryonen ausgewählt und untersucht, sodass Embryonen mit bestimmten Chromosomenstörungen mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden können. Als Indikation für das Aneuploidie-Screening werden vor allem die Indikatoren, wie das Alter der Frau über 35 Jahre, wiederholtes IVF/ICSI-Versagen, mehr als zwei Fehlgeburten bei Eltern, bei denen ein normales Chromosomenbild vorlag, genannt. Die Durchführung der Präimplantationsdiagnostik ist in Deutschland aufgrund des Embryonenschutzgesetzes eingeschränkt erlaubt. Aus diesem Grund wird die Amniozentese als Routinemethode während der Schwangerschaft durchgeführt.

Die Fruchtwasseruntersuchung kann jedoch auch die Lungenreifung des Fötus vorhersagen, welche invers mit dem Risiko des kindlichen Atemnotsyndroms korreliert. Bei Schwangerschaften, die bereits über die 30. Schwangerschaftswoche hinaus fortgeschritten sind, kann die Lungenreife des Fötus ermittelt werden, indem Stichproben auf die Menge oberflächenaktiver Stoffe im Fruchtwasser untersucht werden. Hierfür stehen verschiedene Testmethoden zur Verfügung, die auf dem Nachweis der Produktion oberflächenaktiver Stoffe aufbauen.

Dies ist möglich, da das Fruchtwasser zahlreiche Biomoleküle enthält, die von Mutter und dem ungeborenen Kind stammen, wodurch diese wertvolle Informationen zur Schwangerschaft liefern. So ist etwa das katalytische zweiwertige Eisen im Fruchtwasser ein prädiktiver Marker für Krankheiten bei Mutter und Kind (Hattori Y et al., 2015). Auch die im zweiten Trimester messbare Konzentration des vaskulären

endothelialen Wachstumsfaktors im Fruchtwasser variiert, je nachdem welche Ursache für eine Frühgeburt vorliegt, wodurch diese Werte hinsichtlich vorzeitiger Entbindungen aussagekräftiger sind als die Leptin-Level (Hong et al., 2015). Oxidativer Stress wird wiederum mit einem frühen vorzeitigen Blasensprung (PPROM) assoziiert und kann durch die nachgewiesene Anwesenheit bestimmter Marker im Fruchtwasser vorhergesagt werden (Kacerovsky et al., 2014).

Das Fruchtwasser des zweiten Trimesters ist zudem eine reichhaltige Quelle für mesenchymale Stammzellen des Fötus, die einen Phänotyp und eine multipotente Differenzierung aufweisen und die denen des perinatalen Knochenmarks ähneln (Anker et al., 2003). So konnten hier verschiedene Varianten menschlicher Stammzellen in vivo und in vitro isoliert und identifiziert werden. Stammzellen, die um den Geburtstermin herum entnommen wurden, stellen dabei eine vielseitige Zellenpopulation dar, die sowohl für wissenschaftliche als auch praktische Zwecke von Interesse sind. Denn Stammzellen aus dem perinatalen Gewebe können sowohl in der Klinik bei Embryos und Neugeborenen bzw. – nachdem sie in entsprechenden Stammzellenbanken aufbewahrt wurden – zu einem späteren Zeitpunkt im Leben für Eigentransplantationen, als auch im Fall von Erbkrankheiten durch in utero Transplantationen in besonderem Maße nützlich sein. Gentherapeutische Strategien nutzen ebenfalls manipulierte Stammzellen aus dem Fruchtwasser, um Patienten mit gynäkologischem Krebs oder Brustkrebs zu behandeln (Kim et al., 2015).

In den letzten Jahren wurde der nicht invasive pränatale Test (NIPT) auf den Markt eingeführt. Diese Bluttests sind zur Risikobewertung und machen keine endgültige Aussage, ob eine Chromosomenauffälligkeit vorliegt. Bei auffälligem nicht invasivem pränatalem Test muss eine Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie durchgeführt werden. Erst dann kann eine Chromosomenanomalie ausgeschlossen oder festgestellt werden.

#### 1.4 Techniken der Amniozentese

Unmittelbar vor der Amniozentese sollte immer eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden, um die Anzahl der Embryonen und deren Lebensfähigkeit zu bestimmen, das Gestationsalter zu bestätigen, die Lage der Plazenta zu beurteilen und die Menge des Fruchtwassers abzuschätzen. Wenn diese präoperative Ultraschalluntersuchung abgeschlossen ist, wird eine Stelle ausgesucht, an der die Nadel in das Fruchtwasser eingeführt werden soll. Dabei sollte besonders auf die Lage von Dünndarm und Blase geachtet werden, um eine akzidentelle Punktion derselben zu vermeiden.

Darüber hinaus machen sich die schwangeren Frauen in der Regel Gedanken über die Schmerzen, die mit diesem Eingriff einhergehen könnten. Zurzeit können dabei die Methoden zur Erreichung von Schmerzlosigkeit in zwei große Kategorien unterteilt werden: nicht-pharmakologische und pharmakologische Mittel. Aber tatsächlich ist der Schmerz während dieses Eingriffs sehr gering und es liegen gegenwärtig keine ausreichenden Beweise dafür vor, die für den Einsatz von lokalen Anästhetika, Beinabreibungen oder das Herunterkühlen der Nadel unter den Gefrierpunkt zur Schmerzreduktion während der Behandlung sprechen würden. (Mujezinovic and Alfirevic, 2011).

In jedem Fall wird die Nadel bei einer Amniozentese unter fortwährender Ultraschall-Führung durch die Bauchdecke in die Fruchthöhle eingeführt, wobei jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fruchtwasserentnahmen, die mit 4D- oder 2D-Ultraschall gesteuert wurden, festgestellt werden konnten. Die 4D-Ultraschallauflösung, mit der die Nadelspitze in Echtzeit gleichzeitig in drei orthogonal zueinander angeordneten Ebenen angezeigt werden kann, um so die Gewissheit zu geben, dass der Fötus der Nadel nicht im Weg liegt, bietet jedoch der 2D-Ultraschallauflösung gegenüber keine Vorteile, wenn es darum geht, eine Routine-Amniozentese im zweiten Trimester durchzuführen. Diese neue Technik hat sich auch hinsichtlich einer Reduktion der Nadeleinstiche noch nicht als wirksam erwiesen (Tonni et al., 2009).

Die Nadel sollte immer nur so weit eingeführt werden, bis sich die Nadelspitze im Inneren der Fruchtblase befindet. In manchen Fällen kann der Geburtshelfer keinen Widerstand fühlen sowie ein leises Geräusch hören, wenn die Nadelspitze in die Fruchtblase eindringt. Einmal in der Fruchtblase angekommen, wird das Stilett der Nadel entfernt und eine Spritze an der Nadelnabe befestigt. Eine Studie verglich hierzu

die von Calda/Brestak (2009) entwickelte und im Englischen genannte Technik „Amniovacucentesis“ (Amniovakuumentese) mit der Verwendung einer herkömmlichen Spritze für die Entnahme des Fruchtwassers. Dabei kamen die Autoren und Erfinder dieser Technik zu dem Ergebnis, dass die subjektiven Hauptunterschiede zwischen diesen beiden Methoden zum einen in der Bedienerfreundlichkeit und Geschicklichkeit zu suchen sind, die dem Ausführenden bei der Fruchtwasserentnahme mittels Amniovakuumentese ermöglicht werden, sowie zum anderen im Fehlen der Notwendigkeit einer weiteren Bearbeitung des Fruchtwassers nach der Entnahme (Calda and Brestak, 2009).

Der Operateur der Amniozentese kann Schwierigkeiten, wie „tenting“ der Membranen, haben. Die Membrane kann durch die Nadel, besonders bei Braxton-Hicks-Kontraktionen, nicht perforiert werden. Die Membrane widersteht der Perforation und die Nadel drückt die Membrane einfach zusammen ohne sie zu perforieren. Das „tenting“ der Membrane findet in diesem Fall statt (Johnson et al. 1999). Eine modifizierte Amniozentese, wie Drehbewegung der Nadel oder Styleteinführung, kann die Fälle des „tenting“-Phänomens reduzieren (Dombrowski et al. 1996).

Eine Amniozentese kann dabei üblicherweise auch bei Mehrlingsschwangerschaften durchgeführt werden. Voraussetzung hierfür ist lediglich, dass für jeden Fötus eine eigene Fruchtblase besteht und jede dieser Fruchtblasen genügend Fruchtwasser enthält. Hierbei ist die Vorgehensweise jedoch folgendermaßen zu erweitern: Nachdem das Fruchtwasser aus der ersten Fruchtblase entnommen wurde, werden 2 bis 3 ml Indigokarmin (im Verhältnis 1:10 aufgelöst in bakteriostatischem Wasser) injiziert, bevor die Nadel entfernt wird. Dann erfolgt die zweite Fruchtwasserentnahme, wofür eine neue Einstichstelle festgelegt wird, um die Nadel in die zweite Fruchtblase einzuführen. Die Entnahme von farblosem Fruchtwasser liefert dabei die Bestätigung dafür, dass das zweite Amnion getroffen wurde. Jeder weitere Fötus kann auf dieselbe Art und Weise untersucht werden, indem immer wieder Indigokarminlösung in die jeweils darauffolgende Fruchtblase eingespritzt wird.

## 1.5 Komplikationen

Eine Fruchtwasseruntersuchung kann mit verschiedenen Risiken verbunden sein (Tabelle 1). Diese können sowohl die Mutter als auch das Kind betreffen.

**Tabelle 1** Komplikationen der Amniozentese.

- Fehlgeburt
- Auslaufen des Fruchtwassers
- intraamniotische Infektion
- vertikale Infektion des Fötus
- chorioamniotische Dissoziation
- vorzeitiger Blasensprung
- vorzeitige Wehentätigkeit
- vorzeitige Plazentalösung
- Auswirkungen auf die Herzfrequenz des Fötus/Bradykardie
- septische Komplikationen bei der Mutter
- Blutungen bei der Mutter
- Blutungen beim Kind
- Rhesus-Inkompatibilität
- Direkte Verletzungen des Fötus durch die Nadel

Allgemein empfinden die meisten Frauen die Entnahme von Fruchtwasser durch die Amniozentese als unangenehm, aber nicht schmerzhaft. Ähnlich wie eine Blutentnahme oder eine Spritze. Ein paar Stunden nach dem Eingriff kann ein Druckgefühl oder ein Gefühl der Verkrampfung verspürt werden.

Eine mögliche Komplikation der Amniozentese ist der Verlust des Fötus, verursacht durch den Verlust des Fruchtwassers während oder nach dem Einführen der Nadel in Verbindung mit einer intraamniotischen Infektion.

Die Rate von Fetalverlusten nach Amniozentesen liegt bei 0,4% im Vergleich zu 0,26% in einer Gruppe von Schwangerschaften ohne Amniozentese (Odibo et al., 2008) und stand in enger Verbindung zu der Erfahrung des Arztes (Blackwell et al., 2002; Moore et al., 2006).

Eine systematische Literaturschau und eine Metaanalyse lassen den Schluss zu, dass die mit dem Eingriff verbundenen Risiken einer Fehlgeburt infolge von Amniozentese deutlich niedriger sind, als gemeinhin angegeben wird (Akolekar et al., 2015).

Jedoch besteht trotz routinierter Amniozentese und dem Wissen über die Schwachpunkte dieser Methode immer ein erhöhtes Hintergrundrisiko für Frauen, welche diese Methode durchführen lassen (Mujezinovic et al., 2007).

So sind intraamniotische Infektionen/Entzündungen ein Risikofaktor, der zu einem nachfolgenden frühzeitigen Blasensprung im Anschluss an einer klinisch indizierten Amniozentese bei frühzeitiger Wehentätigkeit führen kann. Multivariate Analysen haben jedoch gezeigt, dass nur die intraamniotische Infektion allein mit dem Vorkommen eines Blasensprungs innerhalb von 48 Stunden nach der Fruchtwasserentnahme assoziiert werden kann. Intraamniotische Infektionen sind damit ein unabhängiger Risikofaktor für einen frühzeitigen Blasensprung nach klinisch angezeigter Fruchtwasseruntersuchung bei frühzeitiger Wehentätigkeit (Lee et al., 2013).

Die chorioamniotale Dissoziation nach Amniozentese wurde dokumentiert. Eine kleine Dissoziation findet häufig statt. Die kleine Dissoziation wird aber oft nicht diagnostiziert, weil die Membranen nicht speziell untersucht werden. Eine komplette chorioamniotale Dissoziation findet selten statt (Levine et al. 1998).

Die vertikale Infektion des Fötus besteht auch als Risiko. Bei Schwangeren mit einer viralen Infektion, wie Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV (Humane Immundefizienz-

Virus), kann eine intauterine vertikale Infektion des Fötus durch die Amniozentese stattfinden. Bei infizierten Müttern wird empfohlen, dass die Nadel nicht durch oder in der Nähe der Placenta eingeführt werden soll (Gagnon et al., 2014). Eine Studie zeigt, dass die invasive Pränataldiagnostik, wie die Amniozentese, das Risiko der vertikalen Infektion mit HIV bei Müttern unter hochaktiver antiretroviraler Therapie (abgekürzt HAART für englisch: highly active antiretroviral therapy) nicht erhebt (Florida et al., 2016).

Ein anderes Risiko, das mit der Fruchtwasseruntersuchung in Verbindung gebracht wird, ist die Plazentalösung (Minna et al., 2012). Des Weiteren hat die Amniozentese Auswirkungen auf die Herzfrequenz des Fötus, denn diese sinkt nach dem Eingriff ab. Dieses Absinken ist dabei bei chromosomal abnormalen Föten stärker als bei normalen Föten, was auf Herzfehler oder Entwicklungsverzögerungen bei den abnormalen Karyotypen zurückzuführen sein könnte (Pietropolli et al., 2011). Auch Fälle septischer Komplikationen bei der Mutter wurden dokumentiert. So können invasive Pränataleingriffe, wie die Fruchtwasseruntersuchung, etwa zu Blutungen bei Mutter und Kind führen (Subirá et al., 2011).

Eine andere Studie zeigt, dass ein ungewollter Schwangerschaftsabbruch nach Amniozentese mit der Fruchtwassermenge zusammenhängt, die bei diesem Eingriff entnommen wurde. Obwohl statistische Untersuchungen leugnen, dass die Entnahme nur kleiner Mengen von Fruchtwasser eine positive Auswirkung darauf hat, die Rate von Fehlgeburten nach Fruchtwasseruntersuchungen zu reduzieren, darf die Tatsache sechs- bis achtfach niedrigerer Verlustraten in Abhängigkeit von der entnommenen Flüssigkeitsmenge nicht unterschätzt werden (Cebesoy et al., 2009).

Eine mögliche Komplikation ist die Rhesus-Inkompatibilität, wenn die Amniozentese bei einer Rhesus-negativen Mutter mit Rhesus-positivem Fötus durchgeführt wird. Blut des Fötus kann auf die Mutter übergehen und die Bildung von Antikörpern einleiten. Diese Antikörper der Mutter können die Blutzellen des Fötus zerstören. Das Risiko wird von 1,5% bei spontaner Rhesussensibilisierung auf 3,4% wegen der Amniozentese erhoben (Murray et al., 1983). Eine Anti-D-Prophylaxe muss bei negativen Schwangeren innerhalb von 72 Stunden nach der Amniozentese durchgeführt werden (Lubusky et al., 2013).

Direkte Verletzungen des Fötus durch die Nadel sind sehr selten, vor allem seit die Amniozentese mit Ultraschall-Führung durchgeführt wird. Nichtsdestotrotz sind bei Föten bereits Fälle von Nacken- und Gehirnverletzungen, Augen- und

Lungenpunktionen, Brustkasten- und Bauchverletzungen sowie Punktierungen eines fötalen Blutgefäßes auf der Plazentaoberfläche dokumentiert worden.

Laut Devlieger et al. ist einer der größten Risikofaktoren der Durchmesser des Membrandefekts, welcher zu Löchern in der Chorion- und der Amnion-Membran führt. Dies kann zu einer vergrößerten, „gefährlichen Oberfläche“ führen, welche das Auslaufen von Flüssigkeit und das Eindringen von Keimen ermöglichen kann (Devlieger et al., 2002).

Jedoch wurde in dem Vergleich von 20 G und 22 G Nadeln unter Verwendung einer scharfen, abgeschrägten Spitze kein solcher Unterschied festgestellt (Uludag et al., 2010).

## 2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit war ein Vergleich der Punctionseigenschaften zwischen der Standardnadel 22 G (0,7 mm) und der 29 G Nadel (0,34 mm) für Amniozentese unter In-vitro-Bedingungen.

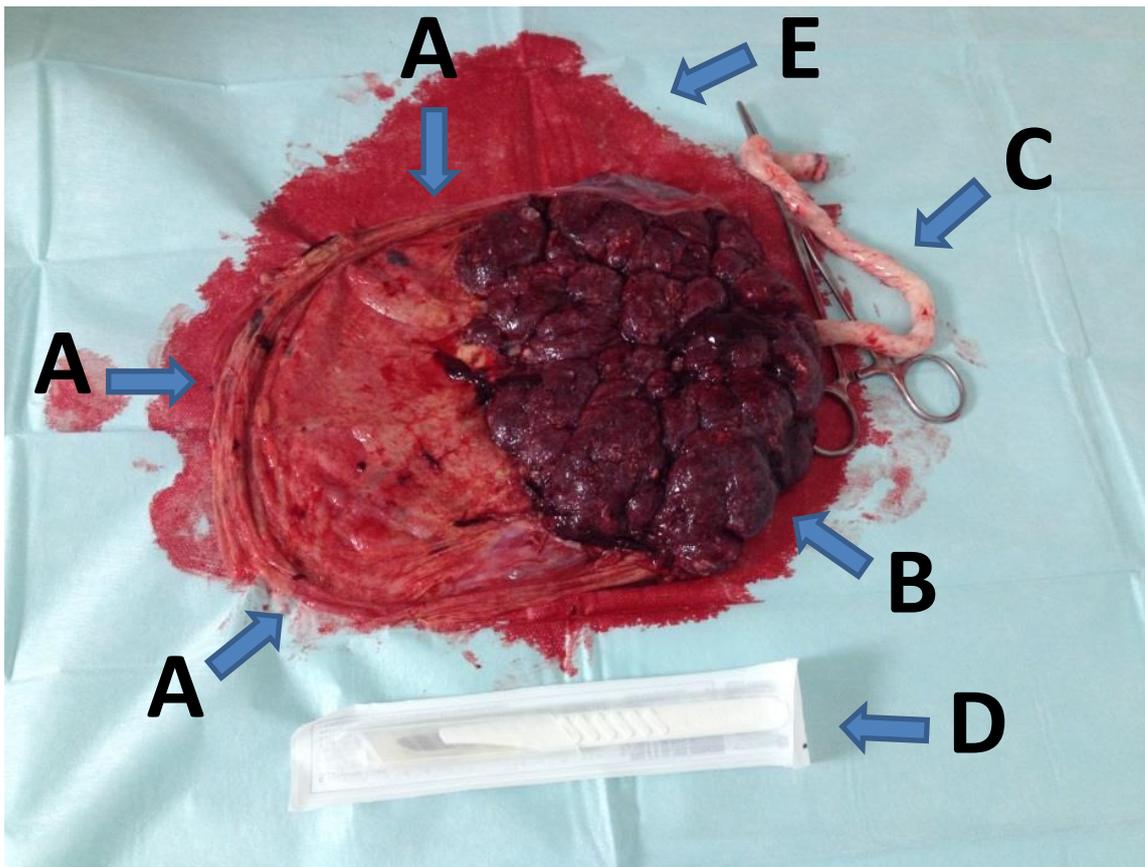
In dieser Studie wurden die Charakteristika des Einstichs in Bezug auf die Beschädigung der chorioamniotischen Membran bei der Verwendung einer 29 G "pencil-point" atraumatischen Nadel für die Spinalanästhesie mit einem Durchmesser von 0,34 mm für die Amniozentese im Vergleich zu einer 22 G Nadel für die Spinalanästhesie mit einem Durchmesser von 0,7 mm, welche normalerweise für Amniozentesen verwendet wird, untersucht.

Ein anderes Ziel der Studie war das Vergleichen des Flüssigkeitsverlusts in den ersten 5 Minuten durch das Loch der Membrane, das durch die 22 G oder 29 G Nadel verursacht wurde. Die Experimente des Vergleichens wurden mit Fruchtwasser, sowie mit NaCl durchgeführt.

Diese Studie untersuchte, ob die Verwendung der 29 G Nadel das Risiko von morphologischen Schäden und folgenden Infektionen während einer Amniozentese erheblich verringern kann.

### 3. Material und Methoden

Menschliche fetale Membranen wurden nach der Geburt durch einen primären Kaiserschnitt von den Plazenten entfernt (nach 37-41 Wochen Schwangerschaft) (Abb. 2).



**Abbildung 2:** Plazenta mit den Membranen nach einem primären Kaiserschnitt.

- A:** Chorioamniotische Membran
- B:** Plazenta (mütterliche Seite)
- C:** Nabelschnur
- D:** Skalpell (zum Größenvergleich)
- E:** Blut

Die Mütter wurden bei der Operationsaufklärung auch über die Nutzung der Membranen aufgeklärt und erlaubten das Prozedere. Der Verlauf der Schwangerschaften war komplikationslos. Es wurde keine Amniozentese durchgeführt und auch kein anderer Eingriff, der die chorioamniotischen Membranen beschädigen könnte. In allen Fällen gab es keine Anzeichen für eine Infektion.

In weniger als 5 min wurden alle Membrane mit warmem NaCl 0,9 % (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) gereinigt, jede Membran um den Boden einer zylindrischen Plastikröhre gewickelt und mit einem elastischen Ring sicher befestigt (Abb. 3 C).

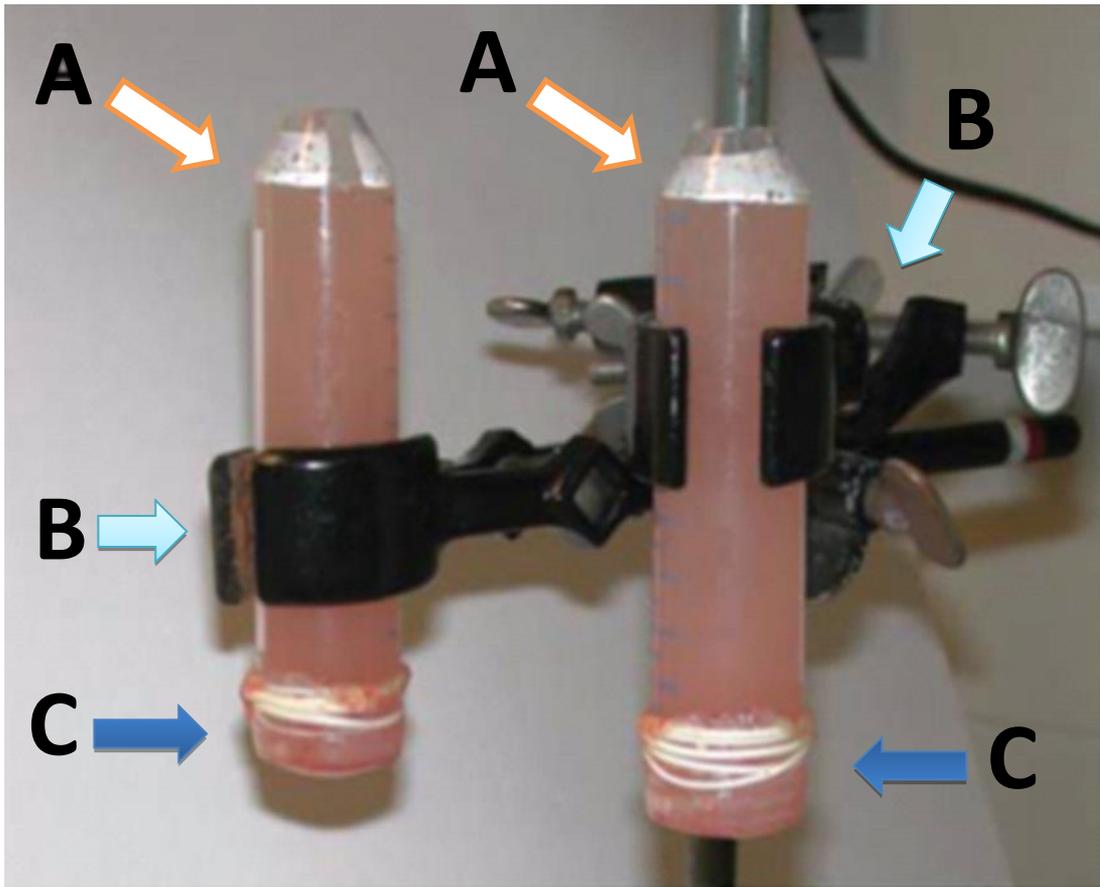
Die Röhre war 10 cm lang und hatte einen Durchmesser von 2,8 cm. Die Röhre war auf einer Seite offen mit dem durchgehenden Durchmesser von 2,8 cm und die andere Seite hatte ein konisches Ende.

Das konische Ende wurde geschnitten, sodass die Luft in die Röhre gelangen kann und damit die Flüssigkeit nach der Punktion ohne Widerstand durch das Loch der Membrane fließen kann. Das Ende wurde so geschnitten, sodass die Kapazität nicht wesentlich reduziert wurde und der hydrostatische Druck 10 cm H<sub>2</sub>O beträgt.

Zwei Tuben mit Membranen wurden in einer vertikalen Position fixiert und mit Fruchtwasser oder mit 0,9 % NaCl-Lösung gefüllt. Beide wurden auf 37 °C erwärmt (Abb. 3 A).

Das Fruchtwasser wurde unter sterilen Bedingungen und ohne Blut während einer Laser-Koagulation der plazentalen Anastomosen von Zwillingstransfusionssyndromen gewonnen. Das Zwillingstransfusionssyndrom oder das Fetofetale Transfusionssyndrom findet bei Mehrlingsschwangerschaften statt. Über plazentare Gefäßanastomosen wird Blut von einem Zwilling, dem Donor, zum anderen, dem Rezipient, transfundiert. Unter anderem resultiert daraus ein Polyhydramnion beim Rezipienten.

Die Laser-Koagulation der plazentalen Anastomosen und die Amniondrainage vom Rezipient finden in der 17.-22. Schwangerschaftswoche statt. In diesem Schwangerschaftsalter und bei dieser Fruchtwasserkonsistenz wird eine Amniozentese durchgeführt.



**Abbildung 3:** Etablierung der Konstruktion zur Prüfung der Punktionen.

**A:** Plastikröhren mit dem geschnittenen konischen Ende nach oben, gefüllt mit Fruchtwasser und verschlossen durch Proben von amniotischen Membranen.

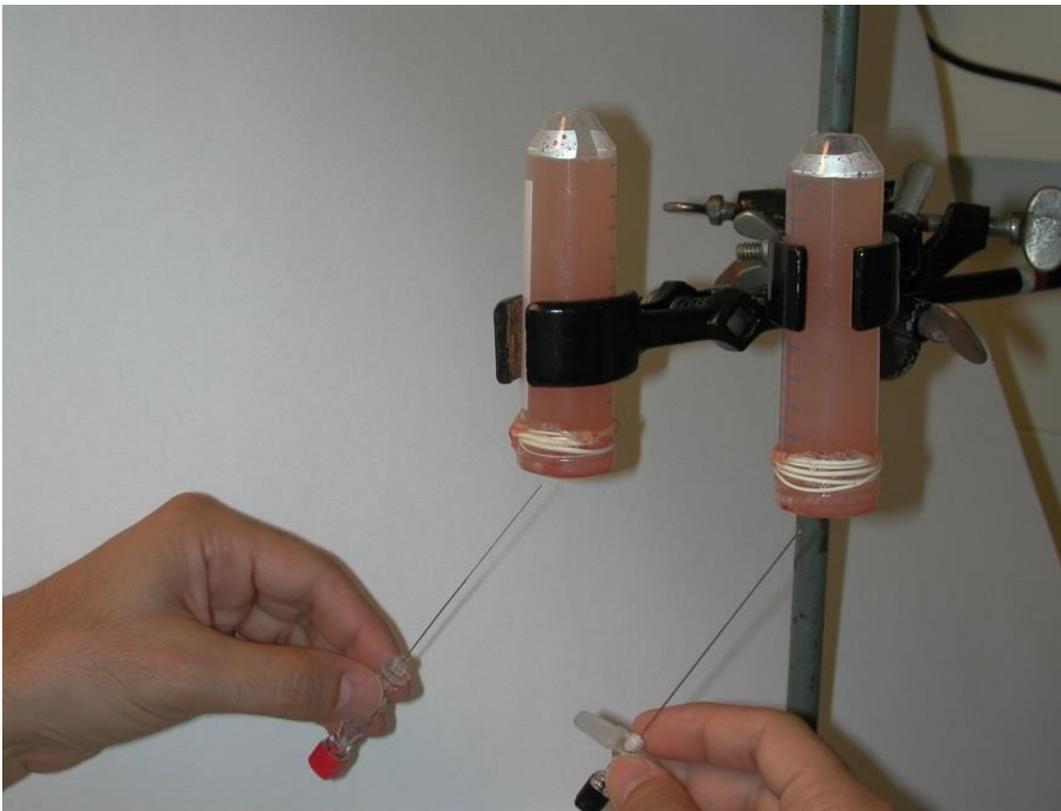
**B:** Metallische Zange zur Befestigung der Plastikröhren

**C:** Proben von amniotischen Membranen befestigt mit einem elastischen Ring

Der hydrostatische Druck von sowohl des Fruchtwassers als auch der 0,9 % NaCl-Lösung betrug 10 cm H<sub>2</sub>O. Die Vorgänge wurden mit einer Videokamera aufgezeichnet (Sony Corporation, Tokyo, Japan). Nach dem Entfernen der Nadel wurde der Durchfluss gemessen, indem die Flüssigkeit über einen Beobachtungszeitraum von 5 min in Plastikbechern aufgefangen und das Volumen gemessen wurde.

Die chorioamniotische Membran wurde entweder mit einer 29 G Nadel (Tchirikov amniocentesis needle®, HVM Medical, Rothenburg/Fulda, Germany) oder einer 22 G Nadel (Somatex, Teltow, Germany) punktiert.

Die zwei Membranen, von der gleichen Placenta, wurden gleichzeitig von den Nadeln durchstochen. Jede Membran wurde nur einmal und nur mit einer Nadel, entweder 29 G oder 22 G Nadel, punktiert (Abb. 4).



**Abbildung 4** Die rote 29 G Nadel links und die schwarze 22 G Nadel rechts, kurz vor der Punktion. Der Einstichswinkel betrug  $45 \pm 5^\circ$

Die Nadel wurde bis zu einer Tiefe von 2-3 cm im Zentrum der Membran eingeführt. Der Einstichswinkel betrug  $45 \pm 5^\circ$  (Abb. 4). Jeder Einstich dauerte  $<1$  s in der Durchführung.

Unter den zwei Röhren mit den befestigten Membranen befanden sich zwei plastischen Becher. Die Flüssigkeit, die durch das Loch der Membrane nach der Punction floss, wurde getrennt in diesen zwei Bechern gesammelt und die Menge wurde gemessen.

Die Röhre wurde vom Fruchtwasser, beziehungsweise vom NaCl, entleert. Über die Befestigung mit dem elastischen Ring wurde die Röhre vorsichtig durchgeschnitten.

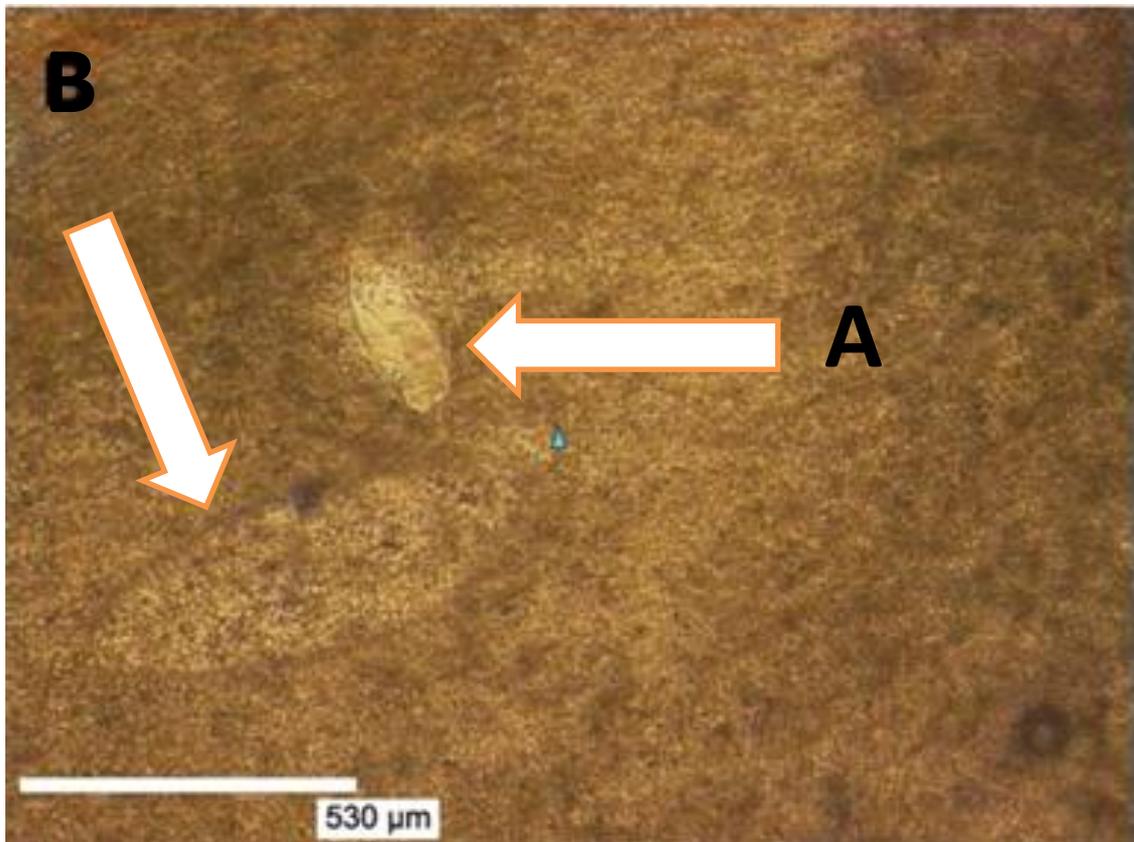
Das Stück mit der befestigten Membrane wurde an das Mikroskop gebracht. Die Lupe des Mikroskops konnte in dieses Stück gebracht werden. So konnten die Membranen nach der Punction stabil bleiben und keine Bewegung konnte zwischen den beiden Membranen, Chorion und Amnion, stattfinden.

Bilder der Chorion-Amnion-Defekte wurden mit einer Farbvideokamera mit hoher Dichte Typ 1/3, 3 Chips Exwave HAD CCD rot-grün-blau (RGB) aufgenommen (Sony 3-ccd DXC-390p, Sony Corporation, Tokyo, Japan), die an ein ZEISS-Mikroskop (Axiovert 200, Carl Zeiss AG, Oberkochen, Germany) angeschlossen wurde, das mit einer Halogen-Lichtquelle ausgestattet war. Die Oberfläche der Defekte wurde mit Hilfe eines Computerprogrammes (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Germany) berechnet. Da die Daten zur Beschädigung der Membran, zur Größe des Defektes sowie zum Verlust der Flüssigkeit keine normale Verteilung zeigten, wurden nicht-parametrische Tests (Kolmogorov-Smirnov Z-test, Mann-Whitney U-test) mit der SPSS Software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

#### 4. Ergebnisse

##### 4.1 Beschädigung der Membran und Größe des Loches

Sobald die 29 G Nadel aus den Membranen gezogen wurde, war ein Überlappen der Defekte in der amniotischen und der Chorion-Membran zu beobachten. Eine vollständige Überlappung erfolgte entweder sofort nach Entfernung der Nadel oder aufgrund der langsamen Bewegung der Schichten einige Sekunden später (Abb. 5).

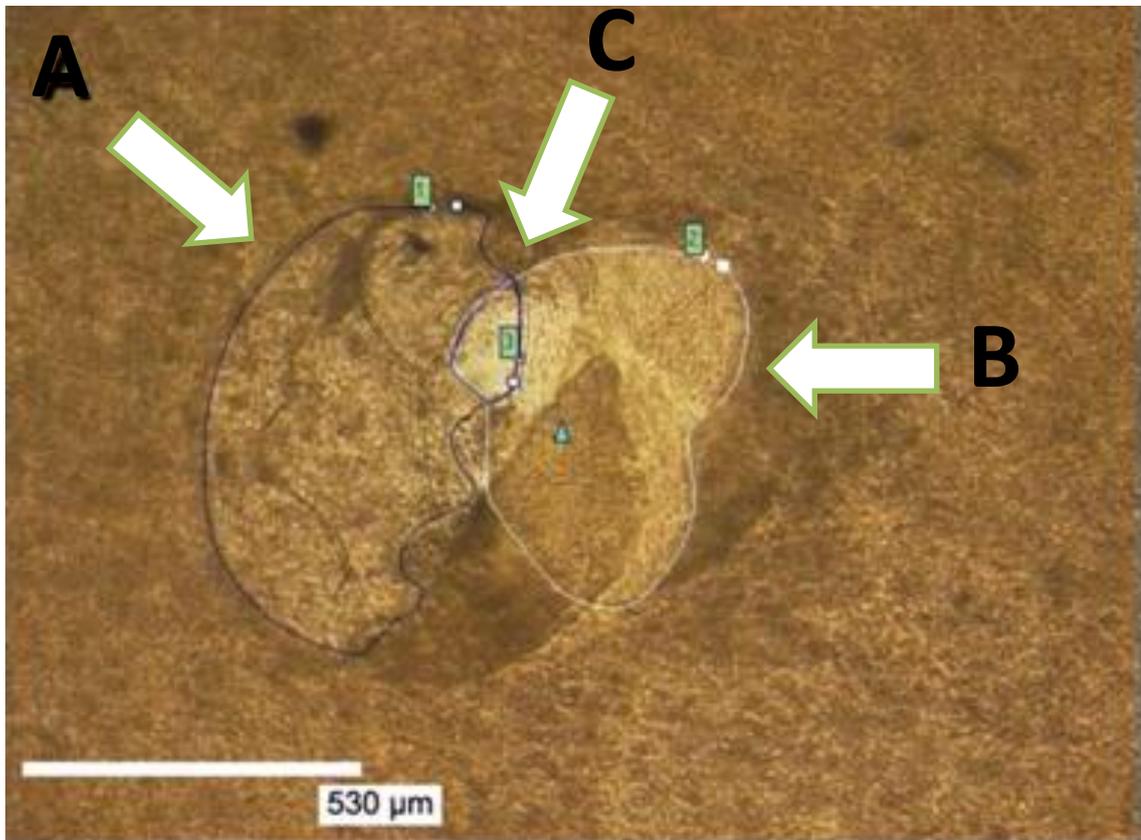


**Abbildung 5:** Membranschaden nach der Punktierung mit der 29 G Nadel

**A:** Membranschaden der amniotischen Membran

**B:** Membranschaden der choriotischen Membran

In manchen Fällen wurde anstatt eines vollständigen Überlappens der Membranen nur eine Verringerung im Durchmesser der neu entstandenen Löcher beobachtet (Abb. 6).



**Abbildung 6:** Membranschaden nach der Punktierung mit der 22 G Nadel

**A (1):** Membranschaden der choriotischen Membran

**B (2):** Membranschaden der amniotischen Membran

**C (3):** Bereich des Membranschadens in beiden Membranen  
(entstandenes Loch)

Die Daten zur Beschädigung der Membran und der Größe des Loches zeigten keine normale Verteilung. Es wurden nicht-parametrische Tests (Kolmogorov-Smirnov Z-test, Mann-Whitney *U*-test) mit der SPSS Software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

Die Tabelle 2 zeigt den Unterschied der gesamten beschädigten Oberfläche zwischen 29 G und 22 G Nadel. Bei den Experimenten mit dem Fruchtwasser verursachte die 22 G Nadel eine beschädigte Oberfläche von 225,147.4  $\mu\text{m}^2$  und die 29 G Nadel eine beschädigte Oberfläche von 114,812.4  $\mu\text{m}^2$ . Die beschädigte Oberfläche durch die 22 G Nadel ist 1,961-mal größer als durch die 29 G Nadel.

Bei den Experimenten mit NaCl 0,9% verursachte die 22 G Nadel eine beschädigte Oberfläche von 301,1409.7  $\mu\text{m}^2$  und die 29 G Nadel eine beschädigte Oberfläche von 92,415.4  $\mu\text{m}^2$ . Die beschädigte Oberfläche durch die 22 G Nadel ist 3,258-mal größer als durch die 29 G Nadel.

**Tabelle 2** Gesamte beschädigte Oberfläche ( $\mu\text{m}^2$ )

	Fruchtwasser	NaCl 0.9%
22 G Nadel	225,147.4	301,140.97
29 G Nadel	114,812.4	92,415.4
Mann-Whitney <i>U</i> -test	52.000	14.500
Z-test	-3.186	-5.311
Two-sided significance	p=0.001	p<0.001

Die Tabelle 3 zeigt den Unterschied an Größe des Loches in beiden Membranen zwischen 29 G und 22 G Nadel. Bei den Experimenten mit dem Fruchtwasser verursachte die 22 G Nadel ein Loch von 50,104  $\mu\text{m}^2$  und die 29 G Nadel eine beschädigte Oberfläche von 1,382.5  $\mu\text{m}^2$ . Die beschädigte Oberfläche durch die 22 G Nadel ist 36,241-mal größer als durch die 29 G Nadel.

Bei den Experimenten mit NaCl 0,9% verursachte die 22 G Nadel eine beschädigte Oberfläche von 54,311.6  $\mu\text{m}^2$  und die 29 G Nadel eine beschädigte Oberfläche von 2,673.9  $\mu\text{m}^2$ . Die beschädigte Oberfläche durch die 22 G Nadel ist 20,311-mal größer als durch die 29 G Nadel.

**Tabelle 3** Größe des Loches in beiden Membranen ( $\mu\text{m}^2$ )

	Fruchtwasser	NaCl 0.9%
22 G Nadel	50104	54311.6
29 G Nadel	1382.5	2673.9
Mann-Whitney <i>U</i> -test	13.500	94.500
Z-test	-4.678	-6.065
Two-sided significance	$p < 0.001$	$p < 0.001$

Die Tabelle 2 und Tabelle 3 zeigen den beachtlichen Unterschied zwischen den Löchern, die während dem Gebrauch der 22 G und der 29 G Nadeln entstanden sind. Die gesamte beschädigte Oberfläche, sowie die Durchschnittsgröße der entstandenen Löcher, waren mit der 29 G Nadel geringer ( $P < 0.001$ ).

Des Weiteren versiegte der Fluss im Fall des Fruchtwassers nach einigen Sekunden, nach denen kein weiterer Flüssigkeitsverlust über einen Zeitraum von 5 min beobachtet wurde. Beim Fruchtwasser fand eine 61-fache Reduktion des Flüssigkeitsverlustes statt ( $P < 0,001$ ).

Die Videoanalyse zeigte einen konstanten Strahl von Flüssigkeit als Folge der Punktierung mit einer 22 G Nadel für die ersten Sekunden, welchem ein kontinuierliches Tropfen der Flüssigkeit folgte. Erfolgte die Membranpunktierung mit einer 29 G Nadel, wurde kein Flüssigkeitsverlust beobachtet und das Tropfen der Flüssigkeit war während der ersten Sekunden nur in 10 Fällen zu beobachten, während in 7 Fällen kein Verlust von Fruchtwasser nachweisbar war.

## 4.2 Statistische Analyse des Volumens der entweichenden Flüssigkeit

Der Flüssigkeitsverlust durch das Loch war während der ersten 5 Minuten erheblich geringer, wenn 29 G Nadeln benutzt wurden, unabhängig davon, welche Flüssigkeit, Fruchtwasser oder NaCl-Lösung, genutzt wurde.

**Tabelle 4** Statistische Analyse des Volumens der entweichenden Flüssigkeit.

Fruchtwasser Verlust ( $\mu\text{L}/5 \text{ min}$ ) (n=17)			
	Mean	SD	Range
22 G Nadel	17536.3	16060.3	100-51435
29 G Nadel	285.3	717.8	0-3371
Perzentiles			
	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>
22 G Nadel	4599.75	11487.5	31332.75
29 G Nadel	0	0	210
Mann-Whitney <i>U</i> -Test		15.000	
Z-Test		-5.700	
Two-sided significance		p<0.001	

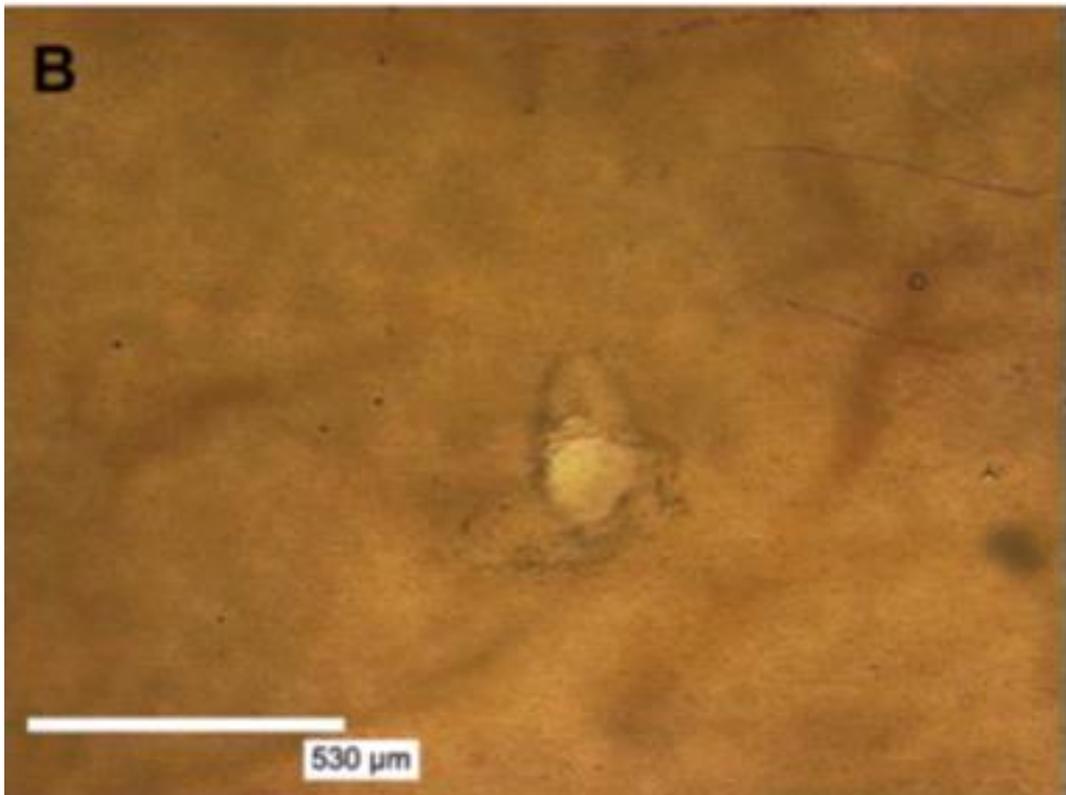
NaCl 0,9% Verlust ( $\mu\text{L}/5 \text{ min}$ ) (n=17)			
	Mean	SD	Range
22 G Nadel	19803.6	12678.9	0-39200
29 G Nadel	1697	2030.4	0-7214
Perzentil			
	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>
22 G Nadel	8431.5	17672	31854
29 G Nadel	100	1081	2951
Mann-Whitney <i>U</i> -Test		34.000	
Z-Test		-4.879	
Two-sided significance		p<0.001	

Die Daten aus dem Verlust der Flüssigkeit zeigten keine normale Verteilung. Es wurden nicht-parametrische Tests (Kolmogorov-Smirnov Z-test, Mann-Whitney *U*-test) mit der SPSS Software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

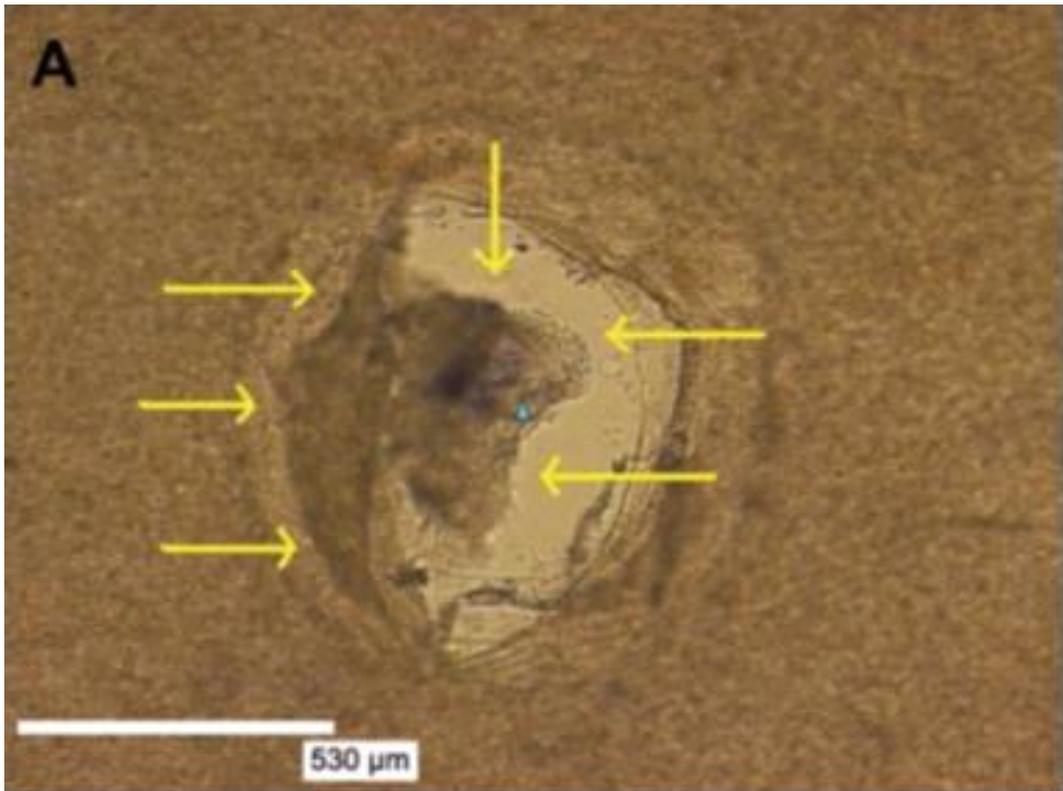
Die Tabelle 4 beschreibt die statistische Analysis des Volumens der entweichenden Flüssigkeit in 5 Minuten. Die 22 G Nadel verursachte einen Fruchtwasserverlust von 100 bis 51435  $\mu\text{L}$  mit einem Durchschnitt von 17536.3  $\mu\text{L}$  und Standardabweichung 16060.3  $\mu\text{L}$ . Beim 25. Perzentil 4599.75  $\mu\text{L}$ , beim 50. Perzentil 11487.5  $\mu\text{L}$  und beim 75. Perzentil 31332.75  $\mu\text{L}$ . Die 29 G Nadel verursachte einen Fruchtwasserverlust von 0 bis 3371  $\mu\text{L}$  mit einem Durchschnitt von 285.3  $\mu\text{L}$  und Standardabweichung 717.8  $\mu\text{L}$ . Beim 25. Perzentil 0  $\mu\text{L}$ , beim 50. Perzentil 0  $\mu\text{L}$  und beim 75. Perzentil 210  $\mu\text{L}$ .

## 5. Diskussion

Die 29 G "pencil-point" Nadel mit dem kleineren Durchmesser (0,34 mm) verursachte einen wesentlich geringeren Schaden des Chorion-Amnion und resultierte in einem 36-mal kleinerem Loch in der Membran als das, das bei der Benutzung einer 22 G Nadel zu beobachten war (Abb. 6, Abb. 8).



**Abbildung 7:** Membranschaden nach Punktierung mit einer 29 G Nadel.



**Abbildung 8:** Membranschaden nach Punktierung mit einer 22 G Nadel.

Eine neue Beobachtung war, dass die Menge des Fruchtwassers nicht proportional zum Durchmesser der Nadel war. Das Auslaufen der Flüssigkeit aus dem kleineren Loch war wesentlich geringer als erwartet und in manchen Fällen trat überhaupt kein Auslaufen auf.

Diese Ergebnisse können dadurch erklärt werden, dass der Defekt, der von der Nadel in der amniotischen Membran verursacht wird, komplett von Partikeln und Zellen, die sich im Fruchtwasser befinden, verschlossen und/oder der Defekt durch die Bewegung der Schichten der amniotischen Membran geschlossen wird. Aufgrund dessen ist die Menge des Fruchtwasserverlustes geringfügig, wenn die Amniozentese mit einer 29 G Nadel durchgeführt wird. Im Vergleich dazu, verursachen 22 G Nadeln einen weitreichenden Schaden in der Membran.

Der Defekt, der von der 22 G Spinalkanüle verursacht wird, erlaubt es Fruchtwasserpartikeln herauszufließen, so dass das Verschließen des Defektes durch Fruchtwasserpartikel, wie es bei der 29 G Nadel beobachtet wurde, mit einer 22 G Nadel nicht festzustellen war. Im Fall der Chorion-Amnion-Loslösung könnte das Risiko einer iatrogenen PPRM vergrößert werden, wenn den Membranschichten ein größerer Schaden zugefügt wird.

Um die Rolle des Fruchtwassers im vorherigen Experiment zu beurteilen, wurde dasselbe Experiment mit einer 0,9 % NaCl-Lösung durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Durchflussraten mit Fruchtwasser und mit NaCl 0,9 % unterschiedlich sind.

Aufgrund der Tatsache, dass in Salzlösungen keine Zellen sowie keine mikroskopischen Partikel enthalten sind, bestätigen unsere Ergebnisse, dass die Zusammensetzung des Fruchtwassers zu einem verringerten Durchfluss durch den Defekt führt. Eine mikroskopische Untersuchung des Fruchtwassers sowie eine Ultraschalluntersuchung erlaubten eine Visualisierung der Partikel und Zellen (Devlieger et al., 2002). Die Existenz dieser Partikel und Zellen ermöglicht eine Verringerung oder sogar einen kompletten Stopp des Fruchtwasserverlustes durch den Defekt, der von einer 29 G Nadel während einer Amniozentese verursacht wird.

Entsprechend den Ergebnissen scheint es, dass die Bestandteile des Fruchtwassers nicht in der Lage sind, den Defekt, der von einer 22 G Nadel verursacht wird, zu verschließen. Es ist offensichtlich, dass der Durchmesser dieses Defekts größer ist und dass Partikel und Zellen ebenfalls herausfließen, wenn Fruchtwasser durch den Defekt fließt. Das Auslaufen dauert sogar an, wenn der hydrostatische Druck abnimmt.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Devlieger und seinen Kollegen überein (Devlieger et al., 2002), welche eine Blockade von sehr dünnen Nadeln durch die Partikel feststellten, die im Fruchtwasser zu finden sind und dies als nachteilig beurteilten. Für unsere Zwecke sollte die Tatsache, dass Fruchtwasser Partikel und Zellen enthält, jedoch als Vorteil betrachtet werden, da sie den Fruchtwasserverlust reduziert oder sogar ganz stoppt. Im Gegensatz zu Devlieger et al. konnten wir keine Blockade der Nadel selbst durch Partikel und Zellen während der Amniozentese beobachten.

Tatsächlich führen wir seit 2008 Amniozentesen mit 29 G Nadeln durch und haben diese Methode bei 200 Patientinnen in der 16. Schwangerschaftswoche vorgenommen, wovon mindestens 50 dieser Fälle eine Chorion-Amnion-Dissoziierung

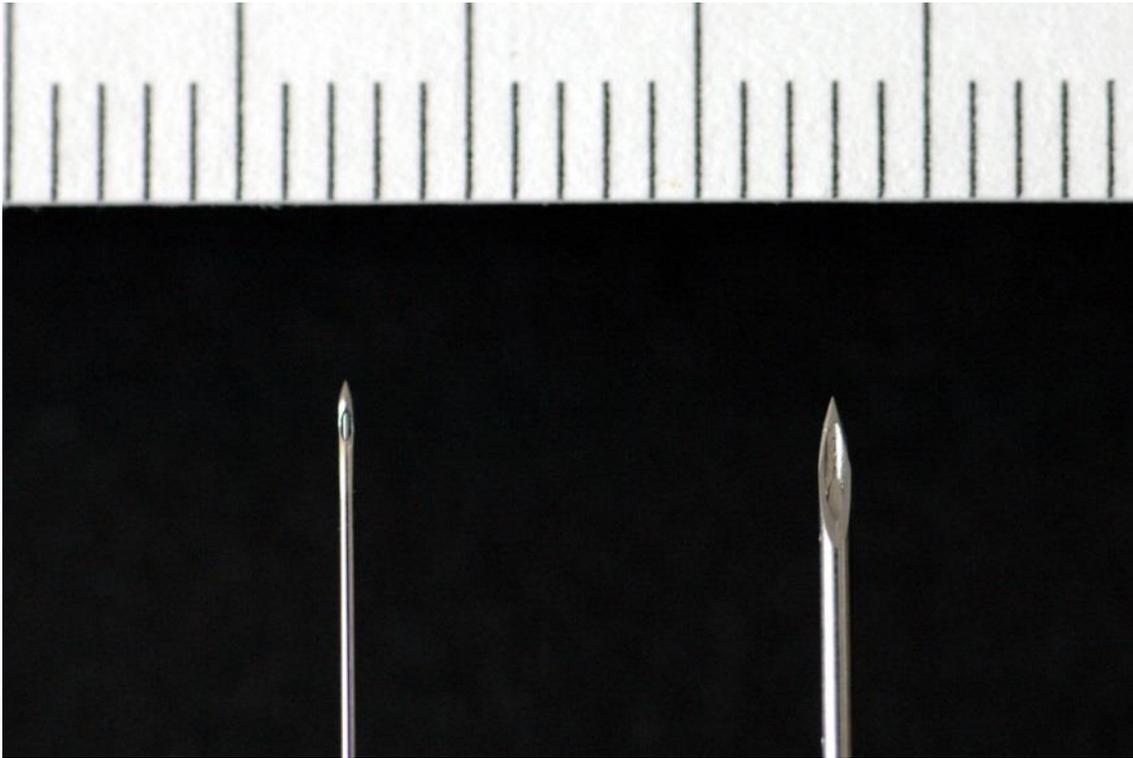
als Komplikation beinhalteten. Normalerweise dauert die Entnahme des Fruchtwassers länger als bei der Verwendung einer Nadel mit einem größeren Durchmesser (Scott et al., 2002), aber die Amniozentese konnte bei allen Patientinnen ohne jegliche Komplikationen durchgeführt werden. Die 29 G Nadel wurde nicht von Partikeln und Zellen blockiert und das Fruchtwasser konnte ohne jede Schwierigkeit entnommen werden (Tchirikov et al., 2009).

Die gesamte Methode der Membranpunktion mit der Nadel wurde unter Nutzung eines Mikroskops während einer Amniozentese in vitro untersucht. Es zeigte sich, dass sich die verschiedenen Schichten der amniotischen Membran sofort nach dem Herausziehen der Nadel innerhalb derselben Fläche der Membran in verschiedene Richtungen bewegten (Abb. 5).

Das kleine Loch, das von der 29 G Nadel verursacht wurde, wurde aufgrund der Bewegung dieser Membran nach dem Herausziehen der Nadel geschlossen, so dass die kleinen Löcher nicht mehr überlappten. Diese Bewegung führt sofort zu einer vollständigen Abdeckung des Lochs oder zumindest zu einem verringerten Durchmesser, woraufhin Partikel im Fruchtwasser die verbliebene Beschädigung schließen können. Aufgrund dieses Effekts wurde während der Amniozentese in vitro konnte keinerlei Fruchtwasserverlust beobachtet werden.

Es ist ebenfalls möglich, dass die Bewegung der Membran langsamer stattfindet und das Loch als Ergebnis eines Überlappens der Schichten einige Sekunden später geschlossen wird. Dementsprechend verringert sich die Größe des Lochs ein paar Sekunden später, so dass Partikel und Zellen dann in der Lage sind, das Loch zu verschließen. Aufgrund dieses Effekts ist das Auslaufen des Fruchtwassers geringfügig und stoppt nach einigen Sekunden.

Ein weiterer essentieller Unterschied zwischen 22 G und 29 G Nadeln ist die Form der Nadelspitzen. In der Abbildung 9 ist ersichtlich, dass die Spitze der 29 G Nadel anders ist als die der 22 G Nadel. Die Spitze der 29 G Nadel ist konisch, während die Spitze der 22 G Nadel scharf und die Nadel abgeschrägt ist. Während der Amniozentese dringt Fruchtwasser in die 29 G Nadel durch das Loch an der Seite der Nadel, nur wenige Millimeter unter der Spitze ein. Bei einer 22 G Nadel dringt das Fruchtwasser durch die abgeschrägte Spitze ein.



**Abbildung 9:** 29 G (links) und 22 G (rechts) Nadelspitzen im Vergleich.

Die unterschiedlichen Spitzen der zwei Nadeltypen könnten die verschiedenen Grade des Schadens erklären, der in der amniotischen Membran entsteht. Die atraumatische 29 G "pencil point" Nadel „öffnet“ die Membran während des Punktierungsprozesses (Figure 2B). Dies könnte ebenfalls die Tatsache erklären, dass in Studien, in denen zwei Nadeln mit scharfen, abgeschrägten Spitzen verglichen wurden, keine Unterschiede beobachtet werden konnten (Uludag et al., 2010).

Danach ist die elastische amniotische Membran ebenfalls in der Lage, zu schrumpfen und so die Größe des Loches, das von der Nadel verursacht wurde, zu reduzieren. Dieses Loch kann sofort von Partikeln und Zellen, die im Fruchtwasser zu finden sind, geschlossen werden oder kann sich durch das Überlappen der Schichten der Membran nach dem Herausziehen der Nadel schließen.

Wenn die 22 G Nadel die Membran punktiert, wird diese aufgrund der Form der Nadelspitze durchbrochen und zerrissen (Abb. 8). Nach dem Herausziehen der Nadel ist kein vollständiges Überlappen der Schichten möglich und der relativ große Durchmesser des Lochs kann nicht von Partikeln und Zellen geschlossen werden.

In diesem Fall bleibt das Loch offen und der Riss in der Membran führt zu einem Verlust von Fruchtwasser nach der Methode. Demnach scheint nicht nur der kleinere Durchmesser, sondern auch die konische Spitze der 29 G Nadel entscheidend für die Verringerung des Membranschadens zu sein.

Des Weiteren gibt es einige andere Effekte, welche das Phänomen des nicht vorhandenen Auslaufens des Fruchtwassers durch die beschädigte Stelle erklären könnten. Zu allererst hat die frühere Forschung bewiesen, dass die Möglichkeit einer getrennten Punktierung des Amnions und des Chorions, wie in unseren Untersuchungen beobachtet, in dem Rahmen zunimmt, in dem der Durchmesser der Punktierung abnimmt (Schober et al., 1994). Zusammen mit der Flexibilität der amniotischen Membran zeigt der Mechanismus einer getrennten Punktierung einen Weg zur Reduzierung der gesamten Öffnung zwischen der Innenseite (der amniotischen Höhle in vivo) und der Außenseite der zwei Membranschichten auf.

Die Flexibilität der Membran kann auch den resultierenden Durchmesser des Lochs von nur 187  $\mu\text{m}$  (Abb. 5) erklären, welcher geringer ist als die erwarteten 340  $\mu\text{m}$  (Durchmesser einer 29 G Nadel). In derselben Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Region, welche die Punktierungsstelle umgibt, weniger gespannt ist, wenn ein kleineres Punktierungswerkzeug verwendet wird. Eine Untersuchung der Physiologie des Fetalmembranrisses zeigte, dass Spannung ein zentraler Mechanismus in der Schwächung der Fetalmembran ist. Daher wird die Reduktion der Scherspannung während der Punktierung angestrebt, um die Größe des Membrandefekts zu reduzieren (Moore et al., 2006).

Zusätzlich zeigte eine Analyse der biochemischen Eigenschaften von amniotischen Membranen, dass sowohl das Amnion als auch das Chorion sehr hydrophob sind. Die Oberflächenhydrophobie kann als Mechanismus betrachtet werden, der dazu dienen soll, Wasser von der amniotischen Höhle fernzuhalten. Diese Ergebnisse könnten erneut die Tatsache erklären, dass kein Flüssigkeitsverlust während der Verwendung eines Fruchtwassers und nur ein geringer Flüssigkeitsverlust während der Verwendung einer NaCl 0,9 % Lösung beobachtet wurde.

Die Oberflächenhydrophobie der äußeren und inneren Eihaut des Menschen konnte dadurch gemessen werden, dass der Kontaktwinkel sich umkehrte, wenn ein Tropfen Salzwasserlösung auf eine nicht-benetzbare Oberfläche aufgebracht wurde. Eine starke Oberflächenhydrophobie impliziert dabei eine gute Grenzschmierung (zwischen Feststoffen) sowie eine gute Ablösefähigkeit von Nachbargewebe und

Wasserabweisungsvermögen, was einen möglichen Faktor dafür darstellen könnte, dass die Eihäute das Fruchtwasser zurückhalten können. Gute Ablöseigenschaften und Gleitfähigkeit wurden dabei bei ausgerichteten monomolekularen Phospholipid-Schichten erzielt. Diese Ergebnisse untermauern damit die Theorie, dass die innere und äußere Eihaut gute Ablöseigenschaften und Grenzreibung aufweisen, was vermutlich auf die adsorbierten oberflächenaktiven Stoffe zurückzuführen ist (Hills and Cotton, 1986).

Die hydrophobe Eigenschaft der Plazenta nimmt mit steigendem Erwachsenenalter zu, wobei es gut möglich ist, dass sie diese Eigenschaft von den adsorbierten oberflächenaktiven Stoffen verliehen bekommt, die im Fruchtwasser vorhanden sind und von denen bekannt ist, dass sie auch andere Oberflächen wasserabweisend machen. Da das Schleimhautepithel der Fruchtblase denselben oberflächenaktiven Stoffen in derselben physikalischen Zustandsform wie die Alveolarwand des Fötus ausgesetzt ist, lassen die oben aufgeführten Ergebnisse darauf schließen, dass diese Oberfläche ebenfalls hydrophob sein könnte. (Cotton and Hills, 1984).

Dies könnte eine zusätzliche Erklärung für unsere Ergebnisse auf einer sub-mikroskopischen Ebene sein, zusätzlich zu der mechanischen Schließung des Membrandefekts durch mikroskopische Partikel. Interessanter Weise unterscheidet sich der Flüssigkeitsverlust zwischen NaCl und Fruchtwasser dramatisch, sowohl für 22 G als auch für 29 G Nadeln.

Des Weiteren ist dieser Effekt von zunehmender Bedeutung bei 29 G Nadeln ( $P=0.042$  vs.  $P=0.001$ ); dies könnte darauf hinweisen, dass der verringerte Flüssigkeitsfluss nach der Punktierung mit einer 29 G Nadel nicht nur die Folge einer kleineren geschädigten Fläche ist, sondern auch von der Blockade des Lochs durch Zellen und Partikel des Fruchtwassers positiv beeinflusst wird. Der Unterschied der Verringerung der Lochgröße in beiden Schichten zwischen dem Fruchtwasser und der NaCl-Lösung kann auch von der Reaktion der amniotischen Membran auf verschiedene Medien erklärt werden.

Diese Studie hat gezeigt, dass die 29 G Nadel ein kleineres Loch mit weniger Schaden an den Fetalmembranen während der Amniozentese verursacht hat und dass sich das Loch nach dem Herausziehen der Nadel komplett geschlossen hat. Eine Studie, die die eingriffsbedingte Komplikationsrate nach der Verwendung der modifizierten Technik der Amniozentese mit einer 29-gauge (29 G) "pencil-point" Nadel (Tchirikov et al., 2012) misst. Dies ist eine vorausblickende deskriptive Studie von 316 Amniozentesen,

die mit atraumatischen 29 G "pencil-point" Nadeln unter Ultraschallkontrolle durchgeführt wurden. Eine Gesamtzahl von 316 Amniozentesen wurde während des post-interventionellen Zeitraums beobachtet. Die durchschnittliche Zeit, die benötigt wurde, um 15 ml Fruchtwasser zu gewinnen, betrug 4 min. Eine Gesamtzahl von 19 Schwangerschaften wurde nach den Gentests abgebrochen. Kein Fall wurde als eingriffsbedingter Fetalverlust eingestuft. Keine anderen Komplikationen wurden beobachtet. 17 Kinder wurden vor dem Ende der 37. Schwangerschaftswoche geboren und 5 Kinder hatten ein Geburtsgewicht von < 2000 g.

Die Regenerationskapazität der amnialen Membran ist niedrig. Das verhindert die Gefäßbildung und ermöglicht eine physiologische Regeneration. Papanna et al. fand 3 Wochen nach der Fetoskopie bei der 2. Fetoskopischen Laser-OP wegen eines Re-TTTS einen 5-6 mm großen Defekt der amnialen Membran. Zeichen für eine Granulation oder Vaskularisation des Amnion-Defektes konnten nach der ersten fetoskopischen Laser-OP nicht gefunden werden.

Diese Komplikationen, wie die Blutung und der morphologische Schaden der Membran, könnten zu einer Infektion oder Chorioamnionitis führen und die Schwangerschaft bedrohen.

In den letzten Jahren wurde der nicht invasive pränatale Test (NIPT) auf den Markt eingeführt, der die Chromosomen-Abweichungen des ungeborenen Kindes aus dem mütterlichen Blut nachweisen könnte. Die Chromosomenanomalien, die nachgewiesen werden könnten, sind Trisomie 21, 18 und 13, Turner-, Triple- X-, Klinefelter- und XYY-Syndrom. Es werden nicht alle Chromosomen unter dem Mikroskop untersucht und das Fehlen von Bruchstücken oder zahlenmäßige Abweichungen anderer Chromosomen können nicht nachgewiesen werden. Falsche positive Befunde (Dugo et al., 2014) oder falsche negative Befunde (Smith et al., 2014) wurden schon dokumentiert. Der falsche Befund könnte wegen Mosaizismus der Plazenta resultiert werden, da die kindliche DNA nur von Plazenta-Zellen stammt. Der nicht invasive pränatale Test ist auch bei einer Mehrlingsschwangerschaft nicht geeignet.

Die Amniozentese ist eine alte und routinierte Methode und bis heute der Goldstandard in der Pränataldiagnostik. Amniozentese mit der 29 G atraumatischen "pencil-point" Nadel scheint eine sichere Methode mit extrem geringem Komplikationsrisiko zu sein und ist eine gute Alternative zu der traditionellen 22 G Quincke Nadel.

Die Evolution entwickelte keine Schutzmechanismen beim PPROM für den Feten. Durch einen Spätabort oder eine Frühgeburt wird nur die Mutter geschützt (Tchirikov 2010).

Die Membranen agieren als ein „Schild“ für den Fötus und jedes Mal, wenn sie punktiert werden, muss mit der allergrößten Sorgfalt vorgegangen werden. Jede Anstrengung muss unternommen werden, um den Fötus zu schützen und das Risiko von Komplikationen oder sogar Fetaltod muss, wann immer möglich, vermieden werden. Diese Studie hat bewiesen, dass der Gebrauch der 29 G Nadel das Risiko von morphologischen Schäden und Infektionen während einer Amniozentese erheblich verringern wird.

## 6. Zusammenfassung

**Ziel:** Ein Vergleich der Perforationseigenschaften von Standard 22 G Nadeln (0,7 mm) zu 29 G Nadeln (0,34 mm) für Amniozentese.

**Methoden:** 17 menschliche chorioamniotische Membranen wurden direkt nach einem Kaiserschnitt perforiert, wobei eine 22 G Nadel für Spinalanästhesie und 29 G "pencil-point" Nadeln für Amniozentese unter In-vitro-Bedingungen verwendet wurden. Das Gebiet der Perforation wurde durch Zuhilfenahme eines Mikroskops bestimmt und das Volumen der entweichenden Flüssigkeit über einen Zeitraum von 5 min gemessen.

**Ergebnisse:** Aus einer Membranperforation mit der 22 G Nadel resultierte eine durchschnittlich beschädigte Oberfläche von 225.147,4  $\mu\text{m}^2$ , ein Loch mit einer durchschnittlichen Größe von 50.154  $\mu\text{m}^2$  sowie ein Durchfluss des Fruchtwassers von 17,5 ml/5 min, während die 29 G Nadel lediglich eine durchschnittlich beschädigte Oberfläche von 114.812,4  $\mu\text{m}^2$ , ein Loch mit einer durchschnittlichen Größe von 1382,5  $\mu\text{m}^2$  sowie einen Durchfluss des Fruchtwassers von 0,28 ml/5 min verursachte. Diese Unterschiede waren erheblich.

**Zusammenfassung:** Das Loch, das von der Membranperforation mit einer 29 G "pencil-point" Nadel für Amniozentese verursacht wird, ist 36-mal kleiner und der Fruchtwasserverlust 61-mal geringer als der, der mit einer 22 G Standardnadel für Spinalanästhesie gemessen wurde. Eine wesentliche Reduzierung der Komplikationen, die nach einer Amniozentese folgen, wird mit der 29 G Nadel erwartet.

## 7. Literaturverzeichnis

Abdul Rahman A. I. AL-Yahya, Madiha M.M. Makhlof (2013) Characterization of the Human Amniotic Membrane: Histological, Immunohistochemical and Ultrastructural Studies. *Life Science Journal* 10(4) 01/2013; 10(ISSN: 1097-8135):3701-3710.

Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F(2015) Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45(1):16-26.

Antonietta R. Silini, Anna Cargnoni, Marta Magatti, Stefano Pianta, and Ornella Parolini (2015) The Long Path of Human Placenta, and Its Derivatives, in Regenerative Medicine. *Front Bioeng Biotechnol.* 19;3:162

Athanasiadis AP, Pantazis K, Goulis DG, Chatzigeorgiou K, Vaitis V, Assimakopoulos E, et al. (2009) Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications. *Prenat Diagn.* 29:761–5.

Blackwell SC, Abundis MG, Nehra PC (2002) Five-year experience with midtrimester amniocentesis performed by a single group of obstetricians-gynecologists at a community hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 186:1130–2.

Bodner K, Wierrani F, Bodner-Adler B (2011) Maternal sepsis due to *Clostridium perfringens* after 2nd-trimester genetic amniocentesis. *J Obstet Gynaecol.* 31(4):339-40.

Borrell A, Borobio V, Hernandez S, Cobo T, Arigita M, Sanchez A (2008) Vacuum container aspiration as a new technique for genetic amniocentesis. *Prenat Diagn.* 28(10):962-3.

Borrelli AL, Cobellis L, Di Domenico A, Felicetti M, Labocchetta A, Ferrara C, et al. (2006) Fetal and maternal amniocentesis complications. *Minerva Ginecol.* 58(5):423-7.

Calda P, Brestak M (2009) Amniocentesis vs standard syringe technique for amniocentesis: experience with 1219 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 201(6):593.e1-3.

Cebesoy FB, Balat O, Pehlivan S, Kutlar I, Dikensoy E, Ugur MG (2009) Is pregnancy loss after amniocentesis related to the volume of amniotic fluid obtained? *Arch Gynecol Obstet.* 279(3):357-60.

Choolani M, Ho SS, Razvi K, Ponnusamy S, Baig S, Fisk NM, et al. (2007) FastFISH: technique for ultrarapid fluorescence in situ hybridization on uncultured amniocytes yielding results within 2 h of amniocentesis. *Mol Hum Reprod.* 13(6):355-9.

Cotton DB, Hills BA (1984) Pulmonary surfactant: hydrophobic nature of the mucosal surface of the human amnion. *J Physiol.* 349:411-8.

Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B (2013) Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia* 19(6):904-7.

Davies G, Wilson RD, Désilets V, Reid GJ, Shaw D, Summers A, et al. (2003) Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol Can.* 25(2):145-48, 149-52.

Devlieger R, Gratacos E, Ardon H, Vanstraelen S, Deprest J (2002) Factors influencing the flow rate through a surgical defect in human fetal membranes. *Prenat Diagn.* 22:201–5.

Dohr A., Bramkamp V (2014) Nicht invasive Pränataltests NIPT. *Profamilia-medizin - der Familienplanungsrundbrief* (2):1-8

Dombrowski MP, Isada NB, Johnson MP, Berry SM (1996) Modified stylet technique for tenting of amniotic membranes. *Obstet Gynecol.* 87(3):455-6

Dugo N, Padula F, Mobili L, Brizzi C, D'Emidio L, Cignini P, et al. (2014) Six consecutive false positive cases from cell-free fetal DNA testing in a single referring centre. *J Prenat Med.* 8(1-2):31-5.

Ekin A, Gezer C, Taner CE, Ozeren M, Avci ME, Uyar I, et al. (2014) Cytogenetic analysis of 6,142 amniocentesis cases: A 6-year single centre experience. *J Obstet Gynaecol.* 34(7):571-5

Eldor J, A (2001) new double hole pencil point atraumatic needle for amniocentesis. *Med Sci Monit* 7(2): 341-342

Engels AC, Bauters D, Rynkevic R, Pranpanus S, Richter J, van Mieghem T, et al. (2016) Thrombin Generation by Fetoscopic Trauma to the Fetal Membranes: An in vivo and in vitro Study. *Fetal Diagn Ther.* 39(4):261-8

Erez Y, Ben-Shushan A, Elchalal U, Ben-Meir A, Rojansky N (2007) Maternal morbidity following routine second trimester genetic amniocentesis. *Fetal Diagn Ther.* 22(3):226-8.

Evans MI, Andriole S (2008) Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr opin obstet gynecol* 20(2):164-8.

Fetterolf DE, Snyder RJ (2012) Scientific and clinical support for the use of dehydrated amniotic membrane in wound management. *Wounds* 24(10):299-307.

Floridia M, Masuelli G, Meloni A, Cetin I, Tamburrini E, Cavaliere AF, Dalzero S, Sansone M, Alberico S, Guerra B, Spinillo A, Chiadò Fiorio Tin M, Ravizza M (2016) Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. *BJOG.* 2016 Jun 20. doi: 10.1111/1471-0528.14183. [Epub ahead of print]

Gagnon A, Davies G, Wilson RD; Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, et al. (2014) Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can.* 36(7):648-55.

Goebel JC, Soergel P, Pruggmayer M, Mühlhaus K, Stuhmann M, Scharf A (2008) Prenatal diagnosis of the Rhesus D fetal blood type on amniotic fluid in daily practice. *Arch Gynecol Obstet.* 277(2):155-60.

Gratacós E, Devlieger R, Decaluwe H, Wu J, Nicolini U, Deprest JA (200) Is the angle of needle insertion influencing the created defect in human fetal membranes ? Evaluation of the agreement between specialists ' opinions and ex vivo observations. *Am J Obstet Gynecol.* 182:646 – 9.

Haraldsdottir KR, Gottfredsdottir H, Geirsson RT (2014) Fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling in Iceland. *Laeknabladid.* 100(3):147-51

Hattori Y, Mukaide T, Jiang L, Kotani T, Tsuda H, Mano Y, et al. (2015) Catalytic ferrous iron in amniotic fluid as a predictive marker of human maternal-fetal disorders. *J Clin Biochem Nutr.* 56(1):57-63.

Hills BA, Cotton DB (1986) Release and lubricating properties of amniotic surfactants and the very hydrophobic surfaces of the amnion, chorion, and their interface. *Obstet Gynecol.* 68(4):550-4.

<http://embryo.asu.edu/handle/10776/2072>, Amniocentesis Prior to 1980. Kelley K. Abrufdatum 28.03.2015

<http://sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=393>, Fetal needle injuries during diagnostic amniocentesis. Boris Petrikovsky, Gary P. Kaplan. Abrufdatum 28.03.2015

<https://www.netcells.co.za/Services/Membrane>. Abrufdatum 15.12.2015

<http://www.ob-ultrasound.net/amniocentesis.html>, A short History of Amniocentesis, Fetoscopy and Chorionic Villus Sampling. Dr. Joseph Woo. Abrufdatum 28.03.2015

<http://www.onmeda.de/behandlung/fruchtwasseruntersuchung-risiken-5902-4.html>, Fruchtwasseruntersuchung (Amniozentese): Risiken. Onmeda-Redaktion. Abrufdatum 02.05.2015

<http://www.plus-size-pregnancy.org/Prenatal%20Testing/prenataltest-amnios.htm>, Prenatal Testing: An Amniocentesis Primer. Abrufdatum 06.12.2016

Hong SN, Joo BS, Chun S, Kim A, Kim HY (2015) Prediction of preterm delivery using levels of vascular endothelial growth factor and leptin in amniotic fluid from the second trimester. *Arch Gynecol Obstet.* 291(2):265-71.

In 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, Noort WA, Claas FH, Willemze R, et al. (2003) Amniotic fluid as a novel source of mesenchymal stem cells for therapeutic transplantation. *Blood.* 102(4):1548-9.

Jenderny J1, Schmidt W, Kochhan L (2014) Chromosome aberrations identified by cytogenetic analysis of the first two clones of cultured amniotic fluid cells compared with QF-PCR results. *Cytogenet Genome Res.* 142(4):239-44.

Johnson JM, Wilson RD, Singer J, Winsor E, Harman C, Armson BA, Benzie R, Dansereau J, Ho MF, Mohide P, Natale R, Okun N (1999) Technical factors in early amniocentesis predict adverse outcome. Results of the Canadian Early (EA) versus Mid-trimester (MA) Amniocentesis Trial. *Prenat Diagn.* 19(8):732-8

Kacerovsky M, Tothova L, Menon R, Vlkova B, Musilova I, Hornychova H, et al. (2014) Amniotic fluid markers of oxidative stress in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 27:1-10. [Epub ahead of print]

Kähler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T; DEGUM (2013) DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling. *Ultraschall Med.* 34(5):435-40.

- Ketupanya A, Aranyakasemsuk N, Tocharoentanaphol C, Vuthiwong C (2005) Chromosome analysis of uncultured amniocytes by comparative genomic hybridization in early amniocentesis. *J Med Assoc Thai.* 88 Suppl 3:S1-6.
- Khodja Bach S, Houfflin-Debargue V, Vaast P, Wapler C, Coulon C (2015) Clubfoot's prenatal ultrasound diagnosis: Is amniocentesis always warranted? About 124 cases. *Gynecol Obstet Fertil.* 43(2):117-22.
- Kim YS, Hwang KA, Go RE, Kim CW, Choi KC (2015) Gene therapy strategies using engineered stem cells for treating gynecologic and breast cancer patients (Review). *Oncol Rep.* 33(5):2107-12
- Li DZ (2009) Which is preferred: 20G or 22G needle at amniocentesis? *Prenat Diagn.* 29:822.
- Lee SY, Park KH, Jeong EH, Oh KJ, Ryu A, Kim A (2013) Intra-amniotic infection/inflammation as a risk factor for subsequent ruptured membranes after clinically indicated amniocentesis in preterm labor. *J Korean Med Sci.* 28(8):1226-32.
- Lubušký M, Procházka M, Simečka O, Holusková I (2013) Guideline for prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women. *Ceska Gynekol.* 78(2):132-3.
- Mamede AC, Carvalho MJ, Abrantes AM, Laranjo M, Maia CJ, Botelho MF (2012) Amniotic membrane: from structure and functions to clinical applications. *Cell Tissue Res.* 349(2):447-58.
- Milunsky A (1979) *Genetic Disorders and the Fetus.* Springer 1979, pp19-46
- Minna T, Mika G, Tiina L, Marjo M, Sture A, Olavi Y, et al. (2011) Risk for placental abruption following amniocentesis and chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* 31(4):410-2.
- Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ (2006) The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. *Placenta* 27:1037–51.
- Mujezinovic F, Alfirovic Z (2011) Analgesia for amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev.* (11):CD008580.
- Mujezinovic F, Alfirovic Z (2007) Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling. *Obstet Gynecol.* 110:687–94.

Mujezinovic F, Alfirovic Z (2012) Technique modifications for reducing the risks from amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev.* 8:CD008678.

Murray JC, Karp LE, Williamson RA, Cheng EY, Luthy DA (1983) Rh isoimmunization related to amniocentesis. *Am J Med Genet.* 16(4):527-34.

Nationaler Ethikrat, Berlin (2003) Genetische Diagnostik vor und während der Schwangerschaft.

Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, Ahmadiani A, Ghanavi J, Seifalian AM (2008) Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *Eur Cell Mater.* 15:88-99.

Nishiyama M, Yan J, Yotsumoto J, Sawai H, Sekizawa A, Kamei Y, et. al. (2015) Chromosome abnormalities diagnosed in utero: a Japanese study of 28 983 amniotic fluid specimens collected before 22 weeks gestations. *J Hum Genet.* 60(3):133-7

Nizard J (2010) Amniocentesis: technique and education. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 22(2):152-4.

Nuccio R, Hashmi SS, Mastrobattista J, Noblin SJ, Refuerzo J, Smith JL, et al. (2015) Influence of Anchoring on Miscarriage Risk Perception Associated with Amniocentesis. *J Genet Couns.* 24(2):278-84.

Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP (2008) Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: a single center's 16-year experience. *Obstet Gynecol.* 111:589–95.

Ozgu-Erdinc AS, Cavkaytar S, Aktulay A, Buyukkagnici U, Erkaya S, Danisman N (2014) Mid-trimester maternal serum and amniotic fluid biomarkers for the prediction of preterm delivery and intrauterine growth retardation. *J Obstet Gynaecol Res.* 40(6):1540-6.

Papi L, Farusi F, Teti G, Dini V, Romanelli M (2013) Cutaneous foetal injuries related to amniocentesis. *J Wound Care.* 22(10 Suppl):S23-6.

Papp C, Papp Z (2003) Chorionic villus sampling and Amniocentesis: what are the risks in current practice? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 15:159–65.

Picone O, Senat MV, Rosenblatt J, Audibert F, Tachdjian G, Frydman R (2008) Fear of pregnancy loss and fetal karyotyping: a place for third-trimester amniocentesis? *Fetal Diagn Ther.* 23(1):30-5.

Pietropolli A, Martelli F, Vicario R, Montagnoli C, Ticconi C, Piccione E (2011) Evaluation of fetal heart rate variation during amniocentesis: correlation with fetal karyotype. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 24(4):587-9.

Piskorska-Jasiulewicz MM, Witkowska-Zimny M (2015) Perinatal sources of stem cells. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 69(0):327-34.

Sadłecki P, Walentowicz-Sadłecka M, Pasińska M, Adamczak R, Grabiec M (2014) Indications for genetic amniocentesis investigated at the Department of Gynecology, Obstetrics, and Oncologic Gynecology, Nicolaus Copernicus University, Collegium Medicum, Bydgoszcz. *Ginekol Pol.* 85(6):420-3.

Schober EA, Kusy RP, Savitz DA (1994) Resistance of fetal membranes to concentrated force applications and reconciliation of puncture and burst testing. *Ann Biomed Eng.* 22: 540–8.

Scott F, Peters H, Boogert T, Robertson R, Anderson J, McLennan A, et al. (2002) The loss rates for invasive prenatal testing in a specialised obstetric ultrasound practice. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 42:55–8.

Shulman LP, Elias S (1993) Amniocentesis and chorionic villus sampling. *West J Med.* 159(3):260-8

Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N (2010) Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *Am J Obstet Gynecol.* 202(4):365.e1-5.

Sikovanyecz J, Horváth E, Pásztor N, Keresztúri A, Szabó J, Pál A (2011) Fetomaternal transfusion after amniocentesis and cordocentesis. *Ir J Med Sci.* 180(3):697-701.

Smith M, Lewis KM, Holmes A, Visootsak J (2014) A Case of False Negative NIPT for Down Syndrome-Lessons Learned. *Case Rep Genet.* 2014:823504.

Steger F., Ehm S., Tchirikov M. *Pränatale Diagnostik und Therapie in Ethik, Medizin und Recht.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014, S. 36-49

- Subirá D, Uriel M, Serrano C, Castañón S, Gonzalo R, Illán J, et al. (2011) Significance of the volume of fetomaternal hemorrhage after performing prenatal invasive tests. *Cytometry B Clin Cytom.* 80(1):38-42.
- Tchirikov M (2010) Monochorionic twin pregnancy: screening, pathogenesis of complications and management in the era of microinvasive fetal surgery. *J Perinat Med.* 38(5):451-9.
- Tchirikov M (2009) Successful Tracheal Occlusion Using Ultrathin Fetoscopic Equipment Combined with Real-Time Three-Dimensional Ultrasound. *Eur Surg Res* 43(2):204-7
- Tchirikov M, Arnold C, Oshovskyy V, Heinrich UR, Thäle V (2012) Three years ' experience of using a 29-gauge atraumatic needle for amniocentesis. *J Perinat Med.* 40(4):413-7.
- Tchirikov M, Gatopoulos G, Beluga M, Strohner M, Macchiella D (2009) Amniocentesis without risk: a dream or reality? Evidence based introduction of atraumatic 29 gauge needle. *J Perinat Med.* 37:722–96s.
- Tchirikov M, Gatopoulos G, Strohner M, Puhl A, Steetskamp J (2010) Two new approaches in intrauterine tracheal occlusion using an ultrathin fetoscope. *Laryngoscope* 120(2):394-8.
- Tchirikov M, Zhumadilov Z, Winarno AS, Haase R, Buchmann J (2015) Treatment of Preterm Premature Rupture of Membranes with Oligo-/Anhydramnion Colonized by Multiresistant Bacteria with Continuous Amnioinfusion and Antibiotic Administrations through a Subcutaneously Implanted Intrauterine Port System: A Case Report. *Fetal Diagn Ther.* 2015 Oct 9. [Epub ahead of print]
- Theodora M, Antsaklis A, Blanas K, Antsaklis P, Daskalakis G, Sindos M, et al. (2015) Risk for fetal loss and prematurity after 12,413 second trimester amniocenteses in a single center. *J Perinat Med.* 43(3):347-51
- Tonni G, Centini G, Rosignoli L, Argento C, Centini G (2009) 4D vs 2D ultrasound-guided amniocentesis. *J Clin Ultrasound.* 37(8):431-5.
- Uludag S, Aydin Y, Ibrahimova F, Madazli R, Sen C (2010) Comparison of complications in second trimester amniocentesis performed with 20G, 21G and 22G needles. *J Perinat Med.* 38:597–600.

Varner S, Sherman C, Lewis D, Owens S, Bodie F, McCathran CE, et al. (2013) Amniocentesis for fetal lung maturity: will it become obsolete? *Rev Obstet Gynecol.* 6(3-4):126-34.

Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, et al. (2014) Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol.* 60(3):523-9.

## 8. Thesen

1. Der Defekt, welcher bei der Membranperforation mit einer 29 G „pencil-point“ Nadel für die Amniozentese entsteht, ist 36-mal kleiner als der Defekt, der mit einer 22 G Nadel verursacht wird.
2. Der Fruchtwasserverlust nach Perforation mit einer 29 G Nadel ist 61-mal geringer als dieser, der bei Verwendung einer 22 G Standardnadel gemessen wurde.
3. Der Verlust von NaCl 0,9 % nach Perforation mit einer 29 G Nadel ist 11-mal geringer als bei Verwendung einer 22 G Standardnadel.
4. Der resultierende Durchmesser des Loches, das von der Membranperforation mit der 29 G Nadel verursacht wurde, beträgt lediglich etwa 187 µm, was deutlich unter dem zu erwartenden Wert von 340 µm (Durchmesser einer 29 G Nadel) liegt.
5. Nach Entfernung der 29 G Nadel kommt zum Überlappen der Defekte zwischen amnialen und chorialen Membranen .
6. Ein Schließen des Defektes durch das Überlappen der Membrane wurde nach der Punktion mittels einer 22 G Nadel nicht beobachtet.
7. Die Amniozentese mit einer 29 G atraumatischen „pencil-point“ Nadel erscheint als eine sichere Methode und ist eine gute Alternative zur üblichen 22 G Quincke Nadel.
8. Die Verwendung einer 29 G Nadel könnte das Risiko von Rh-Sensibilisierung einer Rhesus negativen Mutter beim Rhesus positiven Kind während der Amniozentese verringern.
9. Unter Verwendung einer 29 G Nadel bei der Amniozentese könnte das Risiko einer vertikalen Infektion des Kindes deutlich reduziert werden.

## **Hinweise**

### **Publikation der Dissertation**

Journal of Perinatal Medicine

Band 39, Heft 4, Seiten 431–435,

DOI: 10.1515/jpm.2011.039, May 2011

### **Posterpräsentation der Dissertation**

9<sup>th</sup> World Congress of Perinatal Medicine, Berlin 2009

Journal of Perinatal Medicine, Oct 09, Vol. 37, No. s1, page 731

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, Georgios Gatopoulos, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt, keine anderen als die von mir genannten Quellen und Hilfsmittel verwendet sowie alle wörtlich oder sinngemäß übernommenen Textstellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ich versichere außerdem, bisher noch keinen anderen Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens gestellt zu haben und auch an keiner anderen Universität früher promoviert habe.

Georgios Gatopoulos

## Tabellarischer Lebenslauf

### **Persönliche Daten**

Name: Georgios Gatopoulos  
Geburtsdatum: 12. November 1978  
Geburtsort: Alexandria, Griechenland  
Anschrift: Kötherkamp 4, 31228 Peine  
Familienstand: Verheiratet

### **Schulbildung und Studium**

2003 – 2009 Studium der Humanmedizin an der Universität Thessalien, Larissa, Griechenland  
1998 – 2002 Krankenpflege-Ausbildung, Technologisches Ausbildungsinstitut von Larissa, Griechenland  
1990 – 1996 Griechisches Gymnasium-Lyzeum von Meliki, Emathia, Griechenland

### **Approbationen**

09/2015 Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe  
11/2009 Deutsche Approbation als Arzt  
09/2009 Griechische Approbation als Arzt

### **Berufliche Tätigkeit und Praktika**

07/2017 bis dato Oberarzt in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Brustzentrum, St. Martinus-Hospital, Olpe  
06/2016-06/2017 Chefarztvertreter / Leitender Oberarzt in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum Peine, AKH Gruppe, Peine  
07/2015-05/2016 Funktionsoberarzt bis zur Facharztprüfung (09/2015) und danach Oberarzt in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum Peine, AKH Gruppe, Peine

- 11/2013-07/2015 Assistenzarzt in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe bei Herrn Dr. Milkanovic im Marienstift Krankenhaus, Braunschweig
- 04/2013-09/2013 Assistenzarzt in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe bei Herrn Prof. Dr. Voigt im Westpfalz-Klinikum, Kaiserslautern
- 06/2010-03/2013 Assistenzarzt in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe bei Herrn Dr. Pinter im St. Elisabeth Krankenhaus, Jülich
- 12/2008-12/2009 MTA (Medizinisch-Technischer Assistent), Minimal-invasive Chirurgie, Forschungsbereich Fetale Chirurgie, Universitätsklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Mainz
- 11/2007 Praktikum im Bereich der Geburtshilfe und Gynäkologie der Universitätsklinik in Mainz
- 07/2006 Praktikum im Bereich der Orthopädie der Universitätsklinik in Santa Cruz, Teneriffa, Kanarischen Inseln, Spanien

### **Publikationen**

- 07/2011 A 29-gauge atraumatic needle for amniocentesis.  
Tchirikov M, Gatopoulos G, Steetskamp J, Heinrich UR, Brieger J, Heidner K, Koelbl H.  
J Perinat Med. 2011 Jul;39(4):431-5. Epub 2011 May 31.
- 02/2010 Two new approaches in intrauterine tracheal occlusion using an ultrathin fetoscope.  
Michael Tchirikov, Georgios Gatopoulos, Miriam Strohner, Alexander Puhl, Joscha Steetskamp  
Laryngoscope, 2010 Feb; 120(2):394-8

## **Vorträge Fachkongresse**

- 24-28.10.2009 9th World Congress of Perinatal Medicine, Berlin, Deutschland
- A combination of ultra-thin fetoscopic approach with real 3D ultrasound guidance for tracheal occlusion for treatment of congenital diaphragmatic hernia (CDH) for reduction of iatrogenic risk of PPROM.
- Michael Tchirikov, Miriam Strohner, George Gatopoulos, Joscha Steetskamp
- Journal of Perinatal Medicine, Oct 09, Vol. 37, No. s1, page 271
- 
- 24-28.10.2009 9th World Congress of Perinatal Medicine, Berlin, Deutschland
- Long-term amnioinfusion through a subcutaneously implanted amniotic fluid replacement port system for treatment of PPROM in humans.
- Michael Tchirikov, Miriam Strohner, George Gatopoulos, Michael Dalton, Heinz Koelbl
- Journal of Perinatal Medicine, Oct 09, Vol. 37, No. s1, page 272

## **Poster Fachkongresse**

- 24-28.10.2009 9th World Congress of Perinatal Medicine, Berlin, Deutschland
- Use of modified ultra-thin fetoscope for laser coagulation of placental anastomoses in Twin-To-Twin transfusion syndrome significantly improves neonatal outcome.
- Michael Tchirikov, George Gatopoulos, Miriam Strohner
- Journal of Perinatal Medicine, Oct 09, Vol. 37, No. s1, page 726
- 
- 24-28.10.2009 9th World Congress of Perinatal Medicine, Berlin, Deutschland
- Amniocentesis without risk: a dream or reality? Evidence based introduction of atraumatic 29 gauge needle.
- Michael Tchirikov, George Gatopoulos, Maxim Beluga, Miriam Strohner, Doris Macchiella
- Journal of Perinatal Medicine, Oct 09, Vol. 37, No. s1, page 731

## **Dozent**

2016 Gesundheitsakademie, Krankenpflegeschule, Peine

## **Referent und Organisation Fortbildung**

2-3.12.2009 Intensivkurs zum Fetoskopie-Training, Mainz

## **Organisation Kongresse**

8-10.10.2007 Organisator des Kongresses "2nd Hellenic Medical Students Meeting", Heraklion, Griechenland

## **Aktivitäten**

Seit 2014 Mitglied im Deutsch-Griechischen Chor, Braunschweig

Seit 03/2014 2. Vorsitzender der Griechischen Gemeinde Braunschweig und Umgebung

2006 – 2007 Vorsitzender der Studentenvertretung der Universität von Thessalien, Griechenland

2006 – 2007 Vorsitzender der Studenten der Universität von Thessalie, IFMSA-Helmsic (Sekretär, LEO, LORE, LOME, LORP, LPO, LORA, LTO und ELC), Griechenland

2000 – 2002 Vorsitzender der Studentenvertretung der Technologischen Ausbildungsinstituts von Larissa, Griechenland

## **Hobbies**

Drachenfliegen/Hängegleiter (3. Platz, Griechische Meisterschaft 2003)

Segeln, Wind-Surfen

## **Danksagung**

Ich möchte mich herzlich bei allen, die tatkräftig und motivierend zur Fertigstellung meiner Dissertation beigetragen haben bedanken.

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr med. Michael Tchirikov, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Direktor des Perinatalzentrums Level 1, Zentrum für Fetalchirurgie des Universitätsklinikums Halle Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit bedanken. Er stand mir mit seinem Fachwissen zur Seite, opferte viele seiner freien Abende und wurde mir auch durch private Gespräche zu einem wertvollen und freundschaftlichen Wegbegleiter.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die an mich glaubte und mir das Studium der Humanmedizin ermöglichte, sowie meiner Frau, die mich zu jedem Zeitpunkt aufrichtig unterstützt.