

# Antenatale Infektionen und periventrikuläre Leukomalazie

*Hirnschaden durch vorzeitigen Blasensprung?*

Yves Garnier

**Perinatale Hirnschäden sind wesentliche Ursachen für die Entwicklung von chronischen neurologischen Krankheitsbildern im Kindes- und Erwachsenenalter. Im Vordergrund stehen mentale Retardierung und Zerebralparese sowie die so genannte minimale zerebrale Dysfunktion, Störungen in der Sprachentwicklung und Hörschädigungen, aber auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie. Mittlerweile ist bekannt, dass der Großteil dieser Störungen bereits deutlich vor der Geburt angelegt wird. In der folgenden kurzen Übersicht werden der Stellenwert der antenatalen Infektionen in der Pathogenese der periventrikulären Leukomalazie und mögliche Interventionsstrategien bzw. präventive Maßnahmen diskutiert.**

Wurden früher insbesondere Geburtstrauma und intrapartale Asphyxie als führende Ursachen schwerer neurologischer Schädigungen angesehen, belegen große Studienkollektive, dass diese häufig schicksalhaften Ereignisse vermutlich nur für 10 % der Fälle von infantiler Zerebralparese und weniger als 15 % der Fälle von mentaler Retardierung verantwortlich sind (1). Dies impliziert, dass die Möglichkeiten zur Reduktion dieser Schadensereignisse durch ein erweitertes fetales Monitoring unter der Geburt limitiert sind.

Allerdings muss in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass unterschiedliche antenatale Störungen der fetalen Entwicklung durchaus durch eine intrapartale Hypoxie intensiviert werden können. So ist bekannt, dass eine schwere intrauterine Wachstumsrestriktion die Vulnerabilität gegenüber einer intrapartalen Asphyxie erhöht.

Aber auch eine intrauterine Infektion steigert das Risiko für die Entwicklung von Hirnschäden erheblich. In klinischen Studien zeigte sich bei sehr un-

reifen Frühgeborenen (<1.500 g Geburtsgewicht) mit Zeichen der fetalen Inflammation bzw. neonataler Sepsis ein 11fach erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer periventrikulären Leukomalazie im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv ohne Hinweis für Infektion.

Pathophysiologisch sind in diesem Zusammenhang mehrere Faktoren bedeutsam:

- Experimentell ist eine neurozytotoxische Wirkung von bakteriellen Mediatoren und proinflammatorischen Zytokinen nachweisbar.
- Hinzu kommt eine inflammationsvermittelte Störung in der Entwicklung von Oligodendrozyten-Vorläufern zu markscheidenbildenden, reifen Oligodendrozyten.
- Darüber hinaus ist eine Einschränkung der fetalen Herz-Kreislauf-Regulation mit plazerarer Hypoperfusion und zerebraler Hypoxie während einer intrauterinen Infektion nachweisbar.

Trotz weltweiter Anstrengungen ist die Frühgeburtlichkeit weiterhin das zentrale Problem in der Perinatalmedizin. In Deutschland erleiden jährlich ca. 8 % aller Schwangeren eine Frühgeburt. In den westlichen Industrienationen beträgt die Bandbreite 5–15 %. Die Frühgeborenen bilden den überwiegenden Anteil an der perinatalen Mortalitäts- und Morbiditätsstatistik. So sind zwei Drittel aller perinatal gestorbenen Kinder Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1.500 g (Perinatalstatistiken der Bundesländer). Zu den schwerwiegenden Komplikationen der überlebenden Kinder gehören ausgedehnte Hirnblutungen und Schädigungen der periventrikulären weißen Hirnsubstanz mit Ausbildung einer periventrikulären Leukomalazie.

## Frühgeburt und Hirnschädigung

Aufsteigende genitale Infektionen in der Schwangerschaft sind ein wesentlicher Risikofaktor von vorzeitiger Wehentätigkeit, verfrühtem vorzeitigem Blasensprung und Frühgeburt vor der 32. Schwangerschaftswoche. Klinische, epidemiologische und experimentelle Studien belegen darüber hinaus eine enge Korrelation zwischen einer intrauterinen Infektion und der Ausbildung der periventrikulären Leukomalazie. Dieses Schädigungsmuster wird heute als wesentliche Ursache für die spätere Entwicklung einer spastischen Zerebralparese angesehen.

In einem Frühgeborenenkollektiv (<1.500 g Geburtsgewicht bzw. <32 SSW) erhöht sich das Risiko für die Ausbildung einer periventrikulären Leukomalazie bzw. Zerebralparese bei klinischem bzw. histologischem Nachweis einer Chorioamnionitis um den Faktor 1,5–2 (4). Demgegenüber resultiert ein 11fach erhöhtes Risiko bei Nachweis einer fetalen Inflammationsantwort (fetal inflammatory response syndrome, FIRS) (5). Diese wird einerseits histologisch durch ei-

ne Vaskulitis der Nabelschnurgefäße (Funisitis) bzw. biochemisch mit einem erhöhten Interleukin-6-Spiegel in der Neonatalperiode nachgewiesen.

### Mechanismen der infektionsassoziierten perinatalen Hirnschädigung

Zahlreiche Untersuchungen belegen die neurozytotoxische Wirkung von Endotoxinen (inflammationsvermittelnde Zellwandbestandteile gramnegativer Bakterien) und proinflammatorischen Zytokinen auf das fetale Gehirn (s. Abb. 1). Insbesondere sind die periventrikuläre weiße Hirnsubstanz und subkortikale Regionen von Frühgeborenen unterhalb der 32. SSW betroffen. Experimentell induzieren inflammatorische Prozesse in diesen Hirnarealen eine Störung der Markscheidenreifung (2, 3). Während geringe Zytokinkonzentrationen wichtig für die Ausreifung und Differenzierung von Oligodendrozyten-Vorläuferstufen zu markscheidenbildenden Oligodendrozyten sind, verhindern erhöhte TNF- $\alpha$ - und Interferon- $\gamma$ -Konzentrationen diesen Prozess. Die daraus resultierende Störung der Myelinisierung wird heute als wesentliche Ursache für die Entwicklung der periventrikulären Leukomalazie diskutiert.

Pathogenetisch bedeutsam ist in diesem Zusammenhang, dass das unreife fetale Gehirn durch eine antenatale Infektion gegenüber einem perinatalen Sauerstoffmangel sensibilisiert wird. Im Tierexperiment ist nach intraperitonealer bzw. intrazisternaler Applikation von Endotoxinen (LPS) eine Sensibilisierung des Gehirns gegenüber einem nachfolgenden hypoxisch-ischämischen Insult nachweisbar (6, 7). Im Vordergrund stehen Schädigungen der Oligodendroglia. Dies führt neben einer Reduktion der markscheidenbildenden Oligodendrozyten auch zu einem Verlust an kortikalen Neuronen. Diese Beobachtung ist von großer klinischer

### Pathogenese der infektionsassoziierten perinatalen Hirnschädigung

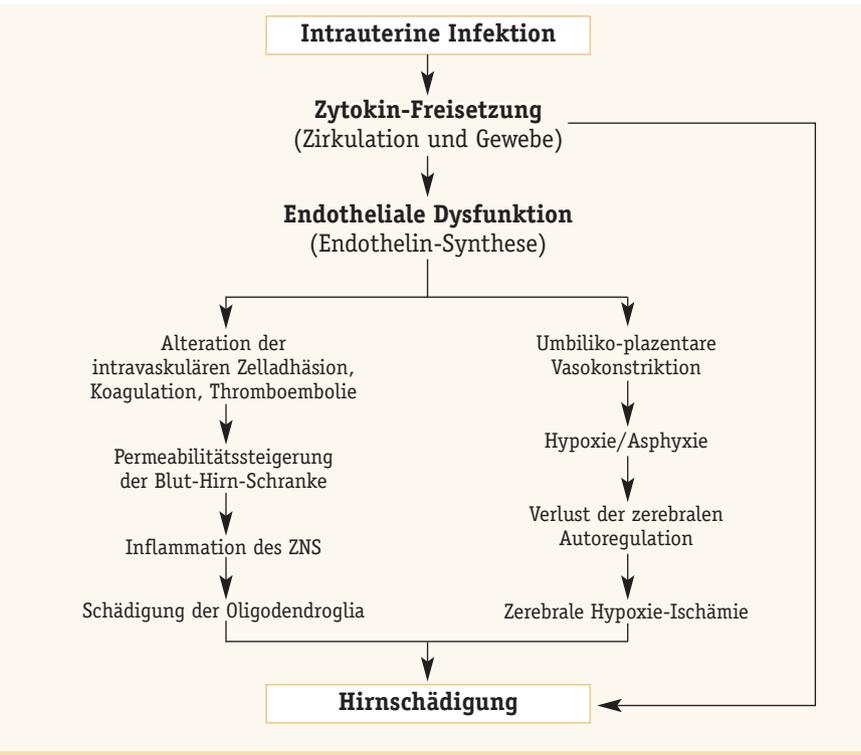


Abb. 1: Endotoxine und proinflammatorische Zytokine können das fetale Gehirn über mehrere Mechanismen schädigen.

Relevanz, da eine intrauterine Infektion häufig mit einer peripartalen Hypoxämie assoziiert ist.

Neben einer zytotoxischen Wirkung von Endotoxinen und proinflammatorischen Zytokinen auf das fetale Gehirn ist die infektionsassoziierte Einschränkung der fetalen Herz-Kreislauf-Regulation für die perinatale Morbidität von wesentlicher Bedeutung (3). Tierexperimentell wird eine intrauterine Infektion bzw. fetale Inflammation häufig durch intraamniotische oder intravenöse Applikation von Lipopolysacchariden (LPS) induziert. In Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe ließ sich eine infektionsvermittelte placentare Minderperfusion mit chronischer Hypoxämie ohne Azidämie nachweisen (8). Im weiteren Verlauf entwickelten sich eine pulmonale Hyperperfusion und ein Abfall des zerebralen Sauerstofftransportes. Diese Durchblutungsveränderungen korrelierten im

Tierexperiment mit einer inflammatorischen Reaktion von Lunge und periventrikulärer weißer Hirnsubstanz, wie sie typischerweise bei Frühgeborenen <1.500 g nach intrauteriner Infektion beobachtet werden (3).

### Prävention perinataler Hirnschäden durch Antibiotikatherapie

Der Nutzen der antenatalen Antibiotikatherapie bei verfrühtem vorzeitigem Blasensprung wurde mittlerweile in zahlreichen klinischen Studien belegt. Insbesondere wurde nachgewiesen, dass die antibiotische Therapie die Rate an maternalen und neonatalen Infektionen senkt und eine Prolongation der Schwangerschaft von sieben Tagen ermöglicht. In der bislang größten, prospektiv randomisierten, plazebokontrollierten Multizenterstudie (ORACLE I) wurden 4.826 Frauen mit verfrühtem vorzeitigem

Blasensprung unterschiedlichen antibiotischen Therapieregimen zugewiesen (9). Die Applikation von Erythromycin (4 x 250 mg/Tag p.o. über 10 Tage) reduzierte die Rate an Frühgeburten innerhalb von sieben Tagen, die Notwendigkeit einer postpartalen Surfactant-Therapie und die Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung in der Neonatalperiode. Darüber hinaus wurde die Häufigkeit von sonomorphologischen Auffälligkeiten des Gehirns um 35 % gesenkt.

Demgegenüber ist die Datenlage bei vorzeitiger Wehentätigkeit mit stehender Fruchtblase uneinheitlich. In einigen Studien konnte die Schwangerschaft durch Antibiotikatherapie bis zu drei Wochen prolongiert werden, in anderen Untersuchungen wurde dieser Effekt nicht bestätigt, so dass eine Metaanalyse der Cochrane Database keinen protektiven Wert der antibiotischen Therapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit mit stehender Fruchtblase nachweisen konnte (10).

Allerdings muss in diesem Zusammenhang angemerkt werden, dass zwei große randomisierte und doppelblind plazebokontrollierte Studien erst kurze Zeit nach dieser Analyse publiziert wurden und somit keine Berücksichtigung fanden. In diesen Untersuchungen an unselektierten Niedrigrisikokollektiven bewirkte die orale oder intravaginale Applikation von Clindamycin bei Nachweis einer

bakteriellen Vaginose bzw. unphysiologischer Scheidenflora im II. Schwangerschaftstrimester eine 60%ige Reduktion der Frühgeburtenrate (11, 12). In weiteren Studien sollte die Relevanz dieser viel versprechenden Ergebnisse für die Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität überprüft werden.

Eine ausführliche Übersicht zum Thema „antenatale Infektionen in der Pathogenese der periventrikulären Leukomalazie“ finden Sie in den unter (2) und (3) aufgeführten Arbeiten.

## Literatur

- Blair E, Stanley LJ: Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr* 112 (1988) 515-519.
- Berger R, Garnier Y: Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Brain Res Rev* 30 (1999) 107-134.
- Garnier Y, Coumans ABC, Jensen A et al.: Infection related perinatal brain injury: the pathogenic role of impaired fetal cardiovascular control. *J Soc Gynecol Investig* 10 (2002) 450-459.
- Wu YW, Colford JM Jr: Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A metaanalysis. *JAMA* 284 (2000) 1417-1424.
- Leviton A, Paneth N, Reuss ML et al.: Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 46 (1999) 566-575.
- Eklind S, Mallard C, Leverin A et al.: Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic-ischaemic injury. *Eur J Neuroscience* 13 (2001) 1101-1106.
- Coumans ABC, Middelans J, Garnier Y et al.: Intracisternal application of endotoxin enhances the susceptibility to subsequent hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Pediatr Res* 53 (2003) 770-775.
- Garnier Y, Coumans A, Jensen A et al.: Endotoxemia severely affects circulation during normoxia and asphyxia in immature fetal sheep. *J Soc Gynecol Investig* 8 (2001) 134-142.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group: Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 357 (2001) 979-988.
- King J, Flenady V: Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* (2002) (4) CD000246.
- Lamont RF, Jones BM, Mandal D et al.: The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 11 (2003) 181-189.
- Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F et al.: Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 361 (2003) 983-988.

## Autor



**PD Dr. Dr. med. Yves Garnier**  
Geschäftsführender Oberarzt  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Klinikum der Universität zu Köln  
Kerpenerstraße 34  
D-50931 Köln  
Tel. +49 221 478 4910  
Fax +49 221 478 4929  
E-Mail [yves.garnier@uk-koeln.de](mailto:yves.garnier@uk-koeln.de)