

Chorioamnionitis – Eine inflammatorische Multiorganerkrankung des Feten?

Chorioamnionitis – an Inflammatory Multiorgan Response of the Fetus?

Autor

B. W. Kramer¹, Y. Garnier²

Institute

¹ Zentrum für Kinderheilkunde, Klinikum der Universität Maastricht, Niederlande

² Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität zu Köln

Schlüsselwörter

■ Schlüsselwörter?

Key words

■ Keywords?

Zusammenfassung

Die bakterielle Infektion von Chorion und Amnion (Chorioamnionitis) ist bei Frühgeborenen häufig nachweisbar. Dabei entwickelt die Mutter selten Symptome einer systemischen Inflammationsreaktion, sodass die Chorioamnionitis häufig asymptomatisch und chronisch verläuft. Hier von ist die fetale Inflammationsreaktion (FIRS, fetal inflammatory response syndrome) mit dem Nachweis einer umbilikalen Entzündungsreaktion bzw. erhöhten Serumspiegeln von proinflammatorischen Zytokinen zu trennen. In klinischen und experimentellen Studien wurde die systemische fetale Inflammationsreaktion als wichtiger Risikofaktor für eine schlechte pulmonale und neurologische Entwicklung der überlebenden, extrem unreifen Frühgeborenen determiniert. Interessanterweise ist jedoch das Vorliegen einer Chorioamnionitis mit einer verminderten neonatalen Mortalität extrem unreifer Frühgeborener assoziiert. In dem vorliegenden Übersichtsreferat wird der aktuelle Kenntnisstand zur Pathogenese der inflammationsassoziierten perinatalen Morbidität mit besonderer Berücksichtigung von pulmonalen und neurologischen Krankheitsbildern dargestellt und das Konzept einer fetalen Multiorganerkrankung während intrauteriner Infektion diskutiert.

Abstract

Bacterial infection of the chorion and amniotic fluid (chorioamnionitis) is commonly found after preterm delivery. Clinical, epidemiological and experimental studies indicate that in-utero exposure to infection plays an important role in the pathogenesis of fetal bronchopulmonary dysplasia or neonatal brain injury leading to cerebral palsy. Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) with increased proinflammatory cytokines is a distinct entity from chorioamnionitis with increased morbidity. Recent clinical and experimental data support the hypothesis that a fetal inflammatory response links antenatal infection with perinatal morbidity. In this review article we provide evidence from experimental animal models that in-utero exposure to bacterial infection may severely alter fetal cardiovascular function, resulting in dysregulation of pulmonary and cerebral blood flow and in an inflammatory response of the fetal lungs and brain.

eingereicht 20. 10. 2006

revidiert 9. 1. 2007

akzeptiert 11. 1. 2007

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-965051
Geburtsh Frauenheilk 2007; 67:
1–9 © Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Priv. Doz. Dr. Dr. med.
Yves Garnier
Klinik und Poliklinik für Frauen-
heilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Straße 34
50924 Köln
yves.garnier@uk-koeln.de

Einleitung

Trotz der erheblichen Fortschritte in der Betreuung von Schwangeren liegt die Frühgeburtenrate in Deutschland unverändert bei 8% [1]. In den westlichen Industrienationen variiert die Inzidenz mit einer Bandbreite von 5–15%. Die Ursachen der Frühgeburlichkeit sind vielfältig [1,2]. Neben der iatrogenen Frühgeburlichkeit, die aufgrund fetaler oder mütterlicher Erkrankungen medizinisch notwendig erscheint, sind insbeson-

dere aufsteigende genitale Infektionen für die Entwicklung von vorzeitiger Wehentätigkeit, frühem vorzeitigem Blasensprung und Frühgeburt vor der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) bedeutsam (Tab. 1) [2]. Klinische und epidemiologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass bei extremer Frühgeburlichkeit unterhalb der 28. SSW, eine Chorioamnionitis mit Entzündung von Eihäuten und Plazenta in 50–60% der Fälle nachweisbar ist (Abb. 1) [3]. Häufig verläuft eine Chorioamnionitis subklinisch und asympto-

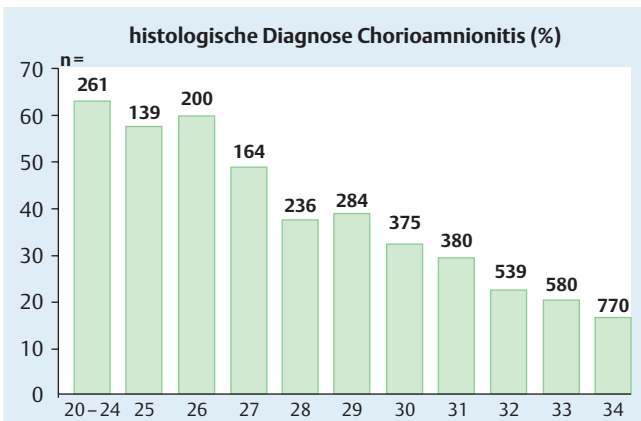


Abb. 1 Inzidenz der Chorioamnionitis bei Frühgeburtlichkeit (Daten der Krankenhäuser der University of Sydney, Australien). Die Plazenten wurden histologisch untersucht. Angabe der Inzidenz mit Anzahl der untersuchten Proben nach Gestationsalter. Modifiziert nach Lahra und Jeffrey [3].

matisch, sodass die Diagnose erst postnatal histologisch gesichert wird [3,4]. Feingeweblich ist die Chorioamnionitis durch das Vorhandensein von polymorphkernigen Infiltraten in Plazenta und Eihäuten gekennzeichnet.

Die Pathogenese der Chorioamnionitis ist weiterhin nicht abschließend geklärt. Zunehmende Daten sprechen dafür, dass eine asymptomatische bakterielle Besiedlung bereits im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft nachweisbar ist. Diese silente Inflammation kann die plazentare Angiogenese inhibieren und somit langfristig den Schwangerschaftsverlauf modulieren [5]. Bei Amniozentesen, die zu genetischen Untersuchungen vor der 20. SSW durchgeführt wurden, waren positive Bakterienkulturen in ca. 15% nachweisbar [6–8]. Bedeutsam ist die Feststellung, dass die Prognose der Frühgeborenen mit den gemessenen Zytokinkonzentrationen (Interleukin-1beta [IL-1β], Tumor-Nekrose-Faktor-alpha [TNF-alpha]) in der Amnionflüssigkeit korreliert [6,8,9]. Neuere Untersuchungen zeigen aber auch, dass eine bakterielle Invasion der Plazenta auch ohne begleitende Inflammationsreaktion auftreten kann [7]. Unklar ist in diesem Zusammenhang, ob die Bakterien das Immunsystem aktiv inhibieren oder aber die Unreife des fetalen Immunsystems ursächlich ist [10,11].

Mit Fortschreiten der Infektion kommt es zu einer fetalen systemischen Inflammationsreaktion (FIRS), die histologisch als Omphalovaskulitis (englisch: funisitis) nachweisbar ist. Induziert die Chorioamnionitis eine systemische Entzündungsreaktion der Schwangeren, entwickelt sich ein klinisch fassbares Amnioninfektionssyndrom mit maternalem Fieber und einem Anstieg von Entzündungsproteinen im mütterlichen Kompartiment. Allerdings wird das Amnioninfektionssyndrom häufig nicht frühzeitig erkannt. Die klinischen Symptome umfassen maternales Fieber (> 38 °C) und zwei oder mehr der folgenden Kriterien: Tachykardie der Mutter, Tachykardie des Feten, Schmerzhaftigkeit der Gebärmutter, übelriechendes Fruchtwasser oder mütterliche Leukozytose mit Anstieg des C-reaktiven Proteins.

Demgegenüber beschreibt eine Omphalovaskulitis eine fetale Inflammationsreaktion, die auch biochemisch durch Bestimmung von Inflammationsparametern im fetalen bzw. neonatalen Serum nachweisbar ist. Bedeutsam ist in diesem Zusammenhang der dramatische Anstieg der fetalen bzw. neonatalen Mor-

Tab. 1 Pathogenese der Frühgeburtlichkeit (2)

spontane Frühgeburt*	iatrogene Frühgeburt (25%)*
▶ Infektion	▶ Hypertension, Präeklampsie
▶ vorzeitige Wehentätigkeit	▶ HELLP-Syndrom
▶ vorzeitiger Blasensprung	▶ Diabetes mellitus
▶ antepartale Blutungen	▶ antepartale Blutungen
▶ Multiparität	▶ intrauterine Wachstumsrestriktion
▶ zervikale Dysfunktion	
▶ Stress	
▶ Unter-/Fehlernährung	
▶ niedriger sozioökonomischer Status	

* Prozent der Gesamtfrühgeburtenrate

Tab. 2 Risikofaktoren für das Versterben von Frühgeborenen unterhalb von 26 Schwangerschaftswochen in Großbritannien und Irland im Jahr 1995. Modifiziert nach Costeloe et al. [13]

Risikofaktoren für Versterben	p-Wert
hoher CRIB-Score	0,005
keine Chorioamnionitis	0,005
keine antenatale Steroidtherapie	0,006
männliches Geschlecht	0,008

CRIB-Score: Clinical Risk Index for Babies; Erfassung des klinischen Zustandes

bidität bei Nachweis einer fetalen Inflammationsreaktion gegenüber einer zunächst maternalen Entzündung bei Vorliegen einer Chorioamnionitis [12]. Im Vordergrund stehen hierbei inflammatorische Alterationen der fetalen bzw. neonatalen Lungen- und Hirnentwicklung. Diese Besonderheiten werden im Weiteren noch detailliert diskutiert.

Stellenwert der Chorioamnionitis für perinatale Morbidität und Mortalität

Der histologische Nachweis einer Chorioamnionitis ist ein wichtiger prädiktiver Risikofaktor für die pulmonale und zerebrale Morbidität in der Neonatalperiode [3]. In epidemiologischen Untersuchungen wurde die Assoziation von fetaler Inflammationsreaktion und neonataler Morbidität hergestellt und in klinischen Studien evaluiert. In der EPICure Studie wurden Frühgeborene aus Großbritannien und Irland, die zwischen der 20. und der 25. + 6. SSW geboren wurden, im Alter von 24 Monaten nachuntersucht [13]. Die Überlebensrate in dieser Hochrisikopopulation lag bei 39%. Bei der Analyse wurden mehrere Parameter als Risikofaktoren für das Versterben der Frühgeborenen diskriminiert (▶ **Tab. 2**). Als unabhängige Risikofaktoren der neonatalen Mortalität stellten sich in der Multivarianzanalyse ein schlechter klinischer Allgemeinzustand (CRIB-Score), das männliche Geschlecht und das Unterlassen der antenatalen Steroidtherapie zur Lungenreifeinduktion dar. Das Fehlen einer Chorioamnionitis war ein davon unabhängiger Risikofaktor für das Versterben der Frühgeborenen. Diese Beobachtung wurde von anderen Arbeitsgruppen bestätigt [3].

Die Exposition gegenüber einer antenatalen Inflammation scheint auf fetaler Seite Adaptationsmechanismen zu induzieren, die den Fetus auf die Geburt vorbereiten und die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöhen. Hierbei vermittelt eine Chorioamnionitis eine Ausreifung der fetalen Lungen durch Induk-

Tab. 3 Inzidenz von Atemnotsyndrom (RDS) und bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) bei Chorioamnionitis. Modifiziert nach Watterberg et al. [15]

	RDS	BPD
Chorioamnionitis	33 %	67 %
fehlende Chorioamnionitis	63 %	37 %

tion der Surfactantsynthese [14]. Hinzu kommt aber auch eine morphologische Ausreifung der fetalen Lunge mit Verschmälerung der Alveolarsepten und somit Verringerung der Diffusionsbarriere. Gemeinsam führt dies zu einem erleichterten Gasaustausch und einem verminderten Auftreten eines Atemnotsyndroms (engl.: respiratory distress syndrome; RDS).

Atemnotsyndrom und bronchopulmonale Dysplasie

Watterberg und Mitarbeiter untersuchten die Inzidenzen des Atemnotsyndroms (RDS) und der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) bei Frühgeborenen mit histologisch nachgewiesener Chorioamnionitis [15]. Die Untersuchung bestätigte die klinische Beobachtung, dass ein Atemnotsyndrom seltener bei Frühgeborenen auftritt, die intrauterin einer Chorioamnionitis ausgesetzt waren. Demgegenüber erhöhte sich jedoch das Risiko einer BPD bei Vorliegen einer Chorioamnionitis (Tab. 3).

Atemnotsyndrom

Das RDS beruht auf der strukturellen und funktionellen Unreife der Lunge eines Frühgeborenen. Dabei ist die Konzentration der oberflächenaktiven Substanz Surfactant vermindert [16]. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Atemnotsyndrom zu erkranken, nimmt mit zunehmendem Gestationsalter ab, da die Lunge und das Surfactantsystem funktionell ausreifen. Die Chorioamnionitis führt zu einem Anstieg des Surfactantpools und erleichtert somit die pulmonale Adaptation nach der Geburt. Daraus ergibt sich bei Vorliegen einer Chorioamnionitis eine verminderte Inzidenz des Atemnotsyndroms, die auch in tierexperimentellen Studien gezeigt wurde [14].

Bronchopulmonale Dysplasie

Die BPD ist eine Erkrankung von Frühgeborenen, die klinisch als ein supplementärer Sauerstoffbedarf bei einem rechnerischen Alter von 36 Schwangerschaftswochen post menstruationem definiert ist und mit radiologischen Veränderungen der Lunge einhergeht [17]. Bei schweren Verlaufsformen ist das weitere Wachstum der Alveolen und der pulmonalen Gefäße beeinträchtigt [18]. Hieraus ergeben sich erhebliche Konsequenzen für die pulmonale Morbidität ehemaliger Frühgeborener im Kindes- und Erwachsenenalter [19]. In Tab. 3 sind die Inzidenzraten für das Auftreten eines Atemnotsyndroms bzw. für die Entwicklung einer BPD in Abhängigkeit des Vorliegens einer Chorioamnionitis angegeben [15].

Histologisch ist die BPD durch eine chronische Inflammationsreaktion gekennzeichnet. Intraalveoläre und pulmonale Entzündungsreaktionen, die durch den Nachweis von Entzündungsmediatoren und inflammatorischen Zellen charakterisiert sind, spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der BPD [20]. Die Ursachen sind multifaktoriell. Neben der Chorioamnionitis sind auch Volumen- und Barotraumatata der Lunge bei Reanimation, aber auch Sauerstofftoxizität oder mechanische Beatmung be-

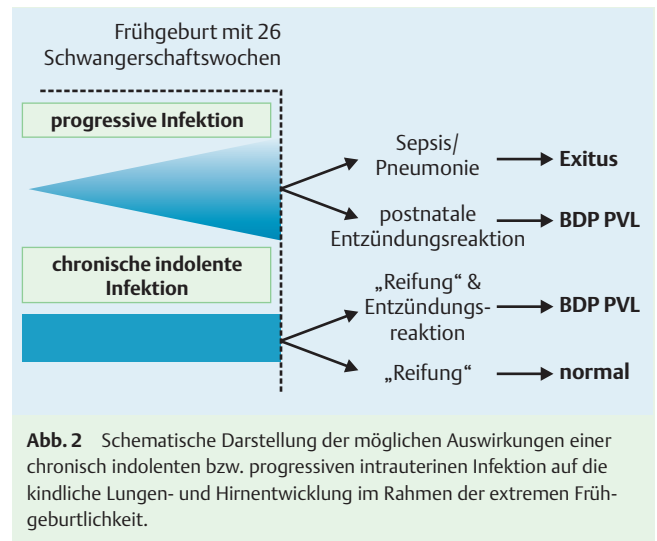


Abb. 2 Schematische Darstellung der möglichen Auswirkungen einer chronisch indolenten bzw. progressiven intrauterinen Infektion auf die kindliche Lungen- und Hirnentwicklung im Rahmen der extremen Frühgeburtlichkeit.

deutsam [21,22]. Die Entzündungskaskade wird durch aktivierte Alveolarmakrophagen unterhalten. Diese sezernieren das proinflammatorische Zytokin Interleukin 8, das wiederum Granulozyten rekrutiert und eine Kapillarleckage hervorruft [21]. Die aktivierten neutrophilen Granulozyten setzen Elastase frei. Dieses bindegewebsabbauende Enzym wird unter physiologischen Bedingungen durch $\alpha 1$ -Proteinase-Inhibitor inaktiviert. Bei beatmeten Früh- und Neugeborenen ist allerdings die Aktivität des $\alpha 1$ -Proteinase-Inhibitors stark vermindert [20]. Dieses Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Inhibitoren wird durch die Inflammationsreaktion aufrechterhalten, sodass sich eine chronische Schädigung des Lungengewebes entwickeln kann [23]. In diesem Zusammenhang bedeutsam ist die Tatsache, dass diese Entzündungsreaktion bereits antenatal durch eine subklinische bzw. asymptomatische bakterielle Infektion des Chorioamnioms ausgelöst werden und zur Freisetzung proteolytischer Enzyme führen kann [24–26]. Die Exposition gegenüber einer Chorioamnionitis ist daher für die pulmonale Funktion und Entwicklung des Feten von multifaktorieller Bedeutung. Die pränatale Entzündungsreaktion induziert eine pulmonale Reifung, die sich positiv auf die postnatale Adaptation auswirkt und die neonatale Überlebenswahrscheinlichkeit erhöht. Demgegenüber ist die weitere pulmonale Entwicklung der überlebenden Frühgeborenen dauerhaft beeinträchtigt [27]. Die möglichen Auswirkungen einer chronisch indolenten bzw. klinisch progredienten intrauterinen Infektion sind in Abb. 2 zusammengefasst.

Klinische Daten aus den 1990er-Jahren legen nahe, dass die inflammationsvermittelte verbesserte Überlebensrate der betroffenen Kinder zu Ungunsten einer gesteigerten pulmonalen Morbidität geht. Allerdings liegen auch gegensätzliche Daten zur Inzidenz der BPD bei Chorioamnionitis vor. Kent und Dahlstrom [28] konnten in einer retrospektiven Analyse bei Frühgeborenen diese Assoziation nicht nachweisen. Die Entwicklung der BPD ist mit einer chronischen Entzündungsreaktion verknüpft. Die antenatale Steroidbehandlung zeigt in tierexperimentellen Untersuchungen in Bezug auf die pulmonale Entzündungsreaktion zunächst eine immunsuppressive Wirkung [29]. Bei anhaltender Entzündungsreaktion führt die Wirkung der Steroide zu einer funktionellen Ausreifung der Monozyten in der Lunge. Dies hat eine verstärkte pulmonale Inflammation zur Folge [30]. Diese Phänomene sind momentan nicht abschließend zu klären. Sys-

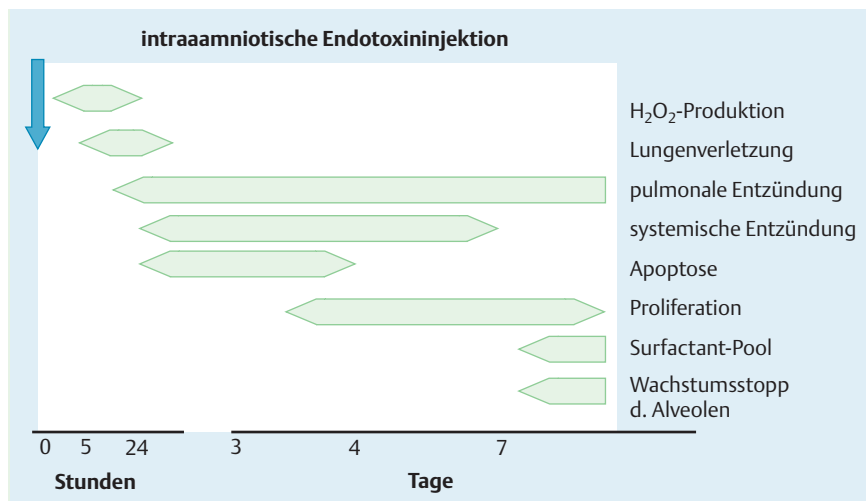


Abb. 3 Zeitliche Abfolge der pulmonalen Veränderungen nach intraamniotischer Injektion von einer Einzeldosis Endotoxin (LPS; *E. coli*). Zusammenfassung vorliegender tierexperimenteller Untersuchungen [25, 34, 36].

tematische Studien über die Auswirkungen der mütterlichen Steroidbehandlung für die pulmonale Morbidität liegen nur in geringer Anzahl vor. Die Cochrane Library umfasst insgesamt drei Studien mit zusammen ca. 500 Patienten, die einen positiven Effekt in Bezug auf die pulmonale Morbidität nicht eindeutig nachweisen konnten.

Fetale Inflamationsantwort

Fetale pulmonale Inflammation und Maturation

Nachdem klinische Untersuchungen die Assoziation von fetaler Inflamationsantwort und perinataler Morbidität nachweisen konnten, wurde anhand von tierexperimentellen Studien diese Beobachtung charakterisiert. Anzumerken ist, dass sich die Lungenentwicklung zwischen den einzelnen Spezies erheblich unterscheidet. Nagetiere bilden die ersten Alveolen erst nach der Geburt, während beim Menschen dieser Teil der Lungenentwicklung bereits gegen Ende der Schwangerschaft beginnt. Demgegenüber ist die Lungenentwicklung von Mensch und Schaf in der Abfolge der einzelnen Entwicklungsschritte sehr ähnlich [31], sodass sich das Schafmodell besonders für Untersuchungen zur Physiologie und Pathophysiologie der Lungenentwicklung eignet [14, 32–34].

Im Folgenden werden einige dieser experimentellen Studien vorgestellt, die dem besseren Verständnis des pathophysiologischen Modells dienen. In der Regel wird in diesen Untersuchungen eine Chorioamnionitis durch Injektion von bakteriellen Endotoxinen (Lipopolysaccharide, LPS) in die Amnionflüssigkeit oder intravenös an den Feten zu unterschiedlichen Gestationsaltern ausgelöst. Bei intraamniotischer Applikation resultierte innerhalb von 5 h ein Anstieg der Messenger-Ribonukleinsäure (mRNS) in der fetalen Lunge für die folgenden proinflammatorischen Zytokine: Interleukin (IL)-1 β , IL-6 und IL-8 [35]. Nach 24 h war eine erhöhte mRNS der Surfactantproteine nachweisbar. Die intraamniotische LPS-Applikation verbesserte auch physikalisch die Lungenfunktion der per Kaiserschnitt geborenen Lämmer [14]. Allerdings war die Alveolarisation bei diesen frühgeborenen Lämmern reduziert [34]. In diesem Modell entsteht durch strikte intrauterine Exposition gegenüber dem Inflamationsstimulus der histologische Lungenbefund einer milden BPD. Die Lungenreifung nach Endotoxingabe führte jedoch zu keiner Erhöhung des Plasma-Kortisolspiegels, so dass gegenüber der Glukokorti-

koid-induzierten Lungenreifung ein differenter pathophysiologischer Mechanismus vorliegen muss [14]. Eine Zusammenfassung der experimentellen Ergebnisse ist in **Abb. 3** dargestellt. Darüber hinaus belegen tierexperimentelle Untersuchungen die Dosisabhängigkeit der inflammationsvermittelten pulmonalen Maturation nach intraamniotischer Endotoxin-Applikation. Unreifen Schaffeten (117/150 Tage des Gestationsalters) wurden unterschiedliche Endotoxindosen (0,1 mg, 1 mg, 4 mg und 10 mg) intraamniotisch injiziert [34]. Die pulmonale Inflammation und Maturation wurden nach 1 Woche evaluiert. In den Niedrig-Dosis-Protokollen war in diesem Zeitraum eine Chorioamnionitis ohne Hinweis für eine beschleunigte Lungenreifung nachweisbar. Die höheren Dosen (4 mg und 10 mg) vermittelten neben einer Chorioamnionitis auch eine Ausdifferenzierung und atemungsphysiologisch nachweisbare Lungenreifung [34]. Dies war mit einer erhöhten Synthese von Surfactantproteinen assoziiert [35].

Immunmodulation und Apoptose der fetalen Lunge

Der Ablauf der pulmonalen Inflammation nach Chorioamnionitis ähnelt der Kaskade, die bei Lungenverletzungen in erwachsenen Tiermodellen beobachtet wurden. Innerhalb von 5 h nach intraamniotischer Injektion von Endotoxin produzierten aktivierte Monozyten und neutrophile Granulozyten in den Luftwegen Sauerstoffradikale, die zur Bildung von Wasserstoffperoxid führten. Dies kann eine Lungenschädigung induzieren, zumal die antioxidativen Schutzmechanismen beim Frühgeborenen unausgereift sind. Heat Shock Protein 70, ein Marker von Zellschädigung und -stress, wurde innerhalb von 5 h nach intraamniotischer Endotoxingabe in dem Epithel der großen Luftwege exprimiert. Apoptose war in Pneumozyten Typ I und II innerhalb von 72 h nachweisbar. Die Proliferation war nach 72 h in der fetalen Lunge erhöht und begann vor dem Einsetzen der Lungenreifung. Der Surfactantpool war nach 7 d erhöht. Zu diesem Zeitpunkt war die Lungenreifung nachweisbar, die Zahl der Alveolen allerdings reduziert. Somit liegt innerhalb von 7 d nach Induktion einer Chorioamnionitis eine chronische pulmonale Entzündungsreaktion mit einer veränderten Lungenstruktur vor. Diese Alterationen sind mit dem histomorphologischen Korrelat einer milden BPD vergleichbar.

Apoptose ist für die Terminierung der Entzündungsreaktion notwendig. Durch den programmierten Zelltod werden Zellen in einzelne Fragmente zerlegt, die unter physiologischen Umständen rasch von Nachbarzellen, Monozyten, Makrophagen und

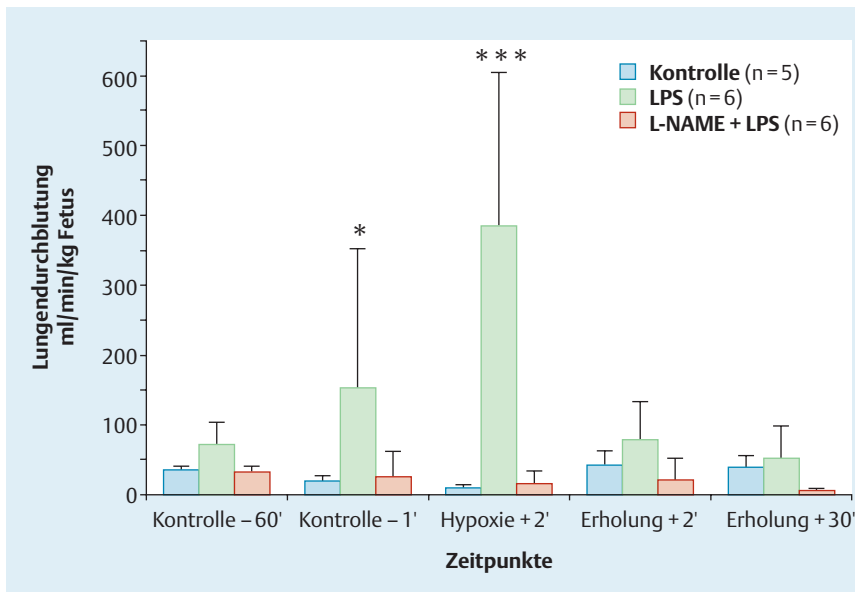


Abb. 4 Pathogenese der pulmonalen Perfusion während intrauteriner, systemischer Endotoxinexposition bei unreifen Schaffeten (entsprechend der 30. SSW des Menschen). Eine fetale Inflammation wurde durch intravenöse Endotoxinapplikation (LPS; *E. coli*; $51 \pm 3 \mu\text{g/kg}$ fetales KG i. v.) induziert [42]. Ein Teil der Tiere wurde vor Endotoxinexposition mit L-NAME (nicht selektiver Stickstoffmonoxid(NO)-Antagonist; $n = 6$) vorbehandelt. Die systemische Inflammation induzierte einen Anstieg der Lungendurchblutung mit vollständiger Eröffnung der pulmonalen Strombahn während additiver intrauteriner Asphyxie. Der Anstieg der Lungendurchblutung wurde durch Vorbehandlung mit L-NAME vollständig antagonisiert [42]. Mittelwerte \pm SD. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$ (LPS vs. Kontrolle).

dendritischen Zellen phagozytiert werden [36]. Apoptotische Zellen, die nicht phagozytiert werden, zerfallen nekrotisch [37]. Die damit verbundene ungeordnete Freisetzung von Lipiden und Proteinen aus nekrotischen Zellen und Vesikeln stellt einen proinflammatorischen Stimulus dar. Beim Schaffeten – nach intraamniotischer Endotoxin-Applikation – wurden die apoptotischen Zellen in den Luftwegen als Marker der terminierten Entzündungsreaktion quantifiziert. Nach 72 h war die maximale Anzahl von apoptotischen Zellen in den Luftwegen nachweisbar [36]. Nach weiteren vier Tagen sank die Zellzahl, eine vollständige Terminierung der Entzündungsreaktion war jedoch in dem untersuchten Zeitraum nicht nachweisbar [36, 38, 39]. Eine mögliche Ursache ist in einem partiellen Defekt der Monozyten von frühgeborenen Lämmern zu suchen, die weniger effizient als Monozyten von erwachsenen Schafen apoptotische Zellbestandteile phagozytieren können [40].

In weitergehenden Untersuchungen wurden die fetalen Luftwege von der Amnionflüssigkeit getrennt [41]. Ein Flüssigkeitsaustausch mit der Amnionhöhle wurde durch die Katheterisierung der fetalen Trachea und dem Ableiten der fetalen Lungenflüssigkeit in ein Reservoir verhindert. Durch intraamniotische Injektion von Endotoxin konnte unter diesen Umständen keine Lungenreifung ausgelöst werden. Durch Endotoxin-Injektion in die fetale Trachea waren die Inflammation und Maturation jedoch in der fetalen Lunge erneut nachweisbar. Der direkte Kontakt des Endotoxins mit dem respiratorischen Epithel bzw. dessen Aufnahme in die fetale Zirkulation erscheinen somit unabdingbar für die Induktion der Lungenreifung [41].

Pulmonale Perfusion während fetaler Inflammationsreaktion

Neben dem direkten Kontakt des respiratorischen Epithels mit Endotoxinen erscheint die Alteration der pulmonalen Perfusion während einer systemischen Inflammationsreaktion bedeutsam in der Pathogenese der pulmonalen Inflammation. An der Regulation der pulmonalen Perfusion während einer endotoxininduzierten Inflammationsreaktion ist die Aktivierung des Endothelinsystems beteiligt. Im Gegensatz zum adulten Organismus verursacht eine Endotoxinämie bei Schaffeten einen Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes und somit eine drastische Zunahme

der Lungenperfusion (Abb. 4) [42]. Proinflammatorische Mediatoren, wie IL-1beta, TNF-alpha und TGF-beta, die während einer Endotoxinämie produziert werden, induzieren die Endothelin (ET-1)-Produktion des Endothels. Obwohl Endothelin-1 (ET-1) generell eine systemische Vasokonstriktion vermittelt, unterscheidet sich die Wirkung auf die pulmonale Zirkulation in Abhängigkeit von Gestationsalter und Gefäßtonus [43, 44]. In der Lunge des fetalen Lamms überwiegt die Expression von ET_B-Rezeptoren, die eine Vasodilatation vermitteln. Nach Rezeptorbindung durch ET-1 wird eine endotheliale Form der Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) aktiviert [45]. Die Synthese von NO vermittelt eine Relaxation der pulmonalen Gefäßmuskulatur und somit eine Vasodilatation der pulmonalen Strombahn während einer intrauterinen fetalen Inflammationsreaktion [42]. Durch Blockade der NO-Synthase lässt sich im Tierexperiment die pulmonale Hyperperfusion während Endotoxinämie vollständig antagonisieren (Abb. 4).

Mechanismen der inflammationsassoziierten perinatalen Hirnschädigung

Perinatale Hirnschäden sind wesentliche Ursachen für die Entwicklung von chronischen neurologischen Krankheitsbildern im Kindes- und Erwachsenenalter [46–48]. Im Vordergrund stehen mentale Retardierung und Zerebralparese sowie die sogenannte minimale zerebrale Dysfunktion, Störungen in der Sprachentwicklung und Hörschädigungen aber auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie [46]. Die Vulnerabilität des unreifen Gehirns gegenüber intrauterinen Sauerstoffmangelzuständen wird durch die Koinzidenz einer Chorioamnionitis signifikant erhöht [49]. In klinischen Studien zeigte sich bei sehr unreifen Frühgeborenen (< 1500 g Geburtsgewicht) mit Zeichen der fetalen Inflammation bzw. neonataler Sepsis ein 11-fach erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer periventrikulären Leukomalazie (PVL) im Vergleich zu einem randomisierten Kontrollkollektiv ohne Hinweis für eine Infektion [50]. 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

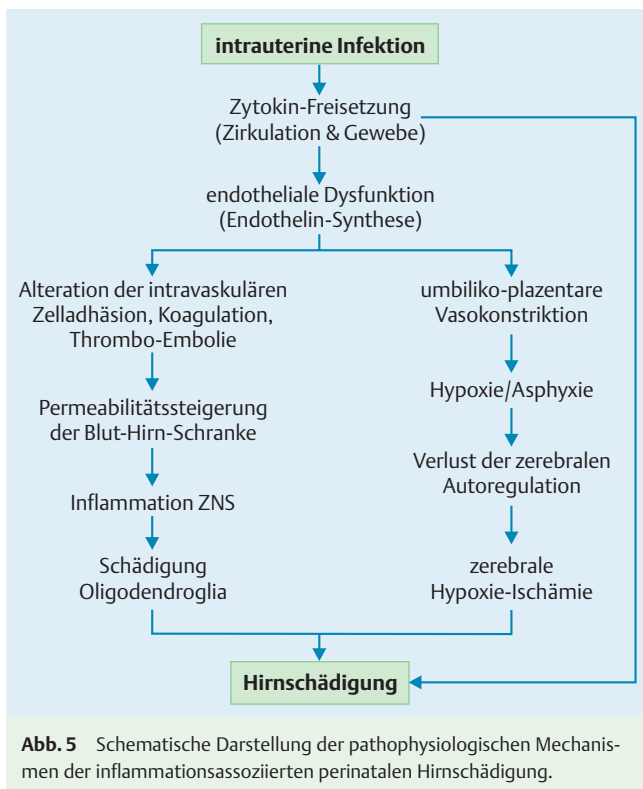


Abb. 5 Schematische Darstellung der pathophysiologischen Mechanismen der inflammationsassoziierten perinatalen Hirnschädigung.

zu markscheidenbildenden, reifen Oligodendrozyten. Darüber hinaus ist eine Einschränkung der fetalen Herz-Kreislauf-Regulation mit plazentarer Hypoperfusion und zerebraler Hypoxie während intrauteriner Infektion nachweisbar. Auch hierdurch kann wiederum eine Inflammationsantwort im Gehirn vermittelt bzw. unterhalten werden. Diese Zusammenhänge sind in **Abb. 5** schematisch zusammengefasst. Im Folgenden werden die bedeutsamen pathophysiologischen Zusammenhänge der inflammationsassoziierten zerebralen Morbidität in der Perinatalperiode dargestellt.

Bakterielle Mediatoren und proinflammatorische Zytokine

Zahlreiche Untersuchungen belegen die zytotoxische Wirkung von bakteriellen Endotoxinen und proinflammatorischen Zytokinen auf das fetale Gehirn. Insbesondere sind die periventrikuläre weiße Hirnsubstanz und subkortikale Regionen von Frühgeborenen unterhalb der 32. SSW betroffen [46, 51]. Experimentell induzieren inflammatorische Prozesse in diesen Hirnarealen, ausgelöst durch eine intraamniotische bzw. intravenöse Endotoxinapplikation, eine Störung der Markscheidenreifung [52]. Während geringe Zytokinkonzentrationen wichtig für die Ausreifung und Differenzierung von Oligodendrozyten-Vorläuferstufen zu markscheidenbildenden Oligodendrozyten sind, verhindern erhöhte TNF-alpha- und Interferon-gamma-Konzentrationen – wie sie bei einer fetalen Inflammationsreaktion im Gehirn nachweisbar sind – diesen Prozess [53]. Die daraus resultierende Störung der Myelinisierung wird heute als wesentliche Ursache für die Entwicklung der periventrikulären Leukomalazie diskutiert [54].

Inflammationsvermittelte Sensibilisierung des unreifen Gehirns gegenüber Sauerstoffmangel

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 bakteriellen Endotoxinen eine Sensibilisierung des fetalen Gehirns gegenüber einem nachfolgenden hypoxisch-ischämischen Insult nachweisbar [55, 56]. Auch hier stehen Schädigungen der Oligodendroglia im Vordergrund. Dies führt neben einer Reduktion der markscheidenbildenden Oligodendrozyten auch zu einem Verlust an kortikalen Neuronen. Diese Beobachtung ist von großer klinischer Relevanz, da eine fetale Inflammationsreaktion häufig mit einer peripartalen Hypoxämie assoziiert ist [46, 51].

Fetale Herz-Kreislauf-Regulation während intrauteriner Infektion

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 [4]. 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 [57]. Im weiteren Verlauf entwickelte 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 < 1500 g nach intrauteriner Infektion beobachtet werden [52]. Aber auch eine subklinische fetale Inflammationsreaktion weist moderate Kreislaufveränderungen auf. Die einmalige Applikation einer niedrigen Endotoxindosis intravenös an den unreifen Schaffeten induzierte eine verminderte placentare Perfusion ohne Nachweis von eindeutigen CTG-Veränderungen (**Abb. 6**) [58]. Diese Durchblutungsveränderungen waren über einen Zeitraum von 12 h nachweisbar. In den folgenden 72 h zeigten sich keine weiteren Auffälligkeiten gegenüber dem Kontrollkollektiv. Die histopathologischen Untersuchungen wiesen jedoch eine Inflammationsreaktion in der weißen periventrikulären und subkortikalen Hirnsubstanz auf (**Abb. 7**) [59]. Somit ist es wahrscheinlich, dass eine milde, evtl. klinisch schwierig erfassbare Infektion des Feten eine zerebrale Inflammation auslöst und dauerhafte Läsionen des unreifen Gehirns hervorrufen kann. Die klinische Relevanz der Befunde wird derzeit in weiteren Untersuchungen evaluiert.

Zusammenfassung und Ausblick



Die dargestellten klinischen, epidemiologischen und experimentellen Daten deuten auf die zentrale Bedeutung der antenatalen Infektion des Feten in der Pathogenese chronischer perinataler Lungen- und Hirnschädigungen hin. Im Vordergrund stehen inflammationsassoziierte pulmonale Reifungsstörungen sowie die periventrikuläre Leukomalazie und peri- bzw. intraventrikuläre Hirnblutungen. Insbesondere die Schädigung der periventrikulären und subkortikalen weißen Hirnsubstanz wird heute als

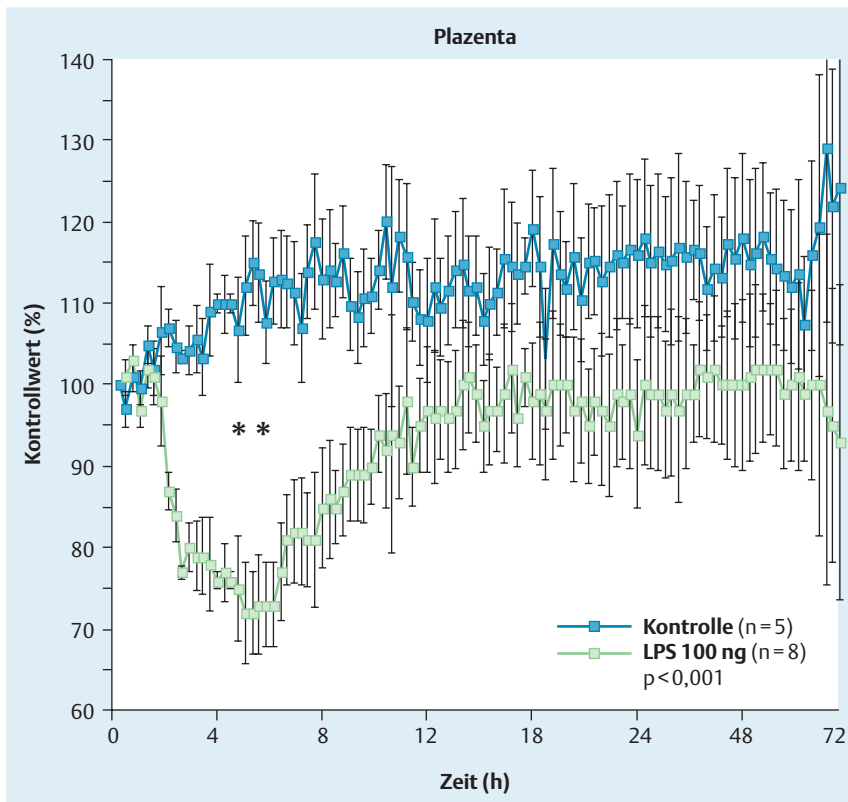


Abb. 6 Fetoplazentarer Blutfluss während intrauteriner Endotoxinexposition bei unreifen Schaffeten (entsprechend der 30. SSW des Menschen). Die Tiere der Versuchsgruppe erhielten drei Tage nach Instrumentierung einmalig Endotoxin i. v. über einen Zeitraum von 15 min infundiert (LPS; E. coli; 100 ng/kg fetales KG i. v.). Die plazentare Perfusion fiel 1 h nach systemischer LPS-Applikation kontinuierlich ab und erholte sich innerhalb der folgenden 16 h auf Ausgangswerte. Eine Durchblutungssteigerung im weiteren Schwangerschaftsverlauf wurde im Gegensatz zur Kontrollgruppe nach LPS-Applikation nicht beobachtet [58]. Dies spricht für eine inflammationsassoziierte chronische Alteration der plazentaren Strombahn. Mittelwerte \pm SD. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$ (LPS vs. Kontrolle).

wesentliche Ursache für die spätere Ausbildung einer spastischen Zerebralparese angesehen.

In diesem Zusammenhang sind ascendierende genitale Infektionen bedeutsam. Durch die Fehlbesiedlung der Scheide können vorzeitige Wehen und ein früher vorzeitiger Blasensprung auslösen. Hierbei kann sich eine akut progressive bzw. chronisch indolente Chorioamnionitis ausbilden. Mit Fortschreiten der Infektion bzw. Inflammation kann sich eine fetale systemische Inflammationsreaktion (FIRS) entwickeln. Diese kann typischerweise histologisch als Omphalovaskulitis (englisch: funisitis) bzw. serologisch nachgewiesen werden kann. Induziert die Chorioamnionitis eine systemische Entzündungsreaktion der Schwangeren, entwickelt sich ein klinisch fassbares Amnioninfektionssyndrom mit mütterlichem Fieber und einem Anstieg von Entzündungsproteinen im mütterlichen Kompartiment. Demgegenüber beschreibt die Detektion einer Omphalovaskulitis eine fetale Inflammationsreaktion, die auch biochemisch durch Bestimmung von Inflamationsparametern (CRP; proinflammatorische Zytokine) im fetalen bzw. neonatalen Serum nachweisbar ist. Bedeutsam ist in diesem Zusammenhang der dramatische Anstieg der fetalen bzw. neonatalen Morbidität bei Nachweis einer fetalen Inflammationsreaktion gegenüber einer zunächst maternalen Inflammation bei Vorliegen einer Chorioamnionitis.

Die durch eine Infektion induzierte inflammatorische Antwort des Feten führt zu einer schweren Beeinträchtigung der fetalen Herz-Kreislauf-Regulation. Die im Tierexperiment beobachtete plazentare Hypoperfusion bewirkt eine chronische Hypoxie und einen Abfall des zerebralen Sauerstofftransports. Darüber hinaus entwickelt sich eine transitorische pulmonale Hyperperfusion, die mit einer Inflammationsreaktion der Lungen, aber auch einer Surfactant-Induktion assoziiert ist. Für die Durchblutungsveränderungen sowohl auf plazentarer als auch pulmonaler und zerebraler Ebene ist ein gestörtes Gleichgewicht zwischen vasodilatatorischen und vasokonstriktorischen Mediatoren verantwortlich.

Die im Rahmen einer intrauterinen Infektion im fetalen Kompartiment freigesetzten Entzündungsmediatoren beeinflussen die fetale zerebrale Integrität auf unterschiedlichen Ebenen. Neben einer direkt neurozytotoxischen Wirkung von Endotoxinen und liberierten proinflammatorischen Zytokinen scheinen diese zudem das fetale Gehirn gegenüber einer intrauterinen Sauerstoffmangelsituation zu sensibilisieren. Sowohl die systemische als auch intraamniotische Endotoxin-Exposition des Feten induziert eine schwere pulmonale Inflammation mit Aktivierung der Surfactant-Synthese. Diese experimentellen Ergebnisse korrelieren mit der klinischen Beobachtung, dass Frühgeborene mit Chorioamnionitis ein vermindertes Risiko für die Entwicklung eines Atemnotsyndroms in der Perinatalperiode aufweisen, demgegenüber aber häufiger chronische Lungenerkrankungen, wie die bronchopulmonale Dysplasie, entwickeln.

Für die Zukunft wird die Charakterisierung der fetalen inflammatorischen Antwort entscheidend dazu beitragen, durch adäquate Intervention die Inzidenz perinatal erworbener chronischer Lungen- und Hirnschädigungen und somit die Morbidität und Mortalität der betroffenen Kinder zu senken.

Danksagung

Den folgenden Institutionen danken wir für die freundliche und langjährige Unterstützung der Forschungsprojekte: Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung der Universität Würzburg; Deutsche Forschungsgemeinschaft; Unibund der Universität Würzburg; Senator Schuster Stiftung; Vogelsang Stiftung Bochum; FORUM Universität Bochum; START-Med RWTH Aa-

chen; Milupa GmbH; Perinatal Research Foundation und Research Institute Growth and Development, University Hospital Maastricht, Niederlande.

Literatur

- Berger R, Garnier Y. Die Frühgeburt: Pathogenese, Risikoselektion und präventive Maßnahmen. *Geburtsh Frauenheilk* 1999; 59: 45–56
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500–1507
- Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 147–151
- Garnier Y, Coumans AB, Jensen A, Hasaart TH, Berger R. Infection-related perinatal brain injury: the pathogenic role of impaired fetal cardiovascular control. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 450–459
- Kramer BW, Kaemmerer U, Kapp M, Herbst D, Marx A, Berg D, Groneck PA, Speer CP. Decreased expression of angiogenic factors in placentas with chorioamnionitis after preterm birth. *Pediatr Res* 2005; 58: 607–612
- Gerber S, Vial Y et al. Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infect Dis* 2003; 187: 518–521
- Steel JH, Malatos S, Kennea N, Edwards AD, Miles L, Duggan P, Reynolds PR, Feldman RG, Sullivan MH. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res* 2005; 57: 404–411
- Perni SC, Vardhana S et al. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in midtrimester amniotic fluid: association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1382–1386
- Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, Jun JK. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1124–1129
- Kramer BW, Ikegami M, Moss TJ, Nitsos I, Newnham JP, Jobe AH. Endotoxin-induced chorioamnionitis modulates innate immunity of monocytes in preterm sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 73–77
- Kramer BW, Jobe AH. The clever fetus: responding to inflammation to minimize lung injury. *Biol Neonate* 2005; 88: 202–207
- D'Alquen D, Kramer BW, Seidenspinner S, Marx A, Berg D, Groneck P, Speer CP. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res* 2005; 57: 263–269
- Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000; 106: 659–671
- Jobe AH, Newnham JP, Willet KE, Moss TJ, Gore Ervin M, Padbury JF, Sly P, Ikegami M. Endotoxin-induced lung maturation in preterm lambs is not mediated by cortisol. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1656–1661
- Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996; 97: 210–215
- Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; ■: ■-■?
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–1729
- Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998; 29: 710–717
- Thomas W, Speer CP. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early Hum Dev* 2005; 81: 155–163
- Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994; 93: 712–718
- Groneck P, Speer CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: F1–3
- Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 29–38
- Speer CP. Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (Suppl 1): S18–22
- May M, Marx A, Seidenspinner S, Speer CP. Apoptosis and proliferation in lungs of human fetuses exposed to chorioamnionitis. *Histopathology* 2004; 45: 283–290
- May M, Strobel P, Preishofen T, Seidenspinner S, Marx A, Speer CP. Apoptosis and proliferation in lungs of ventilated and oxygen-treated preterm infants. *Eur Respir J* 2004; 23: 113–121
- Schmidt B, Cao L, Mackensen-Haen S, Kendziorra H, Klingel K, Speer CP. Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 173–177
- Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: "A vascular hypothesis". *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1755–1756
- Kent A, Dahlstrom JE. Chorioamnionitis/funisitis and the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 356–359
- Kramer BW, Ikegami M, Moss TJM, Nitsos I, Newnham JP, Jobe AH. Antenatal betamethasone changes cord blood monocyte responses to endotoxin in preterm lambs. *Pediatr Res* 2004; 55: 764–768
- Kallapur SG, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Jobe AH, Ikegami M, Bachurski CJ. Maternal glucocorticoids increase endotoxin-induced lung inflammation in preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: L633–L642
- Pringle KC. Human fetal lung development and related animal models. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29: 502–513
- Kallapur SG, Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Bachurski CJ. Intra-amniotic endotoxin: chorioamnionitis precedes lung maturation in preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L527–L536
- Kramer BW, Moss TJ, Willet KE, Newnham JP, Sly PD, Kallapur SG, Ikegami M, Jobe AH. Dose and time response after intraamniotic endotoxin in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 982–988
- Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Newnham J, Brennan S, Sly PD. Antenatal endotoxin and glucocorticoid effects on lung morphometry in preterm lambs. *Pediatr Res* 2000; 48: 782–788
- Bachurski CJ, Ross GF, Ikegami M, Kramer BW, Jobe AH. Intra-amniotic endotoxin increases pulmonary surfactant proteins and induces SP-B processing in fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L279–285
- Kramer BW, Kramer S, Ikegami M, Jobe AH. Injury, inflammation, and remodeling in fetal sheep lung after intra-amniotic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L452–459
- Vermes I, Haanen C, Steffens-Nakken H, Reutelingsperger C. A novel assay for apoptosis. Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V. *J Immunol Methods* 1995; 184: 39–51
- Kallapur SG, Nitsos I, Moss TJ, Kramer BW, Newnham JP, Ikegami M, Jobe AH. Chronic endotoxin exposure does not cause sustained structural abnormalities in the fetal sheep lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L966–974
- Moss TJ, Newnham JP, Willett KE, Kramer BW, Jobe AH, Ikegami M. Early gestational intra-amniotic endotoxin: lung function, surfactant, and morphometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 805–811
- Kramer BW, Jobe AH, Ikegami M. Monocyte function in preterm, term, and adult sheep. *Pediatr Res* 2003; 54: 52–57
- Moss TJ, Nitsos I, Kramer BW, Ikegami M, Newnham JP, Jobe AH. Intra-amniotic endotoxin induces lung maturation by direct effects on the developing respiratory tract in preterm sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1059–1065
- Garnier Y, Coumans ABC, Berger R, Hasaart THM. Pulmonary perfusion during lipopolysaccharide induced fetal endotoxemia in the preterm fetal sheep. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 150–157
- Black SM, Johengen MJ, Soiffer SJ. Coordinated regulation of genes of the nitric oxide and endothelin pathways during the development of pulmonary hypertension in fetal lambs. *Pediatr Res* 1988; 44: 821–830
- Wong J, Vanderford PA, Fineman JR, Chang R, Soiffer SJ. Endothelin-1 produces pulmonary vasodilation in the intact newborn lamb. *Am J Physiol* 1993; 265: H1318–H1325
- Filep J. Endothelin peptides: biological actions and pathophysiological significance in the lung. *Life Sci* 1993; 52: 119–133
- Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 30: 107–134
- Garnier Y, Gantert M, Berger R. Perinatale Hirnschädigung: Bedeutung der intrauterinen Infektion. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64: 464–472

- 48 Garnier Y. Prävention perinataler Hirnschäden. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64: 1235–1238
- 49 Sarkar S, Kaplan C, Wiswell TE, Spitzer AR. Histological chorioamnionitis and the risk of early intraventricular hemorrhage in infants born < or = 28 weeks gestation. *J Perinatol* 2005; 25: 749–752
- 50 Leviton A, Paneth N, Reuss ML et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1999; 46: 566–575
- 51 Jensen A, Garnier Y, Middelani J, Berger R. Perinatal brain damage – from pathophysiology to prevention. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110 (Suppl 1): S70–79
- 52 Back SA, Volpe JJ. Cellular and molecular pathogenesis of periventricular white matter damage. *Ment Retard Dev* 1997; 3: 96–107
- 53 Feldhaus B, Dietzel ID, Heumann R, Berger R. Effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on survival and differentiation of oligodendrocyte progenitors. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 89–96
- 54 Dammann O, Kuban KC, Leviton A. Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 46–50
- 55 Coumans ABC, Middelani J, Garnier Y, Vaihinger HM, Leib SL, von Duering MU, Hasaart THM, Jensen A, Berger R. Intracisternal application of endotoxin enhances the susceptibility to subsequent hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Pediatr Res* 2003; 53: 770–775
- 56 Eklind S, Mallard C, Leverin AL, Gilland E, Blomgren K, Mattsby-Baltzer I, Hagberg H. Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic-ischaemic injury. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1101–1106
- 57 Garnier Y, Coumans A, Jensen A, Berger R, Hasaart THM. Endotoxemia severely affects circulation during normoxia and asphyxia in immature fetal sheep. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 134–142
- 58 Coumans ABC, Garnier Y, Supçun S, Berger R, Hasaart THM. The effects of low-dose endotoxin on the umbilicoplacental circulation in preterm sheep. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 289–293
- 59 Garnier Y, Berger R, Alm S, von Duering MU, Coumans AB, Michetti F, Bruschetti M, Lituania M, Hasaart TH, Gazzolo D. Systemic endotoxin administration results in increased S100B protein blood levels and periventricular brain white matter injury in the preterm fetal sheep. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 15–22

Autor: in Bildunterschrift zu Abb. 7 wird auf Lit.verweis 60 verwiesen, hier bis 59, bitte prüfen■

bitte Daten für Abb. 7 nachreichen, lagen uns nicht vor■

Abb. 7 Zerebrale Morbidität bei fetaler Inflamationsreaktion ^{ZZR92960} [■■■■]. Die Ausschnitte zeigen die periventriculäre weiße Hirnsubstanz bei Kontroll- (A–C) und Endotoxin-behandelten unreifen Schaffeten (D–F). Zur simultanen Darstellung von Neuronen und Markscheiden wurde die Klüver-Barrera-Färbung gewählt (Markscheiden blau). Bei den Feten der Kontrollgruppe fanden sich 7 und 10 d nach chronischer Instrumentierung keine strukturellen Auffälligkeiten. Die intrauterine systemische Applikation von Endotoxin (LPS; E. coli) induzierte bei den unreifen Schaffeten neben einem Anstieg der subkortikalen und periventriculären Zellzahl (D, E) auch zystische Läsionen (E) im Bereich der periventriculären weißen Hirnsubstanz. Darüber hinaus fanden sich inflammatorische Zellinfiltrate in den Basalganglien, insbesondere im Thalamus (F) [59].