

Prävention perinataler Hirnschäden

Y. 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 sog. 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 antenatal angelegt wird. 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 unreifen Frühgeborenen (< 1500 g Geburtsgewicht) mit Zeichen der fetalen Inflammation bzw. neonataler Sepsis ein 11fach erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer periventrikulären Leukomalazie im Vergleich zu einem Kontrollkol-

lektiv. 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



PD Dr. Y. Garnier

plazentarer Hypoperfusion und zerebraler Hypoxie während intrauteriner Infektion nachweisbar. In der vorliegenden kurzen Übersicht werden die wesentlichen antenatalen und intrapartalen Risikofaktoren für die Entstehung von perinatalen Hirnschäden diskutiert und mögliche Interventionsstrategien bzw. präventive Maßnahmen dargestellt. Eine ausführliche Übersicht zum Thema findet sich an anderer Stelle (2,3).

Inzidenz ante- und perinataler Hirnschäden

Epidemiologische Untersuchungen beziffern die Rate von Neugeborenen mit mentalen Behinderungen auf 0,7–1%. Schätzungsweise 50% der schwerwiegenden Fälle haben genetische Ursachen. Es wird angenommen, dass ca. 30–40% dieser Fälle bereits antenatal durch sonographische und biochemische Untersuchungen erkannt und somit durch Termi-

nierung der Schwangerschaft vermieden werden könnten.

Die Inzidenz schwerer ZNS-Malformationen wird mit 0,2% aller Geburten angegeben. Annähernd zwei Drittel der Kinder mit mentaler Retardierung weisen Malformationen des Gehirns auf. Im Vordergrund stehen neben Mikro- und Makrozephalie auch Lissenzephalie, Holoprosenzephalie und Hydrozephalie. Ein gutes Beispiel für die Möglichkeit zur Primärprophylaxe schwerwiegender ZNS-Schädigungen stellt die perikonzeptionelle Zufuhr von Folsäure dar. Hierdurch konnten in den letzten Jahren die Raten von Spina bifida und Anenzephalie signifikant gesenkt werden. Dennoch beträgt die Inzidenz dieser Hemmungsmisbildungen in den westlichen Ländern 1–2/1000 Geburten. Es wird angenommen, dass durch konsequente Folsäure-Substitution (600 µg/d) ca. 50–60% der Fälle von Spina bifida und Anenzephalie vermeidbar sind. Erfolg versprechende Maßnahmen zur Prävention der ante- bzw. perinatalen Hirnschädigung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Frühgeburt und Hirnschädigung

Trotz weltweiter Anstrengungen ist die Frühgeburtlichkeit weiterhin ein herausragendes Thema 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 1500 g (Perinatalstatistiken der Bundesländer). Zu den schwerwiegen-

den Komplikationen der überlebenden Kinder gehören ausgedehnte Hirnblutungen und Schädigungen der periventrikulären weißen Hirnsubstanz.

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. Bei histologisch nachgewiesener Chorioamnionitis resultiert ein

dingung einer infantilen Zerebralparese in einem Frühgeborenenkollektiv (< 1500 g Geburtsgewicht bzw. < 32 SSW). Berichte über erhöhte Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen sowohl im Blut als auch im Fruchtwasser von Kindern mit Zerebralparese legen die Vermutung nahe, dass diese Erkrankung auf einem inflammatorischen Prozess beruht.

Mechanismen der infektiions-assoziierten perinatalen Hirnschädigung

Zahlreiche Untersuchungen belegen die neurozytotoxische Wirkung von Endotoxinen und proinflammatorischen Zytokinen auf das fetale Gehirn. 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. Während geringe Zytokin-Konzentrationen wichtig für die Ausreifung und Differenzierung von Oligodendrozyten-Vorläuferstufen zu markscheidenbildenden Oligodendrozyten sind, verhindern erhöhte TNF- α - und Interferon- γ -Konzentrationen diesen Prozess.

Tab. 1 Prävention der ante- bzw. perinatalen Hirnschädigung

Ätiologie	Prävention/Therapie
<i>Genetik</i>	Screening: Biochemie und Sonographie; AC; CVS; humangenetische Beratung
<i>Malformation/ Spina bifida</i>	Screening (inkl. Alpha-Fetoprotein), perikonzeptionelle Folsäuresubstitution (600 µg/d)
<i>Infektion</i>	TORCH-Serologie; Prävention durch Vakzination! (Rubella; CMV-Impfstoff derzeit in Erprobung). Vermeidung der vertikalen Transmission bei HIV und Hepatitis C
<i>Frühgeburtlichkeit</i>	Kortikoidapplikation; Antibiotikatherapie bei pathologischem Keimnachweis bzw. PPRM
<i>Mehrlingsgravidität</i>	IVF: Transfer einer einzelnen Zygote. Chorionizität: frühzeitige sonographische Bestimmung. Fetofetales Transfusionsyndrom: Lasertherapie
<i>Hypoxie-Ischämie</i>	konsequente intrapartale Überwachung („fetal surveillance“). Therapie der maternalen Pyrexie zur Vermeidung der fetalen Hyperthermie. Management bei Übertragung. Notfallmanagement (Plazentalösung, Nabelschnurvorfal etc.)
<i>Geburtstrauma</i>	Management bei gesteigertem Risiko (Mehrlinge, Beckenendlage, Übertragung, Diabetes etc.), Vermeidung der hohen Forcepsentbindung, Management der Schulterdystokie
<i>IUGR</i>	Vermeidung des Rauchens, fetale Zustandsbewertung (BPP, Doppler-Sonographie)

AC: Amniozentese; CVS: Chorionzottenbiopsie; PPRM: verfrühter, vorzeitiger Blasensprung; IVF: In-vitro-Fertilisation; IUGR: intrauterine Wachstumsrestriktion; BPP: biophysikalisches Profil

Die daraus resultierende Störung der Myelinisierung wird heute als wesentliche Ursache für die Entwicklung der periventrikulären Leukomalazie diskutiert.

Eine intrauterine Infektion ist perinatal häufig mit einer fetalen Hypoxämie assoziiert. Große Bedeutung kommt deshalb der Frage zu, ob das fetale Gehirn durch eine zuvor bestehende Infektion gegenüber einem perinatalen Sauerstoffmangel sensibilisiert wird. Im Tierexperiment ist nach intraperitonealer und intrazisternaler Applikation von Endotoxin (LPS) eine Sensibilisierung des Gehirns gegenüber einem nachfolgenden hypoxisch-ischämischen Insult nachweisbar.

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. 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.

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 7 Tagen ermöglicht. In der bislang größten, prospektiv randomisierten, plazebokontrollierten Multizenterstudie (ORACLE I) wurden 4826 Frauen mit verfrühtem vorzeitigem Blasensprung eingeschlossen und unterschiedlichen antibiotischen Therapieschemata zugewiesen. Die Applikation von Erythromycin (4 × 250 mg/d p.o. über 10 Tage) reduzierte die Rate an Frühgeburten innerhalb von 7 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 3 Wochen prolongiert werden, in anderen Untersuchungen wurde dieser Effekt nicht bestätigt, so dass eine kürzlich publizierte Metaanalyse der Cochrane Database keinen protektiven Wert der antibiotischen Therapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit mit stehender Fruchtblase nachweisen konnte. 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 (4,5). In weiteren Studien sollte die Relevanz dieser vielversprechenden Ergebnisse für die Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität überprüft werden.

Intrapartale Asphyxie

Trotz zahlreicher Fortschritte auf dem Gebiet der Perinatal- und Neonatalmedizin mit erweitertem antenatalen und intrapartalen Monitoring des Fetus, zählen perinatale Hypoxie-Ischämie und schwere Geburtsasphyxie weiterhin zu wichti-

Tab. 2 Therapeutische Optionen bei hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung

I. Prävention des Hirnödems	Mannitol, Dexamethason, Antikonvulsiva (Barbiturate), Kalziumkanal-Antagonisten (Flunarizin)
II. Glutamat-Rezeptor-Modulation	Magnesiumsulphat (?)
III. Reduktion der Sauerstoffradikalbildung	Beatmung mit Luft vs. Sauerstoff, Allopurinol, milde Hypothermie („selektiv“ vs. „systemisch“)
IV. Experimentelle Interventionsstrategien	Neurotropine (IGF-1; GPE; bFGF; GHG; NGF etc.), Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibitoren, Apoptose-Inhibition (Caspasen; BCL-2; IAP etc.), Glutamat-Rezeptor-Antagonisten

IGF-1: insulin-like growth factor; GPE: Glycin-Prolin-Glutamat (physiologisches Spaltprodukt des IGF-1); bFGF: basic fibroblast growth factor; GH: Wachstumshormon; NGF: nervous growth factor; IAP inhibitor of apoptosis protein

gen Ursachen für die Ausbildung von langfristigen neurologischen Behinderungen. Die Inzidenz einer schweren intrapartalen Asphyxie wird in großen europäischen und nordamerikanischen Studien mit einer Bandbreite von 2–12/1000 angegeben. Von Asphyxie-assoziierten perinatalen Hirnschäden sind 0,2–2,6/1000 Neugeborene betroffen. Dies ergibt für Deutschland eine Inzidenz der intrapartalen Hirnschädigung von ca. 1000 Kindern pro Geburtenjahrgang.

Prädiktion perinataler Hirnschäden

Nach wie vor fehlen Parameter, die die Langzeitprognose von asphyktischen Kindern mit großer Zuverlässigkeit angeben. Zwar bietet der Apgar-Score eine gute Charakterisierung der Akutsituation, korreliert aber nur ungenügend mit der langfristigen neurologischen Entwicklung der betroffenen Kinder. Ähnlich dokumentieren pH-Wert und Säure-Basen-Status die Akutsituation, sind jedoch nicht in der Lage eine sichere Vorhersage für perinatale Mortalität und Morbidität zu liefern.

In einer Kohortenstudie an über 760 Neugeborenen wurde die Langzeitentwicklung nach perinataler Asphyxie untersucht. Von diesen schwer asphyktischen Kindern zeigten 11% ein abnormes neurologisches Verhalten. In dieser Gruppe starben zwei Drittel in der Neonatalperiode oder entwickelten schwerwiegende neurologische Behinderungen. Interessanterweise entwickelte keines der asphyktischen Kinder, bei Fehlen von neurologischen Symptomen in der Neonatalperiode, langfristig entwicklungsneurologische Auffälligkeiten. Von daher kommt der neurologischen Zustandsdiagnostik in der Neonatalperiode die höchste

prädiktive Bedeutung zu und ist der prädiktiven Wertigkeit der Apgar-Bewertung überlegen. Im Vordergrund stehen hierbei neurophysiologische Untersuchungsmethoden, wie das Amplituden-integrierte Elektroenzephalogramm und die Ableitung evozierter Potenziale. Die Identifizierung betroffener Kinder ist für die zeitgerechte Initiierung spezieller therapeutischer Maßnahmen zwingend erforderlich.

Entwicklung neuroprotektiver Therapieschemata

Da jedoch nicht bei allen Kindern Hirnschäden durch alleinige präventive Maßnahmen oder durch Frühintervention zu verhindern sind, ist die Aufklärung der pathophysiologischen Grundlagen in der Genese der perinatalen Hirnschädigung entscheidend. Daraus könnten sich therapeutische Strategien entwickeln, die möglicherweise auch nach einer zerebralen Hypoxie-Ischämie noch neuroprotektiv wirksam sind (2). Mittlerweile wurden viel versprechende Ansätze entwickelt. In Tabelle 2 sind die wesentlichen Interventionsstrategien zusammengefasst. In klinischer Erprobung bei schwer asphyktischen Neugeborenen sind derzeit die Applikation von Sauerstoffradikalfängern und Erythropoetin sowie der Einsatz der selektiven bzw. Ganzkörper-Hypothermie.

Während für diese Interventionen experimentell beeindruckende neuroprotektive Wirkungen nachgewiesen wurden, ist die klinische Studienlage bislang uneinheitlich. Protektive und nichtprotektive Ergebnisse wurden für den Einsatz von Barbiturat, Nicardipin, Magnesiumsulfat und Allopurinol publiziert. Der Einsatz von Magnesium wird mittlerweile

kritisch beurteilt, nachdem klinische Studien eine gesteigerte neonatale Morbidität und Mortalität nach antenataler intravenöser Magnesiumtherapie nachgewiesen haben.

Demgegenüber scheint der Einsatz der milden, selektiven Hypothermie bei schwerer Geburtsasphyxie Erfolg versprechend. In ersten Studien wurde bereits eine signifikante Reduktion der zerebralen Morbidität bei geringem Nebenwirkungsprofil nachgewiesen. Eine gewichtige Aussage wird in diesem Zusammenhang einer randomisierten, kontrollierten Multizenterstudie zum Einsatz der milden, selektiven Hypothermie zu kommen. Hierbei wurden 235 Neugeborene mit schwerer Geburtsasphyxie und neurologischen Auffälligkeiten rekrutiert. Erste Ergebnisse zu den geplanten Nachuntersuchungen im Alter von 18 Monaten werden Ende 2004 erwartet.

Literatur

1. Blair E, Stanley LJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr* 1988; 112: 515–519
2. Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 30: 107–134
3. Garnier Y, Coumans ABC, Jensen A, Hasaart THM, Berger R. Infection related perinatal brain injury: the pathogenic role of impaired fetal cardiovascular control. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 10: 450–459
4. Lamont RF, Jones BM, Mandal D, Hay PE, Sheehan M. The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11: 181–189
5. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. 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* 2003; 361: 983–988

PD Dr. Dr. med. Yves Garnier
 Universitätsklinikum der RWTH Aachen
 Frauenklinik für Gynäkologie
 und Geburtshilfe
 E-Mail: ygarnier@ukaachen.de

Aktuelle Anschrift:
 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
 und Geburtshilfe
 Klinikum der Universität zu Köln
 Yves.Garnier@uk-koeln.de