

Neuroprotektion durch Magnesium – Ein Überblick

Christiane Blauert¹, Yves Garnier¹ und Richard Berger¹

Seit den 1980-er Jahren ist die Anwendung von Magnesiumsulfat ($MgSO_4$) zur Prävention der infantilen Zerebralparese bei Frühgeborenen eine dringende klinische Frage. Das Interesse der Fachwelt an der Thematik wurde durch die Veröffentlichung großer kontrolliert-randomisierter Studien und zweier Metaanalysen im Jahr 2009 wieder geweckt. Es fand sich Evidenz für einen neuroprotektiven Effekt von $MgSO_4$ bei Frühgeborenen. Nun wird es Aufgabe weiterführender Analysen sein, eine Aussage über den idealen Anwendungszeitpunkt und ein standardisiertes Anwendungsregime zu treffen.

Grundlagen

Trotz weltweiter Anstrengungen ist die Frühgeburtlichkeit weiterhin das zentrale Problem in der Perinatalmedizin [1]. In Deutschland erleiden jährlich ca. 8% aller Schwangeren eine Frühgeburt. In den westlichen Industrienationen beträgt die Bandbreite 5-13% [1]. Die Frühgeborenen bilden den überwiegenden Anteil an der perinatalen Mortalitäts- und Morbiditätsstatistik. So sind 2/3 aller perinatal verstorbenen Kinder Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g (Perinatalstatistiken der Bundesländer). Zu den schwerwiegenden Komplikationen der überlebenden Kinder gehören ausgedehnte Hirnblutungen und Schädigungen der periventrikulären weißen Hirnsubstanz mit Ausbildung einer periventrikulären Leukomalazie [2].

Aufsteigende genitale Infektionen in der Schwangerschaft sind ein wesentlicher Risikofaktor von vorzeitiger Wehentätigkeit, verfrühtem Blasensprung und Frühgeburt vor der 32. Schwangerschaftswoche [3,4]. Klinische, epidemiologische und experimentelle Studien belegen darüber hinaus eine enge Korrelation zwischen einer intrauterinen Infektion und der Ausbildung der periventrikulären Leukomalazie [5]. Dieses Schädigungsmuster wird heute als eine wesentliche Ursache für die spätere Entwicklung einer spastischen Zerebralparese angesehen [6,7]. In einem Frühgeborenenkollektiv (<1500g 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 [8-10]. Demgegenüber resultiert ein 11-

fach erhöhtes Risiko bei Nachweis einer fetalen Inflammationsantwort (FIRS = fetal inflammatory response syndrom) [11]. Diese wird einerseits histologisch durch eine Vasculitis der Nabelschnurfäße (Funisitis) bzw. biochemisch mit einem erhöhten Interleukin-6-Spiegel in der Neonatalperiode nachgewiesen.

Die infantile Zerebralparese ist für einen Großteil der motorischen Behinderungen in der Kindheit verantwortlich. Die Gruppe der Frühgeborenen bildet 50% der neu auftretenden Fälle und weisen somit eine deutlich höhere Inzidenz als reifgeborene Kinder auf. Das Erkrankungsrisiko ist desto höher, je geringer das Gestationsalter bei Geburt ist. Bei Kindern mit sehr geringem Geburtsgewicht – *very low-birthweight (VLBW) infants* – liegt die Erkrankungsrate bei 4–8% [12]. Die Prävalenz beträgt 1,5–3,6 Fälle/1000 Lebendgeburten [13].

Die Entstehung von Insulten, die diese Erkrankung hervorrufen, wird während der fetalen Entwicklung und im Säuglingsalter vermutet und als frühkindlicher Hirnschaden bezeichnet [14]. Unter dem Begriff „infantile Zerebralparese“ oder „zerebrale Kinderlähmung“ wird eine heterogene Gruppe von spastischen Lähmungen und anderen körperlichen Beeinträchtigungen zusammengefasst, die die Entwicklung von Bewegung und Haltung betreffen und eine gravierende Aktivitätseinschränkung der Erkrankten zur Folge haben. Die infantile Zerebralparese gehört zu den chronischen, nicht progredienten Störungen des ZNS. Mit der körperlichen Behinderung sind mitunter auch geistige Beeinträchtigungen verbunden [15]. Die Lebenszeitprävalenz der infantilen Zerebralparese hat in den letzten 40 Jahren durch den be-

trächtlichen Anstieg dieser Erkrankung bei VLBW-Kindern kontinuierlich zugenommen. Diese Entwicklung ist auf eine verbesserte Überlebensrate dieser Gruppe von Kindern durch Neuerungen in der Neugeborenenintensivmedizin zurückzuführen [16].

2003 wurden die Lebenszeitkosten für einen Erkrankten von Honeycutt und Mitarbeitern auf knapp 1 Mio. US\$ geschätzt [17], ein Aspekt, durch den die Erkrankung neben medizinischem Interesse auch beträchtliche juristische Bedeutung erlangt.

Geschichtliches

In den 1840-er Jahren erforschte der britische Chirurg William Little die infantile Zerebralparese und postulierte, dass ihr Auftreten auf intrapartale Ereignisse zurückzuführen sei (◉ **Abb. 1**) [18]. Mehr als hundert Jahre später, am Ende der 1980-er Jahre, fanden Van de Bor und Mitarbeiter bei der Analyse von Daten mit VLBW-Kindern zufällig einen bemerkenswerten Zusammenhang: Kinder, deren Mütter an Präeklampsie erkrankt waren, zeigten seltener intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH) als Kinder von gesunden Müttern [19]. Intrakraniale Hämorrhagien sind ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung einer infantilen Zerebralparese. Eine geringere Erkrankungsrate der Kinder präeklampsischer Mütter wurde auf die mütterliche Therapie mit $MgSO_4$ zurückgeführt.

Kurze Zeit später wurde auch bei einer 2. Studie nach mütterlicher $MgSO_4$ -Gabe eine geringere Rate von intrakraniellen Hämorrhagien bei VLBW-Kindern gesehen. In dieser Studie war $MgSO_4$ nicht bei

Präeklampsie, sondern als Tokolytikum eingesetzt worden [20]. In der Folgezeit fand sich in verschiedenen kleinen Beobachtungsstudien, in denen $MgSO_4$ bei vorzeitiger Wehentätigkeit oder Präeklampsie verabreicht wurde, bei sekundären Analysen ein vermindertes Risiko für das Auftreten der infantilen Zerebralparese bei Magnesium-exponierten Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht oder Frühgeburtlichkeit.

1995 veröffentlichten Nelson und Grether die erste US-amerikanische Arbeit zum Thema [21], eine Fall-Kontroll-Studie mit VLBW-Kindern. Die Autoren hatten untersucht, ob die Applikation von $MgSO_4$ dazu geeignet ist, maternalen Krampfanfällen bei Präeklampsie vorzubeugen und die Prävalenz der infantilen Zerebralparese bei Kindern mit Geburtsgewicht unter 1500 g zu reduzieren. Nelson und Grether sahen, dass an infantiler Zerebralparese erkrankte Kinder weniger häufig eine Exposition mit $MgSO_4$ erfahren hatten, als ihre gesunden *matched pairs* und leiteten daraus einen protektiven Effekt von $MgSO_4$ bei VLBW-Kindern ab. Einige Beobachtungsstudien folgten, die ähnliche Ergebnisse zeigten [22–25], andere fanden keine entsprechende Assoziation [26–31].

Als Antwort auf die widersprüchlichen Ergebnisse der Beobachtungsstudien wurde eine Reihe kontrolliert randomisierter Studien mit mütterlicher Applikation von $MgSO_4$ zur fetalen Neuroprotektion initiiert (◉ **Tab. 1**).

Aktuelles

Rouse und Mitarbeiter veröffentlichten im August 2008 die Ergebnisse der BEAM-Studie (*Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate*) des *Maternal Fetal Medicine Units Network* [32]. Mit der Publikation im *New England Journal of Medicine* wurde das Interesse der Fachwelt an der Thematik erneut geweckt. In der großen und gut gestellten Studie zum Auftreten der infantilen Zerebralparese bei Kindern deren Mütter mit $MgSO_4$ behandelt worden waren, wurde zunächst das kombinierte Auftreten von infantiler Zerebralparese (schwere oder mittlere Form) oder Tod als primäres Ergebnis gewählt. Man hatte sich für ein kombiniertes Risiko als Endpunkt entschieden, weil das Ergebnis „Tod“ als kritischer konkurrierender Endpunkt zum Ergebnis „Zerebralparese“ verstanden wurde [33]. Im kombinierten Risiko fand sich kein signifikanter



Abb. 1 Jugendlicher mit infantiler Zerebralparese. Erstbeschreibung dieses Krankheitsbildes durch Little 1844 [18].

che (SSW), 788 zwischen der vollendeten 35. und 37. SSW. Der Effekt von $MgSO_4$ als neuroprotektives Agens wurde an Frauen mit drohender Frühgeburt unterhalb der vollendeten 37. SSW getestet. Man fand eine signifikante Reduktion des Auftretens der infantilen Zerebralparese sowie schwerwiegender grobmotorischer Beeinträchtigungen (*gross motor dysfunction*) bei den untersuchten Kindern nach mütterlicher Magnesiumgabe. In der Untergruppe von Frauen, die $MgSO_4$ zwischen der 35. und 37. SSW erhalten hatten, wurde keine neuroprotektive Wirkung von $MgSO_4$ nachgewiesen. Auch fand sich kein Unterschied in neonataler oder kindlicher Mortalität zwischen Therapie- und Placebogruppe. Man folgerte aus den Daten, dass die Evidenzlage die präpartale Gabe von $MgSO_4$ als neuroprotektive Substanz unterstütze (◉ **Tab. 2**).

Neben dem Cochrane-Review [34] wurde im Juni 2009 von Conde-Agudelo und Romero eine 2. Metaanalyse mit denselben Studien veröffentlicht [39]. Im Unterschied zum Cochrane-Review beschäftigte sich diese Arbeit nur mit den 5357 Kindern, deren 4796 Mütter bei der 1. Magnesiumgabe unterhalb der vollendeten 34. SSW waren. Die Autoren stellten sich zur Aufgabe, eine Aussage zur Kosteneffizienz der Maßnahme zu treffen. Es ist bekannt, dass 25% aller neuauftretenden Fälle von infantiler Zerebralparese durch Frühgeburten unterhalb der 34. SSW bedingt sind [16]. In der Metaanalyse wurde die signifikante Reduktion

des Risikos von schwerer und mäßiger infantiler Zerebralparese sowie schwerwiegender Störungen der Grobmotorik bei Kindern unterhalb von 34 SSW nach mütterlicher $MgSO_4$ -Therapie bestätigt. Wie schon in vorherigen Arbeiten beschrieben, fand sich auch hier kein Unterschied in der kindlichen Mortalität (fetale Mortalität und Sterblichkeit in den ersten 2 Lebensjahren) zwischen $MgSO_4$ -Gabe und Placebo. Das kombinierte Risiko von Tod oder fetaler Zerebralparese war bei Kindern nach Magnesiumbehandlung geringfügig kleiner, jedoch ohne statistische Signifikanz. Ein signifikanter Effekt auf andere schwerwiegende oder leichte neurologische Störungen, Abschneiden in mentalen und psychomotorischen Tests (*Bayley mental and psychomotoric test*), Blindheit oder Taubheit, ergab sich nicht. Ebenso fanden die Autoren keinen Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten ungünstiger frühkindlicher Ereignisse durch die mütterliche Magnesiumgabe.

Zu den am häufigsten berichteten maternalen Nebenwirkungen der systemischen Magnesiumtherapie zählten Flush, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Probleme an der Injektionsstelle. Darüber hinaus wurde über ein 50% höheres Risiko für das Auftreten von Hypotension und Tachykardie berichtet (*number needed to harm* = NNH: 28–30). Ein häufigeres Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen wie mütterliche Sterblichkeit, Herz- oder Atemstillstand, pulmonales Ödem, respiratorische Depression, schwere postpartale Hämorrhagie oder erhöhte Kaiserschnitttrate fand sich nicht.

Die Anzahl von Frauen, die bei drohender Frühgeburt mit $MgSO_4$ behandelt werden mussten, um einen Fall von infantiler Zerebralparese zu vermeiden (*number needed to treat* = NNT) ist abhängig von der Schwangerschaftswoche, in der die Geburt erfolgt, und beträgt unterhalb der 34. SSW 52 [39] und unterhalb der 28. SSW 29 Fälle [33]. In den USA liegt die jährliche Inzidenz der infantilen Zerebralparese bei ca. 2000 Fällen [40]. Wenn alle Frauen, die ein Kind unterhalb von 34. SSW gebären, mit $MgSO_4$ therapiert würden, könnten damit pro Jahr ca. 660 Kinder vor einer infantilen Zerebralparese bewahrt werden. Die Kosten für die Vermeidung eines Erkrankungsfalles lägen bei 10291 US\$.

Conde-Agudelo und Romero folgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Applikation von $MgSO_4$ zur Prävention der infantilen Zerebralparese bei Frauen mit drohender Frühge-

Tab. 1 Übersicht von kontrolliert-randomisierten Studien zur Thematik.

Studie	Studienort	Einschluss-/Ausschlusskriterien	Zahl von eingeschlossenen Fällen			Dosierungsschema		mittlere Gesamtdosis	Ergebnis
			gesamt	Therapie	Placebo	Bolusdosis	Erhaltungsdosis		
Mittendorf et al. (35a, b; 41a, b)	USA, Einzelzentrum	1. neuroprotektiver Arm; Einschluss: Einzel- oder Zwillingschwangerschaften mit vorzeitiger Wehentätigkeit 25.–33. SSW mit oder ohne vorzeitigen Blasensprung, unauffälligem biophysikalischem Profil, Muttermundseröffnung > 4 cm. 2. Tokolyse-Arm; Einschluss: Einzel- oder Zwillingschwangerschaften mit vorzeitiger Wehentätigkeit 25.–33. SSW mit oder ohne vorzeitigen Blasensprung, unauffälligem biophysikalischem Profil und Muttermundseröffnung ≤ 4 cm. 1. und 2.; Ausschluss: Präeklampsie, Infektionen.	1.: 59 2.: 106	1.: 30 2.: 55	1.: 29 2.: 51	1.: 4 g 2.: 4 g	1.: keine 2.: 2–3 g/h, Dauer nicht beschrieben	1.: 4 g 2.: 498 g	Kinder mit ungünstigem Outcome zeigten höhere Magnesiumsulfat-Konzentrationen in der Nabelschnur. Entgegen der ursprünglichen Hypothese war die Applikation von Magnesiumsulfat mit einem dosisabhängig schlechteren perinatalen Outcome verbunden.
Crowther et al. (36)	Australien und Neuseeland; 16 Zentren	Einschluss: Einzel-, Zwillings-, Drillings- oder Vierlingsschwangerschaften unter Risiko einer Frühgeburt unterhalb der 30. SSW bei geplanter oder zu erwartender Entbindung binnen 24 Stunden. Ausschluss: Frauen mit weit fortgeschrittener Entbindung, Magnesiumapplikation vorher in der Schwangerschaft, Kontraindikationen für Magnesiumsulfat.	1255	629	626	4 g	1 g/h bis zur Geburt (falls Partus binnen 24 Stunden) oder bis zu 24 Stunden	ca. 10,5 g	1047 überlebende 2-jährige wurden untersucht. Die totale kindliche Sterblichkeit, infantile Zerebralparese und kombiniertes Risiko von infantiler Zerebralparese und Tod waren jeweils in der Gruppe von Kindern, die Magnesium erhalten hatten, geringer, jedoch ohne Überschreitung der Signifikanzgrenze. Signifikante Reduktion von schwerwiegenden motorischen Störungen und Kombination von motorischen Behinderungen und Tod durch Magnesiumapplikation. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht gefunden.
Magpie et al. (37)	19 Länder auf 5 Kontinenten; 125 Zentren	Einschluss: Einzel- oder Mehrlingsschwangerschaften mit Präeklampsie vor der Entbindung oder ≤ 24 Stunden nach Entbindung bei Unsicherheit über die Verwendung von Magnesium zur Eklampsieprävention, ungeachtet der Applikation von Magnesium- oder anderen antikonvulsiven Substanzen im Vorfeld. Ausschluss: Überempfindlichkeit gegenüber Magnesium, hepatisches Koma mit erhöhtem Risiko für ein akutes Nierenversagen, Myasthenia gravis.	805	404	401	4 g	entweder 1 g/h i. v. oder 5 g alle 4 h i. m., jeweils für 24 h	18 g	Kein bedeutender Unterschied zwischen Magnesiumapplikation und Placebo bei Tod, Risiko von individuellen Beeinträchtigungen oder Behinderungen. Das verminderte Risiko des Auftretens von Eklampsie nach Magnesiumapplikation war nicht verbunden mit einem eindeutigen Unterschied bezüglich Tod oder Behinderung bei 18 Monate alten Kindern.
Marret et al. (38, 42)	Frankreich; 13 Zentren	Einschluss: Einzel-, Zwillings-, Drillings- oder Vierlingsschwangerschaften unter Risiko einer Frühgeburt unterhalb der 33. SSW bei geplanter oder zu erwartender Entbindung binnen 24 Stunden. Ausschluss: Schwerwiegende fetale Fehlbildungen oder Chromosomenstörungen, Frauen mit schwangerschaftsbedingten Gefäßerkrankungen (Präeklampsie, Wachstumsretardierung, HELLP-Syndrom, retroplazentares Hämatom) oder mit ≥ 1 der folgenden Kriterien: Hypotension, Herzrhythmusstörungen, Störungen des Salz-Wasser-Haushalts, Niereninsuffizienz, Einnahme von Ca-Kanal-Blockern, Digitalis oder Indomethacin in den letzten 24 h, anhaltende Zeichen einer kardiovaskulären Toxizität oder Tachykardie > 1 h nach Beendigung der Tokolyse, Myasthenia, Indikation zur Not-Section.	688	352	336	4 g	keine	4 g	Die Studie wurde nach 6 Jahren gestoppt. Mortalität, schwere Läsionen der weißen Substanz (WMI) und die Kombination aus beiden waren nach Magnesiumapplikation nicht-signifikant geringer. Es fanden sich keine schwerwiegenden mütterlichen Nebenwirkungen durch Magnesiumsulfatapplikation.
Rouse et al. (32)	USA; 20 Zentren	Einschluss: Einzel- oder Zwillingschwangerschaft in der 24.–31. SSW unter hohem Frühgeburtsrisiko wegen vorzeitigem Blasensprung, fortgeschrittener vorzeitiger Wehentätigkeit mit Muttermundseröffnung von 4–8 cm mit intakter Fruchtblase, Indikation zur Entbindung binnen 2–24 h. Ausschluss: Entbindung in < 2 h, Muttermundseröffnung > 8 cm, vorzeitiger Blasensprung vor der 22. SSW, Ablehnung durch den Geburtshelfer, schwere fetale Fehlbildungen oder Tod, mütterliche Hypotension oder Präeklampsie, mütterliche Kontraindikationen für die Applikation von Magnesium, i. v. Magnesiumapplikation in den letzten 12 Stunden.	2444	1188	1256	6 g	2 g/h. Bei ausbleiben der Entbindung binnen 12 h Stopp der Infusion. Wiederaufnahme bei erneut drohender Frühgeburt, falls Infusionspause ≥ 6 h erneute Gabe der Bolusdosis.	31,5 g	Moderate und schwere infantile Zerebralparese waren nach Magnesiumapplikation signifikant geringer. Keine Signifikanz für Mortalität. Es wurden keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen bei den Frauen nach Magnesiumapplikation beobachtet. Die fetale Exposition mit Magnesiumsulfat unmittelbar vor der Frühgeburt führt nicht zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Risikos von infantiler Zerebralparese und Tod, allerdings ist die Rate von infantiler Zerebralparese unter den Überlebenden signifikant reduziert.

Tab. 2 Metaanalyse [34]

	Magnesium (N)	Kontrolle (N)	Risk ratio
Zerebralparese	104 / 3052	154 / 3093	0,68 (0,54–0,87), p=0,002
Dysfunktion der Grobmotorik	57 / 2967	94 / 3013	0,61 (0,44–0,85), p=0,003
Kindliche Mortalität	443 / 3052	430 / 3093	1,04 (0,92–1,17)

burt unterhalb der 34. SSW in Betracht gezogen werden sollte. Die Anwendung wird insbesondere bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung, vorzeitiger Wehentätigkeit und bei zu erwartender Geburt binnen 24 h empfohlen [39].

Dosierung



In den kontrolliert-randomisierten Studien wurden verschiedene Dosierungsschemata getestet:

Bolus-Dosis:

- ▶ 4g MgSO₄ i.v. [36, 37, 41, 42] oder
- ▶ 6g MgSO₄ i.v. [32]

Erhaltungsdosis (jeweils für max. 24 h):

- ▶ keine [41a, 42],
- ▶ 1 g/h [36],
- ▶ 2 g/h [32],
- ▶ 2–3 g/h [41b] i.v. oder
- ▶ entweder 1 g/h i.v. mit der Alternative von 5 g i.m. alle 4 h [37]

Behandlungswiederholung:

- ▶ nicht erlaubt [35a, 36, 37, 42],
- ▶ erlaubt [32]

In den verschiedenen Studien wurden sehr unterschiedliche mittlere Dosen verabreicht; sie lagen zwischen 4g und knapp 50g MgSO₄. Ein statistischer Effekt trat erst ab einer mittleren Dosis von 4g MgSO₄ auf, bei darunterliegenden Dosen fand sich in der Wirkung kein Unterschied zu Placebo [39]. Die applizierte Gesamtdosis von Magnesium sollte Berücksichtigung finden, da die kontroversen Ergebnisse aus der Mitendorf-Studie sicherlich zu einem großen Teil durch die hohe Magnesiumdosis (bis 100g) zu erklären sind [35].

Anhand dieser Daten gaben Conde-Agudelo und Romero einen Dosierungsvorschlag heraus [39]:

Ladedosis

≤ 6g i.v. als Bolus,

Erhaltungsdosis

≤ 1–2g/h i.v.,

Therapiedauer

≤ 24 Stunden.

Zur Behandlungswiederholung wurde keine Aussage getroffen.

Wirkungsmechanismen



Die häufigste Läsion bei der infantilen Zerebralparese ist eine Schädigung der periventriculären weißen Substanz. Die sog. periventriculäre Leukomalazie ist eine ty-

pische Erkrankung des Frühgeborenen und wird insbesondere nach intrauteriner Infektion mit perinataler Inflammationsreaktion des Neugeborenen beobachtet. Diskutiert wird eine gestörte Markscheidenreifung im Bereich der periventriculären weißen Hirnsubstanz durch inflammatorische Prozesse. Insbesondere scheint die Ausreifung von Oligodendrozyten-Vorläuferstufen zu markscheidenbildenden Oligodendrozyten durch erhöhte Zytokin-Konzentrationen gestört zu sein [43]. Interessanterweise stimulieren niedrige TNF- α -Konzentrationen in glialen Zellkulturen Wachstum und Differenzierung von Oligodendrozyten, während hohe Konzentrationen zytotoxisch wirken. In aufgereinigten Zellkulturen von Oligodendrozyten-Vorläuferstufen wirkt die kombinierte Applikation von TNF- α und IFN- γ bereits bei niedrigen Konzentrationen zytotoxisch und inhibiert die Ausdifferenzierung der überlebenden Zellen. Die daraus resultierende Störung der Myelinisierung wird heute als wesentliche Ursache für die Entwicklung der periventriculären Leukomalazie diskutiert [44].

Im Rahmen der Inflammation aber auch anderer schädigender Einflüsse wie Sauerstoffmangel resultieren auf zellulärer Ebene Einschränkungen der balancierten Hämostase. Unter diesen Umständen ist eine Schädigung der Zelle durch oxidativen Stress und Exzitotoxizität möglich [45, 46, 47]. Exzitotoxizität beruht auf einer exzessiven Stimulation ionotroper glutamaterger N-methyl-D-Aspartat (= NMDA)-Rezeptoren auf den geschädigten Präoligodendrozyten. Diese Zellen sind dann nicht mehr in der Lage ihre Glutamat-Hämostase aufrecht zu erhalten, es kommt zum Einstrom von Kalzium in die Zelle, was deren Apoptose zur Folge hat. Antagonisten der glutamatergen NMDA-Rezeptoren, die den zellulären Kalziumeinstrom verhindern, sind in verschiedenen Tiermodellen zu perinatalen Hirnläsionen potente neuroprotektive Stoffe [48]. MgSO₄ ist ein solcher Antagonist, der die Apoptose der Präoligodendrozyten durch Blockade der NMDA-Rezeptoren zu verhindern vermag [12, 49].

Des Weiteren reduziert MgSO₄ Läsionen die durch Sauerstoffradikale oder inflammatorische Zytokine hervorgerufen werden [50]. Im Tiermodell wurde sogar eine Reduktion freier Sauerstoffradikale durch MgSO₄ beobachtet; Ratten mit Magnesiummangel zeigten erhöhte Raten an inflammatorischen Zytokinen und neuro-

logischen Schäden [12]. In neueren Modellen wird auch die Modulation vasoaktiver und antikonvulsiver Mechanismen als Wirkprinzip von MgSO₄ diskutiert; so führt die durch MgSO₄ bedingte Vasodilatation zu einem gesteigerten zerebralen Blutfluss mit positiven Effekten [12, 51, 52]. Auch scheint MgSO₄ über das Stickstoffmonoxid-System neuroprotektive Wirkung zu entfalten [52].

Zwar sind verschiedene Effekte von MgSO₄ bereits gut untersucht, doch sind längst nicht alle Mechanismen verstanden, die für die neuroprotektive Wirkung von MgSO₄ verantwortlich sind. Weitere Grundlagenforschung wird hierfür nötig sein.

Ausblicke



MgSO₄ wird in der Geburtshilfe seit Jahrzehnten als therapeutisches Agens eingesetzt. Sein Nebenwirkungsprofil ist eingehend definiert und klinisch gut kontrollierbar. Bei niedriger Dosierung (z.B. 4g Bolus, 1g/Std. Erhaltungsdosis) und exakter Kontrolle der Plasmaspiegel sind schwerwiegende Komplikationen bei Mutter und Kind nahezu ausgeschlossen. Die Therapiekosten sind sehr gering. Unterhalb von 28 SSW liegt die „number to treat“ bei lediglich 29.

Rouse und Mitarbeiter schlussfolgerten 2008 aus den Ergebnissen ihrer Studie, dass „die Gabe von MgSO₄ zur Reduktion des Risikos einer infantilen Zerebralparese bei Frühgeborenen unterhalb der vollendeten 32. SSW indiziert ist“ [32]. Auch Conde-Agudelo und Romero fanden aufgrund ihrer Metaanalyse einen Benefit durch MgSO₄ und rieten dazu, „die Applikation von MgSO₄ bei unmittelbar drohender Frühgeburt in Betracht zu ziehen“ [39]. Angesichts dieser Datenlage halten auch wir eine Diskussion über den Einsatz von MgSO₄ zur Reduktion der Zerebralparese bei extrem frühgeborenen Kindern für dringend geboten.

Literatur bei den Autoren

Institutsangabe:

1 Frauenklinik im Marienhaus-Klinikum, Neuwied

Korrespondenzautor:

Prof. Dr. med. Richard Berger,
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Marienhaus-Klinikum St. Elisabeth, Neuwied
E-Mail: r.berger@mhk.marienhaus-gmbh.de