

Neuroprotektion bei Frühgeborenen

Frühe Hirnschäden verhindern

Richard Berger, Silvio Söder, Harald Abele, Yves Garnier, Ruben Kuon, Werner Rath, Ekkehard Schleussner, Holger Maul

Frühchen, die vor der 30. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen, sind in besonderem Maße von perinatalen Hirnschäden betroffen. Viele der so geschädigten Kinder sind schwerbehindert. Dies gilt es zu verhindern.

Die Prävention der Frühgeburt ist nach wie vor eine der großen Herausforderungen für die Geburtshilfe des 21. Jahrhunderts. Gerade bei Frühgeborenen vor 30 Schwangerschaftswochen (SSW) kann es in hohem Maße zu perinataler Mortalität und Morbidität kommen. Neben Erkrankungen der Lunge, des Darms und der Sinnesorgane stehen hier vor allem Schäden des unreifen kindlichen Gehirns im Vordergrund. Typisch für sehr frühgeborene Kinder sind die intra- bzw. periventrikuläre Hirnblutung (PIVH) und die periventrikuläre Leukomalazie (PVL). Beide Läsionen betreffen vor allem die Pyramidenbahnen zur unteren Extremität. Klinisch äußert sich dieser Schaden in einer beinbetonten spastischen Zerebralparese [34].

Die Entstehung von PIVH und PVL

Die intra- bzw. periventrikuläre Hirnblutung hat ihren Ursprung im Gefäßbett der germinalen Matrix, einer Hirnregion, die sich mit zunehmender Reife der Feten nahezu vollständig

zurückbildet (**Abb. 1**). Blutgefäße dieser Hirnregion sind gekennzeichnet durch eine besonders geringe Reißfestigkeit. Sub- und postpartale Schwankungen des zerebralen Blutflusses können somit zu einer Ruptur dieser Gefäße führen und eine intra-/periventrikuläre Hirnblutung hervorrufen. Das Ausmaß der Blutung kann durch eine Alteration der Thrombozytenaggregation und des Gerinnungssystems verstärkt werden. Als Folge der Hirnblutung sind eine Zerstörung der germinalen Matrix, eine periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung der weißen Hirnsubstanz und ein Hydrozephalus zu beobachten [34].

Bei der PVL sind besonders die Radiatio occipitalis am Trigonum der Seitenventrikel und die weiße Substanz um das Foramen Monroi geschädigt (**Abb. 2**). Dabei werden Axone und Oligodendrozyten, besonders solche, die sich in frühen Entwicklungsstadien befinden, zerstört. Aktivierte Mikroglia wandert in die Läsionen ein und räumt das nekrotische Gewebe ab. Im weiteren Verlauf entstehen kleine, sonographisch darstell-



Frühgeborene unterhalb von 30 SSW müssen besonders vor Hirnblutungen geschützt werden.

bare Zysten. Fehlende Myelinisation infolge der zerstörten Oligodendrozyten und eine Erweiterung der Seitenventrikel stehen dann im Vordergrund.

Die PVL hat sowohl vaskuläre als auch infektiöse Ursachen. Während der Genese und Ausreifung des zerebralen Gefäßbettes entstehen in der Radiatio occipitalis am Trigonum der Seitenventrikel und in der weißen Substanz um das Foramen Monroi Grenzversorgungsgebiete. Die Fähigkeit zur Vasodilatation und damit zur Steigerung der Durchblutung während und nach einer arteriellen Hypotension scheint in diesen Hirnarealen äußerst eingeschränkt zu sein. Jenseits von 32 SSW nimmt die Vaskularisation dieser Prädilektionsstellen erheblich zu, sodass die Inzidenz der PVL sinkt [3].

Auch eine ascendierende intrauterine Infektion kann eine PVL induzieren [11]. Die ascendierende Infektion ruft ein sogenanntes „fetal inflammatory response syndrom“ hervor [29]. Die Freisetzung von Endotoxinen führt zu einer schweren Beeinträchtigung der fetalen Herz-Kreislauf-Regulation mit Abfall der zerebralen Durchblutung und damit ischämischen Läsion der weißen Hirnsubstanz [18, 19]. Zytokine, Glutamat und freie Radikale vermögen Oligodendrozytenvorläuferstufen aber auch direkt zu schädigen und stören so die nachfolgende Myelinisation mit allen Folgen für die Entwicklung der kindlichen Motorik [10, 17].

Wu und Colford [35] publizierten 2000 eine Metaanalyse von 26 Studien, die den Zusammenhang zwischen einer Chorioamnionitis und kindlichen Zerebralparese untersucht haben. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation mit einem relativen Risiko von 1,9 (95 %-Konfidenzintervall: 1,4–2,5). Diese Daten wurden durch eine weitere Metaanalyse in 2011 bestätigt [32]. Leider konnte die Inzidenz der Zerebralparese durch eine Antibiotikatherapie oder unmittelbare Entbindung nach Diagnose der Chorioamnionitis nicht gesenkt werden. Offenbar waren die pathophysiologischen Vorgänge, die zu einer Schädigung des unreifen Gehirns führen, für eine erfolgreiche therapeutische Intervention schon zu weit fortgeschritten.

Prävention der Frühgeburt und ascendierenden intrauterinen Infektion

Da, wie bereits erwähnt, die PIVH und die PVL typische Komplikationen des extrem frühgeborenen Kindes sind, können sie durch eine Prävention der Frühgeburt vermieden werden. Es besteht mittlerweile eine sehr hohe Evidenz, dass Patientinnen mit Zustand nach Frühgeburt oder einer Verkürzung der Zervixlänge auf unter 25 mm vor 24 SSW von einer Progesteron-Therapie profitieren. Ebenso kann bei Patientinnen mit Zustand nach Frühgeburt, deren Zervixlänge vor 24 SSW weniger als 25 mm beträgt, durch die Anlage einer Zerklage die Inzidenz der Frühgeburt signifikant gesenkt werden [6].

Gerade die ascendierende intrauterine Infektion, die oft bei einer drohenden Frühgeburt beobachtet wird, scheint das Risiko für eine Schädigung des unreifen Gehirns erheblich zu erhöhen [11]. Bakterielle vaginale Infektionen sollten also in der Schwangerschaft konsequent behandelt werden, um ein Aufsteigen der Infektion zum Kind zu vermeiden. Sehr interessant in diesem Zusammenhang ist, dass Progesteron antiinflammatorische Eigenschaften besitzt. Tierexperimentell konnte ein

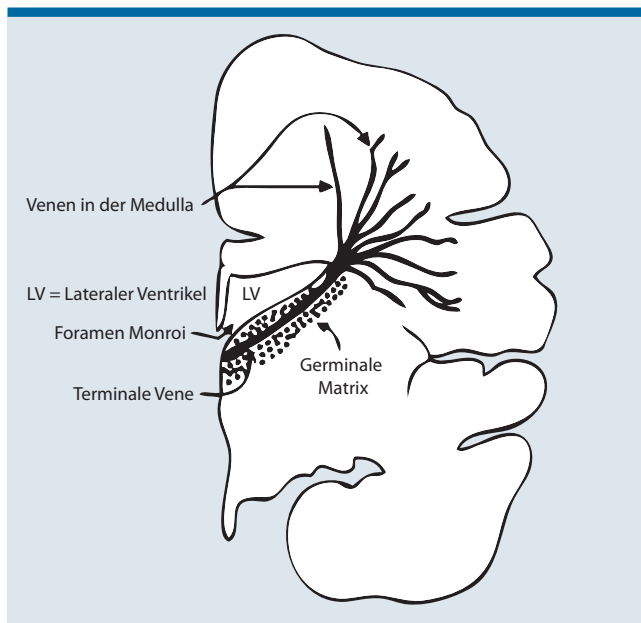


Abb. 1: Germinale Matrix als Prädilektionsort der peri-/intraventrikulären Hirnblutung bei unreifen Feten [34]

modulierender Einfluss auf die Genaktivierung von COX-2, Connexin-43, TNF- α und IL-1 β , Toll-like-Rezeptoren 2 und 4 nachgewiesen werden, deren Proteine eine wesentliche Rolle bei der Induktion der Frühgeburt spielen [15, 16].

Hat die Infektion bereits das intrauterine Milieu erreicht, muss eine rasche Entbindung der Schwangeren in Betracht gezogen werden, um weiteren Schaden von dem unmittelbar betroffenen Kind abzuwenden [35]. Leider stehen nach wie vor keine sehr guten klinischen Parameter zur Verfügung, die eine

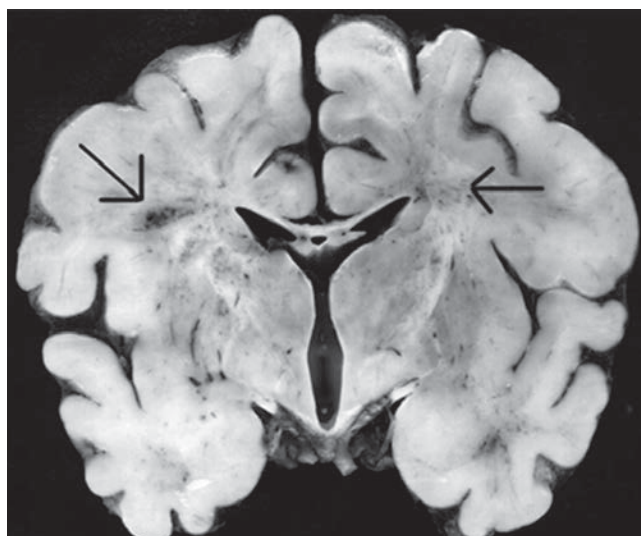


Abb. 2: Periventrikuläre Leukomalazie; die Pfeile markieren die Läsionen in der weißen Hirnsubstanz (aus [27], mit freundl. Genehmigung)

ärztliche Entscheidung in dieser Situation mit hoher sensitiver und spezifischer diagnostischer Qualität ermöglichen.

Magnesium

Steht die Frühgeburt unmittelbar bevor, sollte das kindliche Gehirn mit intravenöser Magnesiumgabe geschützt werden [1, 14]. Magnesium ist ein Wirkstoff, der in der Geburtshilfe seit Jahrzehnten zur Prophylaxe von eklampthischen Anfällen und zur Tokolyse eingesetzt wird.

Nelson und Grether veröffentlichten 1995 eine Fall-Kontroll-Studie mit frühgeborenen Kindern unter 1.500 g, deren Mütter mit Magnesium behandelt worden waren. Die Autoren erkannten, dass an infantiler Zerebralparese erkrankte Kinder weniger häufig eine Exposition mit Magnesiumsulfat (MgSO₄) erfahren hatten als ihre gesunden „matched pairs“ und leiteten daraus einen protektiven Effekt von Magnesiumsulfat bei „very low birth weight“ (VLBW)-Kindern ab. Einige Beobachtungsstudien folgten, die ähnliche Ergebnisse zeigten, andere fanden keine entsprechende Assoziation [7]. Zur Klärung dieser Fragestellung wurde eine Reihe kontrolliert randomisierter Studien mit mütterlicher Applikation von MgSO₄ zur fetalen Neuroprotektion initiiert.

Rouse et al. [30] veröffentlichten im August 2008 die Ergebnisse der „Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate“ (BEAM)-Studie des „Maternal-Fetal Medicine Units“-Network. In dieser qualitativ hochwertigen Studie zum Auftreten der infantilen Zerebralparese bei Kindern, deren Mütter mit MgSO₄ behandelt worden waren, wurde zunächst das kombinierte Auftreten von infantiler Zerebralparese (schwere oder mittlere Form) oder Tod als primäres Ergebnis gewählt. Im kombinierten Risiko fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Therapie- und Placebogruppe. Nach Aufspaltung des kombinierten Ergebnisses sah man dann bei gleichen Mortalitätsraten eine signifikant geringere Rate der infantilen Zerebralparese bei Kindern, deren Mütter MgSO₄ erhalten hatten (1,9 vs. 3,5 %). Die Autoren Rouse et al. schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Applikation von MgSO₄ eine Reduktion der infantilen Zerebralparese bei extrem frühgeborenen Kindern („early preterm birth“ infants, PTB-infants) bewirkt [30].

Im Jahr 2009 wurde ein Cochrane Review [14] zum Thema veröffentlicht. In den enthaltenen fünf prospektiv randomisierten, zwischen 2002 und 2008 publizierten Studien waren 6.145 Kinder untersucht worden. Der Effekt von MgSO₄ als neuroprotektives Agens wurde an Frauen mit drohender Frühgeburt unterhalb der vollendeten 37. SSW getestet. Es fand sich eine signifikante Reduktion des Auftretens der infantilen Zerebralparese (Relatives Risiko: 0,68; 95 %-KI: 0,54–0,87) sowie schwer wiegender grobmotorischer Beeinträchtigungen („gross motor dysfunction“; Relatives Risiko: 0,61; 95 %-KI: 0,44–0,85) bei den untersuchten Kindern nach mütterlicher Magnesiumgabe (Tab. 1).

Die Anzahl von Frauen, die bei drohender Frühgeburt mit MgSO₄ behandelt werden müsste, um einen Fall von infantiler Zerebralparese zu vermeiden („number needed to treat“, NNT) ist abhängig von der Schwangerschaftswoche, in der die Geburt erfolgt. Unterhalb der 34. SSW beträgt die NNT 52 [9] und unterhalb der 28. SSW 29 [8]. In den USA liegt die jährliche Inzidenz der infantilen Zerebralparese bei etwa 2.000 Fällen. Wenn alle Frauen, die ein Kind unterhalb von 34 SSW gebären, mit MgSO₄ therapiert würden, könnten damit pro Jahr etwa 660 Kinder vor einer infantilen Zerebralparese bewahrt werden. Die Kosten für die Vermeidung eines Erkrankungsfalles lägen bei 10.291 US-Dollar [9].

Die Therapie sollte mit einem Bolus von 4–6 g innerhalb von 30 min gestartet werden, dem eine Erhaltungsdosis von 1–2 g für 12 h folgt. Ziel ist es, den Magnesiumspiegel im maternalen Serum zu verdoppeln. Sollte die Geburt nicht innerhalb von 12 h eintreten, kann die Magnesiumapplikation auch zu einem späteren Zeitpunkt bei erneut drohender Frühgeburt wieder begonnen werden.

Bei wie vielen Frauen unter klinischen Bedingungen Magnesium zur Neuroprotektion bei einer Frühgeburt vor 32 SSW intravenös appliziert werden kann, haben Ow et al. [26] an einem australischen Perinatalzentrum der Maximalversorgung untersucht. Von 330 Frauen, die mit drohender Frühgeburt vorstellig wurden, erhielten 132 Magnesium (132/330, 40 %). Insgesamt wurden 74 % aller Frauen (142/191) vor einer Frühgeburt < 32 SSW Magnesium verabreicht.

Die hochdosierte Gabe von Magnesium bei drohender Frühgeburt führt zu einer Reduktion der kindlichen Zerebralparese sowie schwerwiegender grobmotorischer Beeinträchtigungen (Evidenzlevel 1a, Empfehlungsgrad +; [36]).

Spätes Abnabeln

Das Blutvolumen eines Kindes bei Geburt kann durch den Zeitpunkt der Abnabelung signifikant beeinflusst werden. Hofmeyr et al. [20] publizierten 1988 eine randomisierte Studie zum Outcome frühgeborener Kinder in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Abnabelns. Wurde erst nach 1 min abgenabelt, lag die Hirnblutungsrate bei 35 %, wurde sofort abgenabelt betrug sie hingegen 77 %. Die Ursache für diesen Effekt wird in einem höheren Blutvolumen vermutet, das hilft, eine arterielle Hypotension und damit reduzierte Durchblutung des Gehirns zu vermeiden. Auch könnte durch das späte Abnabeln die Konzentration an Gerinnungsfaktor erhöht werden wie auch die

Tab. 1: Anzahl der Frühgeborenen mit und ohne Magnesiumgabe [14]

	Magnesium (n)	Kontrolle (n)	RR, 95 %-KI
Zerebralparese	104 (von 3.052 Kindern)	154 (3.093)	0,68 (0,54–0,87), p=0,002
Dysfunktion der Grobmotorik	57 (2.967)	94 (3.013)	0,61 (0,44–0,85), p=0,003
Kindliche Mortalität	443 (3.052)	430 (3.093)	1,04 (0,92–1,17)

Die antepartale Applikation von Magnesiumsulfat senkte die Inzidenz der Zerebralparese und Dysfunktion der Grobmotorik bei frühgeborenen Kindern signifikant. Die kindliche Mortalität blieb hingegen unverändert [14].

Tab. 2: Vergleich von frühem und spätem Abnabeln und deren Auswirkungen auf die Neuroprotektion

	Frühes Abnabeln (n = 36), n (%)	Spätes Abnabeln (n = 36), n (%)	p	Odds Ratio	95 %-KI
Intraventriculären Hirnblutung					
Gesamt	13 (36)	5 (14)	0,03	3,5	1,1–11
1. Grades	4 (11)	3 (8)			
2. Grades	8 (22)	2 (6)			
4. Grades	1 (3)	0 (0)			
Sepsis	8 (22)	1 (3)	0,03	0,1	0,01–0,84

Zahl an Stammzellen, die zumindest im Tiermodell klare neuroprotektive Eigenschaften zeigen [31].

Seit 1980 wiesen mehrere Studien nach, dass durch spätes Abnabeln bei frühgeborenen Kindern die Inzidenz an Bluttransfusionen, die notwendige Flüssigkeitszufuhr, die Rate an Hirnblutungen und Sepsis reduziert werden konnten [31]. Allerdings wurden auch Polyzythämie, Hyperbilirubinämie und ein erhöhter Bedarf an Phototherapie beobachtet [31]. Um hier mehr Klarheit zu schaffen, wurde 2006 eine prospektiv randomisierte Studie initiiert: 72 Frauen mit Frühgeburt vor 32 SSW wurden auf zwei Gruppen mit frühem oder spätem Abnabeln des Kindes (30–45 s nach Geburt) verteilt. Hierbei zeigte sich eine signifikant verminderte Inzidenz an Hirnblutung und Sepsis in der Gruppe der spät abgenabelten Kinder. Andere Variablen, wie Bilirubin, transfundierte Blutmenge etc., waren nicht verändert ([23]; **Tab. 2**). Aufgrund dieser Daten empfiehlt das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) eine verzögerte Abnabelung (> 30 s) bei allen Frühgeburten vor 32 SSW [2]. Das Kind sollte sich dabei in Höhe der Plazenta befinden. Die Hirnblutungsrate kann hiermit um etwa 50 % gesenkt werden. Sehr wahrscheinlich können mit einem 4-maligen Ausstreichen der Nabelschnur ähnliche Resultate erzielt werden [28].

Spätes Abnabeln reduziert die Hirnblutungsrate bei frühgeborenen Kindern < 32 SSW um bis zu 50 % (Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad +).

Spätes Abnabeln (30–45 s) reduziert im Vergleich zu sofortigem Abnabeln (5–10 s) die Inzidenz der intraventriculären Hirnblutung und neonatalen Sepsis signifikant bei Frühgeborenen unterhalb 32 SSW [23].

Experimentelle Ansätze

Um den Wirkmechanismus weiterer vorwiegend im Tierexperiment geprüfter neuroprotektiver Therapieansätze verstehen zu können, ist es wichtig, die pathophysiologischen Abläufe in der Erholungsphase nach einem Insult zu kennen. Der primäre Schaden, der durch einen Insult gesetzt wird, ist in der Regel die Folge einer unzureichenden metabolischen Versorgung. Diese führt zu einem Verlust des Membranpotenzial, einer massiven Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern und einem sehr starken intrazellulären Kalziumeinstrom, der seinerseits Proteasen, Endonukleasen und

Lipasen aktiviert und damit den sukzessiven Zelltod herbeiführt [5].

Allerdings können auch in der frühen Erholungsphase zum Teil erhebliche Zellschäden entstehen, obwohl bereits eine deutliche Erholung der oxidativen Phosphorylierung vorliegt. In dieser Phase ist das Elektroenzephalogramm in der Regel supprimiert, der zerebrale Blutfluss reduziert, die Oxygenation des Gehirns bleibt jedoch im physiologischen Bereich. Nach etwa 6–15 h treten Krampfanfälle auf, die mit einer erneuten Alteration des mitochondrialen Stoffwechsels, einem Zellödem und in der Folge erheblichen sekundären zerebralen Läsionen einhergehen. Beeinträchtigungen der späteren neurologischen Entwicklung sind eng mit dieser Phase verknüpft. Dieser Phase des sekundären Schadens folgt oft eine Phase der tertiären Schädigung, die aus einem Mangel an Wachstumsfaktoren und synaptischem Input sowie aus einer fehlenden Einwanderung neuronaler und glialer Stammzellen resultiert [4].

Stammzellen

Genau an dieser Stelle setzt die Therapie mit sogenannten Stammzellen an. Stammzellen können aus zahlreichen Geweben gewonnen werden. Je nach Herkunft wird von neuronalen Stammzellen, mesenchymalen Stammzellen, hämatopoetischen Stammzellen etc. gesprochen. Die mesenchymalen Stammzellen werden zurzeit unter dem Aspekt eines möglichen klinischen Einsatzes am stärksten favorisiert. Sie können leicht aus Knochenmark, Fettgewebe, aber auch extraembryonalem Gewebe wie der Plazenta, der Wharton-Sulze und dem Stroma der Nabelschnur gezüchtet werden [33].

Ursprünglich glaubte man, dass die applizierten Stammzellen sich in der geschädigten Region anreichern, dort weiter differenzieren und das zerstörte Gewebe ersetzen. Sehr schnell wurde jedoch klar, dass dies nicht der neuroprotektive Mechanismus sein konnte. Die geringe Anzahl der einwachsenden Stammzellen und ihre unzureichende Differenzierung waren in keinem Fall ausreichend, die signifikant verbesserte neuronale Erholung zu erklären. Jüngste tierexperimentelle Studien konnten durch die Applikation von Stammzellen ein signifikant verbessertes funktionelles Outcome nach einem hypoxisch-ischämischen Schaden nachweisen [4]. Dieser neuroprotektive Effekt wurde jetzt auch am unreifen Schaffeten bestätigt [21]. Die so applizierten Stammzellen setzen offenbar

zahlreiche Faktoren im geschädigten Areal frei, die die Bildung und Migration neuronaler Stammzellen induzieren, das Ausbreiten von Dendriten und Axonen fördern und die postischämische Inflammation supprimieren (Abb. 3) [21, 33].

Mesenchymale Stammzellen modulieren über Transmitter zahlreiche Signalkaskaden im Rahmen der Apoptose, der Neurogenese, der Angiogenese oder auch der Synaptogenese. So werden eine erhöhte Expression von „fibroblast growth factor“ (FGF)-2, „epidermal growth factor“ (EGF), „glial cell line-derived neurotrophic factor“ (GDNF) und „Sonic hedgehog“ (SHH) beobachtet. Diese Faktoren spielen zum Teil eine sehr wichtige Rolle bei der Proliferation von Progenitorzellen, der Neurogenese und Zelldifferenzierung (Abb. 3). Mesenchymale Stammzellen stimulieren die Proliferation neuraler Progenitorzellen im Gyrus dentatus. Diese Progenitorzellen wandern in das geschädigte Gebiet ein und differenzieren unter dem Einfluss von mesenchymalen Stammzellen zu Astrozyten, Oligodendrozyten und Neuronen. Weiterhin induzieren Stammzellen die Bildung von Neuropilin-1 und -2, Neuregulin-1 und EphrinB2, Botenstoffe, denen eine wichtige Rolle bei der Steuerung des axonalen Wachstums, der Synapsenbildung und der Integration in das neuronale Netzwerk zukommt. Mesenchymale Stammzellen unterstützen die Proliferation und Differenzierung von Oligodendrozytenprogenitorzellen und damit die Myelinisation der neugebildeten Axone. Darüber hinaus scheinen mesenchymale Stammzellen der glialen Narbenbildung, die das Auswandern der neuronalen Zellfortsätze behindert, entgegenzuwirken (Übersicht bei [33]; Abb. 3).

Die postischämische Inflammation wird vor allem durch Mikroglia verursacht. Mikroglia sind Makrophagen des zentralen Nervensystems. Sie stammen ursprünglich aus dem Knochenmark, wandern im Laufe der Entwicklung ins Gehirn ein und differenzieren dort zu Mikroglia. Bei einer Schädigung wird diese lokale Mikroglia aktiviert, aber auch Monozyten aus dem peripheren Blut wandern in die lädierte Zone ein. Diese

sogenannte M1-Mikroglia setzt proinflammatorische Zytokine, Sauerstoffradikale und Neurotoxine frei und schädigt weiter das bereits alterierte Gewebe. Es gibt allerdings auch einen alternativen Aktivierungsweg für die Mikroglia (M2), der neuroprotektiv wirkt und zur Freisetzung von Interleukin(IL)-10, „insulin-like growth factor“(IGF)-1, „transforming growth factor“(TGF)- β und weiteren immunmodulierenden Faktoren führt. Die Applikation von mesenchymalen Stammzellen reduziert die Anzahl von klassisch aktivierten Mikrogliazellen (M1) und damit auch die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Hingegen wird die M2-Kaskade aktiviert mit Synthese von Wachstumsfaktoren, die die Regeneration des geschädigten Gewebes unterstützen [33].

Inwieweit die durch mesenchymale Stammzellen erzielten Effekte auch durch Exosomen vermittelt werden können, bleibt abzuwarten. Exosomen sind kleine, von Zellen sezernierte Membranvesikel (70–120 nm), die Lipide, Proteine und RNA enthalten. So reduzierten Exosomen, die von mesenchymalen Stammzellen gewonnen wurden, das Ausmaß des Myokardschadens infolge einer Ischämie bei adulten Mäusen [22].

Östradiol und Progesteron

Die Steroidhormone Östradiol und Progesteron spielen eine essenzielle Rolle bei Wachstum, Differenzierung und Funktion des Reproduktionssystems. Aber auch das periphere und zentrale Nervensystem steht unter dem Einfluss dieses Hormons wie die ubiquitäre Verteilung entsprechender Rezeptoren zeigt. Östradiol induziert axonales und dendritisches Wachstum. Es fördert die Synapsenbildung und die Vernetzung der zerebralen Kortex [37].

Im letzten Trimester der Schwangerschaft steigt die Serumkonzentration von Östradiol und Progesteron sehr stark an und kann das 100-Fache des Ausgangswertes erreichen [37]. Frühgeborene werden abrupt diesem Milieu entzogen. Östradiol schützt im Tierexperiment das unreife Gehirn vor hypo-

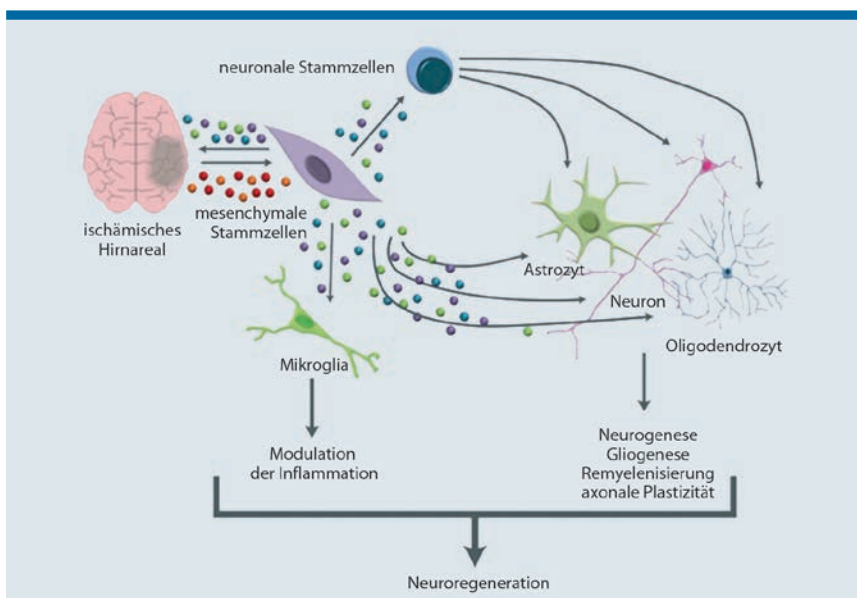


Abb. 3: Neuroregeneration mittels mesenchymaler Stammzellen nach neonataler Hypoxie-Ischämie. Nach Transplantation in ein ischämisch-geschädigtes Hirnareal sezernieren mesenchymale Stammzellen Faktoren, die sowohl die Zellproliferation, aber auch die Zelldifferenzierung anregen. Dies betrifft vor allem körpereigene neuronale Stammzellen. Die daraus hervorgegangenen Astrozyten, Neurone und Oligodendrozyten werden bei der Bildung neuer Dendriten und Axone sowie deren Remyelinisation unterstützt. Mesenchymale Stammzellen aktivieren die M2-Kaskade der Mikroglia, die der neuroprotektiv wirkt. Hingegen wird die M1-Kaskade mit Freisetzung inflammatorischer Transmitter supprimiert. ([33]; mit freundl. Genehmigung Nature Publishing).

Fazit für die Praxis

- Frühgeborene unterhalb von 30 SSW sind in besonderem Maße von perinatalen Hirnschäden betroffen.
- Eine hoch dosierte intravenöse Gabe von Magnesium bei drohender Frühgeburt führt zu einer signifikanten Reduktion der kindlichen Zerebralparese sowie schwerwiegender grob-motorischer Beeinträchtigungen.
- Ebenso senkt ein spätes Abnabeln bei Geburt die Hirnblutungsrate bei diesen Kindern um bis zu 50 %.

xisch-ischämischen Läsionen [24, 25]. Auch für Progesteron wurden neuroprotektive Effekte beschrieben [13]. Es lag deshalb nahe, frühgeborene Kinder nach Partus mit Östradiol und Progesteron zu substituieren [37]. Leider liegen bis heute keine ausreichenden klinischen Daten vor, um eine derartige Therapie zu rechtfertigen.

Die neuroprotektiven Effekte von Östradiol können sowohl genomisch als auch nichtgenomisch vermittelt werden. Die Östrogenrezeptor-unabhängigen Wirkungen resultieren aus direkten antioxidativen Eigenschaften des Östrogens und aus Interaktionen an möglichen Bindungsstellen an neuronalen Membranrezeptoren. Diese Membranrezeptoren können die Neurotransmission und Erregbarkeit der neuronalen Membran modulieren. Die klassischen rezeptorvermittelten Effekte auf die neuronale Gentranskription führen zu Auswachsen von Neuriten, Synaptogenese, Expression von neurotrophischen Faktoren und erhöhter Synthese von Acetylcholin. Die Subtypen des Östrogenrezeptors α und β weisen im ZNS eine unterschiedliche Verteilung und Regulation auf. Beide Rezeptortypen haben die gleiche Affinität für das 17β -Östradiol, aber besitzen unterschiedliche Affinitäten für die „estrogen-response elements“ und zeigen somit teilweise ein konträres Muster der Genaktivierung. Für die neuroprotektive, antiapoptische Wirkung sind insbesondere zwei Effekte des Östrogenrezeptors- α verantwortlich. Die Aktivierung des Rezeptors führt zu einer raschen Induktion des IGF-1-Pathway und der damit verbundenen Signalkaskade. IGF-1 wirkt nachweislich neuroprotektiv. Ebenso inhibiert 17β -Östradiol den Caspase-Pathway, der eine Schlüsselrolle bei der Apoptose einnimmt [3].

Die neuroprotektiven Effekte von Progesteron werden über verschiedenste Mechanismen vermittelt. Progesteron reduziert das postischämische Zellödem, indem es die Integrität der Blut-Hirn-Schranke aufrecht erhält. Dabei wird eine erhöhte Expression von Claudin-5 und Occludin-1 beobachtet, Proteine, die bei der Bildung von „tight junctions“ eine wichtige Rolle spielen. Hingegen ist die Expression von Matrixmetalloproteinase(MMP)-3 und MMP-9 reduziert. Letztere sind in die extrazelluläre Gewebedegradation involviert. Darüber hinaus inhibiert Progesteron postischämisch die Apoptose, wie Untersuchungen mittels „terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling“ (TUNEL)-Assay und Caspase-3 gezeigt haben, und induziert die Freisetzung des Wachstumsfaktors „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF).

Progesteron supprimiert die postischämische Inflammation, indem es die Expression von IL- 1β , TNF- α , IL 6, COX-2 und ICAM-1 reduziert. Ebenso vermindert es die Expression von TGF- β 2, VCAM-1, CD68 und Iba1, weiteren Faktoren der postischämischen Inflammation. Progesteron supprimiert auch den oxidativen Stress nach einem ischämischen Insult. Die induzierbare Form der Stickstoffmonoxid-Synthase wird inhibiert, während die Gewebespiegel von Superoxiddismutase, Katalase und Gluthationperoxidase ansteigen. Schließlich führt die Applikation von Progesteron auch zu einer erhöhten Freisetzung von GAP43 und Synaptophysin, beides Marker einer gesteigerten Synaptogenese. Es gibt allerdings auch eine tierexperimentelle Studie, die eine Zunahme des hypoxisch-ischämischen Hirnschadens bei Ratten nach Gabe von Progesteron am 7. und 14. Lebenstag, nicht mehr jedoch am 21. Lebenstag beschreibt [13].

Tierexperimentell wurden noch viele weitere neuroprotektive Strategien untersucht. Deren umfassende Darstellung würde jedoch den Rahmen dieser Übersichtsarbeit sprengen. Der interessierten Leser sei auf die einschlägige Literatur verwiesen.

Literatur

www.springermedizin.de/paediatric-hautnah

In dieser Arbeit wurden größtenteils nur Übersichtsartikel zitiert. Bei den Autoren kann ein detailliertes Literaturverzeichnis angefordert werden.

Prof. Dr. med. Richard Berger

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Akademisches Lehrkrankenhaus, Marienhaus
Klinikum St. Elisabeth
Universitäten Mainz und Maastrich
Friedrich-Ebert-Straße 59
56564 Neuwied

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen und dass keine potenziellen Interessenkonflikte vorliegen. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.