

CHRISTOF DAME / CHRISTOPH BÜHRER

Viel zu früh

Wenn zu viel oder zu wenig Sauerstoff gefährlich ist

Wie früh ist zu früh? Diese Frage bewegt nicht nur Kinderärzte, Geburtsmediziner, Hebammen, Schwangere und Eltern, sondern auch eine breite Öffentlichkeit und die Politik. Fortschritte in der Prävention und Behandlung des Atemnot-Syndroms haben die Überlebenschance extrem unreifer Frühgeborener erheblich verbessert. Doch nicht nur die Lunge, sondern auch andere Organe müssen frühzeitig Funktionen übernehmen, auf die sie noch nicht vorbereitet sind. Dramatische Änderungen zwischen der intrauterinen Versorgung über die Plazenta und den extrauterinen Bedingungen mit Lungenatmung und enteraler oder künstlicher Ernährung können die physiologische Reifung der Organe erheblich stören und zu schweren Krankheiten des Frühgeborenen führen. Wird eine höhere Überlebenschance deshalb von einer hohen Rate langfristiger Erkrankungen und schwerer Behinderung begleitet? Wie kann eine normale körperliche und geistige Entwicklung extrem unreifer Frühgeborener erreicht werden? – Die Klinik für Neonatologie an der Charité stellt sich diesen Fragen an der Grenze der Lebensfähigkeit in der Patientenversorgung und molekularbiologischen Forschung.

Früh- und Neugeborenen-Medizin heute

Rund ein Prozent aller Neugeborenen (mehr als 6000 Kinder pro Jahr in Deutschland) kommt mehr als 8 Wochen zu früh, d.h. nach einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 32 Wochen auf die Welt (Abb. 1) – eine Zahl, die sich in den letzten Jahrzehnten trotz beachtlicher Fortschritte in der Pränatalmedizin kaum geändert hat. Die Überlebensrate dieser Kinder liegt heutzutage bei über 90%. Dafür sind im Wesentlichen organisatorische Fortschritte (rechtzeitige Verlegung der Schwangeren mit vorzeitigen Wehen, Muttermundsverkürzung oder schwangerschaftsbedingtem Bluthochdruck in spezialisierte Perinatalzentren) und eine pränatale medikamentöse Induktion der Lungenreifung verantwortlich. Diesen Erfolgen stehen



Extrem unreife Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1000 g werden in den ersten Lebenswochen im Inkubator gepflegt. Auch unter Beatmung ist es möglich, dass Frühgeborene ein paar Stunden am Tag auf der Brust von Mutter oder Vater »Känguruhing« machen. Der direkte Hautkontakt erlaubt es, eine stabile Körpertemperatur zu halten, viele Muskelgruppen, auch die Atemhilfsmuskulatur, werden dabei trainiert – und es fördert die Bindung zwischen Eltern und Kind.

aber weiterhin Probleme in der neurologischen Entwicklung gegenüber, mit denen bei rund 20% der überlebenden Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 32 Schwangerschaftswochen gerechnet werden muss. Diese neurologischen Probleme sind bei der Entlassung aus dem Krankenhaus oft noch nicht sichtbar, sondern werden erst im Laufe der ersten Lebensjahre deutlich und in speziellen Tests und Nachuntersuchungen diagnostiziert. Dabei sind die Probleme eher diskret – verzögertes Laufenlernen, räumliche Wahrnehmungsstörun-

gen, Schwierigkeiten in der Verarbeitung konkurrierender Impulse. Viele extrem unreife Frühgeborene brauchen mehr Zeit, um bestimmte Meilensteine der Entwicklung zu erreichen, bei einem Teil empfiehlt sich deshalb z.B. die Verschiebung der Einschulung um ein Jahr. Etwa 40% der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g benötigen später vorübergehend schulische Hilfen, Hilfen, die sich aber lohnen: Ehemalige Frühgeborene, die als junge Erwachsene nachuntersucht wurden, sind genauso glücklich, beruflich und sozial integriert wie ihre Altersgenossen, Probleme mit Drogen, Alkohol oder ungewollten Schwangerschaften treten bei ihnen sogar signifikant seltener auf.

Wie kommt es dazu, dass Frühgeborene Probleme mit ihrer neurologischen Entwicklung haben? Betrachtet man die Verteilung der Entwicklungsquotienten von Frühgeborenen unter 1000 g Geburtsgewicht im korrigierten Alter von 20 Monaten (Abb. 2), so fällt zunächst eine generelle Verschiebung der Kurve zu niedrigeren Werten auf. Gleichzeitig ist die Normalverteilung aufgehoben, ein kleiner Teil hat sehr niedrige Entwicklungsquotienten. In dieser Gruppe befinden sich im wesentlichen Frühgeborene, die nach der Geburt an einer oder mehreren Erkrankungen extrem unreifer Frühgeborener (<1000 g) leiden: Blutungen in die Seitenventrikel des Gehirns (intraventrikuläre Hämorrhagie); perlschnurartige Infarkte der weißen Substanz des Gehirns (periventrikuläre Leukomalazie); fehlerhafte Gefäßbildungen am Augenhintergrund (Frühgeborenen-Retinopathie); chronische Lungenentzündung mit Umbau des Lungengerüsts (bronchopulmonale Dysplasie). Bei der Entstehung dieser Erkrankungen spielt der plötzliche Anstieg der Sauerstoffverfügbarkeit nach der Geburt eine große Rolle. Am längsten bekannt ist dies für die Frühgeborenen-Retinopathie: Der unkritische großzügige Einsatz von Sauerstoff führte nach dem zweiten Welt-

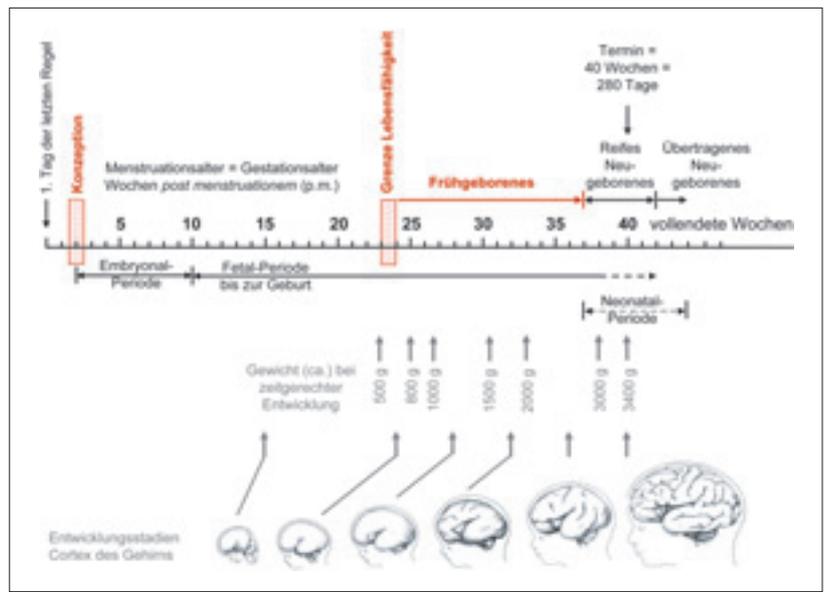


Abb. 1

Meilensteine der embryonalen, fetalen und neonatalen Entwicklung des Menschen. Die Anforderungen an die intensivmedizinische und pflegerische Versorgung von Frühgeborenen variieren je nach Grad der Unreife und dem Geburtsgewicht ganz erheblich. Bei drohender Frühgeburt und einem Schätzwert von <1250 g ist die Versorgung in einem Perinatalzentrum der Maximalversorgung (Level 1) erforderlich. Der Schutz des sich entwickelnden Gehirns steht ganz besonders im Vordergrund einer schonenden neonatologischen Intensivpflege. Eindrucksvoll zeigt sich schon makroskopisch die enorme Veränderung des heranreifenden zentralen Nervensystems an der Entwicklung des Cortex vom Gehirn. (Die Abbildung ist zusammengestellt mit Bildmaterial aus Cowan WM, The development of the brain, Sci Am 1979 sowie Richter E. & Lierse W, Radiologische Anatomie des Neugeborenen, Urban und Schwarzenberg, 1980)

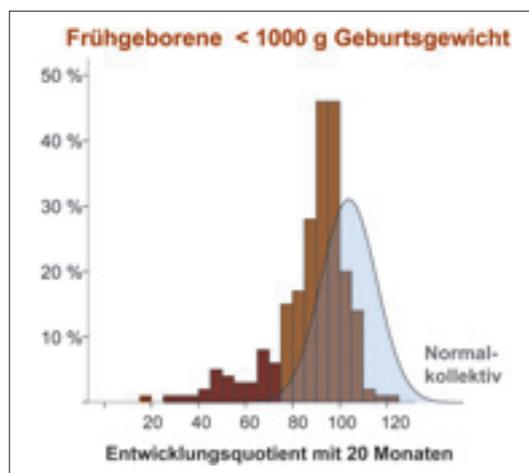


Abb. 2

Psychomotorische Entwicklung im Alter von korrigiert 20 Monate. Die Verteilung der Griffiths-Entwicklungsquotienten ist bei Frühgeborenen <1000 g Geburtsgewicht im Vergleich zu reifgeborenen Kindern nach links verschoben, gleichzeitig ist die Normalverteilung aufgehoben, eine kleine Gruppe (dunkelbraun) weist sehr niedrige Entwicklungsquotienten auf (im Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité nachuntersuchte Frühgeborene).

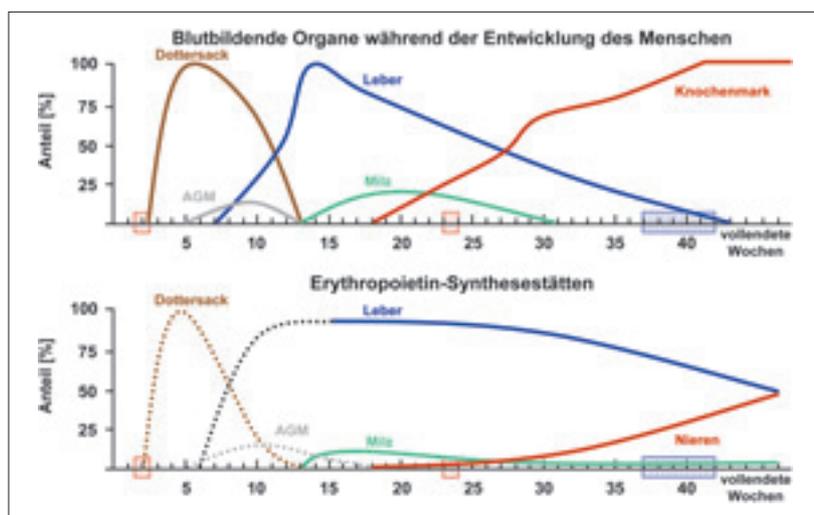


Abb. 3

Entwicklungsabhängiger Wechsel der Organe, in denen die Blutbildung und die Synthese des Erythropoietins stattfinden. Diese Vorgänge unterliegen beim Frühgeborenen fundamentalen Veränderungen, aus denen die typische Frühgeborenenanämie resultiert. Nicht alle Vorgänge sind beim Menschen genau charakterisiert; Informationen, die aus Untersuchungen anderer Spezies resultieren, sind mit gestrichelten Linien wiedergegeben. AGM steht für Zellen aus einem Gewebestrang, der neben der Aorta, der Gonadenanlage und der Nierenanlage lokalisiert ist. Der Zeitpunkt der Konzeption, die Grenze der Lebensfähigkeit und der Geburtszeitraum reifer Neugeborener sind wie in Abb. 1 markiert.

(Die Abbildung basiert auf Daten aus Kelemen *E et al.*, Atlas of Human Hemopoietic Development, Springer, 1979, Dame *C et al.*, Blood 1998 und Orkin *SH et al.*, Hematology of Infancy and Childhood, Saunders, 2009)

krieg in den USA zu einer großen Anzahl von Erblindungen bei überlebenden Frühgeborenen. Für die Schäden des Gehirns und der Lunge ist der Zusammenhang mit einem Überangebot von Sauerstoff nach der Geburt erst im Laufe der letzten zehn Jahre deutlich geworden, sowohl durch experimentelle Untersuchungen wie auch durch klinische Daten. Hält man z.B. neugeborene Mäuse oder Ratten für einen Tag in einer Atmosphäre, die statt 21% Sauerstoff einen O_2 -Gehalt von 80% aufweist, reicht diese harmlos wirkende Maßnahme aus, um Nerven- und Markscheidenzellen des Gehirns in den Zelltod zu treiben. Bei sehr unreifen Frühgeborenen, die lediglich in den ersten fünf Minuten ihres Lebens mit erhöhten Sauerstoffkonzentrationen beatmet werden, kommt es bereits nach wenigen

Tagen zu klinisch bedeutsamen Lungenveränderungen, u.a. mit der Folge, dass diese Kinder länger beatmet werden müssen.

Von der Blutbildung zur Neuroprotektion: Molekulare Forschung in der Neonatologie am Beispiel des Erythropoietins

Ein Schwerpunkt der experimentellen Forschungsarbeiten ist die Identifizierung von Mechanismen der Regulation von Genen, die für die Entwicklung des Körpers essentiell und für Krankheiten des Neugeborenen von besonderer Relevanz sind. Direkt nach der Geburt sind das oft Gene, deren Expression durch das Sauerstoffangebot reguliert wird. Dies sind beispielsweise die Gene, die den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) oder Erythropoietin (Epo), das in der Öffentlichkeit als Dopingsubstanz für die Blutbildung bekannt ist, kodieren.

Die Bildung des Epo kann beim Fetus – ähnlich wie beim Erwachsenen – bei einer verminderten Verfügbarkeit von Sauerstoff zügig gesteigert werden. Bei einer gestörten Funktion der Plazenta kann der Fetus durch eine vermehrte Bildung von roten Blutkörperchen mehr Sauerstoff in den Körper aufnehmen und ins Gewebe transportieren. Während der Regelkreis der Epo-Synthese beim Feten bestens funktioniert, kann das Neugeborene nur sehr wenig Epo bilden, und auch unter normalen Umständen resultiert eine leichte Anämie. Sehr unreife Frühgeborene entwickeln in den ersten Wochen nach der Geburt regelhaft eine schwere Blutarmut, die umso ausgeprägter ist, je unreifer das Kind ist. Ursache hierfür ist eine unzureichende Epo-Synthese, weshalb das sehr unreife Frühgeborene mit einer oder mehreren Bluttransfusionen behandelt werden muss und damit u.a. dem Risiko für Infektionen ausgesetzt ist. Andererseits beugt die begrenzte Möglichkeit, Epo zu bilden, nach der Geburt einer

Übersorgung mit Sauerstoff vor. Ursächlich ist ein ungewöhnliches, physiologisch einzigartiges Phänomen: Die Synthesstätte des Hormons Epo wechselt während der Entwicklung von der Leber zu den Nieren. Da im fetalen Kreislauf die Leber als erstes Organ mit sauerstoffreichem Blut aus der Nabelschnur versorgt wird und während der Fetalperiode in der Leber Blut gebildet wird, scheint es ontogenetisch folgerichtig, dort den Sauerstoffgehalt des Blutes zu messen und nach Bedarf Epo zu bilden. Im Gegensatz dazu sind die Nieren, die strukturell und funktionell erst sehr spät in der Entwicklung voll ausgereift sind, im postnatalen Kreislauf das physiologisch passende Organ für die Regulation der Epo-Bildung. Wir konnten diesen Wechsel der primären Synthesstätte des Epo beim Menschen erstmals genauer charakterisieren (Abb. 3) und zwei molekulare Mechanismen identifizieren, mit denen die Epo-Synthese in der Leber – im Gegensatz zur Niere – gewebespezifisch aktiviert wird. Nach unserem aktuellen Verständnis ermöglichen die beiden Transkriptionsfaktoren GATA4 und WT1 über Bindungspartner, eine Konformationsänderung im *Epo* Gen, so dass bei einem Sauerstoffmangel in der Leber die Bildung von Epo besonders effizient gesteigert werden kann (Abb. 4). Die beiden Zinkfingerproteine GATA4 und WT1 haben auch in der normalen Entwicklung anderer Organsysteme eine essentielle Bedeutung; Mutationen führen zu seltenen angeborenen Erkrankungen.

Epo gehört zu den sehr wenigen Arzneimitteln, die speziell zur Behandlung von Frühgeborenen zugelassen sind. Wie mehrere große Studien an der Charité gezeigt haben, lässt sich die Anzahl der Transfusionen durch rekombinantes Epo, welches die eigene Blutbildung des Kindes steigert, signifikant verringern, einem Teil der Frühgeborenen kann man die Transfusion ganz ersparen. Die Anzahl der Transfusionen und die Spenderexposition

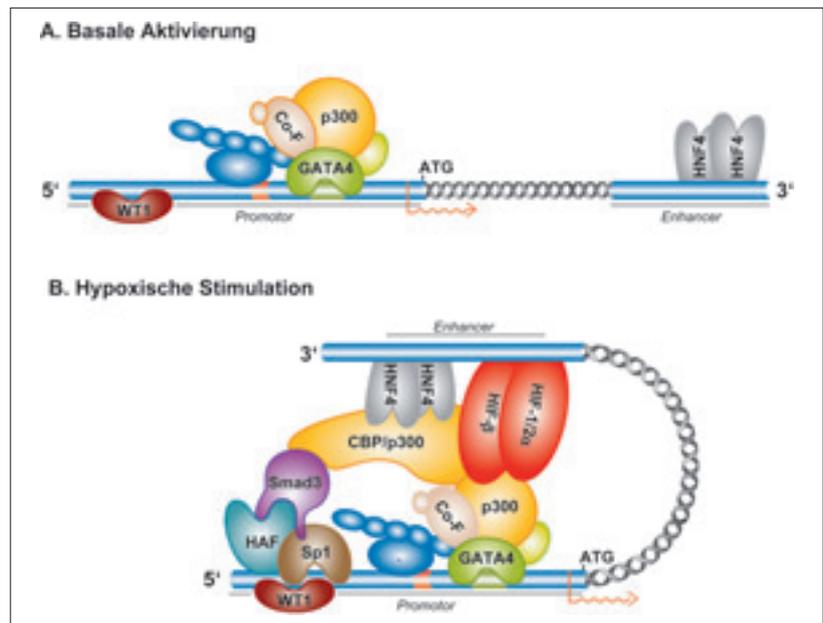


Abb. 4 Molekulare Regulation der hepatischen Erythropoietin (Epo) Expression. Die basale Epo-Synthese wird in Leberzellen (Hepatozyten) durch die Zinkfingerproteine WT1 und GATA4 während der Fetalperiode aktiviert. Diese Transkriptionsfaktoren binden an regulatorische Elemente im Promotor des *Epo* Gens. Bei einem Sauerstoffmangel ist in Hepatozyten die Hypoxie-induzierte Stimulation der Epo-Produktion besonders effektiv, da die regulierenden Elemente durch eine Konformationsänderung des *Epo* Gens über einen Protein-Komplex miteinander interagieren. (Die Abbildung basiert auf Daten von Gupta M. *et al.*, *Blood*. 2000; Sanchez-Elsner T. *et al.*, *J Mol Biol* 2004; Dame C *et al.*, *J Biol Chem* 2004; Dame C *et al.*, *Blood* 2006; Stockmann C, Fandrey J. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006)

ist noch durch zwei weitere, ganz einfache medizinische Erfindungen deutlich zurückgegangen: Wird das Frühgeborene nach der Geburt verzögert, d.h. mit rund 1 min Wartezeit, abgenabelt, gelangt ein größerer Teil kindlichen Blutes aus der Plazenta in den Körper des Kindes, so dass das Neugeborene mit mehr Reserven seinen Weg auf die Intensivstation antritt. Bemerkenswerterweise lassen sich damit auch Häufigkeit und Schweregrad von Hirnblutungen bei sehr unreifen Frühgeborenen reduzieren (Abb. 5). Muss später doch eine Transfusion erfolgen, kann die Blutkonserve in vier Satellitenbeutel (»Babybags«) portioniert werden (Abb. 6), eine erneute Transfusion bedeutet auf die-

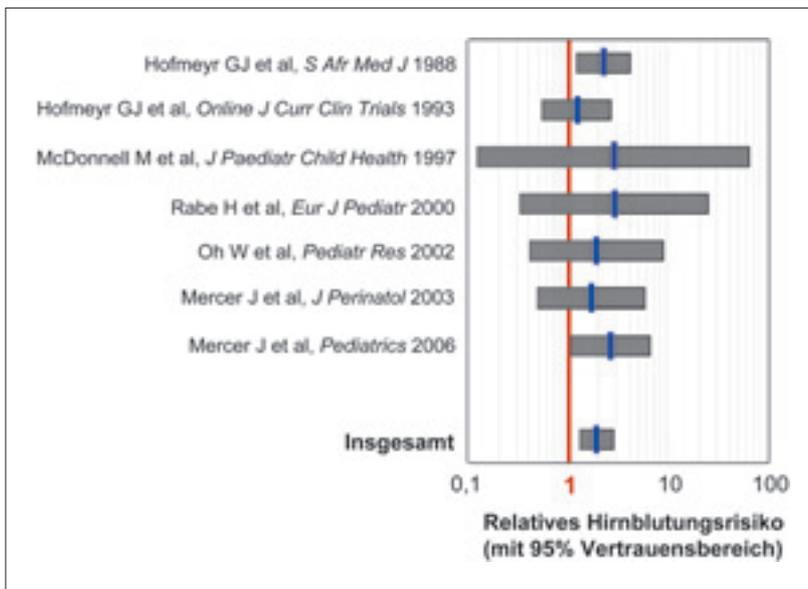


Abb. 5

Metaanalyse randomisierter Studien zum verzögerten Abnabeln (mindestens 30 Sekunden) bei sehr unreifen Frühgeborenen. Ein relatives Risiko über 1 zeigt ein höheres Hirnblutungsrisiko in der konventionellen Gruppe (sofortiges Abnabeln) an (nach Rabe H *et al.*, Neonatology 2008).

se Weise keine neue Spenderexposition. Das verringert nicht nur die Infektionsgefahr für das Kind, sondern reduziert insgesamt die Menge benötigter Konserven.

Epo und sein Rezeptor sind nicht nur für die Blutbildung essentiell, sondern auch für die normale Entwicklung anderer Organe, u.a. von Herz und zentralem Nervensystem. Die Funktion von Epo jenseits der Blutbildung ist zuletzt in der Neonatologie und der Erwachsenenmedizin sehr in den

Fokus des klinischen Interesses gerückt, weil in tierexperimentellen Untersuchungen rekombinantes Epo nach einer Gewebeschädigung den Zelltod und die sekundäre Entzündungsreaktion hemmt. Für die Vermittlung dieser Effekte ist allerdings die Verfügbarkeit des Epo-Rezeptors essentiell. Sowohl für die Herzmuskelzelle als auch für Neuronen konnten wir zelltyp-spezifische Mechanismen der Regulation des Epo-Rezeptors identifizieren. In diesem Zusammenhang könnte Epo im Herzmuskel über das Zinkfingerprotein GATA4 die Expression seines eigenen Rezeptors induzieren und seinen zellschützenden Effekt nicht nur vermitteln, sondern sogar fördern.

Ergebnisse zur Forschung am Epo werden derzeit in neue Behandlungskonzepte translatiert – inwieweit das ursprünglich zur Blutbildung als Medikament erprobte Epo auch für Frühgeborene neuroprotektiv sein kann, wird gegenwärtig in einer großen randomisierten, doppel-blinden, Plazebo-kontrollierten klinischen Studie des Swiss Neonatal Network unter der Leitung von Prof. H.U. Bucher, Universität Zürich, untersucht, an der wir beratend und mit laborchemischen Untersuchungen beteiligt sind. Die Langzeit-Nachuntersuchungen werden zeigen, ob das Blutdopingmittel Epo in der Neonatologie eine neue Indikation als neuroprotektive Substanz hat.

Abb. 6

Aus einer normalen Blutkonserve lassen sich vier Satellitenbeutel (»Babybags«) herstellen, die über einen Zeitraum von bis zu vier Wochen gegeben werden können.



Sauerstoffmangel bei der Geburt: Induktion neuroprotektiver Mechanismen durch Kühlung

Während sehr unreife Frühgeborene oft durch ein Zuviel an Sauerstoff gefährdet sind, kann es vor allem bei ansonsten ganz normalen reifen Neugeborenen unter der Geburt zu einem akuten vorübergehenden Sauerstoffmangel kommen, der sich katastrophal auf das Gehirn auswirken kann. Der Untergang von Nervenzellen im Gehirn erfolgt dabei meist nicht sofort, sondern im Verlaufe mehrerer Stunden. Früher wurde deshalb empfohlen,

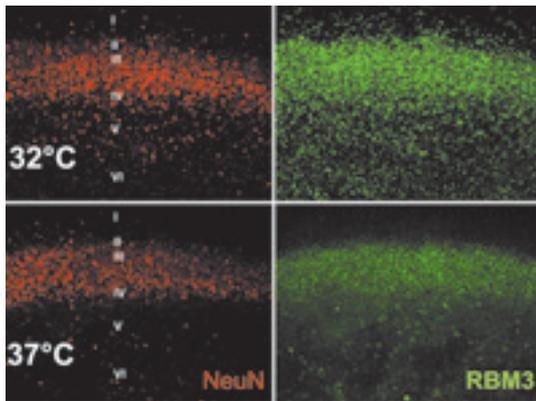


Abb. 7
Bei einer Absenkung der Temperatur von 37°C auf 32°C steigt die Expression des Survival-Gens RBM3 in Nervenzellen der Hirnrinde bei neugeborenen Ratten (4 Tage alt) signifikant an (nach Chip S *et al.*, Neurobiol Dis 2011)

solchen Kindern unmittelbar nach der Geburt besonders viel Sauerstoff zu geben, in der Vorstellung, den vorangegangenen Mangel ausgleichen zu können, bis eine Reihe von Studien zeigten, dass damit genau das Gegenteil erreicht wird. Ein therapeutischer Durchbruch war die Entdeckung, dass der Zelltod in den ersten Stunden nach einem akuten Sauerstoffmangel vermindert werden kann, wenn die Körpertemperatur auf 33°–34°C abgekühlt wird. Diese induzierte Hypothermie ist mittlerweile zum therapeutischen Standard avanciert und wird heutzutage sobald wie möglich – nicht selten sogar noch direkt im Kreißsaal – nach einem Sauerstoffmangel begonnen, meist für eine Gesamtdauer von drei Tagen. Was passiert bei dieser therapeutischen Kühlung? Wachsende Zellen und Nervenzellen im Gehirn eines Neugeborenen exprimieren ein RNA-bindendes Protein namens RBM3. Wird RBM3 künstlich ausgeschaltet, sterben die Zellen; wird es hochreguliert, vermögen sie Stress-Situationen besser zu widerstehen. Genauso eine Hochregulation von RBM3 lässt sich durch Absenkung der Sauerstoffverfügbarkeit auf intrauterine Werte oder durch Kühlung auf 33°–34°C erreichen, und eine Reihe von eigenen Experimenten

deuten darauf hin, dass ein wesentlicher Teil der Schutzwirkung der Kühlung von Neugeborenen nach einem akuten Sauerstoffmangel auf dieser RBM3-Hochregulation beruht. (Abb. 7)

Die Forschungsarbeiten der Klinik für Neonatologie werden u.a. durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und durch den Förderverein für frühgeborene Kinder an der Charité e.V. (www.foerderverein-fruehgeborene.de) unterstützt.



Prof. Dr. Christof Dame
Jg. 1967, 2003 als Juniorprofessor an die Charité – Universitätsmedizin Berlin berufen. Oberarzt der Klinik für Neonatologie, seit 2009 Professor für Pädiatrie mit Schwerpunkt Molekulare Neonatologie.



Prof. Dr. Christoph Bührer
Jg. 1958, 2005–2008 Extraordinarius für Neonatologie an der Universität Basel, seit 1.11.2008 Klinikleiter und Ordinarius für Neonatologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Klinik für Neonatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1 / Charitéplatz 1
D–13353 / 10117 Berlin
Tel.: +49 30 450–566 122 / Fax: +49 30 450–566 922
E-Mail: christof.dame@charite.de / christoph.buehrer@charite.de
Website: <http://neonatalogie.charite.de>