

Neue Ansätze gegen die Folgen von Sauerstoffmangel bei der Geburt

Hirnschädigungen durch Sauerstoffmangel bei der Geburt zählen weltweit zu den Haupttodesursachen bei Neugeborenen. Im Kleintiermodell haben Forschende des Universitätsklinikums Bonn (UKB) und des DZNE eine Behandlung mit 25 verschiedenen Wirkstoffen getestet. Sieben Substanzen erwiesen sich dabei als wirkungsvoller als die Standardtherapie der künstlichen Kühlung: am besten schnitt Koffein ab. Die Ergebnisse, die in der Fachzeitschrift „Scientific Reports“ veröffentlicht wurden, könnten den Weg für neue Behandlungsmöglichkeiten bei Neugeborenen ebnen.

Kinder, die unter Sauerstoffmangel geboren werden, müssen umgehend behandelt werden, denn diese Situation schädigt das Gehirn und bedeutet akute Lebensgefahr. Hierzulande sind solche Komplikation zwar selten, auf globaler Ebene ist Sauerstoffmangel bei der Geburt jedoch eine der Haupttodesursachen bei Neugeborenen. Weltweit versterben 1 Million Neugeborene pro Jahr daran. Um dem entgegenzuwirken, wird seit einigen Jahren die sogenannte therapeutische Hypothermie eingesetzt. Die Körpertemperatur der Neugeborenen wird dabei für mehrere Tage auf rund 33 Grad Celsius abgesenkt und danach allmählich wieder erhöht. „Durch die Abkühlung verlangsamt sich der Stoffwechsel und man gibt dem Gehirn die Möglichkeit zur Regeneration. Das erhöht die Überlebenschancen und senkt das Risiko für Spätfolgen“, erläutert Prof. Hemmen Sabir. Der Wissenschaftler und Mediziner ist Forschungsgruppenleiter am DZNE und Oberarzt in der Abteilung Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin des UKB. „In den Industrienationen ist das Verfahren zwar etabliert, allerdings profitieren rund 40 Prozent der behandelten Kinder nicht davon. Und in Entwicklungsländern ist die Erfolgsquote noch viel geringer. Die Ursachen dafür sind nicht ganz klar, könnten aber damit zusammenhängen, dass die Neugeborenen dort aufgrund des gesundheitlichen Zustands ihrer Mütter und möglicherweise unbemerkten Infektionen schlechtere Voraussetzungen haben als in den Industrieländern. Angesichts dessen besteht dringender Bedarf an alternativen Therapien. Genau da hat unsere Studie angesetzt.“

Studie mit 25 Wirkstoffen

Die Hypothermie ist bislang die einzig etablierte Therapie, um die Folgen von Sauerstoffmangel bei der Geburt zu behandeln. Weltweit wurden zwar schon medikamentöse Alternativen getestet – zumeist in Tierstudien. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind allerdings schwer miteinander vergleichbar, weil sie von verschiedenen Forschungsgruppen und zumeist unter ungleichen Bedingungen durchgeführt wurden. Anliegen von Hemmen Sabir und seines Teams war es daher, eine ganze Reihe von Wirkstoffen unter identischen Verhältnissen zu erproben. Anhand von Studien anderer Forschungsgruppen identifizieren sie insgesamt 25 vielversprechende Substanzen, die sie dann im Kleintiermodell bei Sauerstoffmangel testeten. Die Tiere wurden bis zu sechs Tage lang behandelt: in Abhängigkeit vom jeweiligen Wirkstoff und seinen Anwendungsbedingungen, die aus früheren Studien abgeleitet wurden. Von manchen Wirkstoffen wurde eine erste Dosis bereits kurz vor dem Sauerstoffmangel verabreicht. „Das bedeutet auf den Menschen übertragen, dass diese Wirkstoffe kurz vor oder während der Geburt der Mutter verabreicht werden, etwa bei offensichtlichen Risiken oder Komplikationen“, so Sabir. „Dafür eignen sich aber nur Substanzen, die die Plazenta durchdringen und daher vom Blutkreislauf der Mutter auf das Ungeborene übergehen können. Diese Situation haben wir in unserer Studie quasi nachgestellt.“

Koffein am effektivsten

Sieben Tage nach dem Sauerstoffmangel wurden die Gehirne der Tiere auf Schäden untersucht. „Die Behandlung mit Koffein war am effektivsten, der Verlust an Hirnsubstanz in diesem Fall am geringsten und auch deutlich niedriger als bei der Kühlungstherapie“, sagt Sabir. „Von Koffein weiß man, dass es entzündungshemmend wirkt. Unsere Studie belegt, dass Koffein auch extrem neuroprotektiv ist.“ Sechs weitere Wirkstoffe schnitten ebenfalls besser ab als die Standardtherapie. Dazu gehören unter anderem das Hormon Melatonin, ein Gichtmittel, ein Wirkstoff gegen Allergien und Fischöl. Unter den insgesamt sieben besonders wirksamen Mitteln sind sowohl solche, die bereits vor dem Sauerstoffmangel verabreicht wurden – wie etwa Koffein –, als auch solche, deren Anwendung erst danach geschah.

Ansatzpunkt für Folgestudien

„Der Vorteil einer medikamentösen Behandlung liegt darin, dass dafür keine komplexe Apparatemedizin erforderlich ist. Wenn sich Koffein tatsächlich als Mittel der Wahl herausstellt, hätten wir zudem einen Wirkstoff, der billig und leicht verfügbar ist. Diese Form der Therapie wäre für Entwicklungsländer besonders gut geeignet. Aber natürlich könnte man sie auch in den Industrienationen einsetzen, wenn sie der Kühlungstherapie überlegen ist“, so Sabir. Vor einer Erprobung am Menschen seien jedoch zusätzliche Studien im Tiermodell erforderlich und die Wirkungsweise der verschiedenen Substanzen noch genauer zu untersuchen, um den bestmöglichen Wirkstoff oder etwaige Kombinationen zu identifizieren. Die Bonner Forschenden stehen dazu in Kontakt mit internationalen Partnern. „Wenn weitere Laborstudien positiv verlaufen, bin ich zuversichtlich, dass wir schon sehr bald mit klinischen Studien am Menschen rechnen können“, meint Sabir.

Förderung

Diese Studie wurde von der „Bill and Melinda Gates Foundation“ gefördert.

Originalpublikation:

Comparing the efficacy in reducing brain injury of different neuroprotective agents following neonatal hypoxia-ischemia in newborn rats: a multi-drug randomized controlled screening trial, Hemmen Sabir et al., Scientific Reports (2023), DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36653-9>