

Pädiatrische Neuroanästhesie

Physiologie und Pathophysiologie des kindlichen Zerebrums

Klaus U. Klein • Kristin Engelhard • Christian Werner



Wenn es um intrakranielle Pathologien im Kindesalter geht, sind für ein optimales anästhesiologisches Management substanzielle Kenntnisse von Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des kindlichen Zerebrums unverzichtbar. Dieser Beitrag stellt zerebrale Entwicklung und altersabhängige Grundlagen von zerebraler Perfusion, Metabolismus und intrakranielltem Druck dar. Dabei geht er auf den Pathomechanismus einer hypoxisch-ischämischen kindlichen Hirnschädigung mit Exzitotoxizität, Ödembildung und Immunmodulation bis hin zum Zelltod ein.

Anatomische Grundlagen



Entwicklung des Neurokraniums Zum Zeitpunkt der Geburt ist das kindliche Zerebrum in seiner grundlegenden Morphologie angelegt, bestehend aus

- ▶ Telencephalon (Großhirn),
- ▶ Diencephalon (Zwischenhirn),
- ▶ Mesencephalon (Mittelhirn),
- ▶ Rhombencephalon (Rautenhirn).

Eingebettet im Liquor cerebrospinalis wird das kindliche Gehirn von den Meningen und einer Hülle aus dünnem Knochen umgeben. Der Hirnschädel (Neurokranium) wird in die Schädelkalotte und die Schädelbasis unterteilt und vom Gesichtsschädel (Viszerokranium) abgegrenzt. Fibröse Knochennähte halten den Verbund des Schädeldaches zusammen und bilden als Wachstumsfugen die Fontanellen. Die hintere Fontanelle verschließt sich in der Regel bis zum dritten Lebensmonat, die vordere Fontanelle im Alter von 10–16 Monaten. Erst bei Schulkindern ist die Schädelkalotte vollständig verknöchert. Der vorzeitige Verschluss der Schädelnähte wird als Kraniosynostose bezeichnet. Nach der Geburt beträgt das Verhältnis von Neurokranium zu Viszerokranium noch 8:1, beim 5-jährigen Kind 4:1 und mit Abschluss des Schädelwachstums 2:1.

Im Säuglings- und Neugeborenenalter schützen dünne Knochen und unverschlossene Schädelnähte das Gehirn nur eingeschränkt vor äußeren Einflüssen. Die erhöhte zerebrale Vulnerabilität ist während des Transportes und der intraoperativen Lagerung der Kinder zu berücksichtigen.

Entwicklung des Zerebrums Das Hirngewicht des termingerechten Neugeborenen beträgt 10–12 % des Körpergewichtes (350–400 g). Das zerebrale Wachstum führt zur Verdopplung des Hirngewichtes innerhalb von sechs Monaten und einer Verdreifachung bis zum Ende des zweiten Lebensjahres. Nach drei Jahren verlangsamt sich das zerebrale Wachstum. Ab dem 7. Lebensjahr nimmt das Hirngewicht nur noch geringfügig zu und erreicht mit 10–15 Jahren ein Endgewicht von 1 350–1 450 g [1].

Praxistipp Postnatal beträgt das Hirngewicht 10–12 % des Körpergewichtes. Das intrakranielle Volumen ist in Bezug auf das Gesamtkörpervolumen größer als beim Erwachsenen – deshalb kann eine intrakranielle Blutung bereits zur hämodynamischen Instabilität des Neugeborenen führen!

Entwicklung der Reflexe Die Reife des frühkindlichen ZNS kann anhand der klinischen Untersuchung, der Reflexe, des Elektroenzephalogramms (EEG) und akustischer sowie visueller evozierter Potentiale (AEP, VEP) beurteilt werden [2]. Bis zum 4. Monat steht die inkomplette Myelinisierung der Neurone in Zusammenhang mit der Entstehung primitiver tonischer, von der Kopfstellung abhängiger Reflexe. Beispiel Moro-Reflex: Durch passive Retroflexion des kindlichen Kopfes werden die Finger gespreizt und die Arme zusammengeführt. Der asymmetrisch-tonische Nackenreflex (ATNR) führt zur Streckung der ipsilateralen Extremität durch Seitwärtsdrehung des Kopfes und ist bis zum

6. Lebensmonat existent. Weitere frühkindliche Reflexe entwickeln sich im Verlauf der regelrechten kindlichen Entwicklung und werden durch höhere zerebrale Funktionen unterdrückt. Die postnatalen kardiorespiratorischen Veränderungen führen zur Adaptation des frühkindlichen sympathischen und parasympathischen Nervensystems. Die parasympathische Komponente des kardiovaskulären Systems und der Baro-Reflex für den Erhalt des Blutdruckes sind postnatal hinreichend entwickelt [3]. Die sympathische Komponente des kardiovaskulären Systems reift bis zum 4.–6. Lebensmonat [4].

Praxistipp Reflexprüfungen sind hilfreich für die Einschätzung der Reife des frühkindlichen ZNS.

Intrakranieller Druck (ICP)

Zerebrale Kompartimente und Elastance Der intrakranielle Raum beinhaltet die Kompartimente Hirngewebe (80% des Gesamtvolumens), Blut (12%) und Liquor cerebrospinalis (8%). Jede Volumenzunahme eines Kompartimentes bedingt eine kompensatorische Reduktion der anderen. Ist dieser Mechanismus erschöpft, kommt es zu Dekompensation und exponentiellem Anstieg des intrakraniellen Druckes. Die Auswirkungen des intrakraniellen Volumens auf den intrakraniellen Druck können durch den Begriff der „intrakraniellen Elastance“ beschrieben werden und sind als Druck-Volumen-Kurve darstellbar (Abb. 1) [5]. Eine Erhöhung des ICP kann in einer Protusion der Fontanellen oder Sprengung der Schädelnähte imponieren. Neugeborene und Säuglinge tolerieren einen langsamen intrakraniellen Volumenanstieg durch eine Zunahme des Kopfumfanges initial besser als Erwachsene. Die akute Dekompensation mit exponentiellem Anstieg des ICP wird jedoch schlechter toleriert und resultiert letztlich in einer zerebralen Ischämie.

Ein Anstieg des intrakraniellen Druckes kann beim Neugeborenen und Säugling durch eine Protusion der Fontanellen und Sprengung der Schädelnähte imponieren und in einer zerebralen Ischämie resultieren.

Gründe für intrakranielle Raumforderungen

Ursächlich für eine Volumenzunahme des kindlichen Hirngewebe-Kompartimentes können ein Hirnödem (z.B. nach Schädel-Hirn-Trauma, Entzündungen, Asphyxie) oder Tumorerkrankungen sein. Zum Anstieg des Blut-Kompartimentes kommt es bei zerebraler Hyperperfusion (z.B. bei Verlust der zerebrovaskulären Autore-

gulation, arterieller Hyperkapnie, Vasoparalyse). Störungen von Liquorproduktion oder -abfluss können Grund für die Volumenzunahme des Liquor-Kompartimentes sein. Bezogen auf das Körpergewicht schätzt man beim Kind die Liquormenge auf 4ml/kg, beim Erwachsenen auf 2ml/kg [6]. Der Liquor wird mehrfach täglich ausgetauscht. Die Liquorproduktion im Kleinkindalter beträgt ca. 100ml/d, im Erwachsenenalter etwa 500ml/d [7]. Eine Erhöhung der Osmolarität des Blutes bewirkt eine Reduktion der Liquorproduktion.

Symptomatik des intrakraniellen Druckanstiegs

Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie eine Stauungspapille sind die Leitsymptome einer ICP-Erhöhung im Schulkind- und Erwachsenenalter. Diese klinischen Zeichen können im Säuglings- und frühen Kindesalter jedoch variabel und spät auftreten – oder auch ganz fehlen. Typische Symptome sind hingegen Bewusstseinsveränderungen oder abnormale motorische Schmerzantworten. Ein stark erhöhter ICP kann über den Cushing-Reflex (Bradykardie und Hypertonie) zur schweren Atem- und Bewusstseinsstörung bis zum Koma führen.

Beurteilung und Lagerung Die Normalwerte des ICP von Neugeborenen und Säuglingen (2–5 mmHg) erhöhen sich im Klein- und Schulkindalter auf 5–10 mmHg. Ein ICP-Anstieg bei Kindern sollte abhängig von Alter und Entstehungsursache beurteilt werden. Eine 30°-Oberkörperhochlagerung zur Reduktion eines erhöhten ICP ist beim Kind effektiver als beim Erwachsenen, weil das intrakranielle Blutvolumen einen höheren Anteil am kindlichen Gesamtblutvolumen ausmacht. Hierbei ist unbedingt auf eine neutrale Lagerung der kindlichen Kopf-Hals-Achse zu achten, um eine Störung des venösen Abstroms durch Kompression kollarer Venen zu verhindern. Die effektivste Methode zur Senkung des erhöhten ICP ist die Liquordrainage – im Notfall kann eine Ventrikeldrainage oder ein Shunt eingebracht werden.

Abb. 1 Die Elastance ist abhängig von den Volumina des Hirngewebes, des Blutes, des Liquor cerebrospinalis sowie von der Dehnbarkeit der Dura mater und des Neurokraniums. Die jeweils gleiche Volumenzunahme (ΔV) führt mit steigendem ICP zu einem vermehrten ICP-Druckanstieg (P_2 vs. ΔP_1)

Intrakranielle Druck-Volumen-Relation (Elastance)

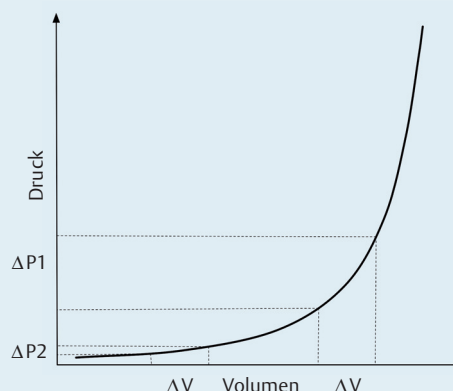


Abb.: K.U. Klein, K. Engelhard, C. Werner

Zerebraler Blutfluss (CBF)

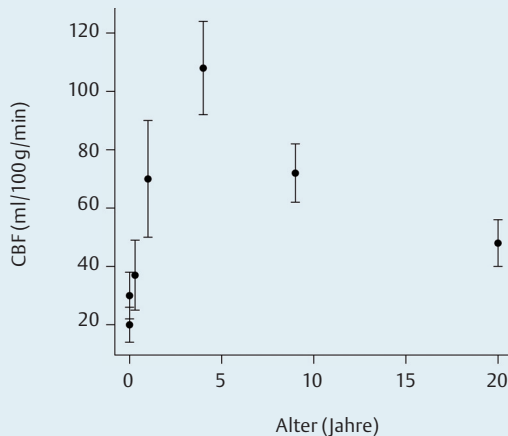


Abb. 2 Die Zusammenfassung klinischer Studien gesunder Patienten zeigt die Variation des CBF in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Der ICP von Säuglingen beträgt etwa 2–5 mmHg und erhöht sich im Klein- und Schulkindalter auf ca. 5–10 mmHg. Erstsymptome eines erhöhten ICP im Kindesalter sind Änderungen des Bewusstseinsstatus oder eine abnorme motorische Antwort auf Schmerzreize.

Relativ zum Erwachsenen ist der aerobe zerebrale Metabolismus im Säuglings- und Neugeborenenalter reduziert. Während der neuronalen Entwicklung im Klein- und Schulkindalter ist er höher als beim Erwachsenen.

Metabolismus und Hirndurchblutung

Zerebraler Metabolismus Zum Erhalt des zerebralen Metabolismus bedarf es einer konstanten Sauerstoff- und Substratversorgung, weil das Gehirn über keine eigenen Energiereserven verfügt. So sind die intrazellulären Konzentrationen der Hauptenergieträger – Adenosintriphosphat (ATP) und Phosphokreatin (PCr) – im Gehirn innerhalb weniger Minuten verbraucht, wenn die O₂-Zufuhr unterbrochen wird. Die zerebrale Durchblutung wird über die Autoregulation der zerebralen Widerstandsgefäße konstant gehalten, die innerhalb eines weiten Bereiches des zerebralen Perfusionsdruckes wirksam ist. Un-

Zerebraler Blutfluss (CBF) Analog zur altersabhängigen CMRO₂-Variation herrscht beim Neugeborenen ein (im Vergleich zu adulten Situation) reduzierter zerebraler Blutfluss von 30–40 ml/100g Hirngewebe/min vor [16–20]. Der CBF von Frühgeborenen wurde auf lediglich etwa 5 ml/100g/min beziffert [21, 22]. Mit zunehmendem Lebensalter steigt der CBF und erreicht im Klein- bis Schulkindalter ein Maximum von 85–100 ml/100g/min [15, 16, 18, 23]. Bis zum Erreichen des Erwachsenenalters reduziert sich der CBF auf etwa 45–50 ml/100g/min [10, 24]. Postnatal überwiegt die Durchblutung in der weißen Substanz. Mit der kindlichen Entwicklung und neuronalen Differenzierung steigt die Durchblutung in der grauen Substanz. Ab dem 10. Lebensjahr beträgt die Relation der Durchblutung von grauer zu weißer Substanz etwa 3–4:1 [25]. Die graue Substanz des adulten Zerebrums wird im Mittel mit 60–80 ml/100 g/min, die weiße Substanz mit 20–25 ml/100g/min perfundiert (Abb. 2) [24, 26].

Analog zur Variation des zerebralen Metabolismus in Abhängigkeit vom Alter ist der zerebrale Blutfluss des Früh- und Neugeborenen im Vergleich zum Erwachsenen reduziert – und im Klein- sowie im Schulkindalter erhöht.

Zerebrovaskuläre Autoregulation

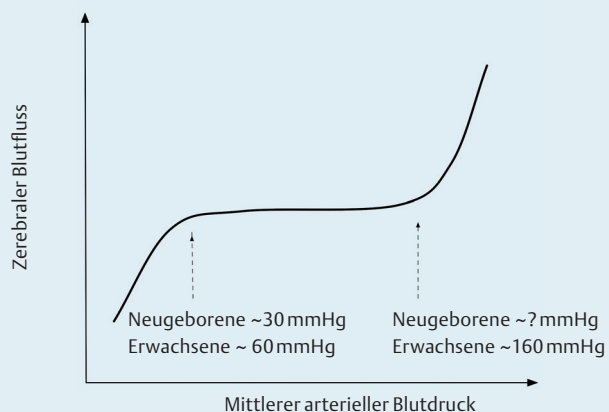


Abb. 3 Der CBF wird innerhalb definierter Bereiche konstant gehalten und steigt oder sinkt außerhalb dieser Grenzen druckpassiv. Steigt der ICP, muss der MAP für den Erhalt des CPP angehoben werden.

Kopplung von Metabolismus und Perfusion Zwischen aerobem zerebralem Metabolismus und Durchblutung besteht eine positive Korrelation – die „Kopplung von Metabolismus und

Durchblutung des Gehirns“. Die Abhängigkeit von CBF und $CMRO_2$ bleibt während niederenergetischer Umstände (z.B. Hypothermie, Variation der Schlaftiefe) und hochenergetischer Zustände (z.B. neuronale Aktivierung, Krampfanfall) bestehen und ist von Geburt an existent [27–29].

Praxistipp Die metabolische Kopplung ist Grundlage funktioneller bildgebender Verfahren im Kindes- und Erwachsenenalter, bei denen die zerebrale hämodynamisch-metabolische Antwort auf einen neuronalen Stimulus gemessen wird.

Zerebrovaskuläre Autoregulation Der Begriff der „zerebrovaskulären Autoregulation“ beschreibt die physiologische Änderung des zerebralen Gefäßquerschnitts in Abhängigkeit vom zerebralen Perfusionsdruck (CPP). Ziel der Autoregulation ist die konstante Blutversorgung des Gehirns, also der Erhalt eines suffizienten Sauerstoff- und Substratangebotes. Die zerebralen Widerstandsgefäße dilatieren bei Abnahme des Perfusionsdruckes und konstringieren bei seiner Zunahme, um den CBF konstant zu halten (♣ Abb. 3).

Überschreitung der autoregulatorischen Grenzen Werden die Autoregulationsgrenzen durchbrochen, steigt bzw. fällt die zerebrale Perfusion passiv in Relation zum CPP. An der unteren Grenze der Autoregulation, führt dies zur zerebralen Ischämie – resultierend in klinischen Symptomen wie neurologischen Ausfällen, Bewusstseinsstörungen oder -verlust. Das Überschreiten der oberen Grenze führt über die Hyperperfusion zur Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und zum vasogenen Hirnödem mit Erhöhung des ICP. Myogene, metabolismusabhängige und endothelabhängige Mechanismen werden als Regulatoren der zerebrovaskulären Autoregulation diskutiert. Die Perfusion des Gehirns wird durch den CPP bestimmt, welcher vom arteriellen Mitteldruck (MAP), dem ICP und vom venösen Gefäßwiderstand (CVR) abhängig ist. Zur Abhängigkeit von MAP, ICP, CBF und zerebralem O_2 -Verbrauch ($CMRO_2$) vom Alter siehe (♣ Tab. 1).

Der zerebrale Perfusionsdruck errechnet sich vereinfacht aus der Differenz des mittleren arteriellen Blutdrucks und des intrakraniellen Druckes nach der Formel $CPP = MAP - ICP$.

Autorregulation während der Schwangerschaft An Hunden, Lämmern und Ratten wurde gezeigt, dass sich die zerebrovaskuläre Auto-

regulation zum Ende der Schwangerschaft ausbildet und perinatal nachweisbar ist [30–36]. Auch beim Menschen weisen klinische Studien an Frühgeborenen und termingerechten Neugeborenen auf eine zerebrovaskuläre Autoregulation nach der Geburt hin, wobei die untere Grenze analog tierexperimenteller Ergebnisse zu niedrigeren Werten verschoben ist [37–42]. Demgegenüber war die zerebrovaskuläre Autoregulation von Frühgeborenen mit intrazerebralen Blutungen und von termingerechten Neugeborenen mit Geburtsasphyxie aufgehoben [40, 43, 44]. Die untere Grenze der Autoregulation lässt sich abschätzen, indem der MAP dem Gestationsalter in Wochen des Frühgeborenen gleichgesetzt wird. Aufgrund der besonderen zerebralen Vulnerabilität sollte der MAP des Neugeborenen ohne Schwankungen innerhalb der Normalwerte gehalten werden [45].

Bei der Geburt ist die zerebrovaskuläre Autoregulation des termingerechten Neugeborenen intakt und kann durch intrakranielle Läsionen beeinträchtigt werden.

Kohlendioxid- und Sauerstoff-Vasoreaktivität

Die Dilatation zerebraler Arterien und Arteriolen in Abhängigkeit vom arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck ($paCO_2$) bezeichnet man als Kohlendioxid-Vasoreaktivität [46]. Eine $paCO_2$ -Erhöhung führt zur Vasodilatation und steigert die zerebrale Perfusion, ein Sinken des $paCO_2$ bewirkt das Gegenteil. Für die CO_2 -Vasoreaktivität des adulten Gehirns besteht eine lineare Abhängigkeit von Durchblutung und $paCO_2$ für einen Bereich von 20–80 mmHg (♣ Abb. 4) [11]. Oberhalb dieses Bereiches sind die Widerstandsgefäße maximal dilatiert, unterhalb kommt es zur maximalen Vasokonstriktion.

Bei Erwachsenen führt eine $paCO_2$ -Steigerung um 1 mmHg zur Erhöhung des CBF um etwa 4% [26]. Die Variation der Gefäßweite erfolgt durch eine kohlendioxidbedingte Änderung des peri-

Tab. 1 MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck; ICP = intrakranieller Druck; CBF = zerebraler Blutfluss, $CMRO_2$ = zerebraler Sauerstoffverbrauch. Nach [77, 78].

MAP, ICP, CBF und O_2 -Verbrauch in Abhängigkeit vom Lebensalter

Alter	MAP [mmHg]	ICP [mmHg]	CBF [ml/100 g/min]	$CMRO_2$ [ml/100 g/min]
Frühgeborene < 37. SSW	30–45	< 3	5–30	1–2
Neugeborene < 28. Tag	45–55	2–5	30–40	2–3
Säugling 29. Tag–1 Jahr	55–65	2–5	40–60	3–4
Kleinkind 2–3 Jahre	70–75	3–7	50–80	4–5
Schulkind 4–16 Jahre	70–80	5–12	50–100	3,5–5
Erwachsener	80–90	8–15	45–50	3,5

CO₂-Vasoreaktivität des adulten Gehirns

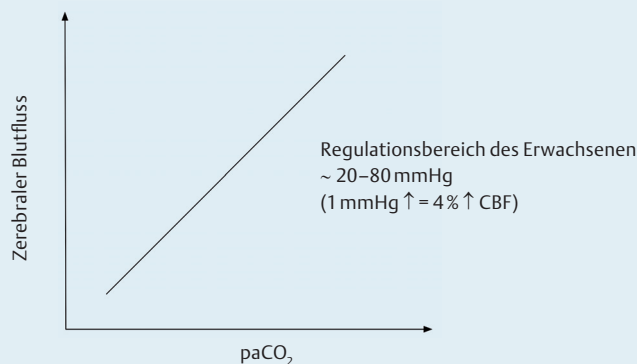


Abb.: K.U. Klein, K. Engelhard, C. Werner

Abb. 4 Die Erhöhung des paCO_2 führt zur Steigerung des CBF.

arteriellen pH-Wertes der Gefäße. Die pH-Änderung kann durch aktive Bikarbonat-Ionen-Verschiebung aus dem Liquor innerhalb von 6–12 Stunden ausgeglichen werden, was zur Adaptation und Normalisierung des CBF führt.

Einsetzen der CO₂-Vasoreaktivität Tierexperimentelle und klinische Studien zeigen, dass die CO₂-Vasoreaktivität zerebraler Gefäße nach der Geburt vorhanden ist [32, 47–50]. Die Abhängigkeit des CBF vom paCO_2 ist jedoch noch keine vollständig lineare Beziehung und kann beim Vorliegen intrakranieller Pathologien aufgehoben sein [51].

Arterieller Sauerstoff-Partialdruck und CBF

Beim Erwachsenen hat der Abfall des paO_2 unter 50 mmHg einen exponentiellen Anstieg des CBF zur Folge [26]. Im Gegensatz dazu führt eine ausgeprägte arterielle Hyperoxie (z.B. $\text{FiO}_2 = 1,0$ beim lungengesunden Patienten), zu einer Reduktion der zerebralen Perfusion um etwa 10–30% [32, 52–56]. Eine moderate arterielle Hyperoxie (z.B. $\text{FiO}_2 = 0,5$) hat einen geringen Einfluss auf die zerebrale Perfusion. Ist die Gewebeoxygenierung des Zerebrums z.B. durch Anämie, Ischämie oder Hypoxämie gefährdet, so ist der Nutzen einer moderaten arteriellen Hyperoxie unbestritten [57, 58]. Eine längere arterielle Hyperoxie des Früh- und Neugeborenen kann neben der Reduktion der zerebralen Perfusion zu Schädigungen von Lunge, Gehirn und Netzhaut führen; sie ist deshalb zu vermeiden [59].

Auch bei Neugeborenen und Kindern besteht eine Abhängigkeit der zerebralen Durchblutung vom arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck. Eine arterielle Hypoxie kann zur Steigerung, eine ausgeprägte arterielle Hyperoxie ($\text{FiO}_2 = 1,0$) zur Reduktion der zerebralen Durchblutung führen.

Hämatokrit und Plasmaglukosekonzentration

Der Hämatokrit Neugeborener beträgt 48–69% und fällt im Rahmen der Trimenon-Anämie im 3.–6. Lebensmonat auf Werte um 28–42%, um sich daraufhin auf Werte um 35–45% zu normalisieren. Ein Anstieg des Hämatokrits – z.B. im Rahmen eines Volumenmangels – erhöht die Blutviskosität und kann mit einer CBF-Reduktion einhergehen [37, 60]. Für einen adäquaten CPP ist die ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz im Kindesalter essenziell. Zum Zeitpunkt der Geburt beträgt der Anteil fetalen Hämoglobins (HbF) etwa 70%. Aufgrund geringer Interaktion von HbF mit 2,3-Diphosphoglukonat ist die O₂-Dissoziationskurve des Neugeborenen im Vergleich zum Erwachsenen nach links verschoben. Dadurch wird intrauterin die Sauerstoffaufnahme aus der Plazenta erleichtert, die Sauerstoffabgabe an das Hirngewebe wird jedoch erschwert. Im Zusammenhang mit einer zerebralen Ischämie korreliert die Hypo- und Hyperglykämie mit einer Verschlechterung des neurologischen Ergebnisses [61–64] – daher ist eine Normoglykämie beim Vorliegen intrakranieller Pathologien anzustreben [65, 66].

Für die zerebrale Oxygenierung und Perfusion ist es wesentlich, die Homöostase des kindlichen Flüssigkeitshaushaltes zu erhalten: Normotonie, Normovolämie, Normoxämie, Normokapnie, Normoglykämie und Normothermie.

Pathophysiologie der neuronalen Schädigung

Intrakranielle und spinale Pathologien

40–50% aller soliden Tumoren bei Kindern unter 15 Jahren sind intrakranielle Tumoren. Dazu zählen vor allem infratentoriell lokalisierte Astrozytome, Medulloblastome und Ependymome. Neben zerebralen Tumoren gehören das Schädel-Hirn-Trauma und der Hydrozephalus zu den häufigsten intrakraniellen Pathologien im Kindesalter. Beim Neugeborenen stehen perinatale hypoxisch-ischämische Läsionen mit einer Häufigkeit von 1:500 Lebendgeburten im Vordergrund [67]. Dysraphische Missbildungen wie Meningomyelozen und Enzephalozelen entstehen durch Störungen des Neuralrohrverschlusses in den ersten Wochen der fetalen Entwicklung. Als seltenere vaskuläre Erkrankungen sind arteriovenöse Fehlbildungen häufiger als Aneurysmata. Intrakranielle Pathologien im Neugeborenen- und Säuglingsalter sind meist Notfälle und mit einer hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [68]. Die Mortalität korreliert mit dem Gestationsalter des Frühgeborenen, sie beträgt unter 26 Wochen 60% und über 30 Wochen 20%.

Im Klein- und Schulkindalter stehen intrakranielle Tumoren und Schädel-Hirn-Traumata als zerebrale Läsionen im Vordergrund. Perinatale Asphyxien, Meningomyelozenen und der Hydrozephalus sind zerebrale Pathologien des Neugeborenen- und Säuglingsalters.

Neuroplastizität und Neurogenese Das kindliche Zerebrum besitzt ein hohes Potenzial zu Adaptation, Regeneration und Plastizität. Unter neuronaler Plastizität versteht man die Fähigkeit des Gehirns zur Veränderung von Hirnarealen in Abhängigkeit von der Funktion. Die Anzahl der Neurone des Neugeborenen verdoppelt sich innerhalb des ersten Lebensjahres auf 200 Billionen, bleibt bis zum Alter von 10 Jahren unverändert und wird bis zur zweiten Lebensdekade über apoptotische Prozesse auf 100 Billionen reduziert. Die Zahl endogener neuronaler Stammzellen ist während der zerebralen Entwicklung und Differenzierung vergleichsweise hoch. Zeitlebens erfolgt beim Menschen eine Neurogenese. Die Anzahl neuronaler Stammzellen in der juvenilen subventrikulären Zone der Ratte beträgt 4% und reduziert sich im Erwachsenenalter auf < 1% [69]. Die Gründe und Mechanismen der Reduktion neuronaler Stammzellen im Erwachsenenalter sind nicht bekannt. Die Entwicklung und Differenzierung neuer Neurone und Gliazellen aus endogenen neuronalen Stammzellen wird als möglicher Mechanismus einer Kompensation nach zerebraler Schädigung diskutiert [70].

Neben seiner hohen Vulnerabilität besitzt das frühkindliche ZNS Mechanismen zur Adaptation und Regeneration nach einer neuronalen Schädigung. Neuroplastizität und eine vergleichsweise höhere Neurogeneserate im Kindesalter vermitteln diese Prozesse.

Hypoxisch-ischämische Läsionsformen Ein hypoxisch-ischämischer Hirnschaden entsteht durch zellulären Energiemangel bei insuffizientem O_2 - und Substratangebot. Die neuronale Schädigung wird maßgeblich vom Schweregrad der Perfusionsminderung und von deren Lokalisation, der Ischämiedauer, der regionalen Stoffwechselaktivität und dem neuronalen Entwicklungsstadium bestimmt [71]. Eine perinatale Ischämie wird durch eine schwere intrauterine Asphyxie infolge reduzierter uteriner oder umbilikaler Durchblutung verursacht. Während der Perinatalzeit ist der Thalamus besonders vulnerabel gegenüber hypoxisch-ischämischen Insulten. Hypoxisch-ischämische Provokationen werden auch für die Entstehung der periventrikulären Leukomalazie diskutiert [72, 73]. Während des Klein- und Schulkindalters entstehen

hypoxisch-ischämische Ereignisse vor allem durch intrakranielle Läsionen, die mit einem Anstieg des ICP einhergehen (z.B. Schädel-Hirn-Trauma, Ertrinken).

Exzitotoxizität, Ödembildung und Immunmodulation Multiple pathophysiologische Mechanismen führen über Exzitotoxizität, Ödemformation und Inflammation des Gewebes zur Apoptose oder Nekrose im ischämischen Hirnareal [71]. Initial blockiert das Missverhältnis zwischen O_2 -Bedarf und -angebot die oxydative Phosphorylierung und führt zum raschen Verbrauch von ATP und PCr. In Abwesenheit von O_2 kommt es zur anaeroben Glykolyse mit Ausbildung einer Laktatazidose, konsekutiver Zunahme der Zellpermeabilität und progredienter Störung der kollateralen Perfusion. Als Konsequenz fehlender ATP-Produktion kann das Membranpotenzial nicht mehr aufrechterhalten werden. Unkontrolliert strömt Natrium in die und Kalium aus den Zellen, was eine terminale Membrandepolarisation induziert. Durch die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter (z.B. Glutamat) werden postsynaptische agonistengesteuerte Rezeptorsysteme (z.B. NMDA, AMPA) und Membrankanäle aktiviert. Dies führt zu einem massivem Ca^{++} - und Na^+ -Einstrom in die Zelle. Im Gehirn des Neugeborenen sind vermehrt zerebrale NMDA-Rezeptoren vorhanden, was zur erhöhten Vulnerabilität des kindlichen Zerebrums beitragen könnte [74, 75].

Apoptotischer oder nekrotischer Zelltod Die intrazelluläre Ca^{++} -Akumulation aktiviert katabole Prozesse (z.B. die neuronale Stickoxid-Synthetase, Phospholipasen, Proteasen und Lipidperoxidasen). Exzessiv gebildete Sauerstoffradikale werden von endogenen Enzymen (z.B. Superoxid-Dismutase, Endoperoxidase, Katalase) insuffizient gebunden und schädigen die ungesättigten Fettsäuren der Phospholipid-Zellmembran. Durch Ausschüttung proinflammatorischer Botenstoffe (z.B. Zytokine, Prostaglandine, Komplementfaktoren) kommt es zur Stimulation des Immunsystems mit Bildung von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen (z.B. Interleukin $IL1-\beta$, Tumornekrosefaktor- α). Diese induzieren die Migration von Entzündungszellen in das Ischämiegebiet. Durch die Entzündungsreaktion entsteht eine Vasokonstriktion, welche neben der Störung der Blut-Hirn-Schranke und Ödembildung zur weiteren Hirnschädigung führt. Dies potenziert die Hydrolyse von Zellmembranen und intrazellulärer Organellen und resultiert im apoptotischen bzw. nekrotischen Tod der Zellen [76].



Dr. med. Klaus U. Klein ist Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. E-Mail: kuklein@uni-mainz.de



PD Dr. med. Kristin Engelhard ist Oberärztin an der Klinik für Anästhesiologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. E-Mail: engelhak@mail.uni-mainz.de



Prof. Dr. med. Christian Werner ist Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und 1. Sprecher des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGA. E-Mail: werner@anaesthesie.klinik.uni-mainz.de

Fazit Eine multifaktorielle und entsprechend hochkomplexe Pathophysiologie führt in ischämischen Hirnarealen zu Apoptose oder Nekrose von Zellen. Dabei hängt die neuronale Schädigung direkt vom Ausmaß der Minderperfusion und ihrer Lokalisation ab. Zugunsten von zerebraler Oxygenierung und Perfusion muss die Homöostase des kindlichen Flüssigkeitshaushaltes erhalten werden: Anzustreben sind Normotonie, Normovolämie, Normoxämie, Normokapnie, Normoglykämie und Normothermie. ◀

Kernaussagen

- ▶ Die erhöhte Vulnerabilität des frühkindlichen Gehirns begründet sich in der besonderen Anatomie des Neurokraniums und dem hohen Metabolismus während der Entwicklung. Reflexprüfungen sind hilfreich für die Beurteilung der Reife des frühkindlichen zentralen Nervensystems.
- ▶ Die altersabhängigen Unterschiede der intrakraniellen Druck-Volumen-Verhältnisse sind für die Beurteilung einer Kapazitätsänderung des kindlichen Hirngewebe-kompartiments (80 %), Blutvolumenkompartiments (12 %) und Liquorkompartiments (8 %) von Bedeutung.
- ▶ Die zerebrale Durchblutung und der Metabolismus sind im Neugeborenenalter vermindert, im Klein- und Schulkindalter im Vergleich zur adulten Situation hingegen erhöht. Die Kopplung von zerebraler Durchblutung und Metabolismus ist vom Alter unabhängig.
- ▶ Die zerebrovaskuläre Autoregulation zum Erhalt einer konstanten zerebralen Perfusion ist bei Früh- und termingerechten Neugeborenen wahrscheinlich existent, wobei die untere Grenze zu niedrigeren Werten verschoben ist. Analog zum Erwachsenen kann die zerebrovaskuläre Autoregulation beim Vorliegen intrakranieller Läsionen aufgehoben und direkt vom zerebralen Perfusionsdruck abhängig sein. In dieser Situation kann eine Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes zur zerebralen Ischämie bzw. eine Steigerung zum Hirnödem führen.
- ▶ Mit einer Erhöhung des arteriellen Kohlendioxid-Partialdruckes steigt die kindliche zerebrale Durchblutung linear bzw. exponentiell beim Vorliegen einer arteriellen Hypoxämie (CO_2 -Vasoreaktivität). Im Falle einer ausgeprägten arteriellen Hyperoxie kann sie reduziert sein (O_2 -Vasoreaktivität).
- ▶ Der Erhalt der Homöostase des kindlichen Flüssigkeitshaushalts ist für eine konstante zerebrale Perfusion und Oxygenierung von wesentlicher Bedeutung (Normotonie, Normovolämie, Normoxämie, Normokapnie, Normoglykämie, Normothermie).
- ▶ Multiple pathophysiologische Mechanismen führen nach einem hypoxisch-ischämischen Geschehen durch Exzitotoxizität, Ödemformation und Inflammation des Gewebes zum apoptotischen oder nekrotischen Zelltod im ischämischen Hirnareal.

Literaturverzeichnis

Das vollständige Literaturverzeichnis zu diesem Artikel finden Sie unter www.thieme-connect.de > ains in der html-version.

1. Dekaban AS. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol* 1978;4:345–56
2. Krane, P, Yeh, D. Anesthesia for pediatric neurosurgery. In: *Anesthesia for infants and children*. Philadelphia: 2006; 651–684
3. Segar JL. Ontogeny of the arterial and cardiopulmonary baroreflex during fetal and postnatal life. *Am J Physiol* 1997;273:457–71
4. Friedman WF. The intrinsic physiologic properties of the developing heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1972;1:87–111
5. Baethmann A, Jantzen JP, Piek J, Prange H, Unterberg A. Physiology and pathophysiology of intracranial pressure. *Zentralbl Neurochir* 1997;1:29–31
6. Jöhr M. Regionalanästhesie. In: *Kinderanästhesie* Stuttgart Jena New York: Gustav Fischer Verlag 1995; 132–63
7. Rosman NP. Increased intracranial pressure in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1974;2:483–99
8. Edmond J, Auestad N, Robbins RA, Bergstrom JD. Ketone body metabolism in the neonate: development and the effect of diet. *Fed Proc* 1985;7:2359–64
9. Nehlig A. Imaging and the ontogeny of brain metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993;3:627–42
10. Kety SS, Schmidt CF. The Nitrous Oxide Method for the Quantitative Determination of Cerebral Blood Flow in Man: Theory, Procedure and Normal Values. *J Clin Invest* 1948;4:476–83
11. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959;2:183–238
12. Garfunkel JM, Baird, W. H, 3rd, Ziegler J. The relationship of oxygen consumption of cerebral functional activity. *J Pediatr* 1954;1:64–72
13. Altman DI, Perlman JM, Volpe JJ, Powers WJ. Cerebral oxygen metabolism in newborns. *Pediatrics* 1993;1:99–104
14. Elwell CE, Henty JR, Leung TS, Austin T, Meek JH, Delpy DT, Wyatt JS. Measurement of CMRO_2 in neonates undergoing intensive care using near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 2005;263–8
15. Kennedy C, Sokoloff L. An adaptation of the nitrous oxide method to the study of the cerebral circulation in children; normal values for cerebral blood flow and cerebral metabolic rate in childhood. *J Clin Invest* 1957;7:1130–7
16. Chiron C, Raynaud C, Maziere B, Zilbovicius M, Laflamme L, Masure MC, Dulac O, Bourguignon M, Syrota A. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med* 1992;5:696–703
17. Kehrner M, Blumenstock G, Ehehalt S, Goelz R, Poets C, Schoning M. Development of cerebral blood flow volume in preterm neonates during the first two weeks of life. *Pediatr Res* 2005;5:927–30
18. Settergren G, Lindblad BS, Persson B. Cerebral blood flow and exchange of oxygen, glucose ketone bodies, lactate, pyruvate and amino acids in anesthetized children. *Acta Paediatr Scand* 1980;4:457–65
19. Younkin DP, Reivich M, Jaggi J, Obrist W, Delivoria-Papadopoulos M. Noninvasive method of estimating human newborn regional cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 1982;4:415–20
20. Greisen G. Cerebral blood flow and energy metabolism in the developing brain. In: *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. Chatham, UK: Churchill Livingstone 2001; 139–154
21. Greisen G, Pryds O. Low CBF, discontinuous EEG activity, and periventricular brain injury in ill, preterm neonates. *Brain Dev* 1989;3:164–8

CME-Fragen

Physiologie und Pathophysiologie des kindlichen Zerebrums

1

Welche Aussage zur Gehirnentwicklung ist falsch?

- A Nach der Geburt beträgt das Gewicht des kindlichen Zerebrums etwa 10–12% des Körpergewichts.
- B Die vordere Fontanelle verschließt sich in der Regel innerhalb des ersten Lebensmonats.
- C Nach dem 3. Lebensjahr sind die Emigration dentritischer Neurone und die Myelinisierung weitgehend abgeschlossen.
- D Die Anzahl endogener neuronaler Stammzellen ist im Kindesalter höher als im Erwachsenenalter.
- E Keine der Aussagen A–D ist richtig.

2

Welche der Aussagen trifft zu?

- 1 Auf die Adaptation des autonomen Nervensystems haben postnatale kardiorespiratorische Veränderungen keinen Einfluss.
- 2 Die parasympathische Komponente ist postnatal bereits gut entwickelt.
- 3 Die sympathische Komponente des Systems reift im ersten halben Lebensjahr.

- A Keine der Aussagen trifft zu.
- B Nur die Aussage 1 trifft zu.
- C Nur die Aussage 2 trifft zu.
- D Nur die Aussagen 2 und 3 treffen zu.
- E Alle Aussagen treffen zu.

3

Welche Aussage bzw. deren Verknüpfung ist richtig?

- 1 Die Oberkörperhochlagerung zur Reduktion eines erhöhten ICP ist beim Kind effektiver als beim Erwachsenen, weil
- 2 das intrakranielle Volumen des Kindes zu 60% aus Hirngewebe, zu 20% aus Liquor und zu 20% aus Blut besteht.

- A Aussage 1 und 2 sowie die Verknüpfung sind richtig.
- B Aussage 1 und 2 sind richtig, die Verknüpfung ist falsch.
- C Nur Aussage 1 ist richtig.
- D Nur Aussage 2 ist richtig.
- E Keine der Aussagen ist richtig.

4

Welche Erkrankung des ZNS ist im Kindesalter selten?

- A Hirntumor
- B Schädel-Hirn-Trauma
- C Meningomyelozele
- D Hydrozephalus
- E Zerebrales Aneurysma

5

Welche der Aussagen zum Hirnmetabolismus bzw. deren Verknüpfung ist richtig?

- 1 Der aerobe Metabolismus ist im Klein- und Schulkindalter im Vergleich zum Erwachsenenalter erhöht, weil
- 2 die zerebrale Sauerstoffutilisation beim Vorliegen eines aeroben Stoffwechsels dem Glukoseverbrauch annähernd entspricht.

- A Aussage 1 und 2 sowie die Verknüpfung sind richtig.
- B Aussage 1 und 2 sind richtig, die Verknüpfung ist falsch.
- C Nur Aussage 1 ist richtig.
- D Nur Aussage 2 ist richtig.
- E Keine der beiden Aussagen ist richtig.

6

Welche Aussage zum zerebralen Blutfluss im Kindesalter ist richtig?

- A Der Blutfluss des Neugeborenen ist im Vergleich zum Erwachsenenalter erhöht.
- B Der Blutfluss im Klein- und Schulkindalter ist im Vergleich zum Erwachsenenalter erniedrigt.
- C Der Blutfluss steigt in Abhängigkeit vom Lebensalter stetig.
- D Der Blutfluss fällt in Abhängigkeit vom Lebensalter stetig.
- E Blutfluss und aerober Metabolismus korrelieren positiv miteinander.

7

Welche Aussage zur zerebralen Autoregulation im Kindesalter ist richtig?

- A Die untere Grenze der Autoregulation ist beim Kind gegenüber dem Erwachsenen zu höheren Werten verschoben.
- B Die obere Grenze der zerebralen Autoregulation errechnet sich beim Kind aus mittlerem arteriellem Druck minus intrakraniellen Druck.
- C Ein Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes hat einen Abfall des Blutflusses zur Folge.
- D Eine ausgeprägte arterielle Hyperoxie geht mit einer Reduktion der kindlichen zerebralen Durchblutung einher.
- E Keine der Aussagen A–D ist richtig.

8

Welche Aussage zum kindlichen Flüssigkeitshaushalt und Sauerstofftransport ist **nicht** richtig?

- A Beim Kind führt ein Anstieg des Hämatokrits zu einer Reduktion der zerebralen Durchblutung.
- B Die Sauerstoffabgabe des fetalen Hämoglobins an das Hirngewebe ist erleichtert.
- C Im Rahmen der Trimenon-Anämie des Säuglings sinkt der Hämatokrit.
- D Die Sauerstoffdissoziationskurve des fetalen Hämoglobins ist nach links verschoben.
- E Eine Erhöhung des Osmolarität des Blutes führt zur Verminderung der Liquorproduktion.

9

Welche Reaktion zählt **nicht** zu den Pathomechanismen der neuronalen Schädigung bei hypoxisch-ischämischem Geschehen?

- A Bildung von Phosphokreatin
- B Anaerobe Glykolyse und Laktatbildung
- C Zunahme der Zellpermeabilität
- D Inflammation des Gewebes
- E Einstrom von Kalzium-Ionen in die Zelle

10

Welche Aussage trifft **nicht** zu?

- A In der Perinatalzeit ist der Thalamus besonders vulnerabel gegenüber einer Ischämie.
- B Ein Zusammenhang der Ischämie mit der Entstehung der periventriculären Leukomalazie wird diskutiert.
- C Eine längere arterielle Hyperoxie ist beim Neugeborenen wegen vielfältiger Schädigungsmöglichkeiten unbedingt zu vermeiden.
- D Eine perinatale Ischämie kann durch eine Reduktion der umbilikalen Durchblutung verursacht werden.
- E Die Vulnerabilität des Gehirns des Neugeborenen ist gering.

Antwortbogen S. 440