



Clemenshospital

*Eine Einrichtung der Alexianer
und der Clemensschwestern*

Frühkindliche Hirnschäden

Zeitpunkt und Muster

Therapeutische Ansätze

PD Dr. med. Otfried Debus

Kinderklinik - Neuropädiatrie
Alexianer – Ludgeruskliniken
Clemenshospital Münster



Übersicht

- ▶ Frühkindliche Hirnschäden → CP
 - Definition und Epidemiologie
 - Ursachen und Mechanismen
 - klinische Erscheinungsbilder
 - Zuordnung von Ursachen und Schädigungsmuster bei Hypoxie
 - **Therapie?**



CP- Definition

- ▶ Gruppe von Krankheitsbildern aufgrund einer **nicht progrediente** Schädigung des noch **unreifen** Gehirns
- ▶ die Schädigung führt zu einer Störung von **motorischen Funktionen** (Bewegung, Haltung)
- ▶ die Störungen sind **permanent**, aber nicht unveränderlich



CP – Inzidenzen

▶ Prävalenz von 1,5 - 2,7/1000

Lebendgeborenen

- häufigste Grund einer spastischen Bewegungsstörung bei Kindern
- keine Verringerung der Inzidenz in den letzten 40 Jahren
- bessere perinatale Versorgung aber Überleben kleinerer Frühgeborener

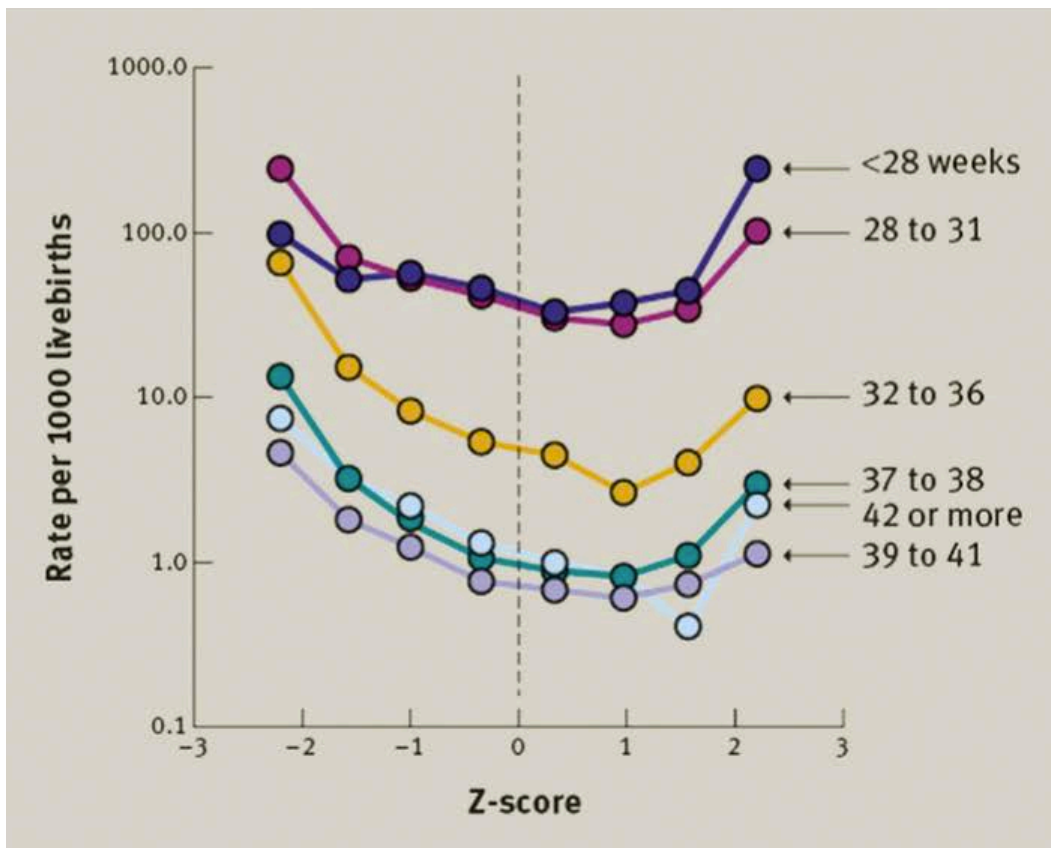


CP – Inzidenzen

- ▶ **Pränatale Ursachen einer CP in 80-90%**
- ▶ **Perinatale Ursachen (Asphyxie, Infektion, Trauma) einer CP in 10-20%**
- ▶ **Frühgeborene sind 100- bis 300-mal häufiger betroffen als reif geborene Kinder**
 - 16-28% bei Kindern aus der 26. SSW
 - (50% aller CP Kinder Geburt zw. 38.-42. SSW)



CP – Inzidenzen zu leicht UND zu schwer



CP-Wahrscheinlichkeit
In Relation zum Geburts-
gewicht



CP Ursachen

- ▶ Unreife
- ▶ Hypoxie
- ▶ Hirnblutungen
- ▶ Infektionen
- ▶ Trauma
- ▶ Genetik
- ▶ Hirnfehlbildungen
(Stoffwechsel)
- ▶ Toxizitäten
 - Alkohol,
Medikamente,
Bilirubin



CP Ursachen

▶ Genetik

- Fehlerhafte Reaktion des Organismus auf Schädigungen
 - ▶ Interleukin-6 Antwort
 - ▶ Prothrombin-Mutationen
- Knabenwendigkeit 1,3 : 1

▶ Hirnfehlbildungen (12% der CP-Kinder!)

- Migration, Balkenmangel ...
- Vermehrt assoziierte Fehlbildungen



CP Ursachen

- ▶ 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft
 - Infektionen
 - Durchblutungsstörungen / Infarkte

- ▶ Fehlbildungen des Hirnaufbaus / der Migration

Folgen oft mehr von einer Epilepsie und/oder psychomentalen Entwicklungsstörungen dominiert



CP - Schädigungsmechanismen

- ▶ Sauerstoffradikale – direkte Schädigung
- ▶ Entzündungsprozesse
- ▶ Exzitotoxizität
 - elektrische Überaktivität der Nervenzellen führen zu einem fatalen Energieverbrauch



CP – Schädigungsmechanismen Hypoxie

- ▶ **Anoxische Hypoxie:** kein Sauerstoff in der Aussenluft (z.B. Höhenkrankheit)
- ▶ **Anämische Hypoxie:** keine ausreichender Sauerstofftransport ins Gehirn aufgrund von: Blutverlust, CO Vergiftung
- ▶ **Ischämische Anoxie:** Hirnschaden auf Grund eines Kreislaufstillstandes (nach Reanimation)



CP – Subtypen und Häufigkeiten

▶ Subtypen der CP:

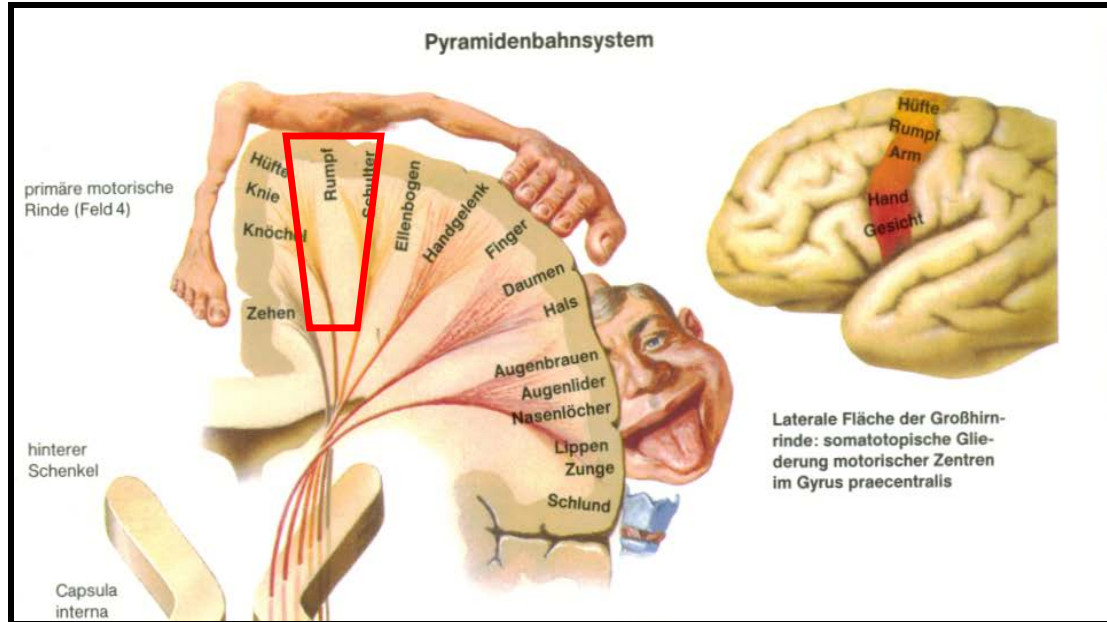
- bilateral spastische CP mit 60%
- unilateralen spastischen CP mit 30%
- Hypotone CP
- Dyskinetische CP
 - ▶ dystone CP (6%)
 - ▶ athetoide CP
 - ▶ choreatische CP
- ataktische CP (4%)

Folgen von Hirnschäden



Clemenshospital

Eine Einrichtung der Alexianer
und der Clemensschwestern



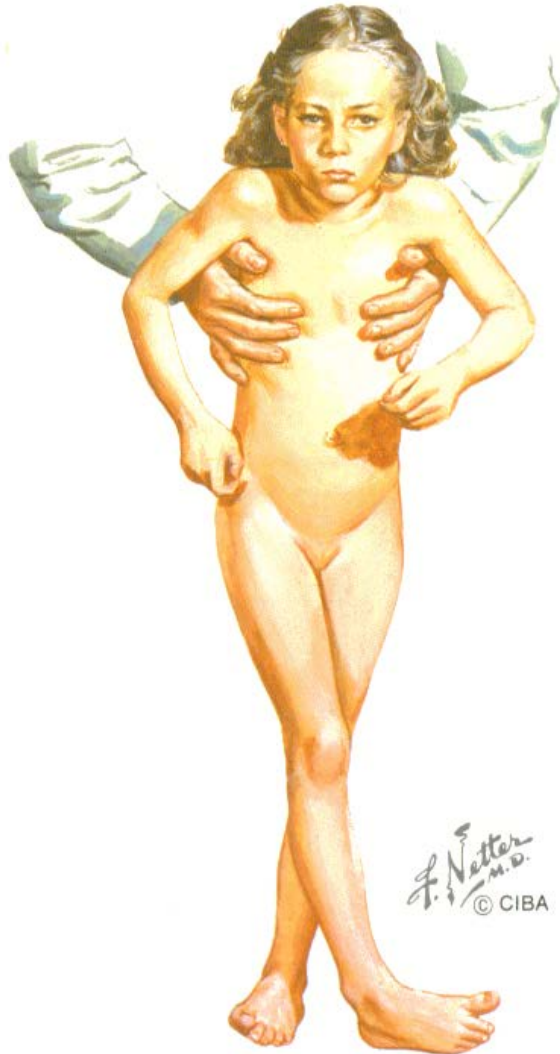
- ▶ Isolierte Schädigung von Teilen des Gehirns
 - Grenzen von Versorgungsgebieten großer Gefäße
 - ▶ Schulter/Arm-betonte Lähmungen

Spastische Parese

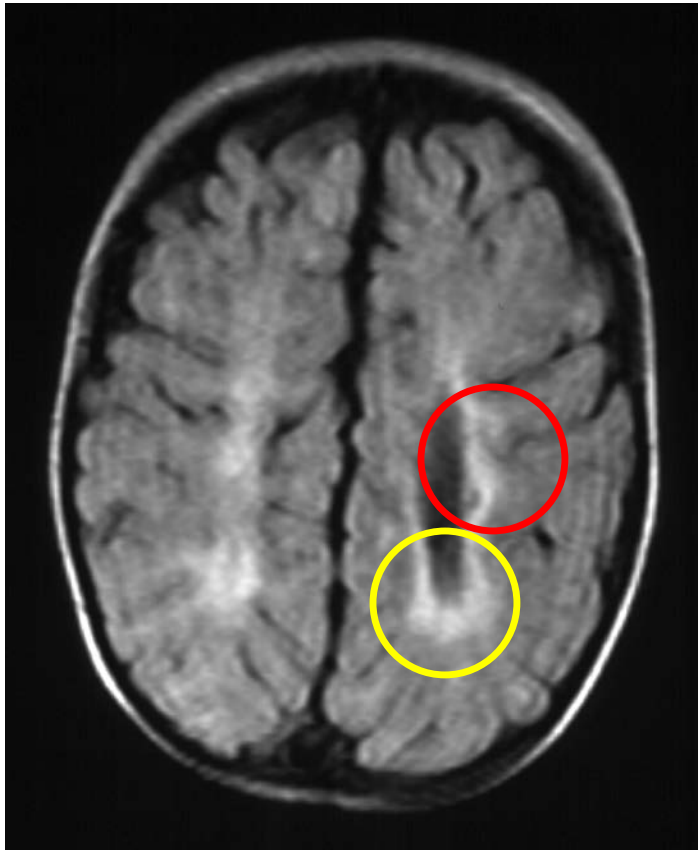


Clemenshospital

*Eine Einrichtung der Alexianer
und der Clemensschwestern*



- Tetraparese
- Paraparese
 - Diparese
 - Hemiparese
- dynamischer Spitzfuß
- Monoparese



▶ Schädigung von Teilen
langer Nervenbahnen

- Arme
- Beine
- Gesicht
- Sehbahn

MRT-Auffälligkeiten und Prognose



Clemenshospital

Eine Einrichtung der Alexianer
und der Clemensschwestern

- ▶ assoziierte Läsionen der weißen Substanz: (50%) führen zu Hirnatrophie, Mikrozephalie und kognitiven Defiziten

*L Sie L.T. et al., Neuropediatrics,
2000; 31: 128-136*





▶ Isolierte Schädigung
von tieferen Zentren:
Basalganglien

- Bewegungsstörungen
 - ▶ Dystonie
 - ▶ Chorea
 - ▶ Athetose
 - ▶ generalisierte epileptische Anfälle

DYSKINESIEN



Clemenshospital

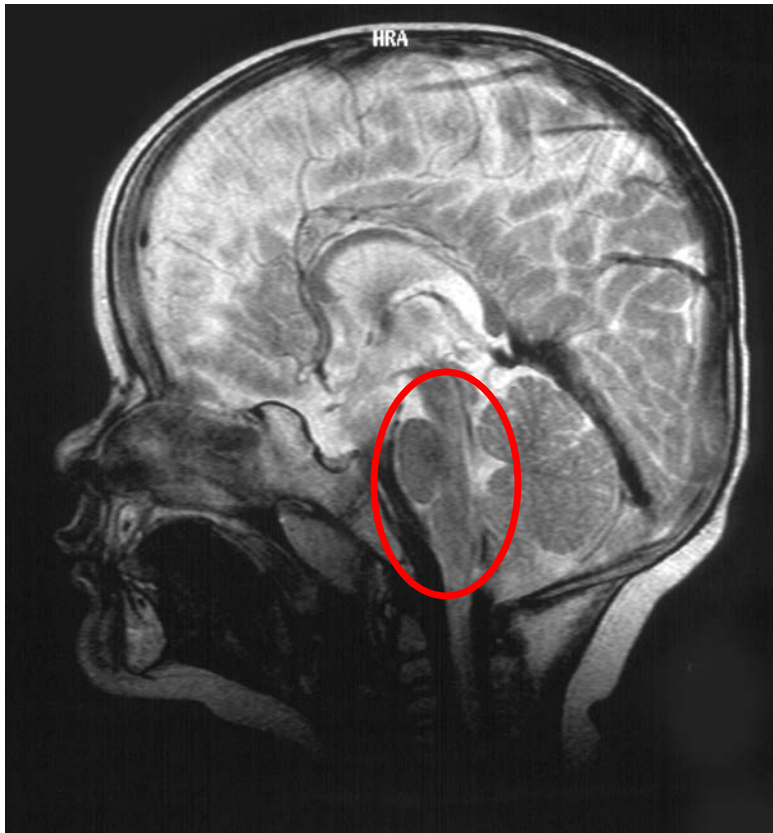
*Eine Einrichtung der Alexianer
und der Clemensschwestern*

DYSTONIE

ATHETHOSE

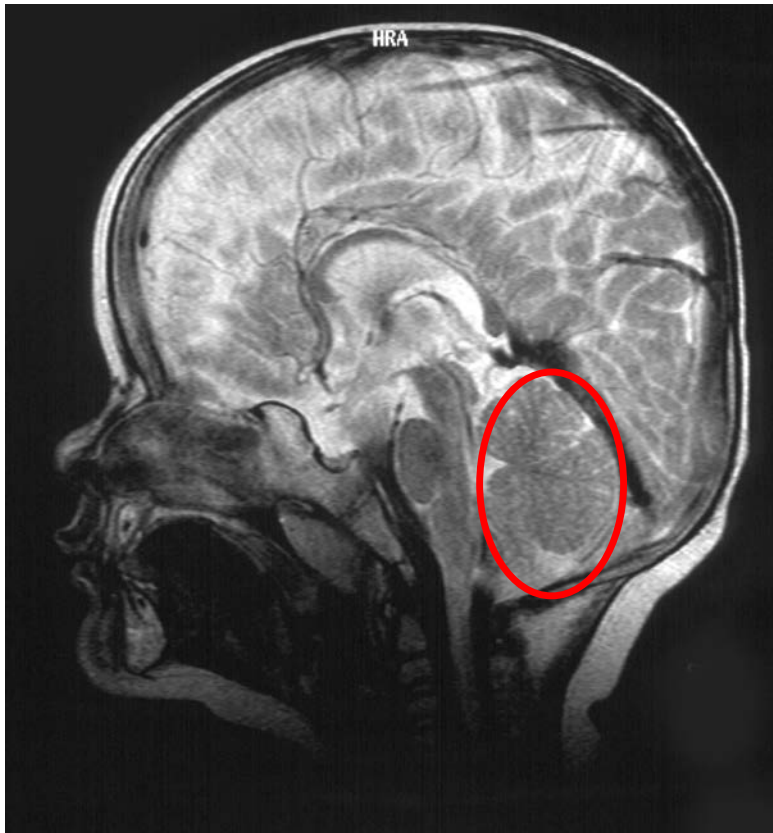
CHOREA





▶ Isolierte Schädigung
von tieferen Zentren:
Hirnstamm

- Störungen der
 - ▶ Augenbewegungen
 - ▶ Zungenbewegungen
 - ▶ Schluckbewegungen
- schlaffe Gesichtsmuskeln
- offener Mund



- Isolierte Schädigung
von tieferen Zentren:

Kleinhirn

- Gangataxie
- Intentionstremor
- abgehackte (ataktische)
Sprache
- Hypotonie

Hypotonie



Clemenshospital

*Eine Einrichtung der Alexianer
und der Clemensschwestern*





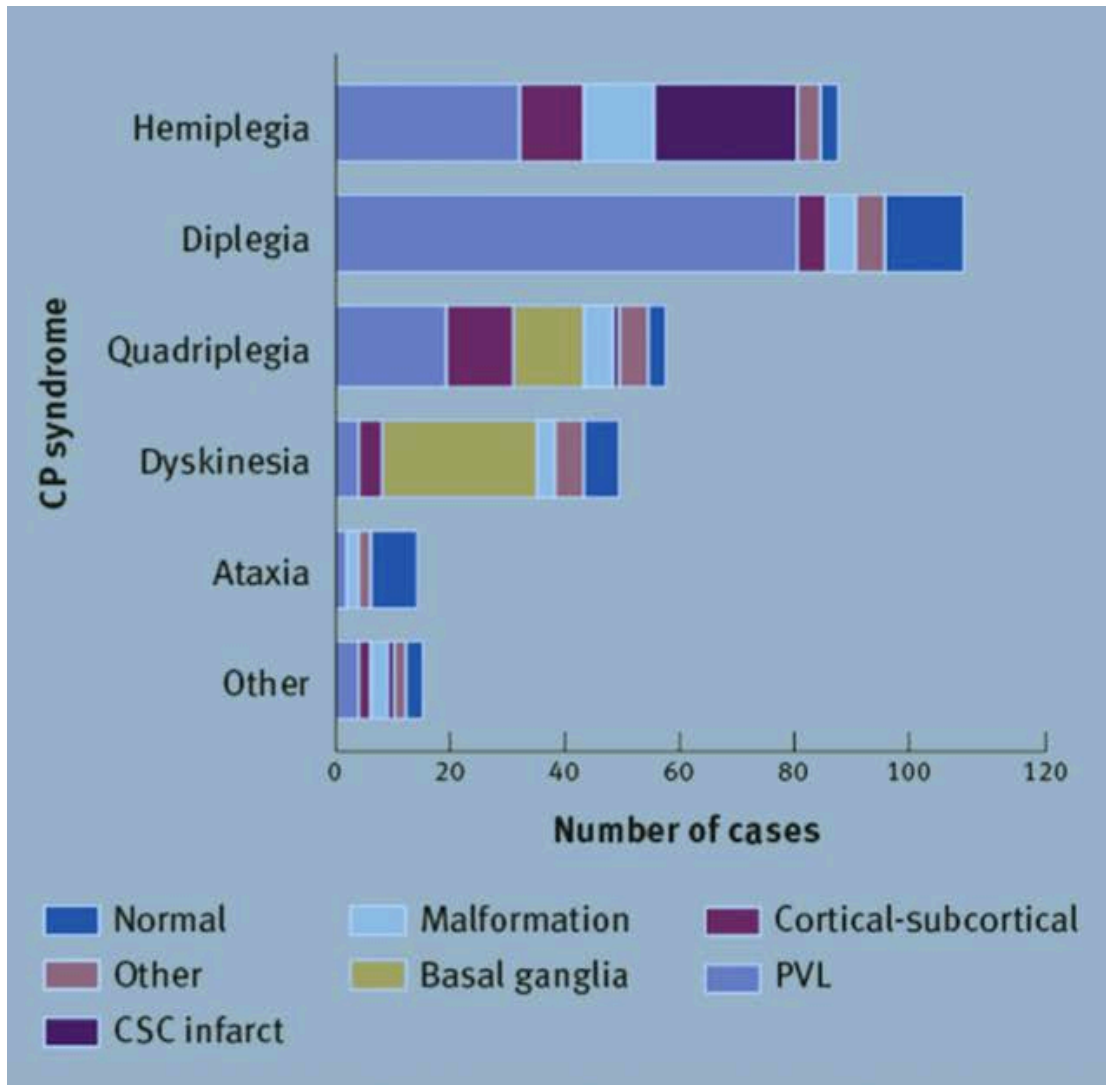
► Isolierte Schädigung des Rückenmarkes

- schlaffer Muskeltonus
der Extremitäten
- Blasen-Mastdarm-
Störungen
- zunächst fehlende
Muskeleigenreflexe



CP

Subtypen und Schädigungsmuster





Schäden des unreifen Gehirnes durch **Hypoxie**

pränatal – peripartal – postnatal

vulnerable Phasen für spezifische Muster?



Dogma

- **Schädigung vor der 32. SSW**
 - ▶ Periventrikuläre Leukomalazie
- ***Schädigung beim Reifen Kind***
 - ▶ *Affektion der Stammganglien*
 - ▶ *Affektion der Hirnrinde*



- **MRT Nachuntersuchung**
 - ▶ 2587 Kindern bis 10 Jahr
 - ▶ Milde bis schwere CP
 - ▶ Analyse bei hypoxischen Hirnveränderungen (n=104)
 - ▶ Ausschluss von Fehlbildungen und Hydrocephalus



- **Wichtige Muster nach Hypoxie im Ultraschall**

- ▶ PVL
- ▶ subcortikale Leukomalazie
- ▶ multizystische Encephalopathie
- ▶ fokale Infarkte
- ▶ Läsionen von Thalamus und Basalganglien



- **Wichtige zusätzliche Muster nach Hypoxie im MRT**
 - ▶ zentrale kortiko-subkortikale Schäden
 - ▶ bilaterale parasagittale Läsionen
 - ▶ Hirnstammläsionen
 - ▶ diffuse Kortexläsionen
 - ▶ Hippocampusschäden

Neonatale Schädigungsmuster

Sie L.T.L. et al., *Neuropediatrics*, 2000; 31: 128-136



Clemenshospital

Eine Einrichtung der Alexianer
und der Clemensschwestern



Periventrikuläre Leukomalazie

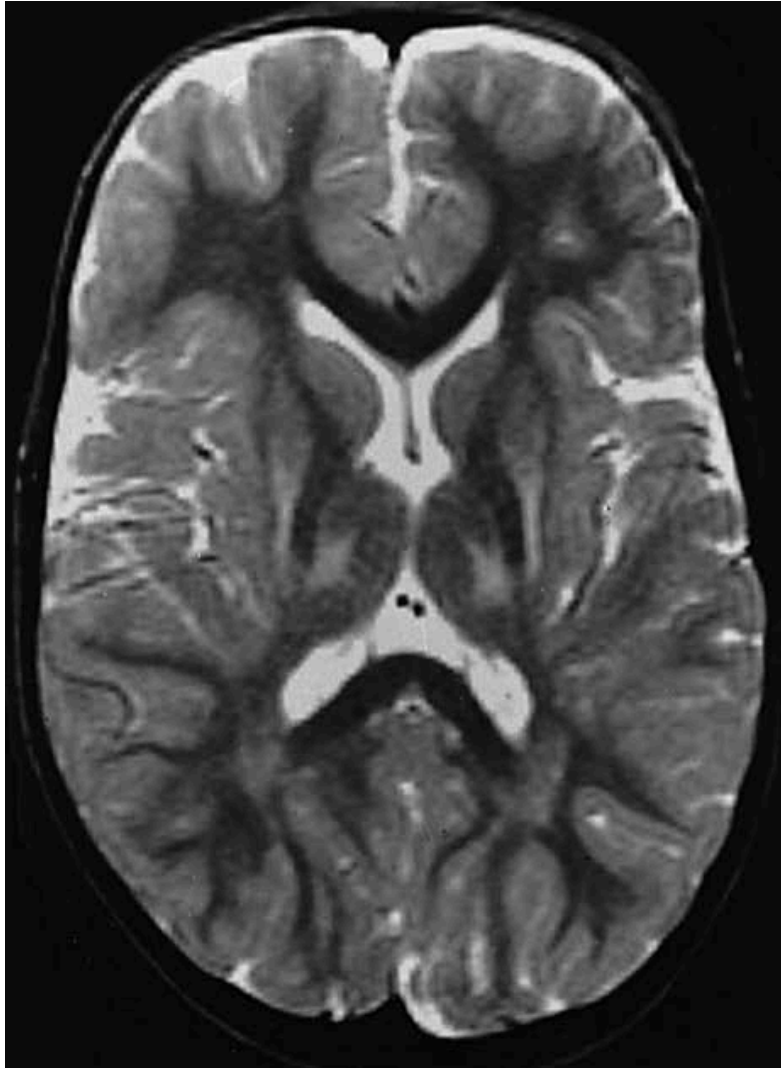
Neonatale Schädigungsmuster

Sie L.T.L. et al., *Neuropediatrics*, 2000; 31: 128-136



Clemenshospital

Eine Einrichtung der Alexianer
und der Clemensschwestern



Basalganglien
und
Kortexaffektion

Neonatale Schädigungsmuster

Sie L.T.L. et al., *Neuropediatrics*, 2000; 31: 128-136



Clemenshospital

Eine Einrichtung der Alexianer
und der Clemensschwestern



Multizystische Enzephalopathie



▶ Zeitpunkt der Hypoxie

- pränatal
- perinatal
- postnatal

▶ Art der Hypoxie

- subakut/chronisch
- akut
- subakut/chronisch
- akut
- subakut/chronisch



- **subakut-chronische Hypoxie**
 - ▶ Periventrikuläre Leukomalazie
- **akute schwere Asphyxie**
 - ▶ Basalganglien –Thalamus-
+/- kortikaler Schaden
- **milde Hypoxie mit sekundärer
schwerer Enzephalopathie**
 - ▶ Multizystische Enzephalopathie
- **Ursache entscheidender als Alter**



Clemenshospital

Eine Einrichtung der Alexianer
und der Clemensschwestern

Chen et al. *Journal of Translational Medicine* 2013, 11:21
<http://www.translational-medicine.com/content/11/1/21>



JOURNAL OF
TRANSLATIONAL MEDICINE

RESEARCH

Open Access

Neural stem cell-like cells derived from autologous bone mesenchymal stem cells for the treatment of patients with cerebral palsy

Guojun Chen^{1†}, Yali Wang^{1†}, Zhenyu Xu^{2†}, Feng Fang¹, Renmei Xu¹, Yue Wang², Xiaoli Hu², Lixing Fan² and Houqi Liu^{2*}

Abstract

Background: Stem cell therapy is a promising treatment for cerebral palsy, which refers to a category of brain diseases that are associated with chronic motor disability in children. Autologous MSCs may be a better cell source and have been studied for the treatment of cerebral palsy because of their functions in tissue repair and the regulation of immunological processes.

Methods: To assess neural stem cell-like (NSC-like) cells derived from autologous marrow mesenchymal stem cells as a novel treatment for patients with moderate-to-severe cerebral palsy, a total of 60 cerebral palsy patients were enrolled in this open-label, non-randomised, observer-blinded controlled clinical study with a 6-months follow-up. For the transplantation group, a total of 30 cerebral palsy patients received an autologous NSC-like cells transplantation ($1-2 \times 10^7$ cells into the subarachnoid cavity) and rehabilitation treatments whereas 30 patients in the control group only received rehabilitation treatment.

Results: We recorded the gross motor function measurement scores, language quotients, and adverse events up to 6 months post-treatment. The gross motor function measurement scores in the transplantation group were significantly higher at month 3 (the score increase was 42.6, 95% CI: 9.8–75.3, $P=0.011$) and month 6 (the score increase was 58.6, 95% CI: 25.8–91.4, $P=0.001$) post-treatment compared with the baseline scores. The increase in the Gross Motor Function Measurement scores in the control group was not significant. The increases in the language quotients at months 1, 3, and 6 post-treatment were not statistically significant when compared with the baseline quotients in both groups. All the 60 patients survived, and none of the patients experienced serious adverse events or complications.

Conclusion: Our results indicated that NSC-like cells are safe and effective for the treatment of motor deficits related to cerebral palsy. Further randomised clinical trials are necessary to establish the efficacy of this procedure.

Keywords: Cerebral palsy, Neural stem cell-like cells, Bone marrow mesenchymal stem cells, Cell therapy, Autologous transplantation

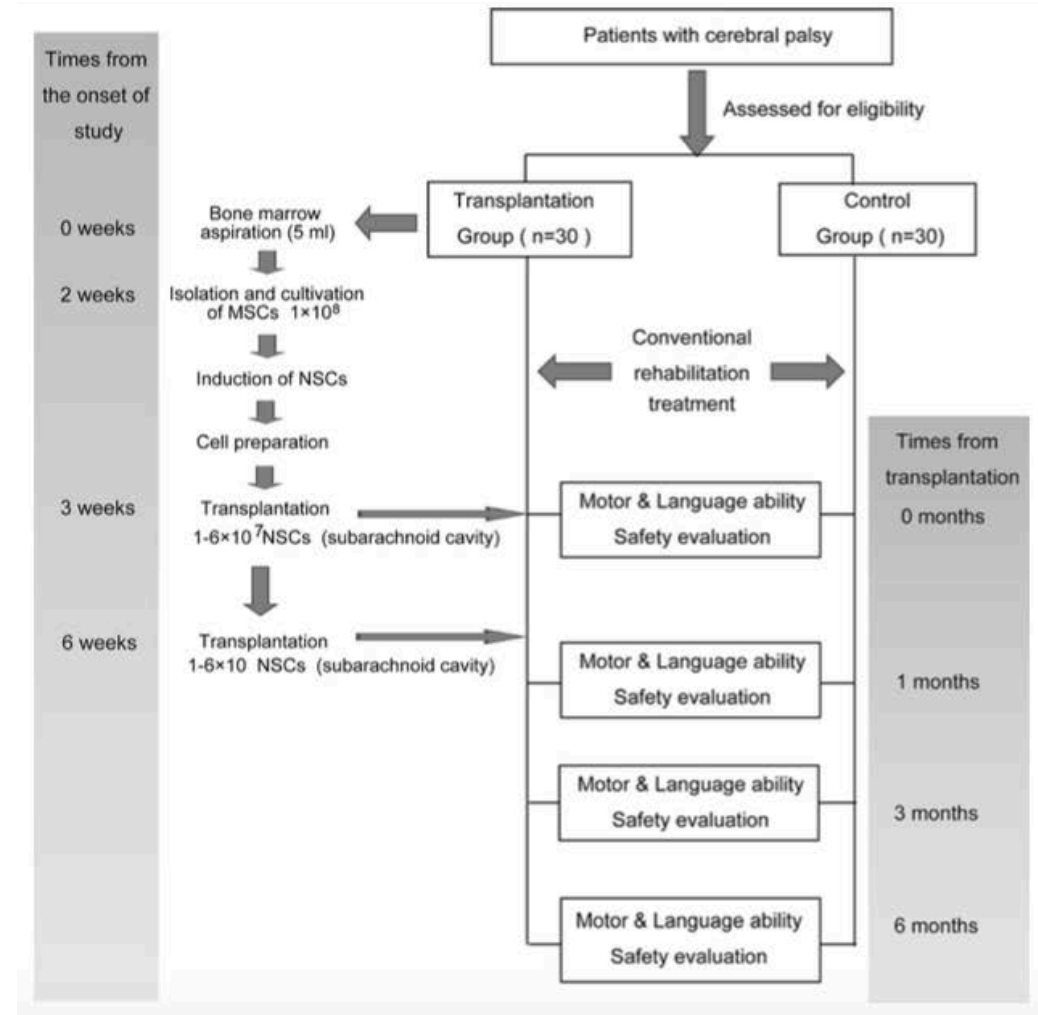
CP und
Epilepsie
?
Therapie
?
Stammzell-
transplantation
?



CP und
Epilepsie

Therapie

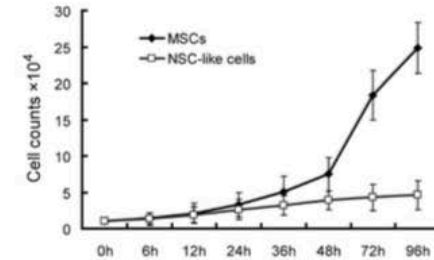
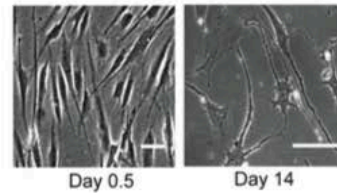
Stammzell-
transplantation



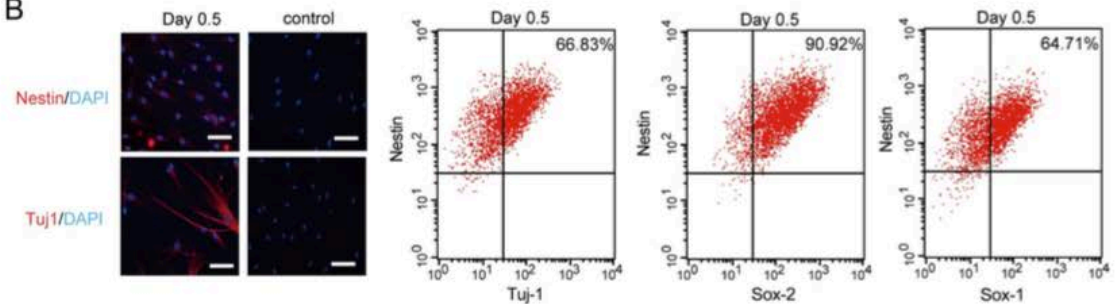


CP und Epilepsie Therapie Stammzell- transplantation

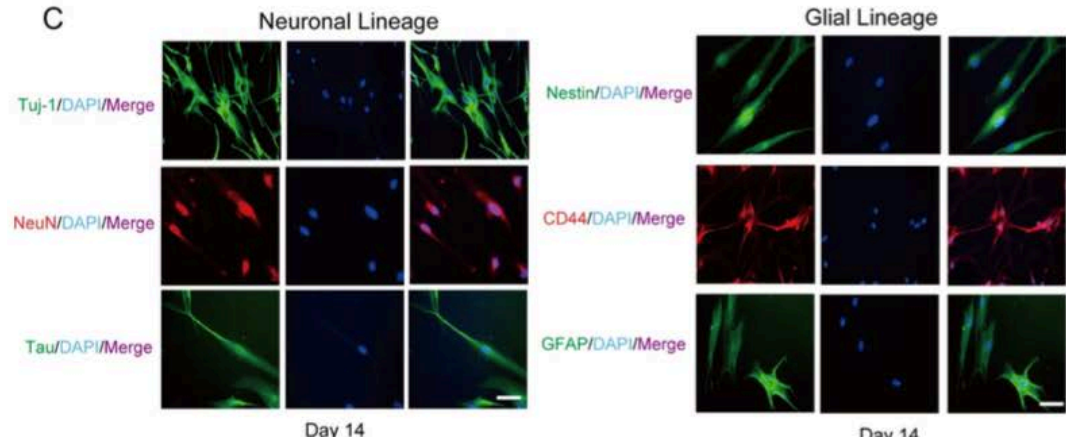
A



B



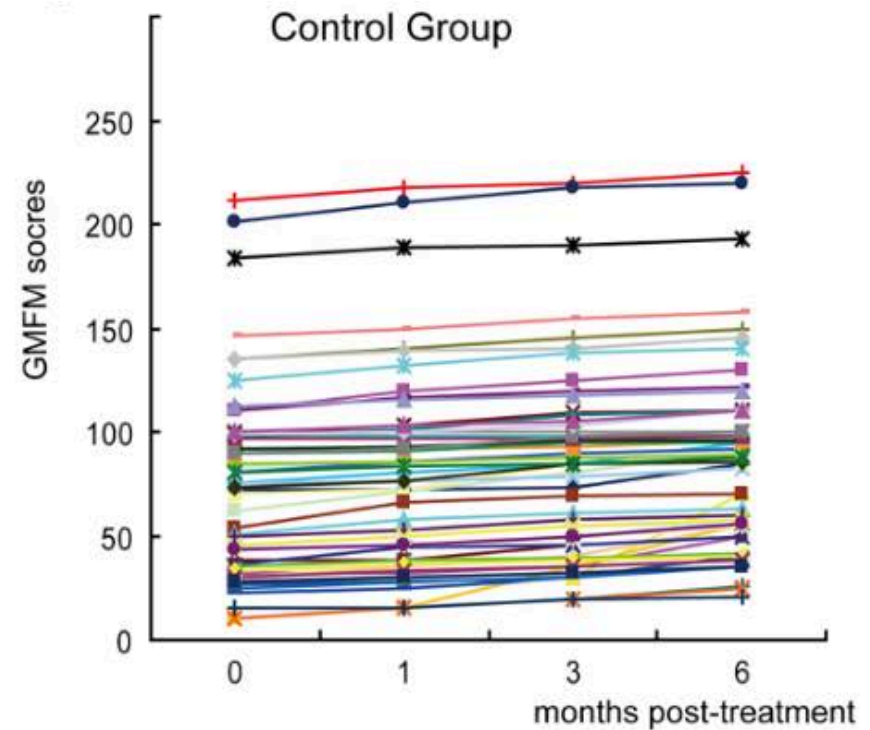
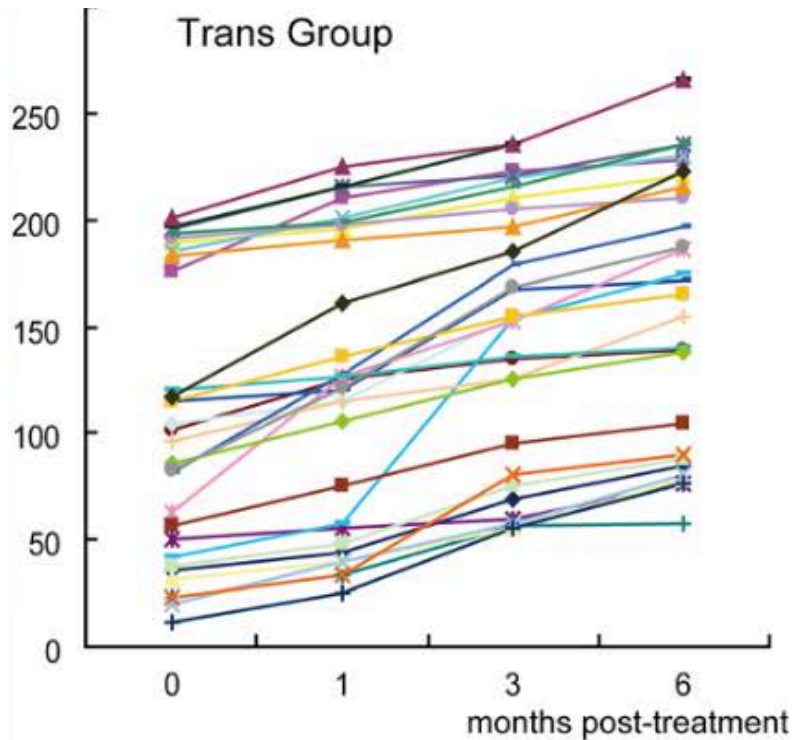
C





CP und Epilepsie - Therapie

Stammzell-transplantation: *Motorikfunktion*



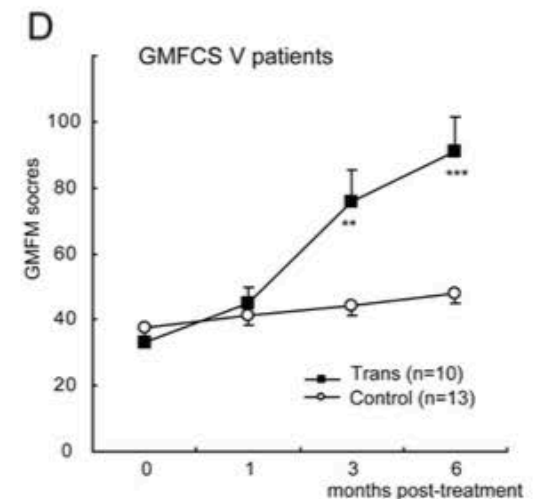
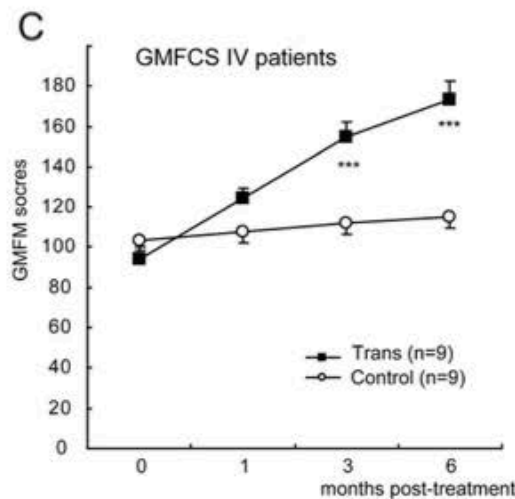
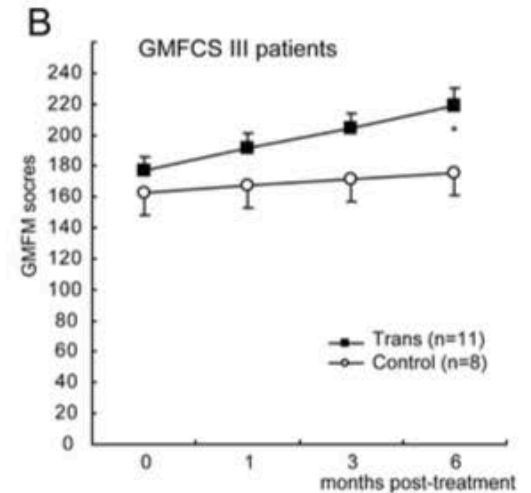
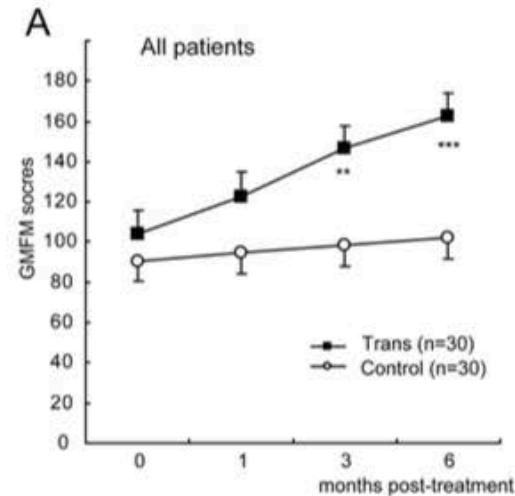


CP und Epilepsie

Therapie

Stammzell- transplantation

Motorikfunktion



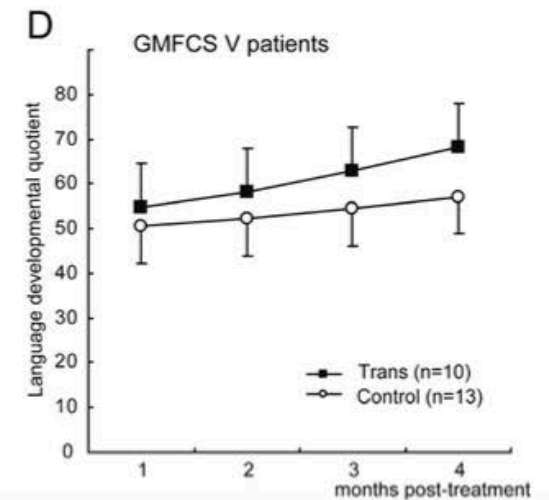
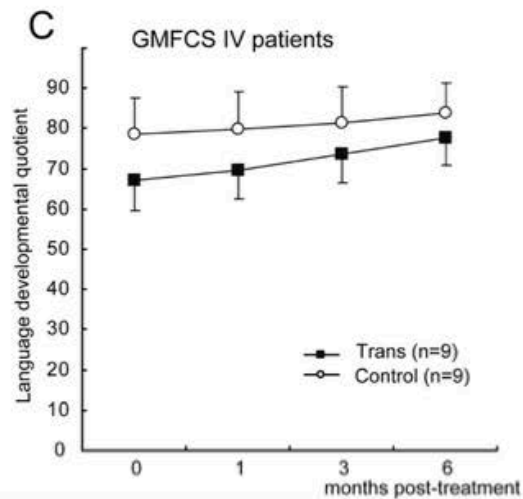
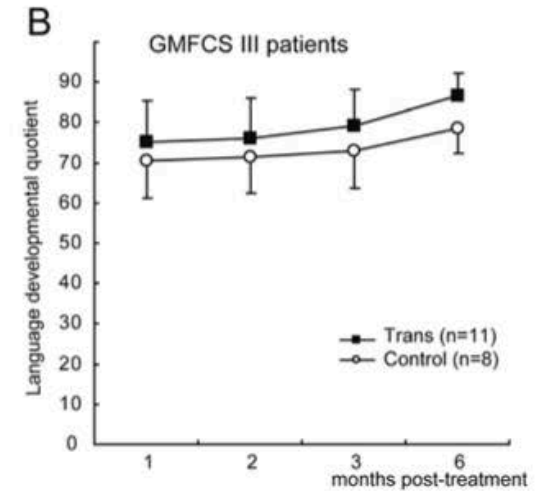
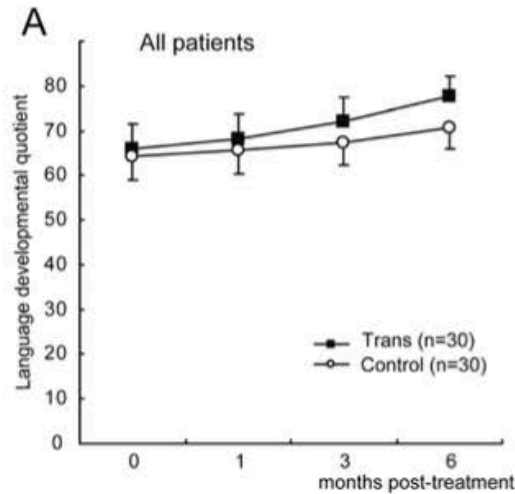


CP und Epilepsie

Therapie

Stammzell- transplantation

Sprachfunktion



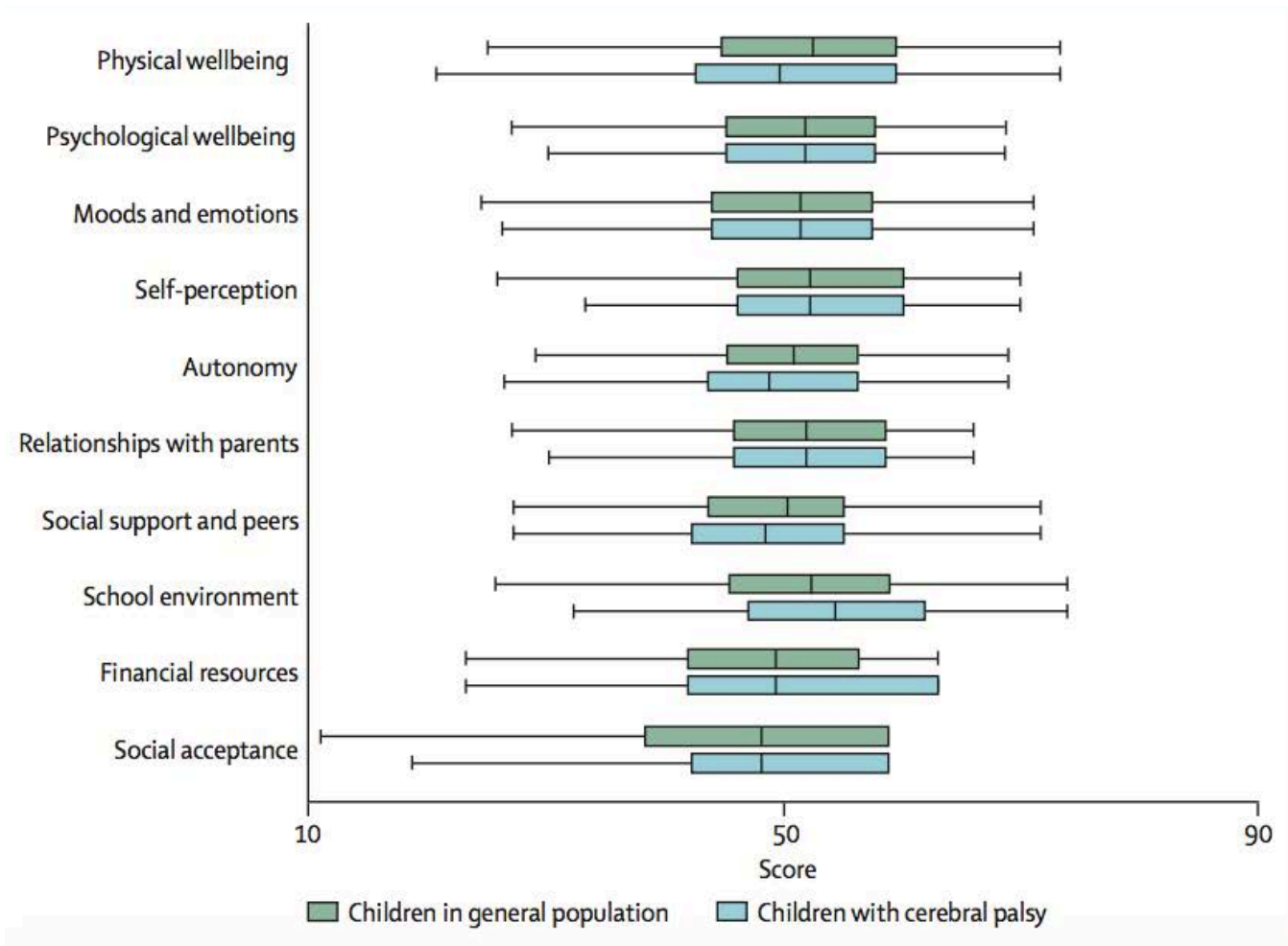


CP nach hypoxischen Schädigungen

- ▶ **Das unreife kindliche Gehirn ist zu jedem Zeitpunkt gegenüber einem Sauerstoffmangel vulnerabel**
- ▶ **Die Akuität (chronisch-akut) und Ausprägung (Tiefe) des Sauerstoffmangels sind für das Schädigungsmuster des Gehirns entscheidend**
- ▶ **Verschiedene Schädigungsmuster passen zu spezifischen Störungen von Muskeltonus und Bewegungsstörungen**
- ▶ **Neben symptomatischen Therapien beginnen sich Methoden zur Regeneration und Remodellierung zu etablieren**



CP
und
„Quality
of
Life“



Selbsteinschätzung!!



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Nach einer Studie der Cambridge Universität, ist es egal in welcher Reihenfolge die Buchstaben in Wörtern vorkommen. Es ist nur wichtig, dass der erste und letzte Buchstabe an der richtigen Stelle sind. Der Rest kann total falsch sein und man kann es ohne Probleme lesen. Das ist, weil das menschliche Gehirn nicht jeden Buchstaben liest sondern das Wort als Ganzes. Nicht schlecht oder?