

# Die Plasmakonzentration der unkonjugierten 11-Hydroxykortikosteroide bei Neugeborenen diabetischer Mütter in den ersten Lebenstagen

Von

G. W. LEHMANN und W. HUBL

Bezirkskrankenhaus Dresden-Friedrichstadt

(Eingegangen am 17. November 1974)

Die 11-Hydroxykortikosteroidkonzentration im Plasma Neugeborener diabetischer Mütter ist in den ersten drei Lebenstagen signifikant erhöht. Sie beträgt am ersten durchschnittlich 31,6 (normal 16,4), am zweiten 14,8 (normal 3,6) und am dritten Lebenstag 14,6 (normal 4,2)  $\mu\text{g}/100$  ml. Danach nähert sie sich dem Normbereich von rund 10  $\mu\text{g}/100$  ml.

Der Hyperkortizismus wird auf eine vermehrte HCG-Produktion in der reifungsgestörten Plazenta der Diabetikerin zurückgeführt. Daneben tragen Leberunreife und mangelhaftes Ausscheidungsvermögen der Nieren zum überhöhten Kortikoidspiegel bei.

Cushingoid und Nebennierenhyperplasie [2, 19] werden bei Fetopathia diabetica häufig gefunden. Diese Zeichen lassen eine Nebennierenrinden (NNR)-Überfunktion erwarten. Wir untersuchten deshalb das Verhalten des 11-Hydroxykortikosteroid (11-OHCS)-Spiegels im Plasma bei Kindern diabetischer Mütter in den ersten Lebenstagen. Voraussetzung für umfassendere Steroidanalysen bei Neugeborenen war die Entwicklung einer Mikrolitermethode [10]. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden mit den von uns erarbeiteten Normalwerten [11] verglichen.

Die 11-OHCS werden als Glukokortikoide in der Zona fasciculata gebildet. Bei Neugeborenen sind die Zonen noch nicht wie beim Erwachsenen zellulär differenziert. Man unterscheidet eine Außenzone, wo die

Glukokortikoidproduktion zu suchen ist, und eine Innenzone, die als Cortex fetalis der Involution nach der Geburt verfällt [7]. Die nicht an Eiweiß gebundenen 11-OHCS können die Plazenta passieren [18].

## METHODE UND UNTERSUCHUNGSGUT

Wir bestimmten die unkonjugierten 11-OHCS im Plasma mit einer Mikrolitermethode auf der Basis der Fluoreszenzmessung [11]. Der damit erhaltene Wert gibt die Konzentration von Kortisol und Kortikosteron in seiner freien und an Plasmaprotein gebundenen unkonjugierten Form in  $\mu\text{g}/100$  ml Plasma wieder. Für die Analysen wurde Heparinplasma aus Venenblut verwendet. Man benötigt für diese Methode etwa 0,1 ml Plasma. Statt Kapillarblut verwendeten wir Venenblut, das eine bessere Plasmaausbeute ergibt. Dieses wird in heparinisierten Eppendorfkölbchen aufgefangen. Darüber

gibt man Polystyrolkristalle, die sich beim Zentrifugieren als Schicht über die zellulären Bestandteile des Blutes lagern. Auf diese Weise läßt sich das Plasma leicht abpipettieren. Die Aufarbeitung desselben soll innerhalb von drei Stunden erfolgen, bei Lagerung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  kann der Zeitraum mehrere Wochen betragen.

Die Blutabnahme erfolgte bei allen Probanden zur gleichen Zeit gegen 11.00 Uhr. Sie befanden sich alle unter gleichartigen streßarmen Milieubedingungen, nämlich in Ruhe zwischen den Mahlzeiten. Das sind wesentliche Voraussetzungen für vergleichbare Werte, denn der 11-OHCS-Spiegel ist auch bei Neugeborenen streßabhängig [1, 11].

Untersucht wurden 15 Neugeborene diabetischer Mütter (NGD) im Alter von 1 bis 5 Tagen mit einem Durchschnittsgewicht von 3550 g und einer Länge von 50 cm. Das Durchschnittsgewicht der Plazenta betrug 735 g (normal 500 g) [15]. 13 Kinder wurden in der 37. und 2 in der 40. Schwangerschaftswoche geboren. Der Entbindungsmodus war 7mal Spontangeburt, 2mal Vakuumextraktion und 6mal Sectio caesarea.

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Ergebnisse sind in Abb 1 dargestellt. Im gestrichelten Bereich liegen die Normalwerte, im gepunkteten die 11-OHCS-Werte der Neugeborenen diabetischer Mütter (NGD). Am ersten Lebenstag liegt die 11-OHCS-Konzentration mit  $16,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  auch bei normalen Neugeborenen signifikant über der Kortikoidkonzentration von Erwachsenen [11]. Bei Neugeborenen diabetischer Mütter (NGD) ist sie mit  $31,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  sogar doppelt so hoch. Am 2. und 3. Lebenstag kommt es in der untersuchten Gruppe wie bei normalen Neugeborenen zu einem 11-OHCS-Abfall. Aber während bei diesen ein Minimum von 3,6 bzw.  $4,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  erreicht wird, liegt bei den NGD der niedrigste Wert am 2. und 3. Tag bei  $14,8$  bzw.  $14,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ .

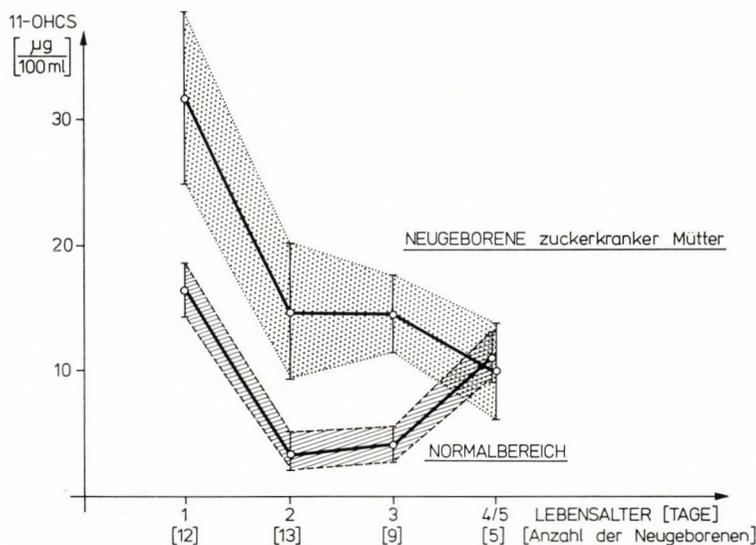


ABB. 1. 11-Hydroxykortikosteroidkonzentration im Plasma bei Neugeborenen diabetischer Mütter im Vergleich zum Normalbereich

Die Werte der 4. und 5. Lebenstage wurden wegen der kleineren Probandenzahl zusammengenommen; die 11-OHCS-Konzentration nähert sich den Normalwerten. Der t-Test nach Student ergab für den 1. bis 3. Lebenstag  $p < 0,001$ , für den 4. und 5.  $p > 0,50$ . Damit lassen sich hochsignifikante Unterschiede zwischen normalen Neugeborenen und NGD für den 1. bis 3. Tag belegen, keine Unterschiede bestehen am 4. und 5. Tag. Der Kurvenverlauf bei NGD ähnelt dem normaler Neugeborener, liegt aber insgesamt auf einer wesentlich höheren Ebene.

Dabei ist zu bedenken, daß die NGD fast alle drei Wochen vor dem errechneten Termin geboren wurden, weil hier der günstigste Geburtstermin gesehen wird [9, 20]. Zu dieser Zeit sind Normalwerte eher noch niedriger zu erwarten [22], so daß sich beim Vergleich mit einer Neugeborenenengruppe dieser Gestationsdauer die Signifikanz wahrscheinlich noch erhöhen würde.

Zur Erklärung des stark erhöhten Kortisolspiegels bei NGD in den ersten Lebenstagen lassen sich folgende Gründe anführen. Die Halbwertszeit der 11-OHCS, normalerweise zwei Stunden, ist beim Neugeborenen stark verlängert [5, 6, 7, 24]. Dafür sind eine Leberunreife mit mangelhafter Glukuronisierungsfähigkeit, ein »besonderes Verhalten des Transporteiweißes des Kortisols« [3] und die eingeschränkte Ausscheidungsfunktion der Neugeborenen-niere verantwortlich zu machen. Diese Erkenntnisse treffen auf die funktionell unreifen NGD in verstärk-

tem Maße zu. Ein Teil der 11-OHCS dürfte auch von der Mutter stammen [4], aber diesen setzen wir gering an, denn das freie, nicht an Eiweiß gebundene, also plazentagängige Kortisol im Plasma scheint bei stoffwechselgesunden Schwangeren nicht excessiv anzusteigen [20]. Auch bei zwei schwangeren Diabetikerinnen am Tage vor der Entbindung fanden wir nur leicht erhöhte Werte von 20,8 und 22,5  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ . Zwischen Geburt und Blutentnahme lagen mindestens elf Stunden. Selbst bei verlängerter Halbwertszeit dürfte dann von der mütterlichen 11-OHCS-Mitgift nur noch wenig im Blut des Neugeborenen zu finden sein. Ferner spielt für den mütterlichen 11-OHCS-Anteil beim Kind der Entbindungsmodus eine Rolle: Die Nabelschnurblutwerte liegen bei vaginaler Geburt höher als bei Sectio caesarea, sind also streßabhängig [21]. Bei unserem Untersuchungsgut ist ein hoher Anteil Schnittentbindungen. Streß, mütterliche Mitgift, verlängerte Halbwertszeit allein können also den hohen 11-OHCS-Spiegel bei NGD nicht erklären. Die Hauptursache dürfte eine echte Überproduktion in der hyperplastischen NNR sein. Diese unterliegt während der Schwangerschaft dem Einfluß des plazentaren Humanchoriongonadotropins (HCG) [7, 16]. PEDERSEN [19a] wies 1951 nach, daß die Serumkonzentration an Choriongonadotropin bei Diabetikerinnen auch in der zweiten Schwangerschaftshälfte noch stark erhöht ist. Das hängt mit der Reifungsstörung der Plazenta zusammen, die das Stadium

der Resorptionszotten beibehält [8]. Resorptionszotten sind für die ersten Schwangerschaftsmonate charakteristisch und hier wird normalerweise die höchste HCG-Konzentration nachgewiesen [16]. Die Unreife der Plazenta wird durch Übergröße kompensiert [14]. Ein anatomischer und funktioneller Zustand, der im Normalfall für die ersten Schwangerschaftsmonate besteht, wird bei der Diabetikerin in der ganzen Gravidität beibehalten. In der überschießenden HCG-Produktion sehen wir die Ursache des Hyperkortizismus bei Neugeborenen diabetischer Mütter.

Der Tiefpunkt des 11-OHCS-Spiegels am 2. und 3. Lebenstag läßt sich erklären durch den Wegfall des Plazentahormons HCG, die Hemmung der körpereigenen ACTH-Ausschüttung des Neugeborenen im Sinne des Rückkoppelungsmechanismus und eine Reifung der Glukuronidierungsfähigkeit der Leber. Jenseits des ersten Lebenstages steigt die Kortisolausscheidung an [23]. Bei unseren NGD wird routinemäßig in den ersten Lebenstagen eine Enzyminduktion mit Phenobarbital und Nikethamid [12] zur Prophylaxe der Hyperbilirubinämie durchgeführt, die ebenfalls zur Senkung des 11-OHCS-Spiegels beiträgt.

Zwischen der Höhe des 11-OHCS am 1. Lebenstag und dem Cushingoid besteht eine Beziehung: deutliches Cushingoid und hohe Werte wie auch die umgekehrte Relation trafen zusammen. NGD können bei diabetischer Vasopathie pränatal dystroph sein. Bei Mangelgeburten ist

ein erniedrigter 11-OHCS-Spiegel zu erwarten [17]. In unserem Untersuchungsgut fand sich kein solcher Fall.

Unsere Beobachtungen bestätigen die Ansicht, daß NGD keine Prednisongabe benötigen. Auch bei hydroptischen Neugeborenen haben KLEINBAUM und Mitarbeiter [13] von Prednison keinen überzeugenden Effekt gesehen und empfehlen frühzeitige Digitalisierung. Diese Maßnahme führen wir routinemäßig bei NGD durch, dazu vorsichtige Diuretikgabe. Da der hohe Kortikoidspiegel mit dem Bilirubin um die Glukuronidase konkurriert, ist auch aus dem Blickwinkel dieser Untersuchung die Enzyminduktion bei NGD indiziert.

#### LITERATUR

1. ANDERS, T. F., SACHAR, E. J., KREAM, J., ROFFWARG, H. P., HELLMANN, L.: Behavioral state and plasmacortisol response in the human newborn. *Pediatrics* **46**, 532 (1970).
2. VAN BEEK, C. C.: Kan men aan een doodgeborene de diagnose diabetes mellitus der moeder stellen? *Ned. T. Geneesk.* **83**, 5973 (1939).
3. BERTRAND, J., LORAS, B., GILLY, R., CAUTENET, B.: Contribution à l'étude de la sécrétion et du métabolisme du cortisol chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de trois mois. *Path. et Biol* **11**, 997 (1963).
4. BIERICH, J. R. In: LINNEWEH, F. (Herausg.) Die physiologische Entwicklung des Kindes. Springer-Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1959.
5. BONGIOVANNI, A. M., EBERLEIN, W. R., WESTPHAL, M., BOGGS, T.: Prolonged turnover rate of hydrocortisone in the newborn infant. *J. clin. Endocr.* **18**, 1127 (1958).
6. CRAMY, R. L., KIRSCHVINK, J. F., KELLY, V. C.: The half-life of hydrocortisone in normal newborn infants. *Amer. J. Dis. Child.* **99**, 437 (1960).

7. DHOM, G.: Die Nebennierenrinde im Kindesalter. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1965.
8. ESSBACH, H.: Paidopathologie. Georg Thieme-Verlag, Leipzig 1961.
9. GLEISS, J., HÜTER, K. A., JAHNKE, R., DAWEKE, H., SACHSE, B.: Zum Gestaltwandel der Neugeborenen diabetischer Mütter. Dtsch. med. Wschr. **91**, 2057 (1966).
10. HUBL, W., KEIBEL, D., BÜCHNER, M., JACOBI, S.: Eine Mikromethode zur Bestimmung der unkonjugierten 11-Hydroxykortikosteroide im Kapillarblut an einer Gerätekombination des VEB Carl Zeiss Jena. Z. med. Labor-techn. **14**, 223 (1973).
11. HUBL, W., LEHMANN, G. W.: Eine Mikromethode zur Bestimmung der unkonjugierten 11-Hydroxykortikosteroide im Kapillarblut. Normalwerte des Neugeborenen in den ersten Lebenstagen. Dtsch. Gesundh.-Wes. **27**, 1278 (1972).
12. KINTZEL, H.-W., HINKEL, G. K., SCHWARZE, R., HÄNDEL, A.: Zur routinemäßigen Anwendung der medikamentösen Prophylaxe der Hyperbilirubinämie Früh- und Reifgeborener. Dtsch. Gesundh.-Wes. **28**, 2329 (1973).
13. KLEINBAUM, H., HERRE, H. D., FETT, K.-D., JATZI, E.: Zur Reanimation Neugeborener diabetischer Mütter. Kinderärztl. Prax. **34**, 207 (1966).
14. KLOSS, K. F.: Über Entwicklungsstörungen und Reaktionsvarianten fetaler Organe. In: Fortschritte der perinatalen Medizin (Herausg. Saling, E., Hüter, K. A.). Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1971.
15. KYANK, H., SOMMER, K. H., SCHWARZ, R.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Georg Thieme-Verlag, Leipzig 1971.
16. LAURITZEN, CH.: Endokrinologie der normalen Schwangerschaft. Med. Klin. **68**, 897 (1973).
17. LEHMANN, G. W., HUBL, W., KOTTE, W.: Die Plasmakonzentration der unkonjugierten 11-Hydroxykortikosteroide bei pränatal dystrophen Neugeborenen in den ersten Lebenstagen. In Vorbereitung.
18. MIGEON, C. J., BERTRAND, J., GEMZELL, C. A.: The transplacental passage of various steroid hormones in mid pregnancy. Rec. Progr. Hormone Res. **17**, 207 (1961).
19. NAEYE, R. L.: Infants of diabetic mothers: quantitative morphologic study. Pediatrics **35**, 980 (1965).
- 19a. PEDERSEN, J.: Diabetes og graviditet in introduktion. Ugeskr. Leeg. **113**, 177 (1951).
20. PEDERSEN, J.: The pregnant diabetic and her newborn. Munksgaard, Copenhagen 1967.
21. PICHLER, E., THALHAMMER, O., MEYER, M.: Untersuchungen zum Kortikosteroidhaushalt Frühgeborener, normaler und pränatal dystropher Neugeborener sowie solcher mit diabetogener Fetal-krankheit. Helv. paediat. Acta **24**, 497 (1969).
22. SMITH, E. K., REARDON, H. S., FIELD, S. H.: Urinary constituents of infants of diabetic and nondiabetic mothers. I. 17-hydroxycorticosteroid excretion in premature infants. J. Pediat. **64**, 652 (1964).
23. ULSTROM, R. A., COLLE, E., BURLEY, J. B., GUNVILLE, R.: Adrenocortical steroid metabolism in newborn infants. I. Urinary excretion of free and conjugated 17-hydroxycorticosteroids in normal fullterm infants. J. clin. Endocr. **20**, 1066 (1960).
24. ULSTROM, R. A., COLLE, E., REYNOLDS, J. W., BURLEY, J. B.: Adrenocortical steroid metabolism in newborn infants IV. Plasma concentrations of cortisol in the early neonatal period. J. clin. Endocr. **21**, 414 (1961).

Dr. G. W. LEHMANN  
 Bezirkskrankenhaus  
 Friedrichstraße 41  
 DDR—801 Dresden