

# Die Plasmakonzentration der unkonjugierten 11-Hydroxykortikosteroide bei reifen small-for-dates-Säuglingen in den ersten Lebenstagen

Von

G. W. LEHMANN, W. HUBL und W. KOTTE

Neugeborenenstation der Frauenklinik und Abteilung für Klinische Chemie  
und Laboratoriumsdiagnostik des Bezirkskrankenhauses Dresden-Friedrichstadt  
und der Kinderklinik des Krankenhauses Dresden-Neustadt

Eingegangen am 1. Oktober 1975

Die Plasmakonzentration an unkonjugierten 11-Hydroxykortikosteroiden wurde bei 17 reifen small-for-dates Säuglingen in den ersten Lebenstagen mittels einer fluorometrischen Mikromethode bestimmt. Der Durchschnittswert liegt am 1., 3. und 4. Lebenstag signifikant unter dem Normalwert, dem er sich erst jenseits des 5. Lebenstages angleicht. Ursache ist die Nebennierenhypotrophie. Die Nebennieren dieser Neugeborenen sind mit ACTH stimulierbar; auf 5 I.E. ACTH i. m. wurde nach 90 min durchschnittlich ein 4,5facher Anstieg des Kortikoidspiegels im Plasma gefunden.

Small-for-dates Säuglinge (S.I.) haben im Verhältnis zur Gestationsdauer ein erniedrigtes Geburtsgewicht.

In vielen Fällen ist als Ursache eine plazentare Insuffizienz anzunehmen [14]. Wir folgen den Empfehlungen von LUBCHENCO und Mitarbeitern [18], JOPPICH und SCHULTE [14] sowie HOHENAUER [12] und rechnen dazu Neugeborene unter der 10. Gewichtsperzentile.

S.I. weisen pathophysiologische Besonderheiten auf, was sich in den StoffwechsellLeistungen, im neurophysiologischen Verhalten, in der Anpassung kardiorespiratorischer Funktionen u.a. zeigt [2, 4, 8, 26, 27].

Die Organgewichte liegen signifikant unter dem Durchschnitt. Neben

Leber, Milz und Thymus betrifft dies vor allem die Nebenniere [15, 22]. In diesem Organ ist nicht nur die Kern-Plasmarelation verschoben durch Verringerung des Zytoplasmas, sondern auch die Zahl der Zellen vermindert (numerische Hypotrophie). Am stärksten ist davon die Innenzone, Cortex fetalis, betroffen, deren Involution beim S.I. bereits intrauterin begonnen hat [25].

Die Produktion der Glukokortikoide ist der Außenzone, Cortex permanens, zuzurechnen [9]. Nach Geburt kann nur diese biologisch aktive  $\Delta 4$ -Kortikosteroide synthetisieren, da sie die notwendige  $\Delta 5$ - $3\beta$ -ol-Dehydrogenase-Aktivität besitzt, während selbige in der Cortex fetalis fehlt [5, 6, 7, 21].

## PROBANDENGUT UND METHODIK

Wir wählten 17 Neugeborene aus, die ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile hatten, die Zeichen der morphologischen Reife oder sogar Überreife boten und im Bereich des normalen Entbindungstermins geboren wurden.

Es handelt sich sowohl um hypoplastische als auch hypotrophe reife S.I. (Definiton s. [3]), die letzteren überwiegen.

Der morphologische Reifeindex wurde nach den Kriterien von v. HARNACK und Mitarbeitern [11] bestimmt. Den Entbindungstermin errechneten wir aus Regelanamnese, erster Kindesbewegung, Leibesenkung und gegebenenfalls Portioreife. Zur Bestimmung der 10. Gewichtssperzentile zogen wir die Tabellen von LUBCHENCO und Mitarbeitern heran [18, 19, 20]; sie beträgt in der 40. Schwangerschaftswoche für Knaben 2700 g, für Mädchen 2630 g.

Das Geburtsgewicht unserer Probanden lag zwischen 1750 g und 2650 g, im Durchschnitt bei 2370 g. Eine Trennung nach Geschlechtern ist unnötig, da wir in eigenen Untersuchungen (unveröffentlicht) bei normalen Neugeborenen keine Unterschiede der 11-Hydroxykortikosteroid (11-OHCS)-Konzentration fanden. Die Körperlänge betrug 42 bis 51 cm, durchschnittlich 46 cm. Das Durchschnittsgewicht der Plazenten lag bei 450 g (normal 500 g nach KYANK u. Mitarb. [16]).

Der Entbindungsmodus war 12mal Spontangeburt, 3mal Vakuum-Extraktion und 2mal Sectio caesarea.

Die Blutabnahme erfolgte am 1. bis 4. Lebenstag täglich, am 5. bis 10. sporadisch, stets gegen 11.00 Uhr. Bei dieser konstanten Zeit befanden sich die Neugeborenen unter gleichartigen streßarmen Milieubedingungen, nämlich zwischen den Mahlzeiten und im Ruhezustand. Das sind wesentliche Voraussetzungen für vergleichbare Werte, denn der 11-OHCS-Spiegel ist auch bei Neugeborenen streßabhängig [1, 7, 13].

Die Bestimmung der unkonjugierten 11-OHCS erfolgte nach einem fluorome-

trischen Mikroverfahren aus heparinisiertem Venenblut [12a, 17]. Nach Abschluß dieser Untersuchungsreihe haben wir die fluorometrische zugunsten der moderneren radiometrischen Methode verlassen. Die Resultate beider Verfahren sind vergleichbar [28].

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Ergebnisse sind in Abb. 1 dargestellt. Im ausgezogenen Bereich liegen die von uns erarbeiteten Normalwerte [13], im gestrichelten die 11-OHCS-Werte der Säuglinge.

Am 1. Lebenstag beträgt die 11-OHCS-Konzentration im Durchschnitt  $12,61 (\pm 4,53) \mu\text{g}$  gegenüber dem Normalwert von  $16,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  Plasma.

Am 2. und 3. Lebenstag kommt es wie bei normalen Neugeborenen zu einem Abfall des 11-OHCS-Spiegels; er beträgt bei S.I.  $2,3 (\pm 1,00)$ , bzw.  $2,2 (\pm 1,05) \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  [normal  $3,6 (\pm 1,5)$ , bzw.  $4,2 (\pm 1,3) \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ].

Am 4. Lebenstag beginnt der Wiederanstieg, der Durchschnittswert beträgt nun  $5,71 (\pm 1,28)$  gegenüber  $7,6 (\pm 1,6) \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  bei normalen Neugeborenen.

Zwischen dem 5. bis 10. Lebenstag nähert sich der 11-OHCS-Spiegel mit  $11,9 (\pm 3,12)$  den Normalwerten von  $14,8 (\pm 2,3) \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ . Der Signifikanztest nach Student (t-Test) ergab für den 1., 3. und 4. Lebenstag signifikante Unterschiede zur Norm.

Die erniedrigten Plasmaspiegel für die unkonjugierten 11-OHCS bei S.I. in den ersten Lebenstagen sind mit

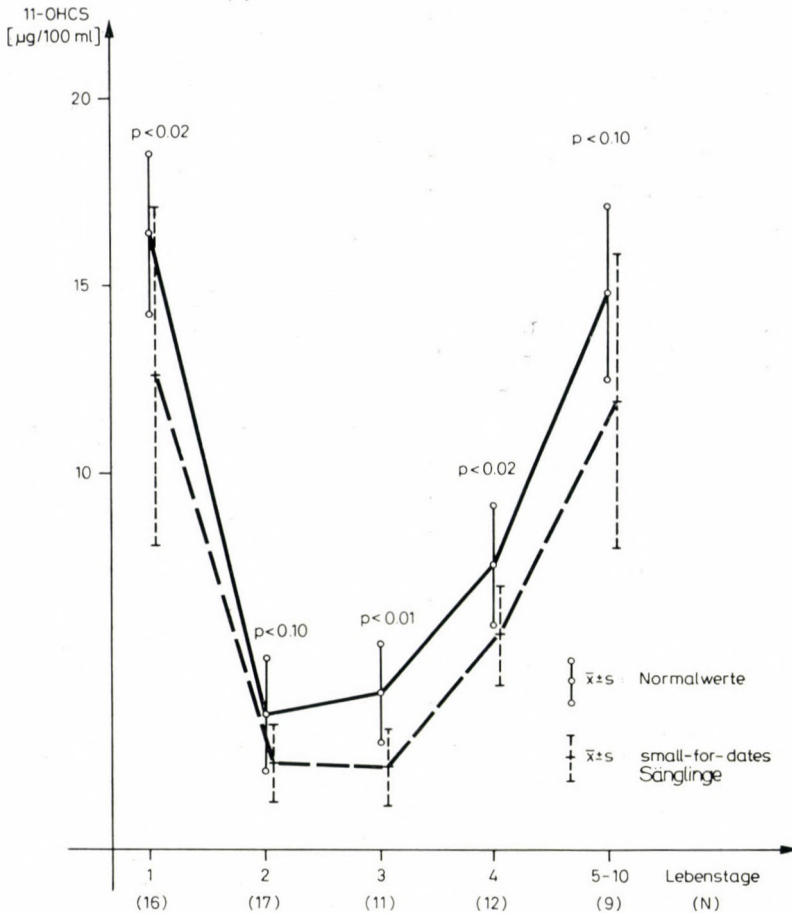


ABB. 1. Plasmaspiegel der unkonjugierten 11-OHCS bei small-for-dates Säuglingen in den ersten Lebenstagen (gestrichelte Linie) im Vergleich zu Normalwerten (ausgezogene Linie)

der Nebennierenhypotrophie bei diesen Neugeborenen hinreichend zu erklären. Auch bei normalen Neugeborenen kommt es am 2. und 3. Lebenstag zu einer erheblichen Senkung des 11-OHCS-Spiegels; bei S.I. ist diese Erscheinung ausgeprägter und länger anhaltend. Als Ursache wird ein relativer  $\Delta 5\text{-}3\beta\text{-ol-Dehydrogenasemangel}$  angenommen [5, 6, 21], da in der ersten Lebenswoche eine

hohe  $\Delta 5$ -Steroidexkretion zu beobachten ist. Wir möchten außerdem zur Diskussion stellen, daß ein erniedrigtes Eiweißbindungsvermögen bei S.I. mit zum erniedrigten 11-OHCS-Spiegel beitragen könnte. Vergleichbare Literaturangaben sind uns nicht bekannt. CATHRO und Mitarbeiter [7] bestimmten die Kortikosteroid-Exkretion mehr im Hinblick auf Strebfähigkeit pränatal Dystropher. PICHLER und

Mitarbeiter [23] stellten den 11-OHCS-Spiegel im Nabelschnurblut fest; die untersuchten Neugeborenen entsprachen nicht unserer Definition der S.I., es handelte sich wahrscheinlich eher um Kinder mit Clifford-Syndrom.

Für den Neonatologen sind unsere Ergebnisse von klinischem Interesse im Hinblick auf die bekannte Neigung der S.I. zu Hypoglykämie [2]. Dabei wirkt, abgesehen von der Kohlehydratverarmung pränatal Dystropher, sicher die eingeschränkte Glukoneogenese durch Glukokortikoidmangel mit. Hypoglykämie kann möglicherweise zu Hirnschädigung führen [4]. Fortlaufende Blutzuckerkontrollen und ggf. Kohlehydratzufuhr sind in den ersten Tagen indiziert. Tritt dennoch Hypoglykämie auf, sind Kortikoide zu geben [4].

Wir können zur Stimulierung der eigenen Nebennierenrindenfunktion des Neugeborenen ACTH-Injektionen empfehlen. Bei 5 pränatal dystrophen Probanden mit einem Gewicht zwischen 1680 und 2400 g erzielten wir mit 5 I.E. ACTH i. m. in den ersten Lebenstagen einen positiven ACTH-Test. Sie hatten nach 90 min einen durchschnittlichen 11-OHCS-Anstieg im Plasma um das 4,5fache des Ausgangswertes. CATHRO und Mitarbeiter [7] maßen die Kortikoidexkretion bei pränatal Dystrophen vor und nach ACTH-Gabe und fanden ebenfalls eine positive Reaktion.

#### LITERATUR

1. ANDERS, T. T., SACHAR, E. J., KREAM, J., ROFFWARG, H. P., HELLMANN, L.:

- Behavioral state and plasmacortisol response in the human newborn. *Pediatrics* **46**, 532 (1970)
2. BACHMANN, K. D.: Die Hypoglykämie des Neugeborenen. *M Schr. Kinderheilk.* **117**, 230 (1969)
3. BEYREISS, K., HOEPFFNER, W., HOLTORFF, J., KRAUSE, W., RAUTENBACH, M., RÖSE, J., ROGNER, G.: Das intrauterin-retardierte Neugeborene. Übersicht und Empfehlung der Gesellschaft für perinatale Medizin der DDR, Teil II. *Z. ärztl. Fortb.* **67**, 481 (1973)
4. BEYREISS, K.: Parenterale Ernährung von Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht. *Kinderärztl. Prax.* **42**, 226 (1974)
5. CATHRO, D. M., BIRCHALL, K., MITCHELL, F. L., FORSYTH, C. C.: The excretion of neutral steroids in the urine of newborn infants. *J. Endocr.* **27**, 53 (1963)
6. CATHRO, D. M., FORSYTH, C. C.: Excretion of corticosteroids by infants of diabetic and pre-diabetic mothers. *Arch. Dis. Childh.* **40**, 583 (1965)
7. CATHRO, D. M., FORSYTH, C. C., CAMERON, J.: Adrenocortical response to stress in newborn infants. *Arch. Dis. Childh.* **44**, 88 (1969)
8. CORNBATH, M., SCHWARTZ, R.: Disorders of the carbohydrate metabolism in infancy. Saunders, Philadelphia 1966
9. DHOM, G.: Die Nebennierenrinde im Kindesalter. Springer, Berlin—Heidelberg—New York 1965
10. HARNACK, G.-A. v., OSTER, H.: Quantitative Reifebestimmung von Frühgeborenen. *M Schr. Kinderheilk.* **106**, 324 (1958)
11. HARNACK, G.-A. v., BERNUTH, H. v.: Mehrdimensionale Reifediagnostik bei untergewichtigen Neugeborenen. *M Schr. Kinderheilk.* **119**, 23 (1971)
12. HOHENAUER, L.: Pränatale Dystrophie. *Klin. Pädiat.* **184**, 433 (1972)
- 12a. 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. Labortechn.* **14**, 223 (1973)
13. HUBL, W., LEHMANN, G. W., BÜCHNER, M.: Eine Mikromethode zur Bestimmung der unkonjugierten 11-Hydroxykortikosteroide im Kapillarblut. Normalwerte bei Neugeborenen. *Dtsch. Ges.-wesen* **27**, 1278 (1972)
14. JOPPICH, G., SCHULTE, F. J.: Neurologie des Neugeborenen. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1968

15. KLOOS, K. F.: Über Entwicklungsstörungen und Reaktionsvarianten fetaler Organe. In: Fortschritte der perinatalen Medizin. 2. Dtsch. Kongreß für Perinatale Medizin, Berlin 1969. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1971
16. KYANK, H., SOMMER, K. H., SCHWARZ, R.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Georg Thieme-Verlag, Leipzig 1971
17. LEHMANN, G. W., HUBL, W.: Die Plasmakonzentrationen der unkonjugierten 11-Hydroxykortikosteroide bei Neugeborenen diabetischer Mütter in den ersten Lebenstagen. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **16**, 149 (1975)
18. LUBCHENCO, L. O., DRESSLER, M., BOYD, E.: Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics **32**, 793 (1963)
19. LUBCHENCO, L. O., HANSMANN, CH., BOYD, E.: Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. Pediatrics **37**, 403 (1966)
20. LUBCHENCO, L. O.: Pediat. Clin. N. Amer. **17**, 125 (1970)
21. MITCHELL, F. L.: Steroid metabolism in the fetoplacental unit and in early childhood. Vitam. and Horm. **25**, 191 (1967)
22. NAEYE, R. L., KELLY, J. A.: Pediat. Clin. N. Amer. **13**, 849 (1966)
23. 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**, 469 (1964)
24. RAUTENBACH, M.: Zum Begriff und zur Problematik »intrauterin entwicklungsretardierter« Neugeborener. Kinderärztl. Prax. **40**, 338 (1972)
25. RÖSE, J.: Unterschiede zwischen hypotrophen und prämaturnen Neugeborenen vom Standpunkt des Pathologen. Kinderärztl. Prax. **40**, 366 (1972)
26. SCHULTE, F. J.: Konzeptionsalter und neurologische Entwicklung des Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. **116**, 195 (1968)
27. SCHULTE, F. J., ALBERT, G., MICHAELIS, R.: Gestationsalter und Nervenleitgeschwindigkeit bei normalen und abnormalen Neugeborenen. Dtsch. med. Wschr. **94**, 599 (1969)
28. STAHL, F., GUMBRECHT, K., DÖRNER, G.: Vergleichende Bestimmungen von unkonjugierten Kortikoiden im Plasma und Harn mit einer kompetitiven Proteinbindungsmethode und einer fluorometrischen Methode. Acta biol. med. germ. **33**, 437 (1974)

Dr. G. W. LEHMANN,  
Bezirkskrankenhaus,  
Friedrichstraße 41,  
DDR-801 Dresden