

# Serotoninspiegel und Thrombozytenzahl bei an Hyalinmembran-Krankheit verstorbenen Frühgeborenen

Von

G. TÓTH, K. MIHAI, M. FEKETE und MÁRIA ALMÁSI

Komitatskrankenhaus Kecskemét und Pathophysiologisches Institut der Medizinischen Universität Széged

(Eingegangen am 5. März 1979)

Die Thrombozytenzahl und der freie Plasma — Serotoninspiegel der an Hyalinmembran-Krankheit leidenden Frühgeborenen wurde von ihrer Geburt an serienweise untersucht. Nach dem Tod wurde auch der Liquor-Serotoninspiegel bestimmt. Diese Werte machten nur die Hälfte der in vivo gemessenen Plasmawerte aus. Im Vergleich zu gesunden Erwachsenen waren in bezug auf die Thrombozytenzahl nur im Laufe der ersten 24 postnatalen Stunden signifikante Unterschiede zu verzeichnen. Der freie Serotoninspiegel im Plasma, der bei der Geburt den entsprechenden Werten der erwachsenen Kontrollpersonen ähnlich war, begann während der Progression der Krankheit anzusteigen, und blieb auch weiterhin erhöht. Es wird angenommen, daß dieser Prozeß in der Entwicklung der zerebralen Hypoperfusion — wegen der Natriumretention — beim Zustandekommen des Gehirnödems eine entscheidende Rolle spielt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte unter den Liquoren ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden — vorausgesetzt, daß bei den Frühgeborenen keine Gehirnkammerblutung vorlag. Zellödem und Hypoperfusion können leicht zu einer Blutung der Gehirnkammer führen.

Eine häufige Ursache der Frühgeborenenmortalität ist die sich meistens am 2—4. Lebenstag entwickelnde Gehirnkammerblutung [7, 1, 22, 32, 35, 40, 45]. Im Laufe der Autopsie von Frühgeborenen mit einer Gestationszeit von 7—8 Monaten beobachtete Ylppö [48] fast in sämtlichen Fällen kleinere Verletzungen bzw. Blutungen im Gehirn. Über die saisonalen Änderungen der kapillaren Fragilität und ihrer Korrelation mit der Gehirnbloodung der Neugeborenen haben Kerpel-Fronius und Mitarb. [20] berichtet. Die pathologische Änderung der Blutgerinnungsfaktoren

spielt in der Entwicklung der neonatalen Gehirnbloodungen bekanntlich eine wichtige Rolle [5, 9, 12, 36]; mitunter gesellt sich zu diesem Prozeß auch eine Hyalinmembrankrankheit [16], in deren Therapie die Alkali-Glukose-Medikation einen Wendepunkt bedeutete [43, 44]. Die Alkali-Glukose-Behandlung ist aber nicht völlig gefahrlos, weil durch eine eventuell zustandegebrachte Hyperosmose die Häufigkeit der Gehirnbloodungen gesteigert wird [10, 23, 38, 39, 44]. In der letzten Zeit wird in der Ätiologie der Gehirnbloodungen der Frühgeborenen der Hypoxie eine wesentliche

Unterstützt durch den Wissenschaftlichen Forschungsrat des Ungarischen Gesundheitsministeriums (4-08-0302-03-0) T.

Bedeutung beigemessen [1, 5, 9, 13, 14, 15, 19, 24, 25, 27, 46, 49]. Towbin [42] betrachtet die Hypoxie sogar als die Ursache der Ventrikelblutungen. In unserer sich mit der Änderung der Thrombozytenzahl der Frühgeborenen beschäftigenden Mitteilungen wiesen wir darauf hin, daß eine niedrigere Thrombozytenzahl ein prädisponierender Faktor der intrakraniellen Blutung ist. Neben der Abnahme der Thrombozytenzahl dürften auch die aus den Thrombozyten freiwerdenden biologisch aktiven Amine — unter denen das Serotonin eines der wichtigsten ist — eine Rolle spielen [41]. Mit der Gestaltung des Liquor-Serotoninspiegels in verschiedenen Krankheitsbildern haben sich mehrere Autoren befaßt [2, 29, 31, 33]. Über eine der Liquor-Serotoninuntersuchung vorangegangene, von der Geburt an regelmäßig durchgeführte Bestimmung der Thrombozytenzahl und der freien Serotoninkonzentration des Plasmas fanden wir aber in der einschlägigen Literatur keine Daten. Vorliegende Mitteilung enthält die Ergebnisse unserer bei an respiratorischen Distress-Syndrom (RDS) erkrankten Frühgeborenen vorgenommenen Serienuntersuchungen.

#### METHODIK

Bei 18 an RDS leidenden Frühgeborenen (Gestationszeit 29–37 Wochen) wurde der freie Plasma-Serotoninspiegel und die Thrombozytenzahl im Istündigen, 12stündigen Lebensalter und hiernach jeden Tag um 8 Uhr bestimmt. 5 Minuten nach dem Tode wurde eine Lumbalpunktion vorge-

nommen und der Serotoninspiegel des Liquors bestimmt und die Krankheit histologisch verifiziert. Die aus der A. umbilicalis mit Hilfe eines Katheters in heparinisierte Kunststoffkapsel entnommenen Blutproben wurden sofort nach der Entnahme in auf  $-15^{\circ}\text{C}$  abgekühlten Zentrifugenröhrchen bei einer Tourenzahl von 3000 g/min 10 Minuten lang zentrifugiert. Nach Abpipettierung des Plasmas wurde der Serotoningehalt des thrombozytenfreien Plasmas mit der modifizierten Methode von Sellénberger und Gordon [37] bestimmt. Insofern der Liquor blutig war, wurde ebenso vorgegangen, wie bei den Blutproben.

Zwecks Normalisierung der Azidose erhielten unsere Patienten in 10%iger Gluköselösung 4 mVal  $\text{NaHCO}_3/24$  St. in Tropfinfusion. Die zugeführte Flüssigkeitsmenge betrug am ersten Tag 70 ml/kg und vom zweiten Tag an 100 ml/kg/Tag.  $\text{NaHCO}_3$  wurde von zweiten Tag an nur nötigenfalls verabreicht. Die Werte des freien Plasmaserotoninspiegels und der Thrombozytenzahl wurden kontrollhalber mit den entsprechenden Daten von 10 gesunden Erwachsenen verglichen, während als Liquorkontrolle die Untersuchungsergebnisse von 8, eine Meningitis überstandenen, an Hydrozephalus leidenden, in den ersten Lebenstagen ZNS-Symptome zeigenden, höchstens 30tägigen Früh- und Neugeborenen dienten, bei denen keine Gehirnblutung vorlag.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Studentischen *t*-Zweistichprobe.

#### ERGEBNISSE

Zwischen den in der ersten Lebensstunde gemessenen Werten des freien Plasma-Serotoninspiegels der an RDS verstorbenen Frühgeborenen und dem freien Serotoninspiegel der gesunden Erwachsenen konnten keine statistisch bewertbaren Unterschiede nach-

gewiesen werden. Die im 12stündigen Lebensalter bestimmten, das Vielfache des Ausgangswertes ausmachenden Werte der freien Plasma-Serotoninkonzentration haben sich im Alter von 24 Stunden weiter erhöht (Abb. 1). Im Vergleich zu den Kontroll-Plas-

mawerten hat sich der Unterschied während der ganzen Untersuchungsperiode für signifikant erwiesen. Im Zusammenhang mit der Thrombozytenzahl konnten signifikante Unterschiede nur im 24- und 72stündigen Lebensalter registriert werden (Abb. 2).

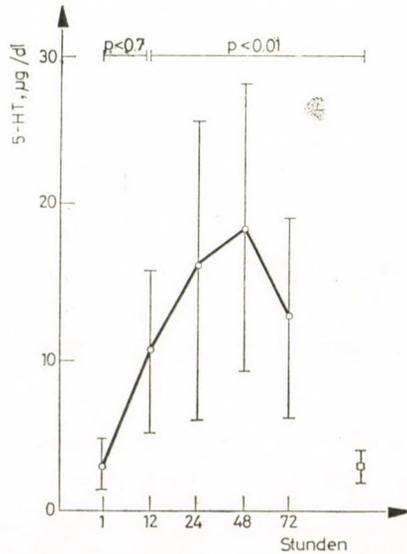


ABB. 1. Durchschnittswerte des freien Plasma Serotoninspiegels bei an RDS verstorbenen Frühgeborenen und bei gesunden Erwachsenen. •—•: Frühgeborene mit RDS, —□—: gesunde erwachsene Kontrollpersonen

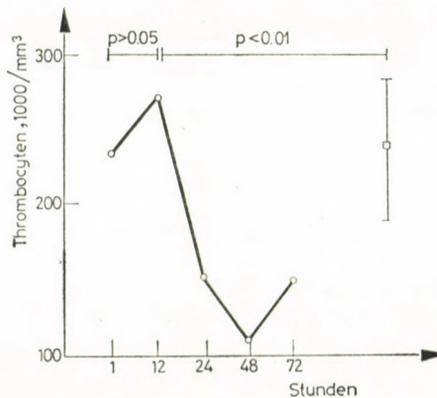


ABB. 2. Thrombozytenzahl bei an RDS verstorbenen Frühgeborenen und gesunden Erwachsenen. •—•: Frühgeborene mit RDS; —□—: gesunde erwachsene Kontrollpersonen

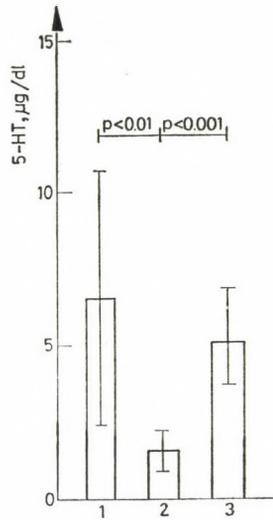


ABB. 3. Durchschnittswerte des Liquor Serotoninspiegels bei Frühgeborenen mit RDS und bei Kontrollpersonen 1. RDS und Ventrikelblutung. 2. Kontrollgruppe; 3. RDS ohne Kammerblutung

Im Vergleich zu den Kontroll-Liquorwerten waren signifikante Unterschiede zu beobachten (Abb. 3). In 11 Fällen, in denen eine Gehirnblutung vorlag, waren die Unterschiede signifikant, während der Liquor-Serotoninspiegel von 7 an RDS verstorbenen Frühgeborenen, bei denen keine Gehirnblutung vorlag, einen noch ausgeprägteren signifikanten Unterschied ergab.

#### BESPRECHUNG

Bei den an Hyalinmembran-Krankheit verstorbenen Frühgeborenen hat sich der nach der Geburt niedrige freie Plasmaserotoninspiegel im Laufe der Progression der Krankheit erhöht und betrug schließlich das Mehrfache des Ausgangswertes. Die Thrombozytenzahl stieg nach der

Geburt an und begann sich nach der 24. Lebensstunde zu vermindern. Der freie Plasmaserotoninspiegel war im 12stündigen Lebensalter bereits höher als der Ausgangswert. Daraus gelangten wir zur Folgerung, daß aus den Thrombozyten bedeutende Serotoninmengen freierwerden können [41]. Der Anstieg des Serotoninspiegels ging der Abnahme der Thrombozytenzahl voran. Für die zerebralen hämodynamischen Ereignisse sind die vasoaktiven Stoffe und unter ihnen vor allem das Serotonin verantwortlich [11, 31, 33, 47]. Durch das aus den Thrombozyten freigewordene Serotonin werden zerebrale Zirkulationsstörungen bzw. Hypoperfusion herbeigeführt. Mehrere Autoren haben die Gestaltung des Blut-Serotoninspiegels bei an Migräne leidenden Erwachsenen untersucht. In der Initialphase der Migräne ist die Blut-

Serotoninkonzentration erhöht, und im Gehirn entwickelt sich eine Hypoperfusion bzw. unter Umständen auch ein Gehirnödem [6, 8, 30, 33]. Im Tierexperiment konnten im Gehirn auf dem hypoperfundierten Gebiet nach intravenöser Serotoninzufuhr Hypoperfusion, Gehirnödem und Infarkt beobachtet werden [3, 4, 26, 28, 34, 47, 49].

Aufgrund unserer Untersuchungen darf angenommen werden, daß bei Hyalinmembran-Krankheit zwischen dem freien Serotoninspiegel des Plasmas und dem Serotoninspiegel des Liquors eine Parallelität besteht. Der Serotoningehalt des Liquors der gesunden Neugeborenen und der symptomfreien Frühgeborenen ist unbekannt. Laut tierexperimenteller Daten gelangen in hypoxischen Zuständen größere Serotoninmengen durch die Blutliquorschranke in den Liquorraum [31]. Bei unseren verstorbenen Frühgeborenen machte der Liquor-Serotoninwert die Hälfte der Plasmakonzentration aus. Der zwischen den Liquorwerten der Patienten und der Kontrollpersonen bestehende Unterschied erwies sich, insofern beim Frühgeborenen keine Gehirnkammerblutung vorlag, für signifikanter.

Aufgrund unserer Angaben und der Beobachtung, laut der der freie Plasma-Serotoningehalt Tage hindurch erhöht war, darf angenommen werden, daß bei Hyalinmembran-Krankheit mit einer Zirkulationsstörung bzw. Hypoperfusion des Gehirns gerechnet werden muß.

Im Laufe der Autopsie war bei allen Frühgeborenen Gehirnödem nach-

zuweisen. Das Aufrechterhalten des  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -Gradienten ist vom Standpunkt des Nervensystems aus von großer Wichtigkeit, da das Nervensystem auf irgendwelche Änderungen empfindlich reagiert [17]. Wie darauf Jenker [18] hingewiesen hat, erhöht sich nach der Asphyxie der Liquor- $\text{K}^+$ -Spiegel. Die  $\text{Na}^+$ -Retention verursachende und die negative Natrium-Pumpenwirkung des Serotonins ist wohl bekannt [11, 2]. Auf dem hypoperfundierten Gebiet kann sich unter einer tagelang anhaltenden Serotoninwirkung auch dann Zellödem entwickeln, wenn zwecks Korrigierung der Azidose 4 mVal/Kg  $\text{NaHCO}_3$  verabreicht werden.

Aufgrund unserer Ergebnisse sind wir der Ansicht, daß bei Hyalinmembran-Krankheit dem aus den Thrombozyten freiwerdenden Serotonin bei der Hypoperfusion des Gehirns und in der Entwicklung des Gehirnödem eine entscheidende Bedeutung zukommt. An bestimmten Stellen kann das Serotonin ein prädisponierender Faktor und gleichzeitig auch eine Ursache der Gehirnkammerblutung sein.

#### LITERATUR

1. AKCASU, A., AKCASU, M., TUMAY, S. B.: 5-hydroxytryptamine in cerebrospinal fluid. *Nature* (Lond.) **187**, 324 (1960).
2. AMIEL, C. P.: Hémorragies cérébrales intra-ventriculaires chez le prématuré. II. Les éléments du diagnostic clinique. *Biol. Néonate*, **7**, 57 (1964).
3. BOULLIN, D. J., DU BOULAY, G. H., ROGERS, A. T.: Aetiology of cerebral arterial spasm following subarachnoid haemorrhage: Evidence against a major involvement of 5-hydroxytrypt-

- amine in the production of acute spasm. *Brit. J. clin. Pharmacol.* **6**, 203 (1968).
4. BRODNER, R. A., DOHRMANN, G. J., TÓTH, R. H., RUBIN, A. R.: Elevated cerebrospinal fluid levels of 5-hydroxytryptamine following experimental spinal cord trauma. *Brain Res.* **118**, 348 (1976).
  5. COLE, V. A., DURBIN, G. M., OLAFFSON, A., REYNOLDS, E. O. R., RIVERS, R. P. A., SMITH, J. F.: Pathogenesis of intraventricular haemorrhage in newborn infants. *Arch. Dis. Childh.* **49**, 722 (1974).
  6. DESHMUKH, S. V., MEYER, J. S.: Cyclic changes in platelet dynamics and the pathogenesis and prophylaxis of migraine. *Headache* **17**, 101 (1977).
  7. DONAT, J. F., OKAZAKI, H., KLEINBERG, F., REAGAN, T. J.: Intraventricular hemorrhages in full term and premature infants. *Mayo Clin. Proc.* **53**, 437 (1978).
  8. EDMEADS, J.: Cerebral blood flow in migraine. *Headache* **17**, 148 (1977).
  9. FEDRICK, J., BUTLER, N. R.: Certain causes on neonatal death II. Intraventricular haemorrhage. *Biol. Neonat.* **15**, 257 (1970).
  10. FINBERG, L.: Dangers to infants caused by changes in osmolar concentration. *Pediatrics* **40**, 1031 (1967).
  11. GARATTINI, S., VALZELLI, L.: Serotonin. Elsevier Publishing Company, Amsterdam—London—New York 1965.
  12. GRAY, O. P., ACKERMAN, A., FRASER, A. J.: Intracranial haemorrhage and clotting defects in low birth-weight infants. *Lancet* **1**, 545 (1968).
  13. GRUENWALD, P.: Subependymal cerebral hemorrhage in premature infants and its relation to various influences at birth. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **61**, 1285 (1951).
  14. HAMBLETON, G., WIGGLESWORTH, J. S.: Origin of intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch. Dis. Childh.* **51**, 651 (1976).
  15. HARCKE, H. T., NAEYE, R. L., STORCH, A., BLANC, W. A.: Perinatal cerebral intraventricular hemorrhage. *J. Pediat.* **80**, 37 (1972).
  16. HARRISON, V. C., DE HEESE, V. H., KLEIN, M.: Intracranial haemorrhage associated with hyaline membrane disease. *Arch. Dis. Childh.* **43**, 116 (1968).
  17. HUTTENLOCHER, P. R., AMEMIYA, I. M.: Effects of adrenocortical steroids and of adrenocorticotrophic hormone on (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-ATP-ase in immature cerebral cortex. *Pediat. Res.* **12**, 104 (1978).
  18. JENKER, F. L.: Observations on cerebrospinal fluid potassium level in cerebral birth injury. *Neurology* **16**, 1047 (1966).
  19. KAPLAN, S. L., FEIGIN, R. D.: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone complicating neonatal hypoxicischemic encephalopathy. *J. Pediat.* **92**, 431 (1978).
  20. KERPEL-FRONIUS, E. VARGA, F., KÁTAI, E. P.: Cause and significance of seasonal variation in the haemorrhagic tendency in the newborn. *Arch. Dis. Childh.* **23**, 87 (1948).
  21. KOKETSU, K., SHIRASA, Y.: 5-HT and the electrogenic sodium pump. *Experientia (Basel)* **30**, 1034 (1974).
  22. KOROBKIN, R.: The relationship between head circumference and the development of communicating hydrocephalus in infants following intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* **56**, 74 (1975).
  23. KRAVATH, R. E., AHARON, A. S., ABAL, G., FINBERG, L.: Clinically significant physiologic changes from rapidly administered hypertonic solutions: Acute osmol poisoning. *Pediatrics* **46**, 267 (1970).
  24. LARROCHE, J. C.: Post-haemorrhagic hydrocephalus in infancy, an anatomical study. *Biol. Neonat.* **20**, 287 (1972).
  25. LEECH, R. W., KOHNEN, P.: Subependymal and intraventricular hemorrhage in the newborn. *Amer. J. Path.* **77**, 465 (1974).
  26. LITTLE, J. R., KERR, F. W. L., SUNDT, T. M.: Microcirculatory obstruction in focal cerebral ischemia. An electron-microscopic investigation in monkeys. *Stroke* **7**, 25, (1976).
  27. LIU, H. M.: A new look at an old problem: intraventricular hemorrhage in the newborn. *Amer. J. Path.* **85**, 85a (1977).
  28. MENDELLOW, A. D., EIDELMAN, B. H., MCCALDEN, T. A., ROSENDORFF, C.: Cerebrovascular response to infused 5-hydroxytryptamine in the baboon. Part 2. 5-hydroxytryptamine infusion in estrogen and progesterone treated animals. *Stroke* **8**, 326 (1977).
  29. MISRA, S. S., SINGH, K. S. P., BHARGAVA, K. P.: Estimation of 5-hydroxytryptamine (5-HT) level in cerebrospinal fluid of patients with intracranial or spinal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **30**, 163 (1967).
  30. O'BRIEN M. D.: Cerebral cortex perfusion rates in migraine. *Lancet* **1**, 1036 (1967).
  31. OSTERHOLM, J. L., MEYER, R.: Experimental effects of free serotonin on the

- brain and its relation to brain injury. Part 2. *J. Neurosurg.* **31**, 413 (1969).
32. PAPILLE, L. A., BURNSTEIN, R., KOFFLER, H.: Incidence and evolution of subependymal intraventricular hemorrhage: Study of infants with birth less than 1 500 g. *J. Pediat.* **92**, 529 (1978).
  33. PICKARD, J. D., MACKENZIE, E. T., HARPER, A. M.: Serotonin and prostaglandins: Intracranial and extracranial effects with reference to migraine. In: *Current Concepts in Migraine Research*. Ed.: R. Grain. Raven Press, New York 1978.
  34. ROSENBLUM, W. I.: Pial arteriolar responses in the mouse brain revisited. *Stroke* **7**, 283 (1976).
  35. ROSS, J. J., DIMMETTE, R. M.: Subependymal cerebral hemorrhage in infancy. *Amer. J. Dis. Child.* **110**, 531 (1965).
  36. SCHENK, W., KARITZKY, D., PRINGSHEIM, W., KUNZER, W.: Intravascular coagulation and hyaline membrane disease. *Lancet* **2**, 1082 (1968).
  37. SHELLENBERGER, M. K., GORDON, J. H.: A rapid, simplified procedure for simultaneous assay of norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine from discreet brain areas. *Anal. Biochem.* **39**, 356 (1971).
  38. SIMMONS, M. A., ADCOCK, E. W., BARD, H., BATTAGLIA, F. C.: Hypernatremia and intracranial hemorrhage in neonates. *New Engl. J. Med.* **291**, 6 (1974).
  39. SOTOS, J. F., DODLE, P. R., MEARA, P., TALBOT, N. B.: Studies in experimental hypertonicity. *Pediatrics* **26**, 925 (1960).
  40. TSIANTOS, A., VICTORIN, L., RELIER, J. P., DYER, N., SUNDELL, H., BRITT, A. B., STAHLMAN, M.: Intracranial hemorrhage in the prematurely born infant. *J. Pediat.* **85**, 854 (1974).
  41. TÓTH, G., FÁY, P.: The blood platelet count in prematures. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **8**, 225 (1965).
  42. TOWBIN, A.: Cerebral hypoxic damage in fetus and newborn. *Arch. Neurol.* **20**, 35 (1969).
  43. USHER, R.: The respiratory distress syndrome of prematurity. *Pediatrics* **24**, 562 (1959).
  44. USHER, R.: The respiratory distress syndrome of prematurity. Clinical and therapeutic aspects. *Pediat. Clin. N. Amer.* **8**, 525 (1961).
  45. VALDES-DAPENA, M. A., AREY, J. B.: The causes of neonatal mortality: An analysis of 501 autopsies on newborn infants. *J. Pediat.* **77**, 366 (1970).
  46. VOLPE, J. J.: Perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediat. Clin. N. Amer.* **23**, 383 (1976).
  47. WELCH, K. M. A., MEYER, J. S., TERRAURA, T., HASHIK, K., SHINMARU, S.: Ischemic anoxia and cerebral serotonin levels. *J. neurol. Sci.* **16**, 85 (1972).
  48. YLPPÖ, A.: Pathologisch-anatomische Studien bei Frühgeborenen. *Z. Kinderheilk.* **20**, 212 (1919).
  49. ZERVÁS, N. T., HORI, H., NAGORO, M., WURTMAN, R.: Neurogenic regulation of cerebral blood following ischemia. *Stroke* **7**, 113 (1976).

Dr. G. TÓTH

Izsáki út 5.

H-6000 Kecskemét, Ungarn