



A születés utáni adaptáció és annak hormonális vonatkozásai

Tulassay Tivadar

I. sz. Gyermekklinika

tulassay.tivadar@med.semmelweis-univ.hu

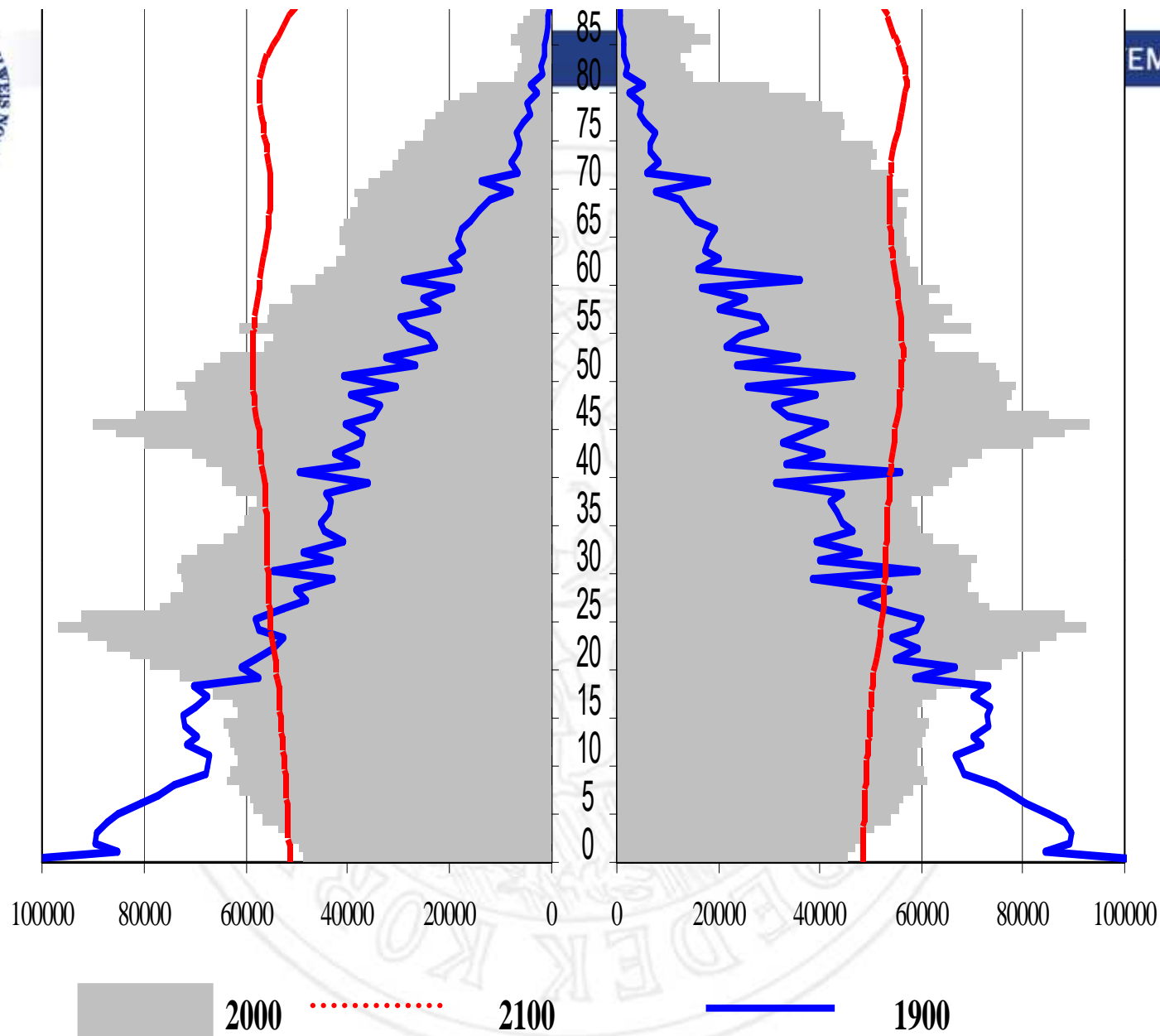


TARTALOM

1. A születés utáni adaptáció fiziológiája
 1. Kardiovaszkuláris
 2. Pulmonális
 3. Renális és vízterek
2. Endogén szteroid-hormonok
 1. Kortizol
 2. Ösztrogének
3. Sympathico-adrenerg rendszer
4. Pajzsmirigy hormon



EM, BUDAPEST



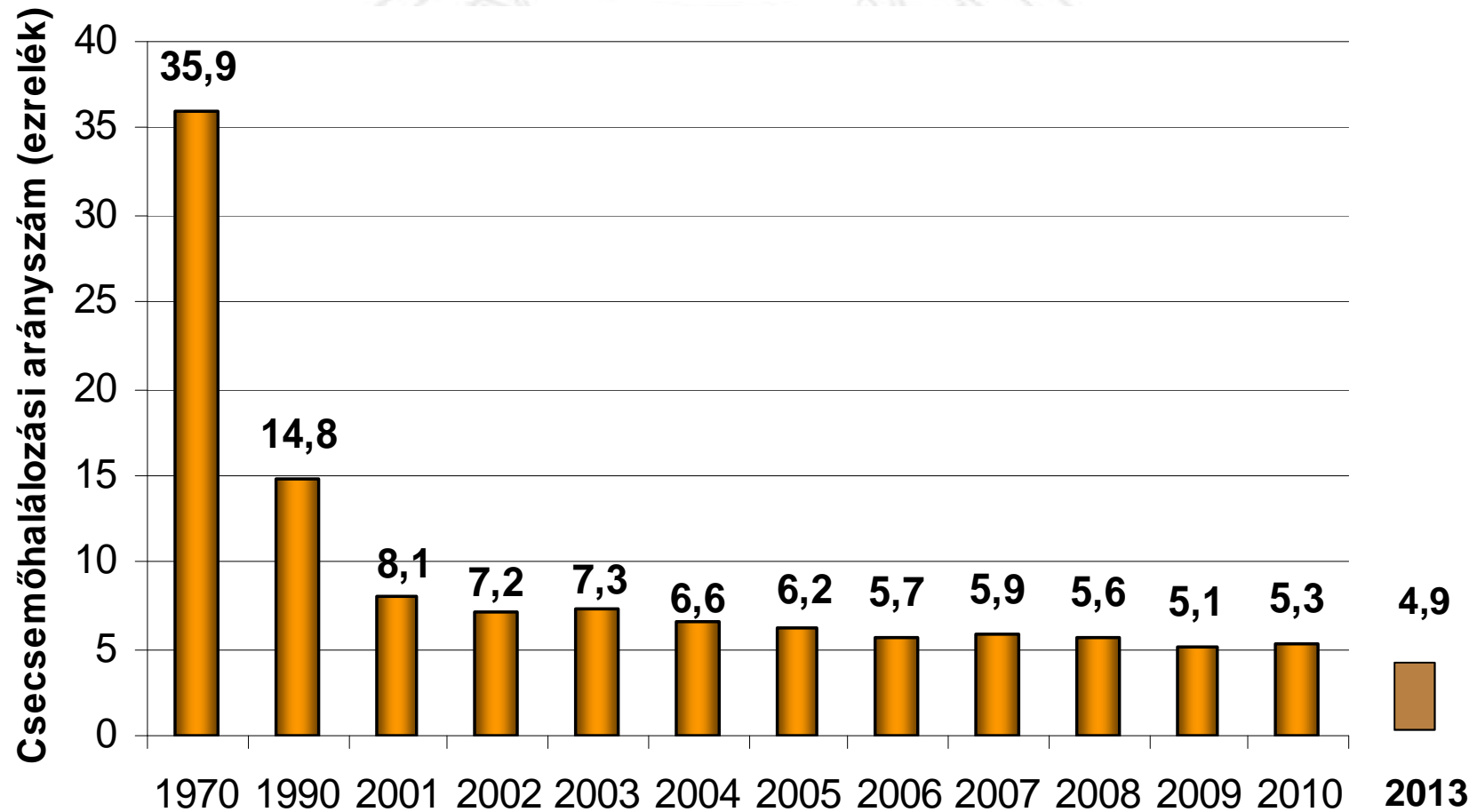


Magzati veszteségek 2008-2009.

	Száma		100 élveszületésre jutó aránya	
	2008	2009	2008	2009
Korai és középidős magzati halálozás	17 283	17 366	17,4	18,0
Késői magzati halálozás	431	519		
Terhesség megszakítás	44 089	43 181	44,5	44,8
Magzati veszteségek	61 803	61 066	62,3	63,3

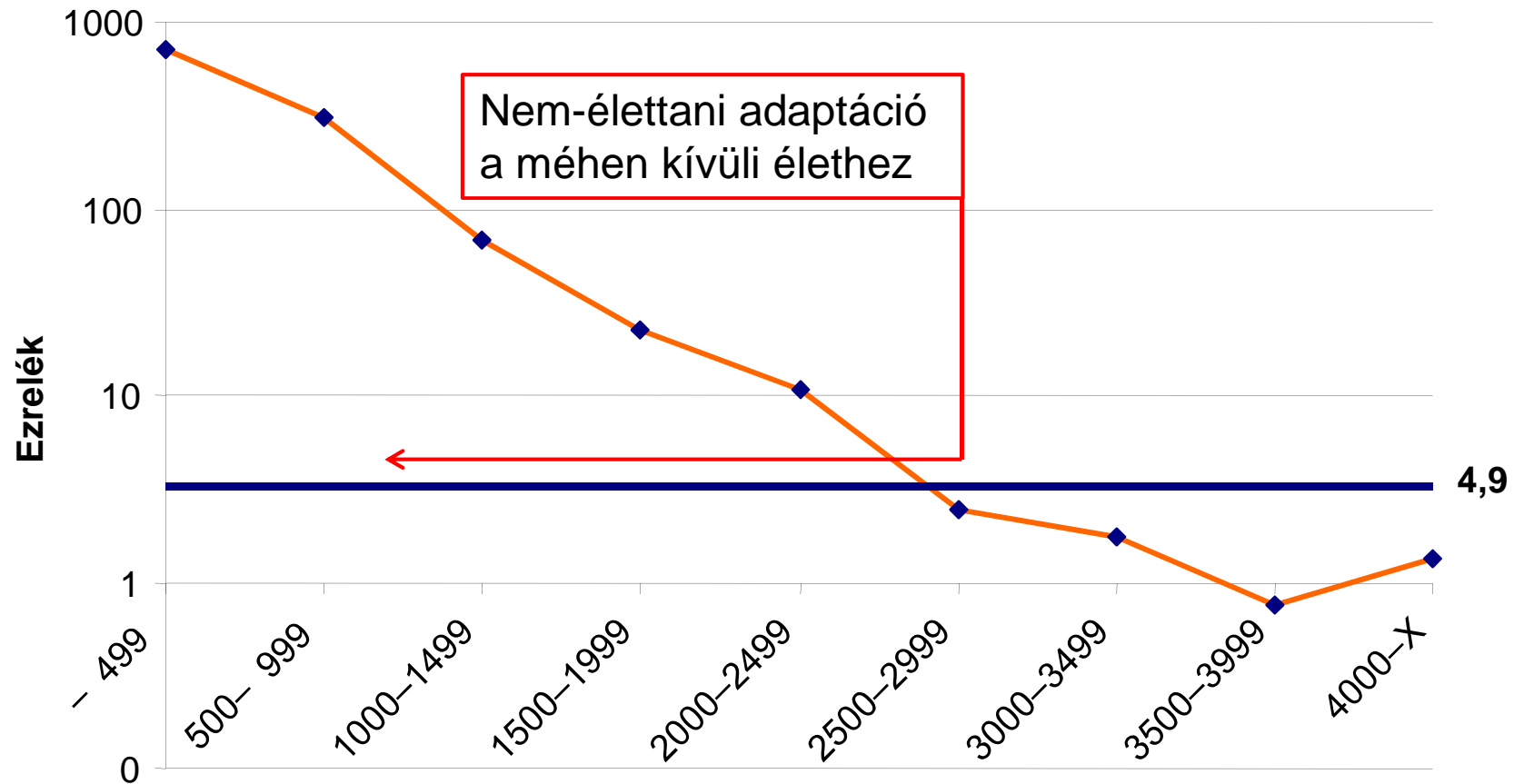


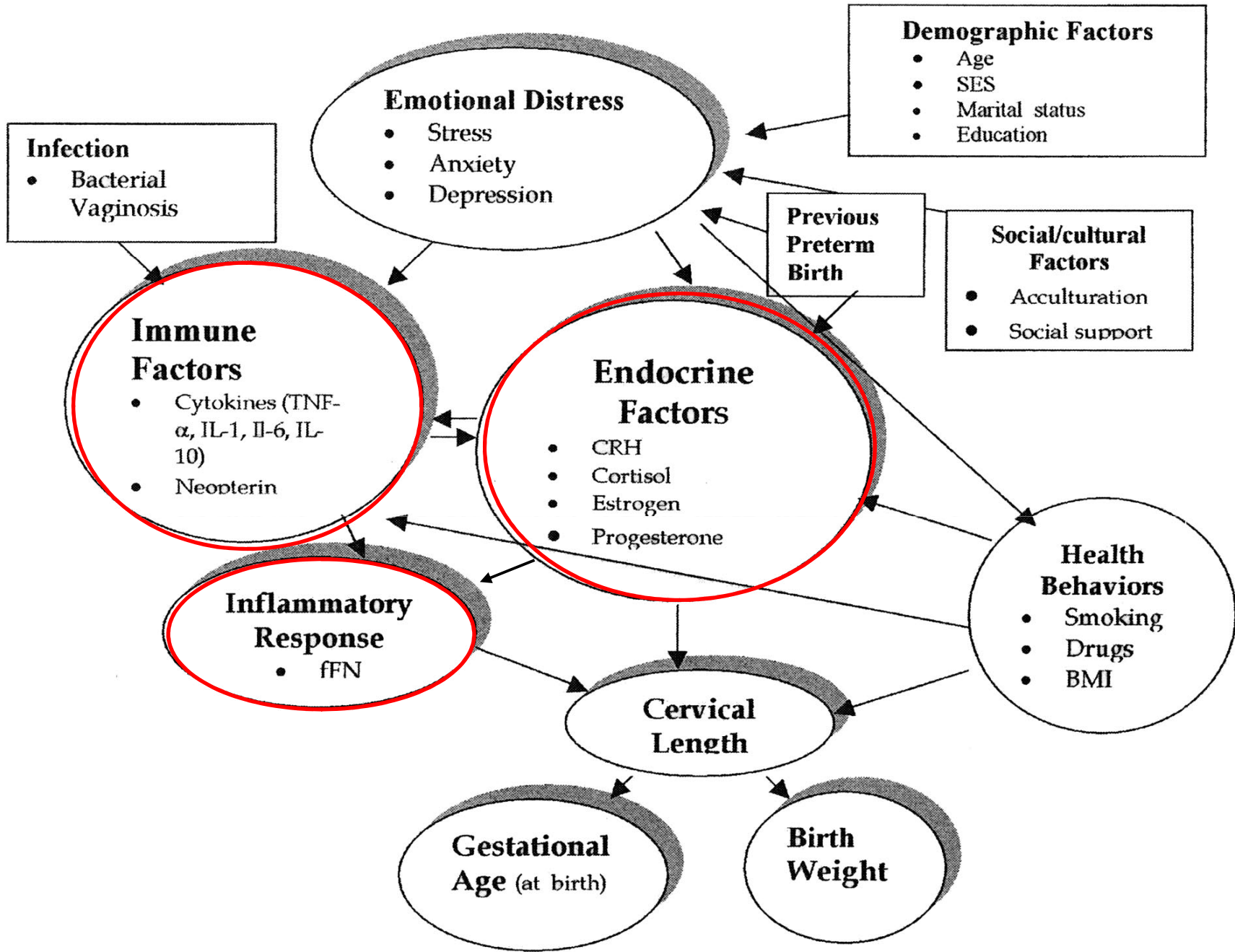
A csecsemőhalandóság alakulása, 1970-2013





Csecsemőhalandóság a születési súly szerint, 2009.







TARTALOM

1. A születés utáni adaptáció fiziológiája
 1. Kardiovaszkuláris
 2. Pulmonális
 3. Renális és vízterek
2. Endogén szteroid-hormonok
 1. Kortizol
 2. Ösztrogének
3. Sympathico-adrenerg rendszer
4. Pajzsmirigy hormon



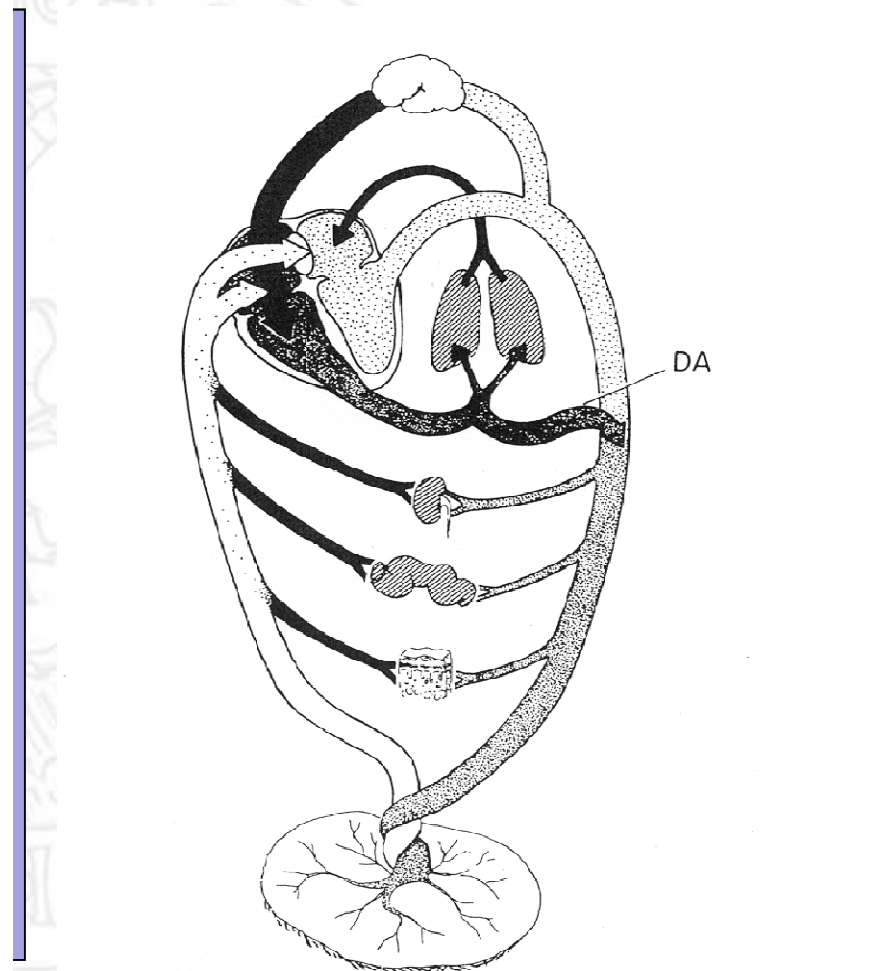
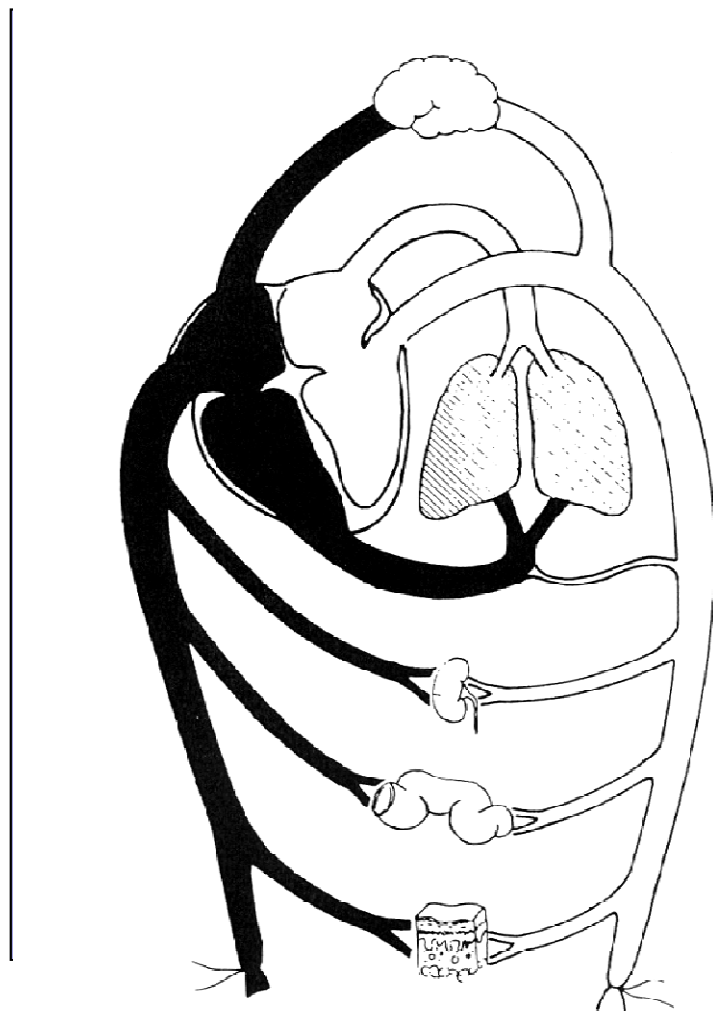
Vitális funkcióért felelős szervek adaptációja.

- Cardialis adaptáció → percek
- Pulmonális adaptáció → percek

Az adaptáció zavara azonnali életveszélyes állapotot eredményezhet.

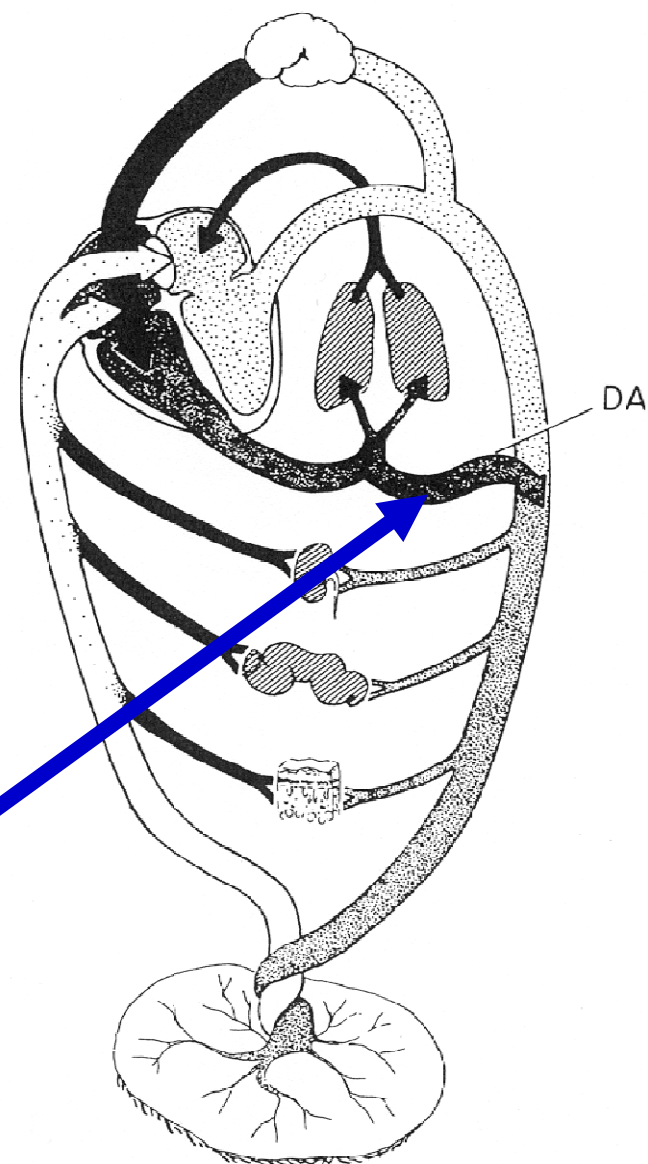


Fötális-neonatalis haemodinamika



A főtális keringés

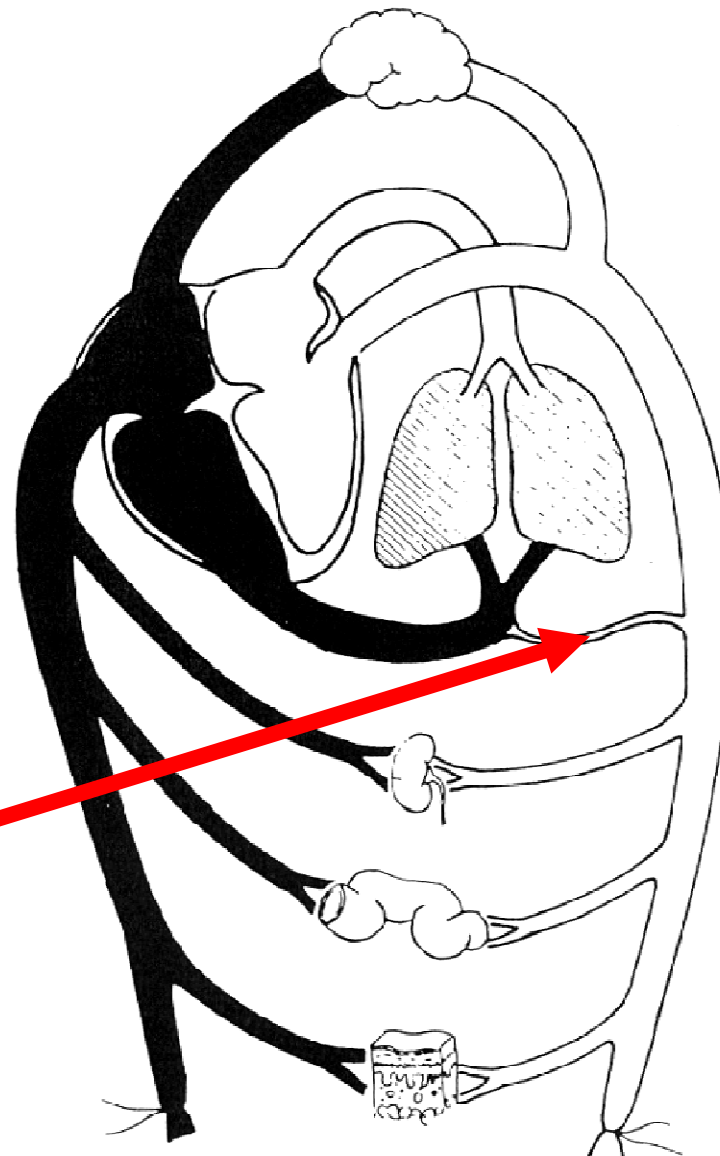
A főtális keringést a shunt-ök jellemzik. A főtális tüdőkeringés minimális, az elvezetést a ductus arteriosus Botalli végzi.



Neonatális keringés

Az egészséges újszülöttben funkcionálisan, majd anatómiailag is záródnak a shunt-ök

Legnagyobb jelentősége a ductus arteriosusnak van (Botall vezeték)



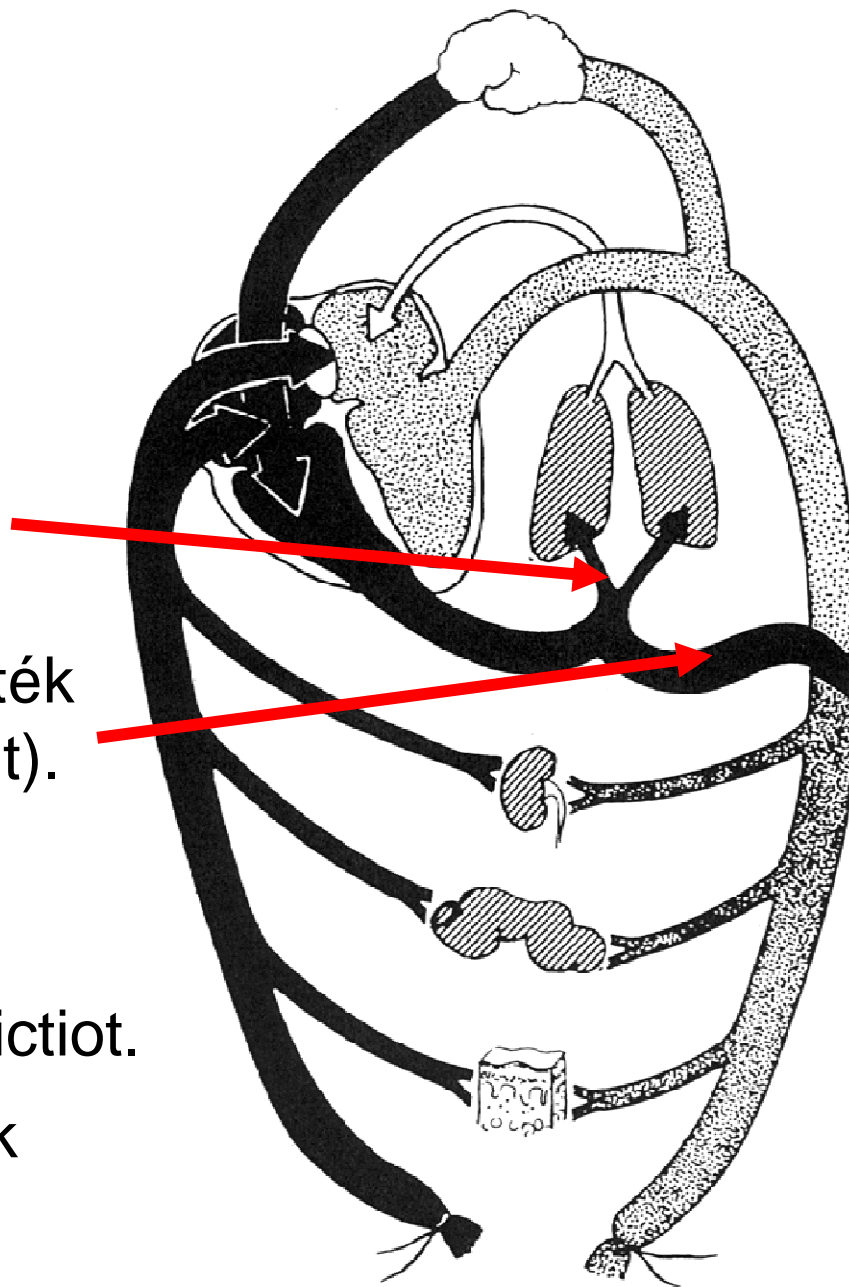
Asphyxia hatása

Asphyxia pulmonális vasoconstrictiot okoz.

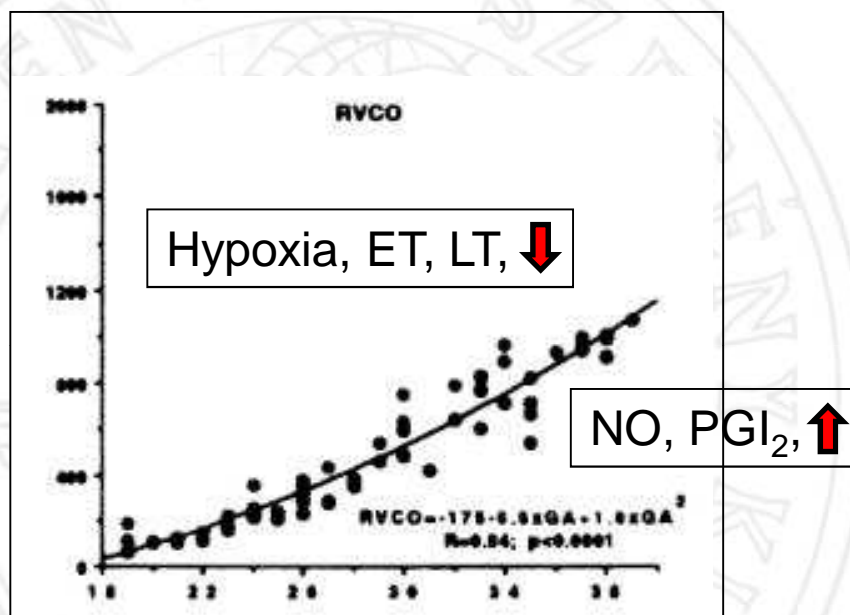
Hatására a Botall vezeték nyitva marad (J-B shunt).

A szöveti hypoxia további fenntartja a pulmonális vasoconstrictiot.

Az abdominális szervek hypoperfusioja súlyos kórképekhez vezethet.



Kritikus a tüdőkeringés, amely átalakításában vasodilatatív hormonok játszanak szerepet



- A tüdőkeringés humán főtusban dinamikusan nő a várandótság alatt, terminus közelében a perctérfogat 25 %-a.
- A pulmonális rezisztencia mértékéért az endothel-símaizom autokrin, parakrin interakciója felelős.



TARTALOM

1. A születés utáni adaptáció fiziológiája
 1. Kardiovaszkuláris
 2. Pulmonális
 3. Renális és vízterek
2. Endogén szteroid-hormonok
 1. Kortizol
 2. Ösztrogének
3. Sympathico-adrenerg rendszer
4. Pajzsmirigy hormon



Az intra-alveoláris folyadék keletkezésének és felszívódásának sejtszintű mechanizmusa

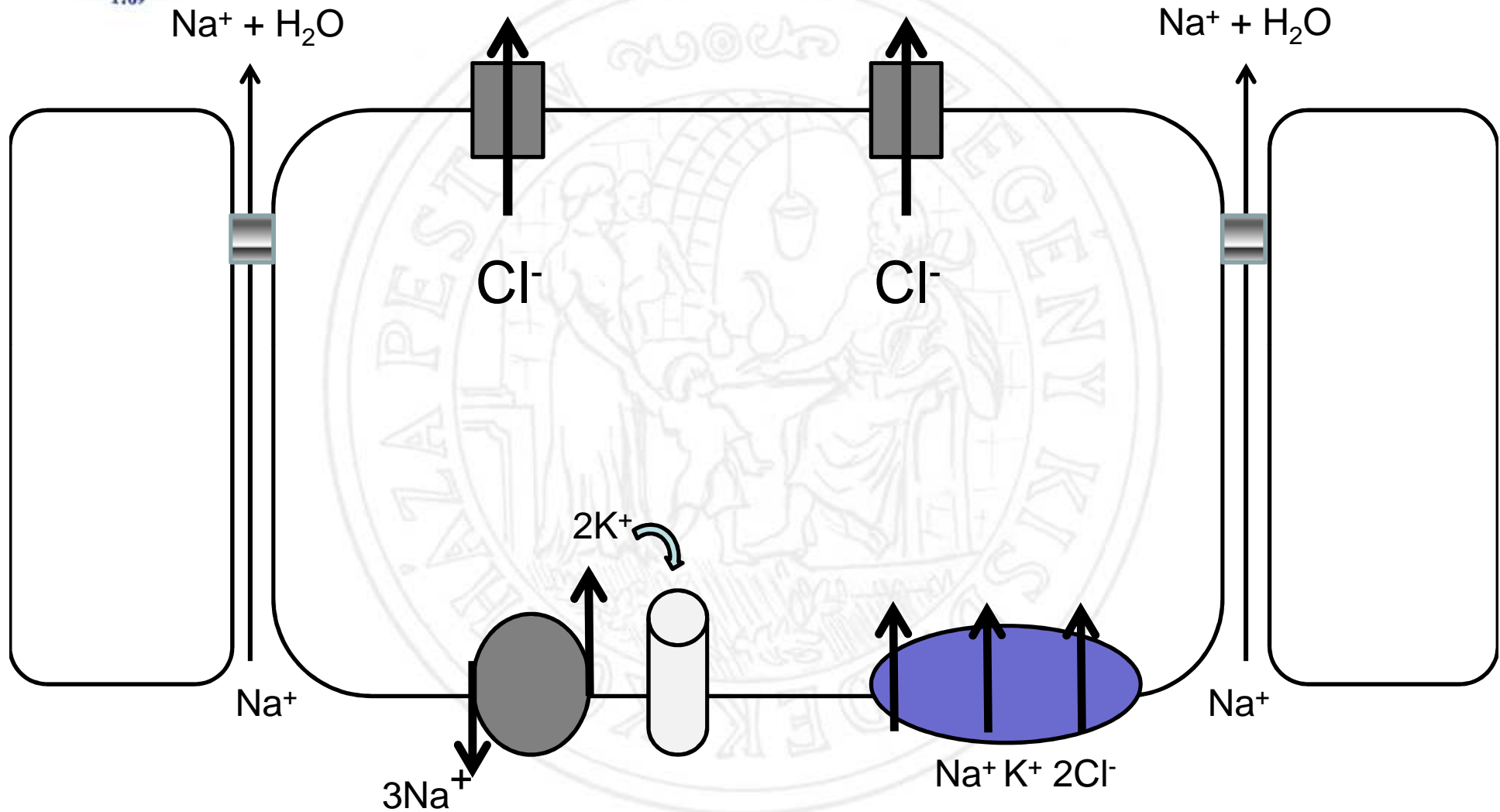


A magzati tüdőfolyadék termelődése

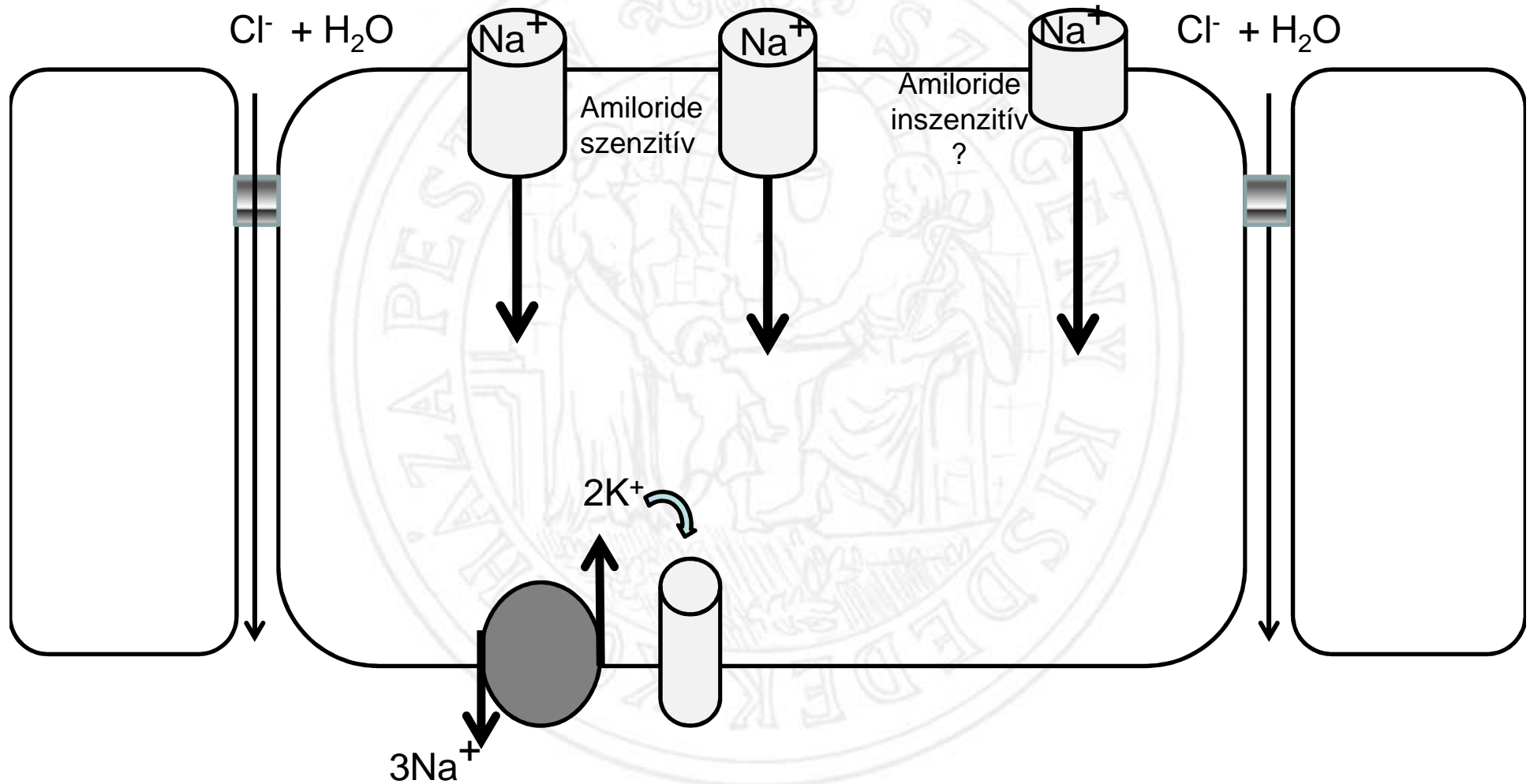
- Jost és Policard (1948)
tüdőfolyadék nem aspirált amnion folyadék, a tüdő termeli
- Bárányban a szekréció 4-5 ml/kg/h
(70 kg-os embernél ez több, mint 8 l/nap)
- A tüdőfolyadék és vs. transzpulmonális nyomás
szükséges a megfelelő tüdőfejlődéshez
- A főtális tüdőfolyadék az epithel sejtek Cl⁻
szekréciójának az eredménye



A tüdőfolyadék termelődésének celluláris mechanizmusa (szekretáló epithelium)



Celluláris apparátus, epitheliális Na^+ transzport jelentősége születéskor (abszorbeáló epithelium)





A tüdőfolyadék szekréciójának (Cl^-) konverziója abszorpcióvá (Na^+)

- Beta-adreno-receptor stimulációja
- cAMP-protein kinase A analog
- Phosphodiesterase gátlás

- Alveoláris pO_2 változás
(in utero 3% oxygen, posznatálisan 21%)

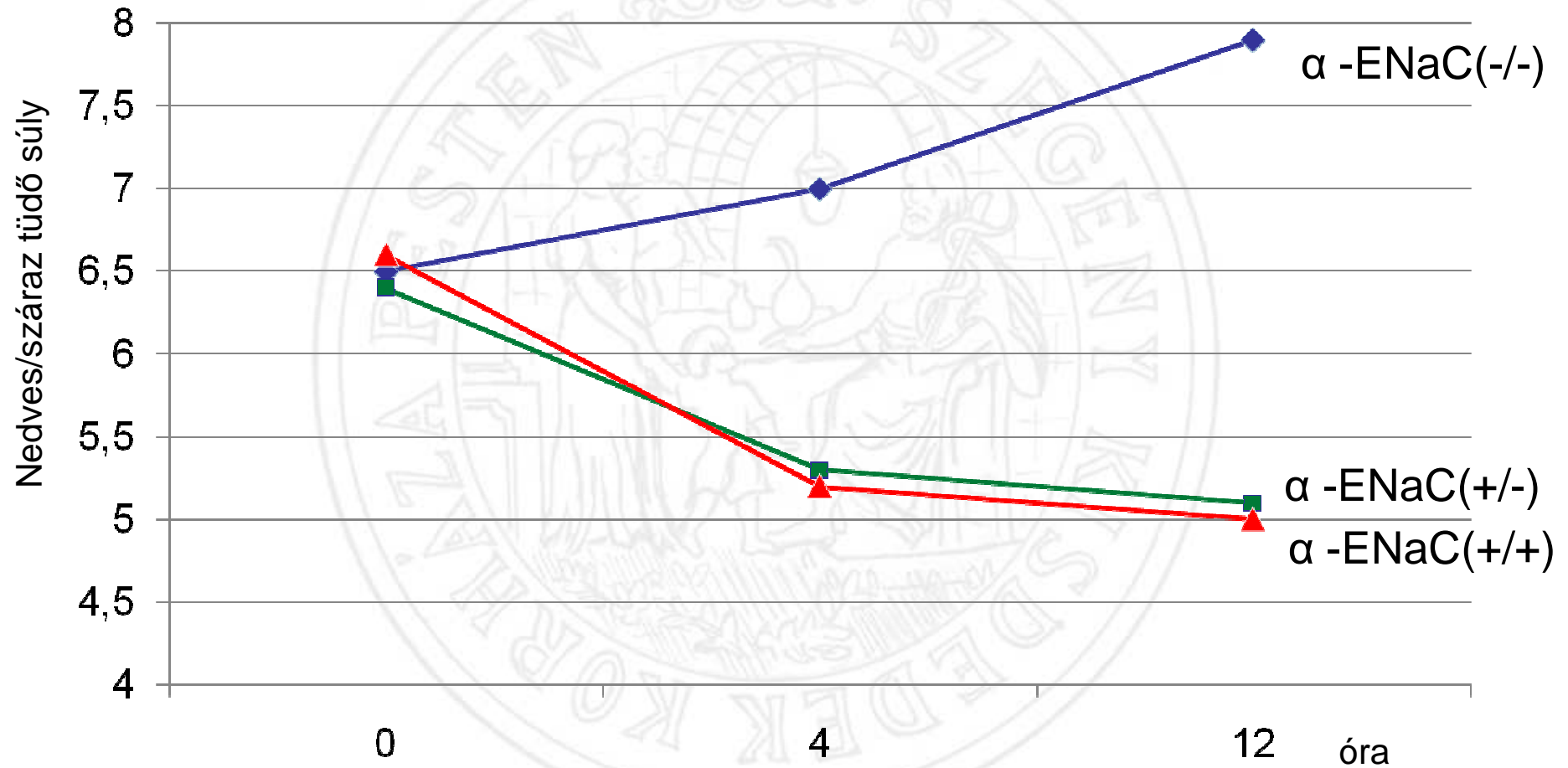


A posztnatális életben a megfelelő alveoláris epithel sejt szintű működés kulcsa az amilorid szenzitív Na^+ csatorna folyamatos működése és a Cl^- szekréció közötti egyensúly

- A kulcs az ENaC indukciója
- Az ENaC gén indukciója nem pontosan ismert
- Oxigén és cAMP függő faktorok a gén 5' régiójában és az oxigén függő redox állapot stimulálja a transzkripciós faktorokat



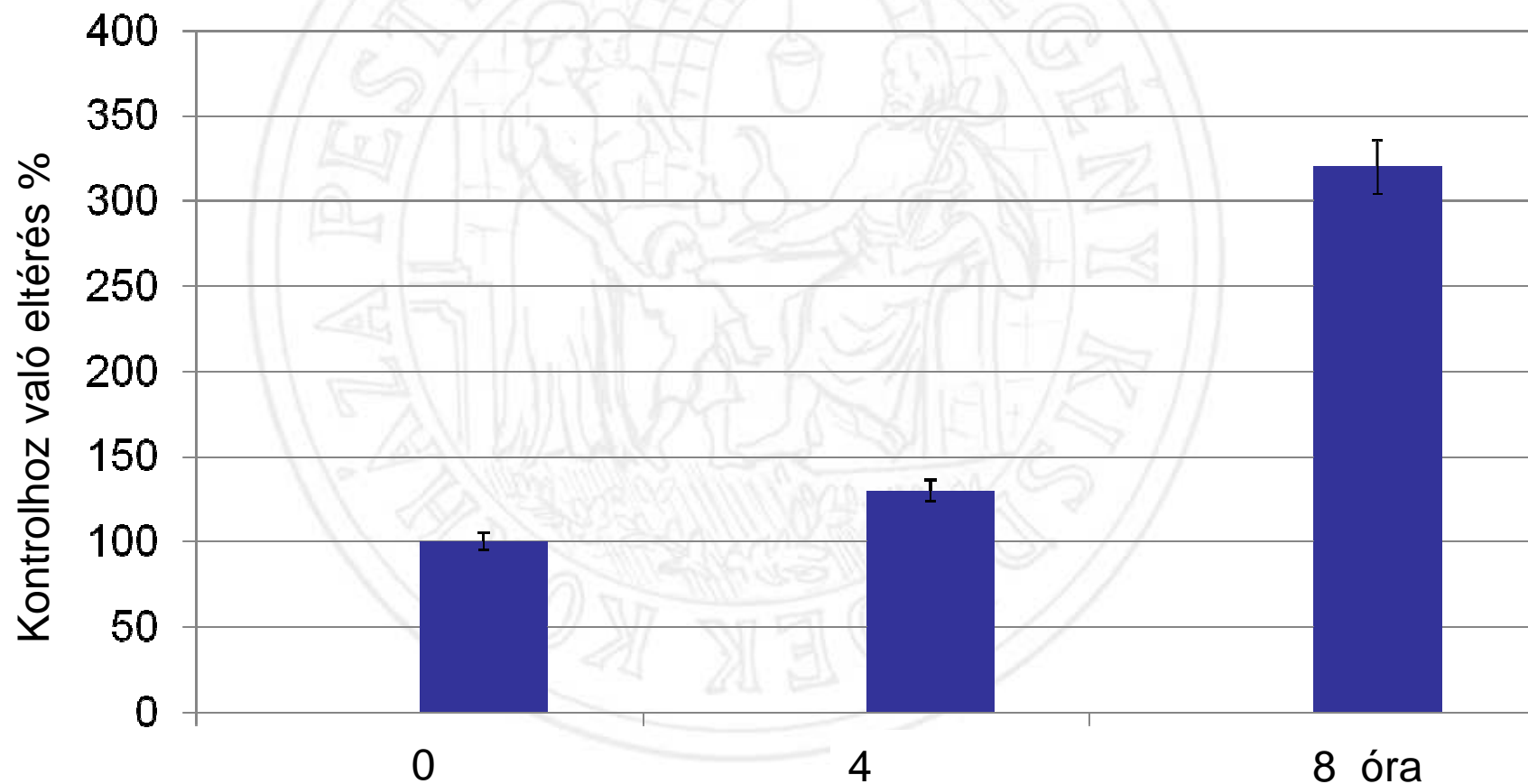
Tüdőfolyadék tartalom normál és ENaC gén módosított egerekben (Hummler et al Nat Genet 1996)



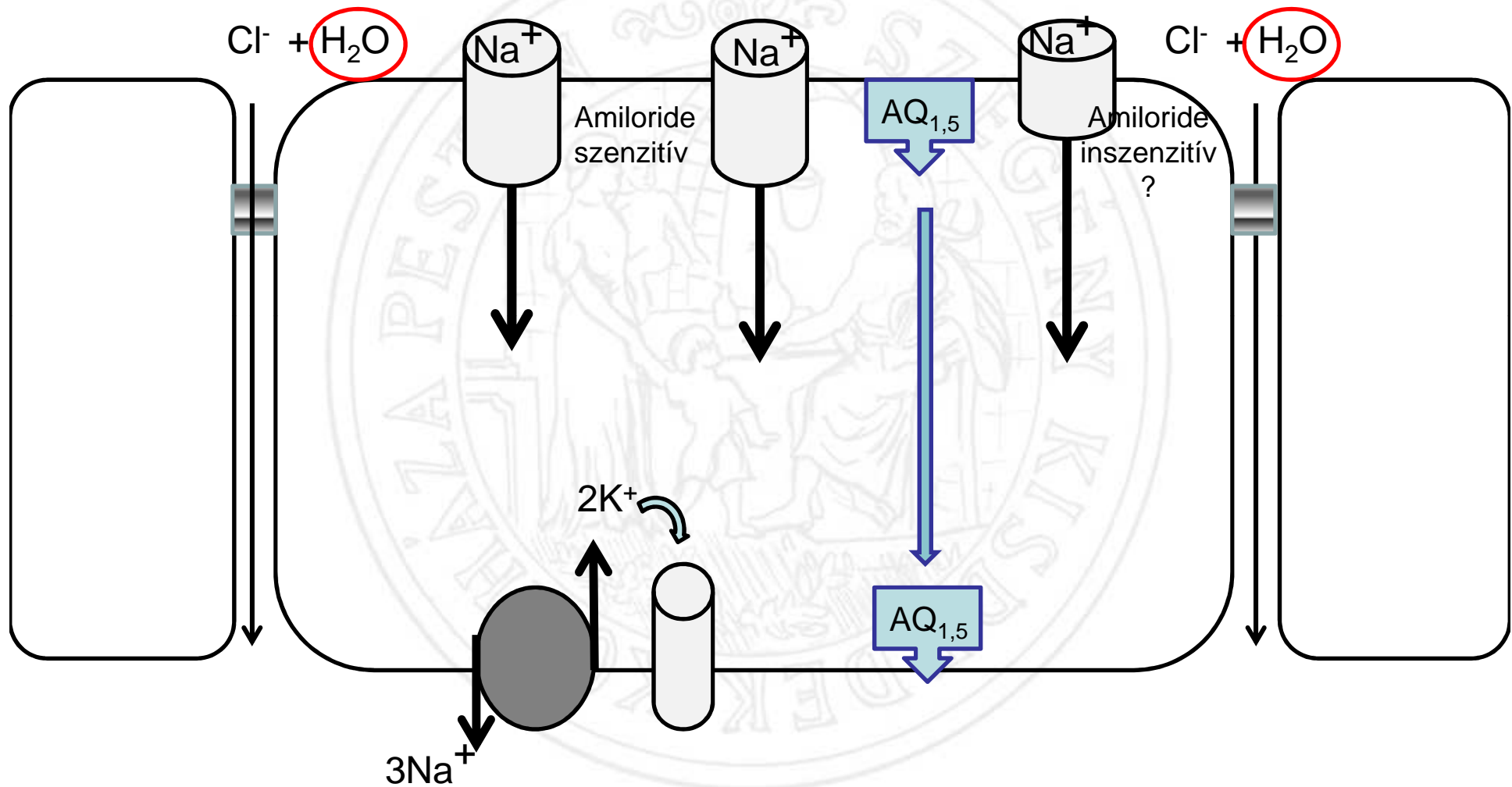
Alpha-ENaC génhíányos egerek tüdőfejlődése normális, de születés után elpusztulnak



Dexamethason növeli az ENaC kifejeződését fötális patkány tüdőben (Tchepichev et al Am J Physiol 1995)

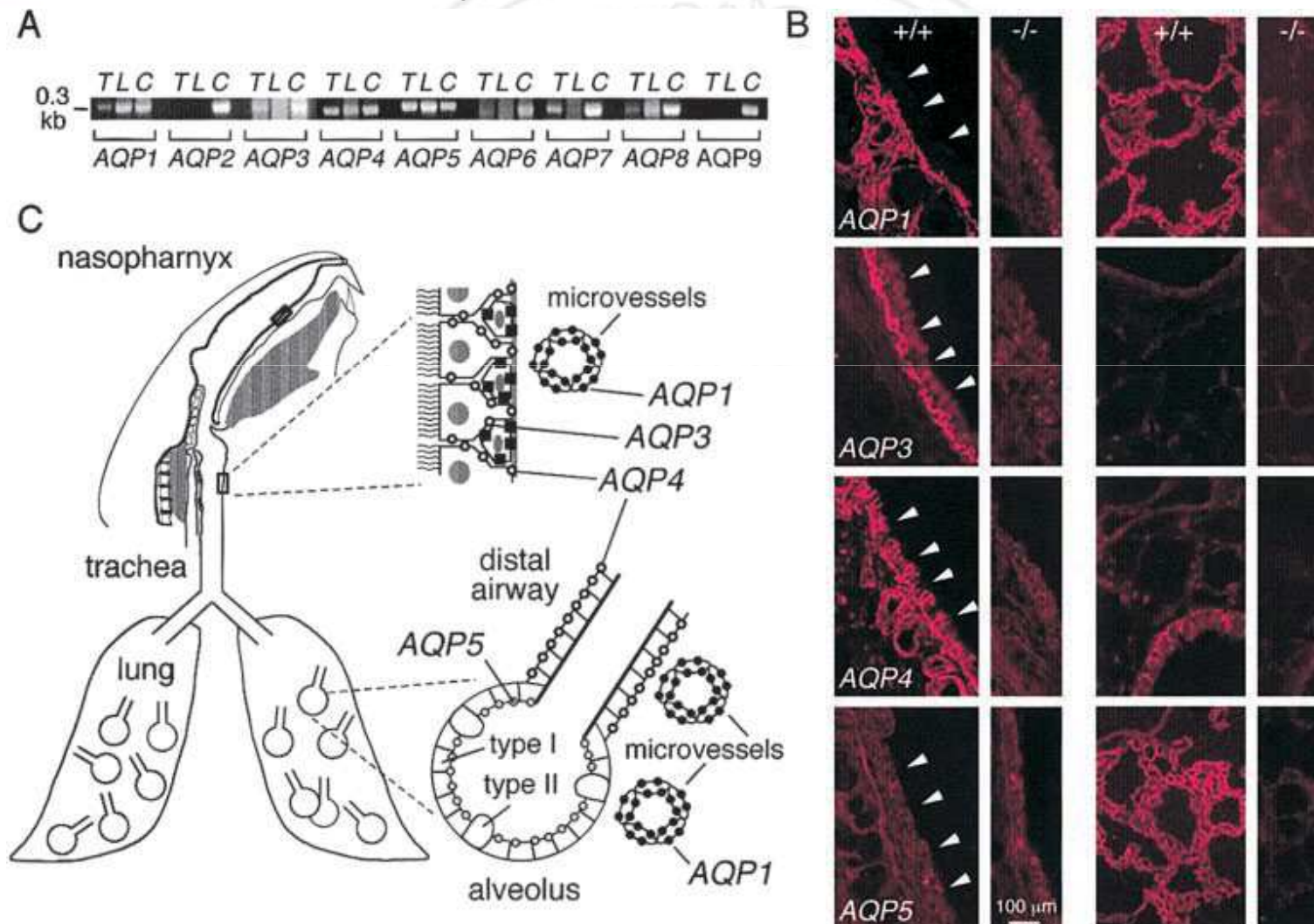


Celluláris apparátus, epitheliális Na^+ transzport jelentősége születéskor. És az Aquaporinok?



Role of Aquaporin Water Channels in Airway Fluid Transport, Humidification, and Surface Liquid Hydration

Song, Y et al J. Gen. Physiol. 2001.117: 573.





A pulmonális adaptáció előfeltétele a fötális tüdőfolyadék felszívódása.

A tüdőfolyadék szekréciónak (Cl^-) konverziója abszorpcióvá (Na^+). Beta-adrenerg stimulus

Az aktív ion transzport által generált ozmotikus gradiens kiegyenlítéséhez szükséges a membrán permeabilitás ill., a víz-transzportért felelős fehérjék (AQ) fiziológiás működése, valamint szabad vízmolekulák jelenléte is.



TARTALOM

1. Magyarország demográfiai helyzete
2. **A születés utáni adaptáció fiziológiája**
 1. Kardiovaszkuláris
 2. Pulmonális
 3. Renális és vízterek
3. Endogén szteroid-hormonok
4. Sympathico-adrenerg rendszer
5. Pajzsmirigy hormon



Újszülött fiziológia

Veseműködés

- Foetalis vizelet szerepe (amnionfolyadék).
- Foetus renális vérátáramlása alacsony.
- GFR minimális.
- Renális vaszk. rezisztencia magas.
- Éretlen tubulusok.
- Vazoaktív hormonok koncentrációja magas.
- Receptoraik alul-reguláltak.
- A hormonok a nephrogenézisben (IGF-1) és az angiogenezisben (Ang II) is szerepet játszanak.



Folyadékterek változása a közvetlen posztnatális adaptációban(1)

Folyadékterek változásai a szülés megindulásakor:

- a főtális tüdőfolyadék mennyisége csökken
- 20%-kal nő a főtális vérnyomás

Folyadékterek változásai a szülés alatt:

- 14%-kal csökken a keringő térfogat
- 25%-kal csökken a plazma térfogata



Interstitialis folyadék térfogata nő



Folyadékterek változása a közvetlen posztnatális adaptációban (2)

A plazma térfogat változásának mechanizmusa :

- fötális RR emelkedés
- enyhe születés alatti hypoxia fokozza a kapilláris permeabilitást

Endokrin szabályozók:

- norepinephrine, vasopressin, renin-angiotensin, kortizol (vasoconstrictio)
- bradykinin, prostaglandinok, atrial natriuretic peptide (vasodilatio)



Folyadéktér traszkapillaris redistribúciója



Folyadékterek változása a közvetlen posztnatális adaptációban (3)

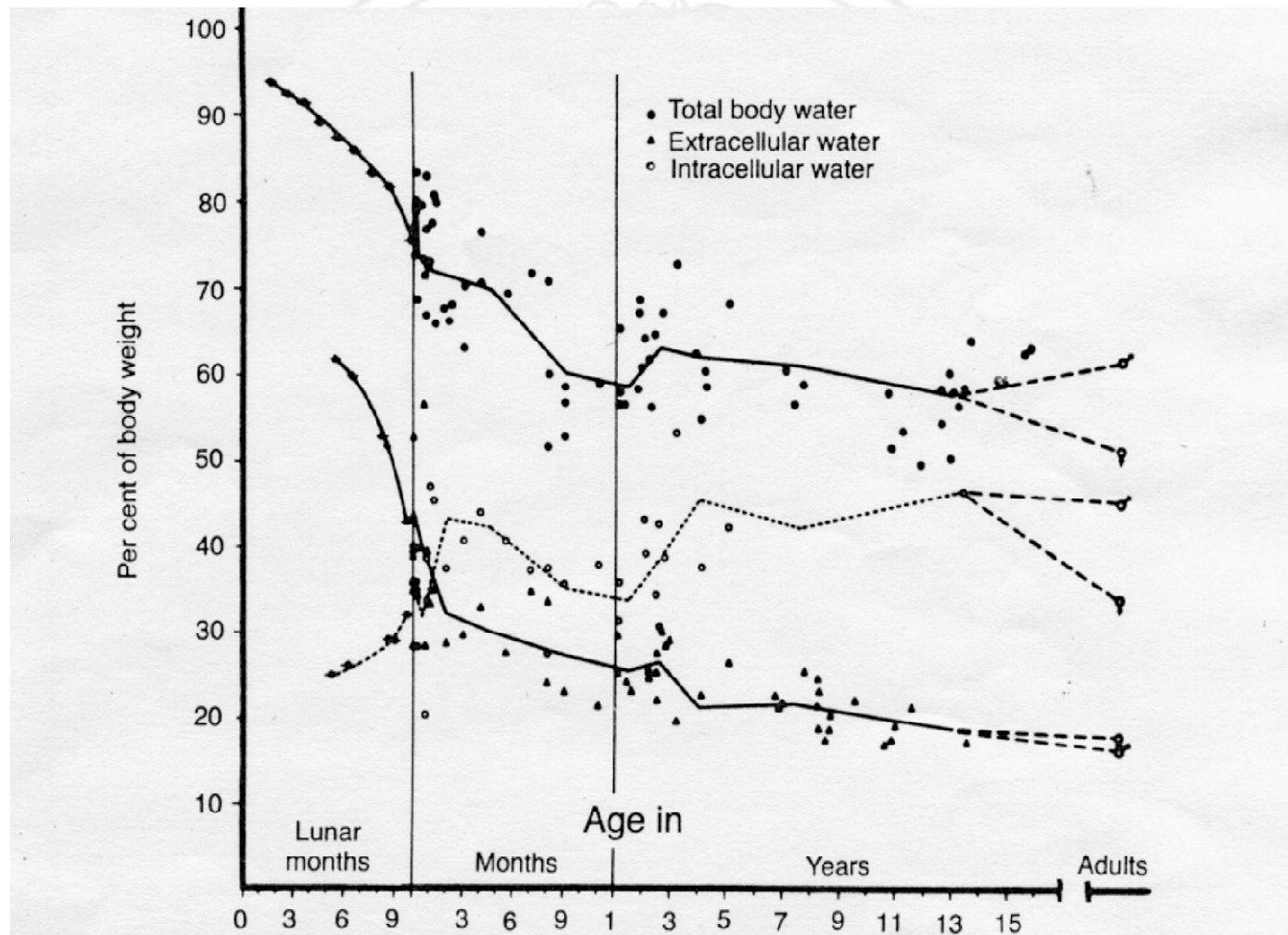
Neonatólis súlycsökkenés:

- **érett újszülöttek súlya 5-(10) %-kal csökken az első héten**
- **koraszülöttek súlya 10-15 %-kal csökken az első két hét alatt**

A posztnatális (neonatólis) súlycsökkenés a perinatálisan expandált extracelluláris folyadékteret érinti.



Body water compartments Friis-Hansen BJ: Pediatrics 1961.



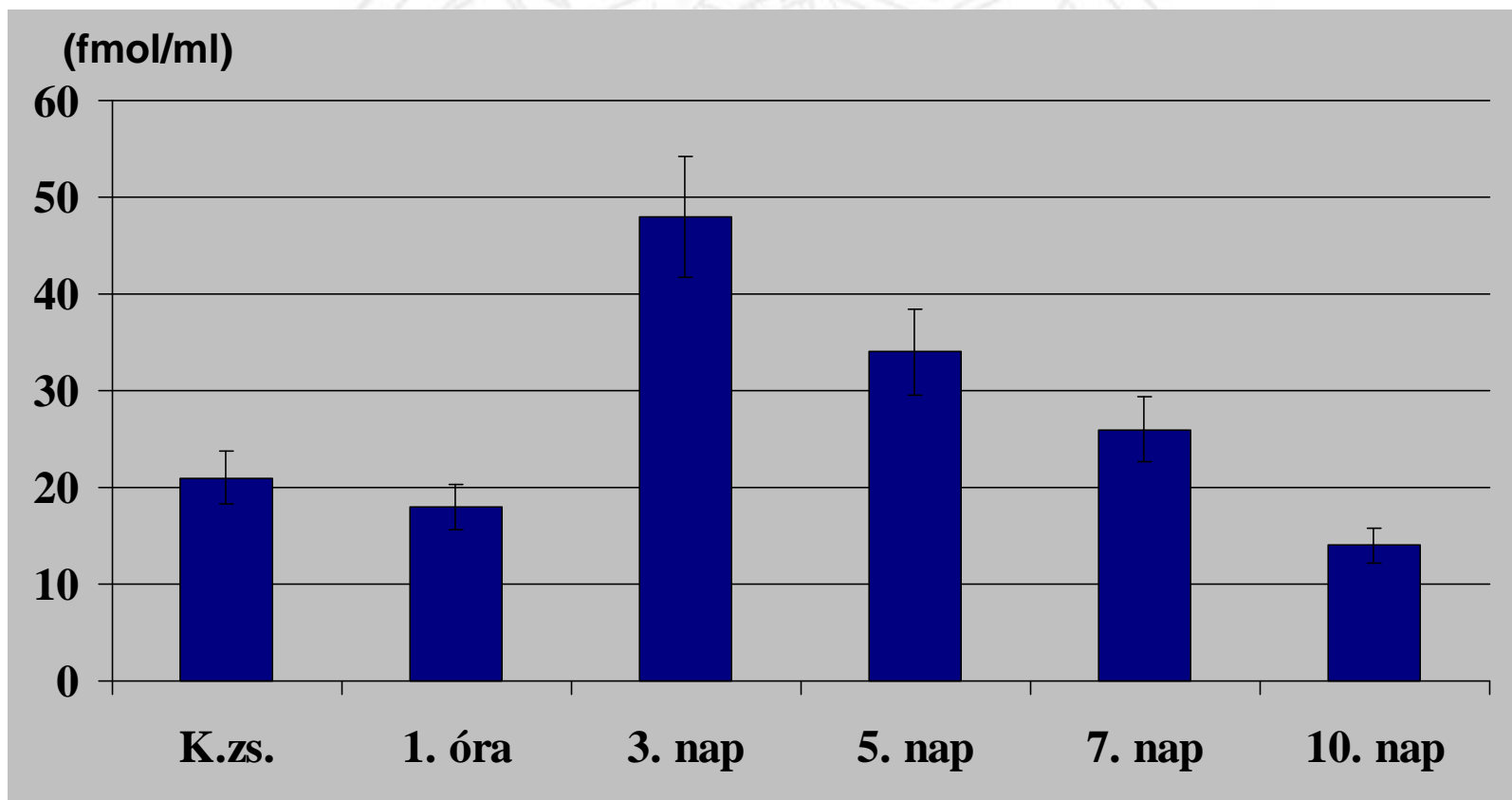


Vízterek a posztnatális adaptációban

- A fötális ECV növekedett (IF ↑)
- Mind érett újszülöttek, mind koraszülöttek testtömege jelentősen csökken a születés után (a folyadékterek fiziológias adaptációja)
- A folyamatot az **ECV izotónias kontrakciója** eredményezi
- Nátrium (és víz) veszteség a **vesén keresztül**



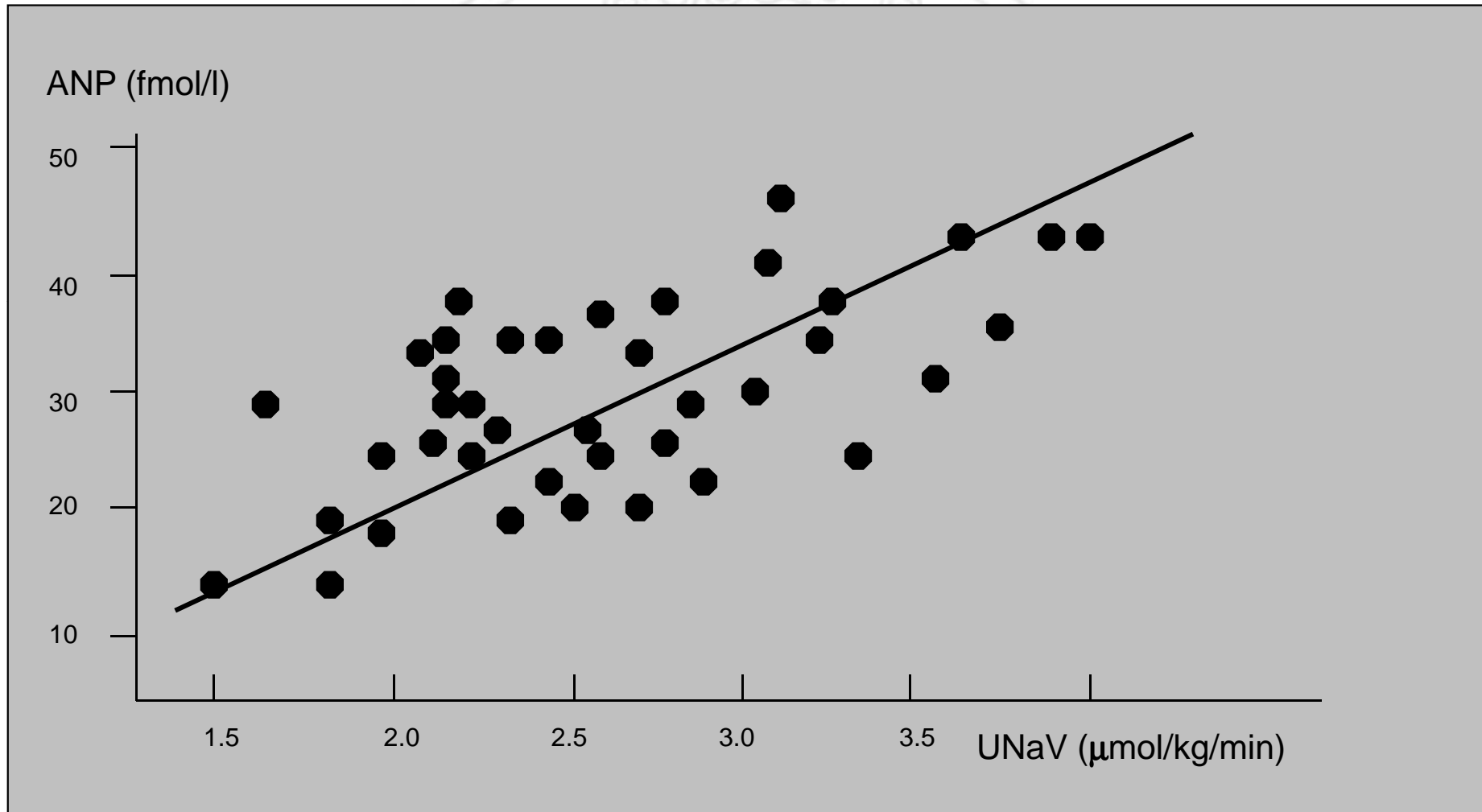
Plazma ANP változásai a születés utáni adaptációban



Tulassay T, Seri I, Rascher W: Acta Paediatr Scand 1987. 76: 444-446.

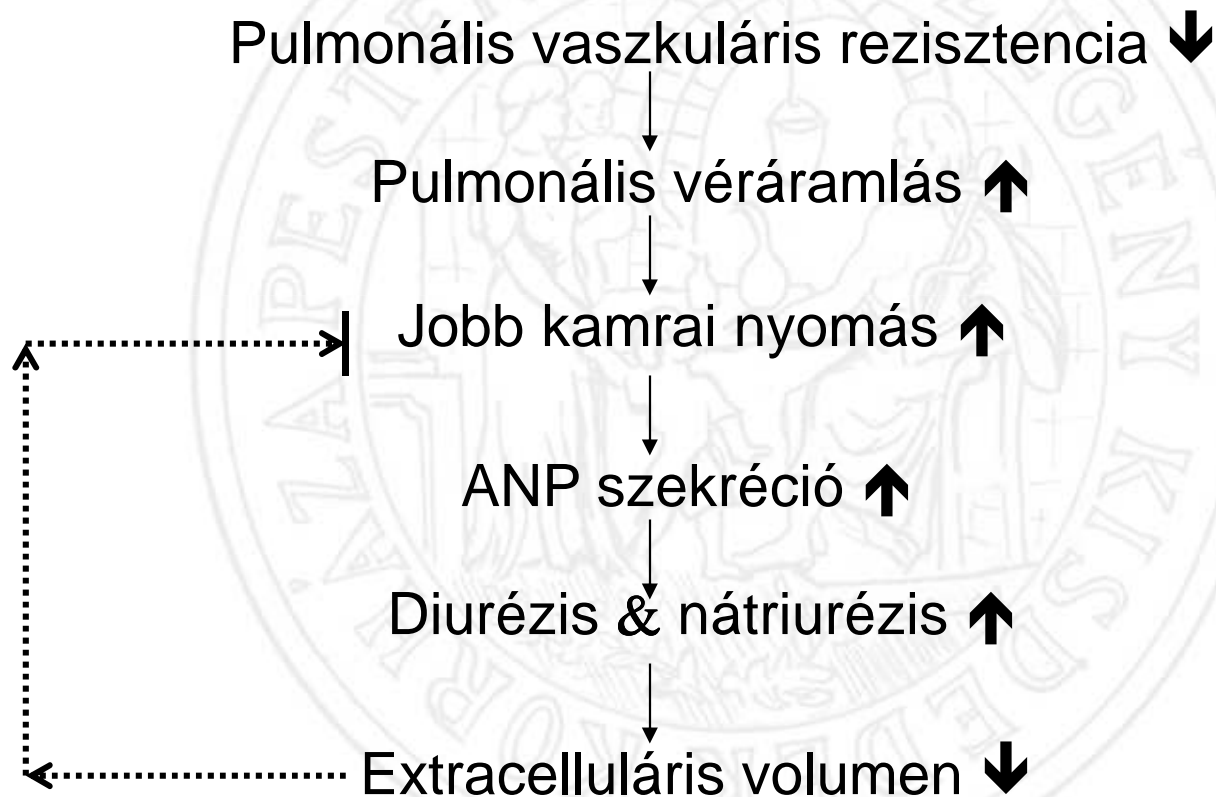


Plazma ANP és vizelet nátrium kiválasztás



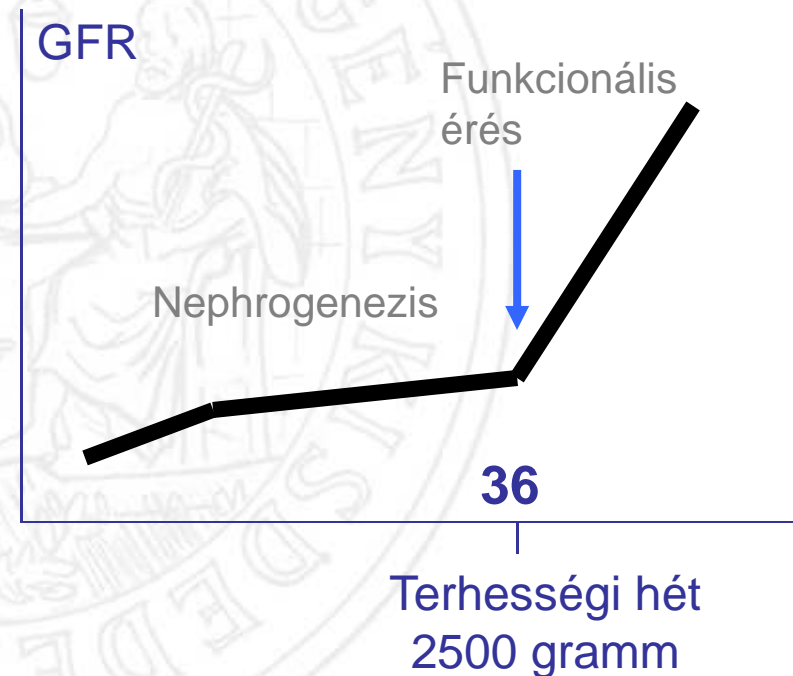


Az ECV izotóniás kontrakciójának lehetséges mechanizmusa a születés utáni adaptáció során



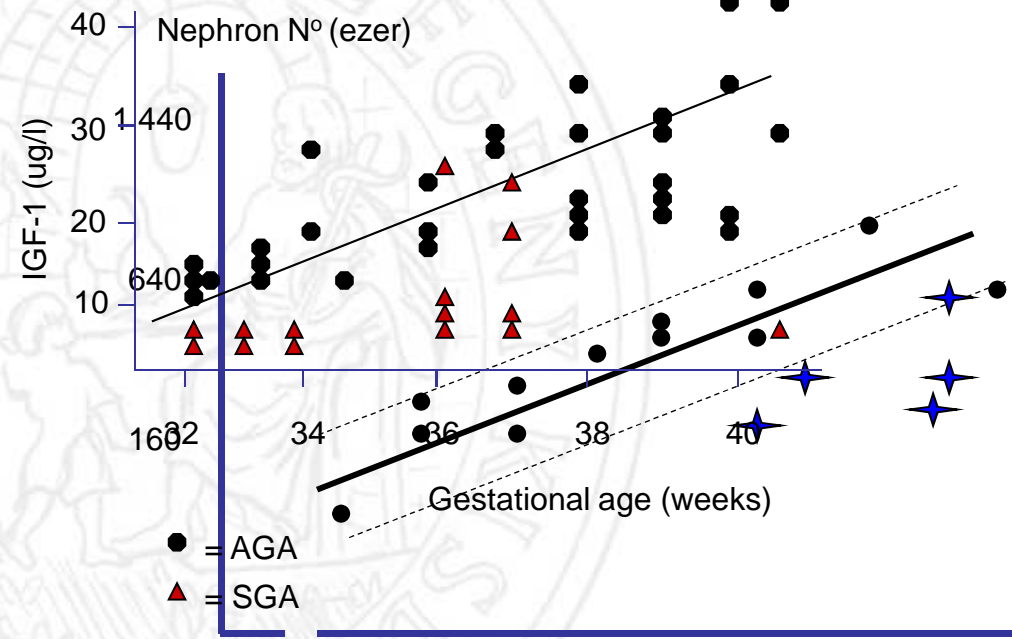
A vese méhen belüli fejlődése

- Új nephron kialakulása a 36. terhességi hétig tart
- Ezt követően funkcionális érés zajlik



Méhben belüli fejlődés és nephron szám

- Genetikai tényezők
- Alacsony táplálék bevitel
- Hormonok
- Alacsony A vitamin bevitel
- Anyai diabetesz
- Gyógyszerek



Cance-Rouzaud A et al: Biol Neonate 1998. 73: 347. 40

Terhességi hét

● = kontrol

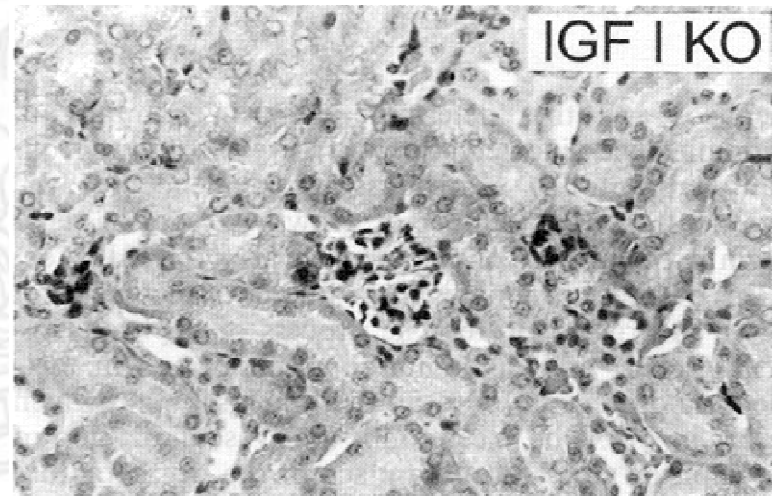
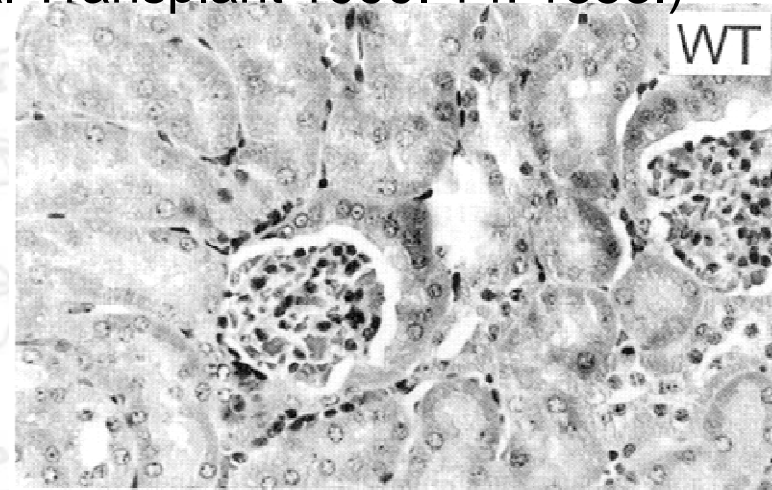
★ = IUGR

Hinchliffe SA et al: Brit J Obst Gynec 1992. 99: 296.

IGF-1 in the renal development

(Hammerman M: Nephrol Dial Transplant 1999. 14: 1853.)

- IGF-1^{-/-} transgenic mice are 10-20 % smaller than wild type.
- Have 60% lower BW.
- Appr. 95% of IGF-1^{-/-} die perinatally.
- Kidney weights are smaller, mean glom. N° is 20% less



.05 mm

Nephron number and hypertension

(Brenner B et al: Am J Hypertens 1988. 1:335.)

Nephron populáció:

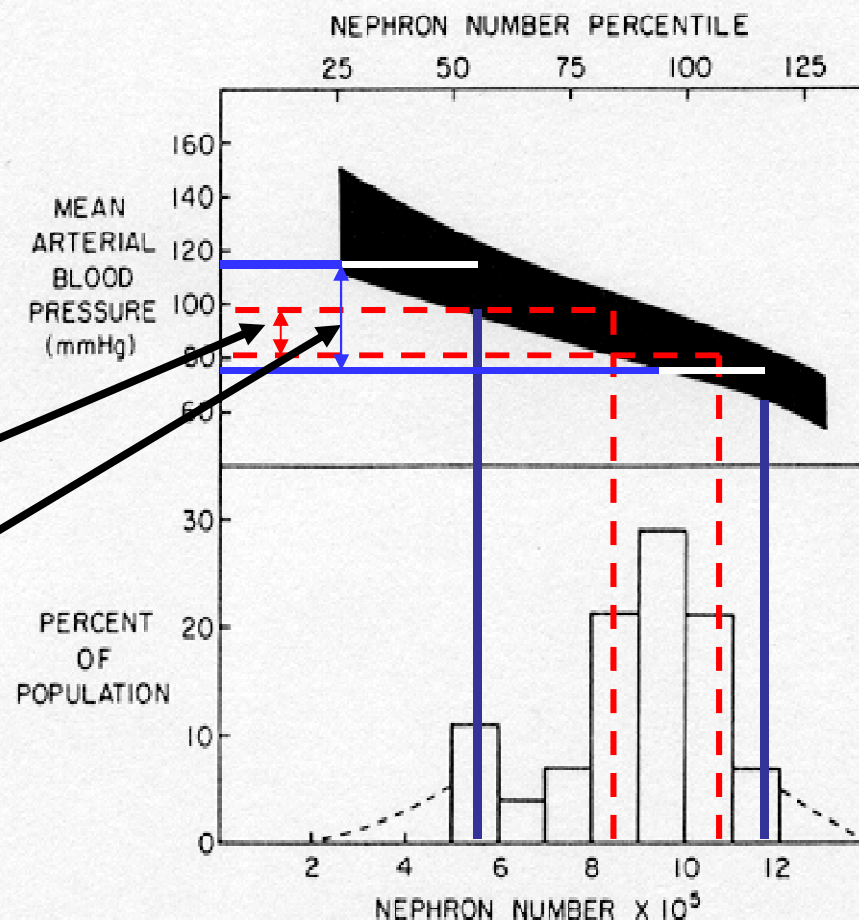
$500 - 1.200 \times 10^5$

A random módon
vizsgáltak fele:

$800-1.100 \times 10^5$

Delta 20 Hgmm

Delta 40 Hgmm





Folyadék és vízterek adaptációja

- **Megfelelő kardiovaszkuláris stabilitás**
 - catecholaminok, kortizol
- **Folyadéktöbblet leadása**
 - ANP
- **Megfelelő vese működés**
 - IgF-1
 - in utero fejlődési fázisnak megfelelően korlátozott

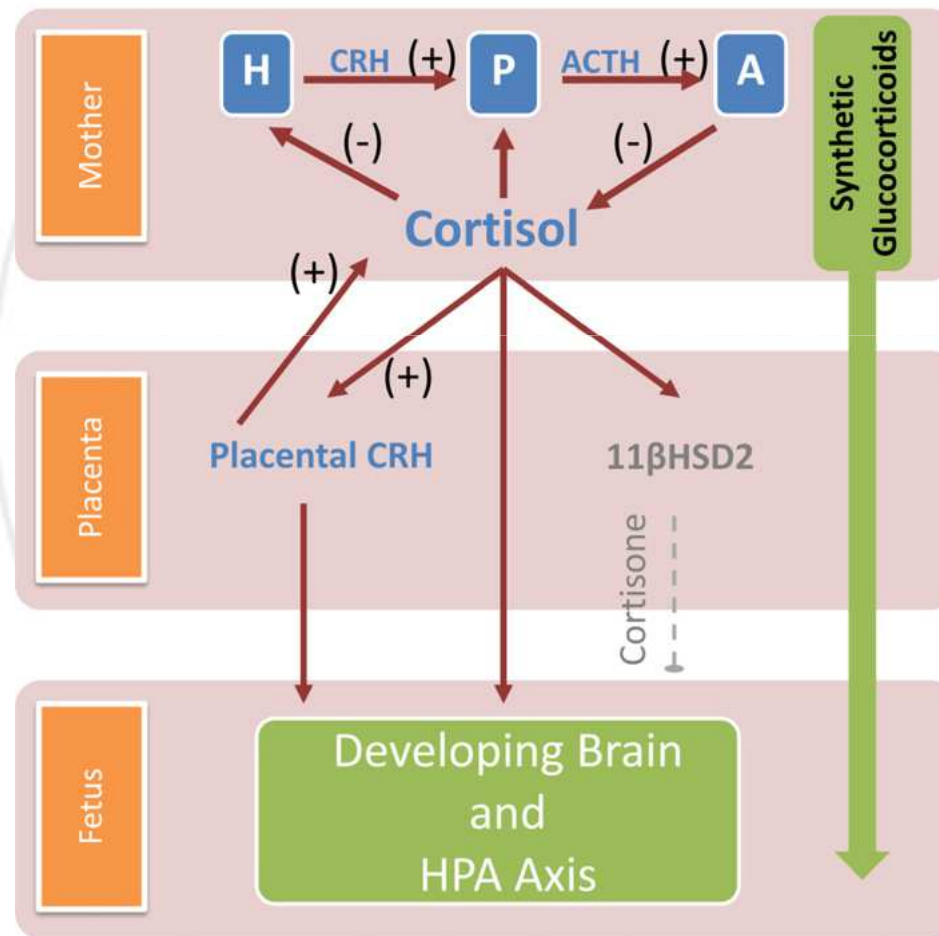


TARTALOM

1. Magyarország demográfiai helyzete
2. A születés utáni adaptáció fiziológiája
 1. Kardiovaszkuláris
 2. Pulmonális
 3. Renális és vízterek
- 3. Endogén szteroid-hormonok**
 1. Kortizol
 2. Ösztrogének
4. Sympathico-adrenerg rendszer
5. Pajzsmirigy hormon

Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis

Waffarn, F, Davis EP: American J of Obst Gynecol
2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.012>





Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis.:
 Association with cord blood cytokine concentrations
 Yanowitz TB et al: Ped Res 2002. 51:310.
 55 újszülött Geszt. Idő: 25-31 hét

WEIS EGYETEM, BUDAPEST

IL-6

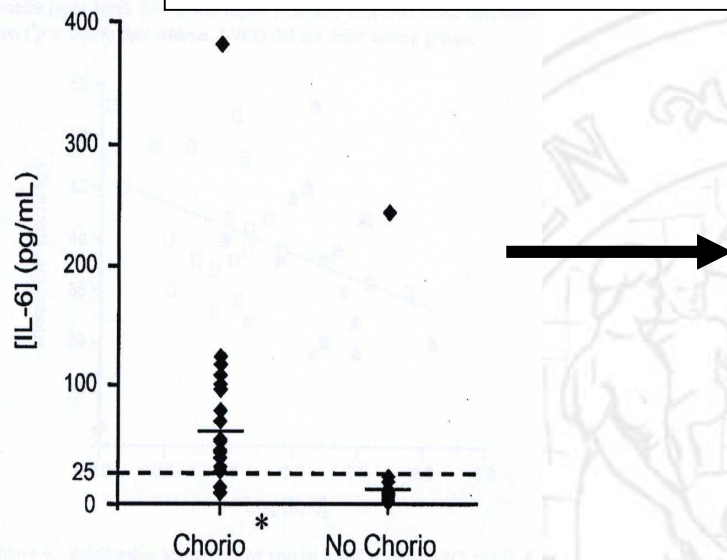


Figure 1. Cord blood IL-6 concentrations grouped by the presence or absence of chorioamnionitis (*Chorio*). Median IL-6 was higher in infants with chorioamnionitis than without chorioamnionitis (*No Chorio*) (54.7 vs 10.2 pg/mL, * $p < 0.001$). Fifteen of the 17 infants with chorioamnionitis had an IL-6 >25 pg/mL. Cord blood IL-6 was <25 pg/mL in 18/19 infants without chorioam-

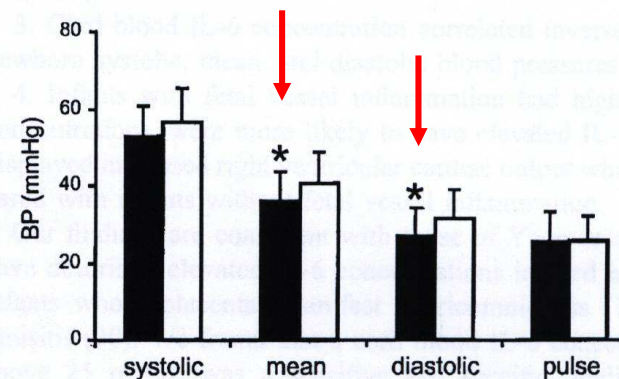
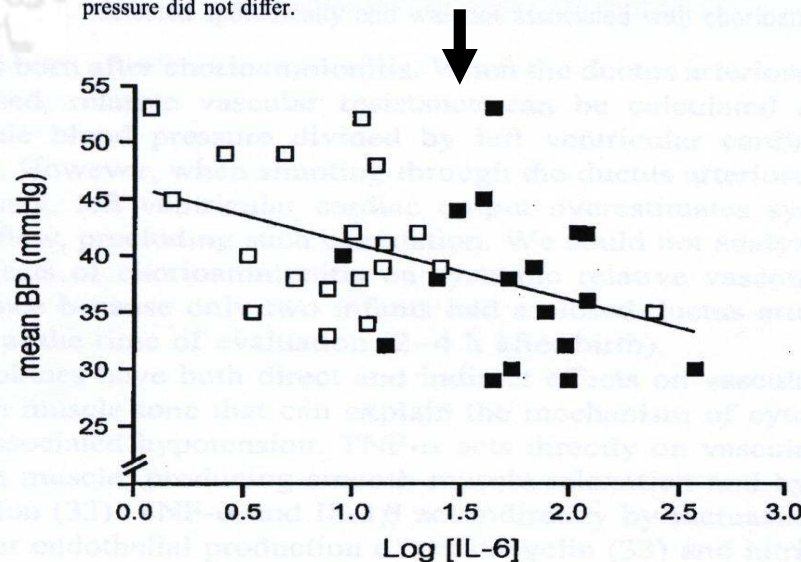


Figure 2. Blood pressure (BP) in infants with (*solid bars*) and without (*open bars*) chorioamnionitis. Mean and diastolic blood pressures were lower in infants with chorioamnionitis (* $p < 0.05$). Systolic blood pressure and pulse pressure did not differ.



Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants

(Wattenberg KL et al. Pediatrics 2000. 105:320)

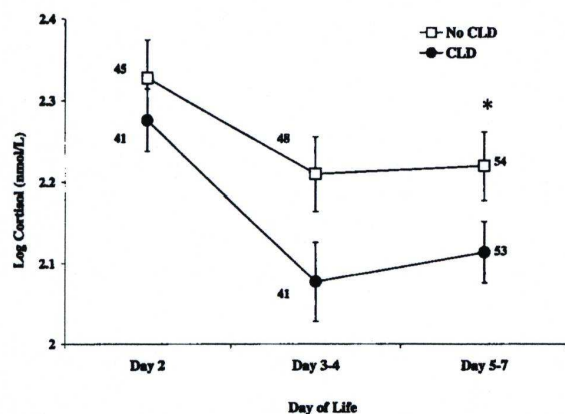


Fig 1. Serum cortisol concentrations (log cortisol in nmol/L, mean \pm SEM) in survivors who developed chronic lung disease at 36 weeks after conception (CLD, ●) versus those who recovered without CLD (□). Values are significantly different at days 5 to 7 ($P = .04$). Gestational age was included as an independent factor in these analyses.

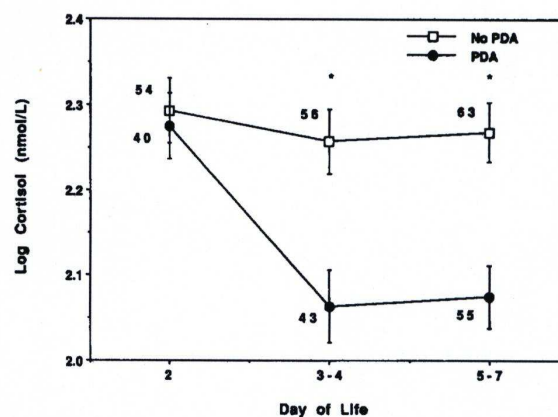


Fig 2. Serum cortisol concentrations (log cortisol in nmol/L, mean \pm SEM) in patients treated for patent ductus arteriosus (●) versus those not treated (□). Values are significantly different between groups on days 3 to 4 ($P = .002$) and 5 to 7 ($P < .001$). Gestational age was a cofactor in this analysis.

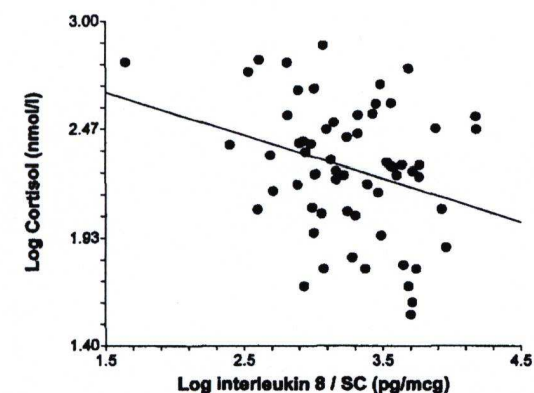
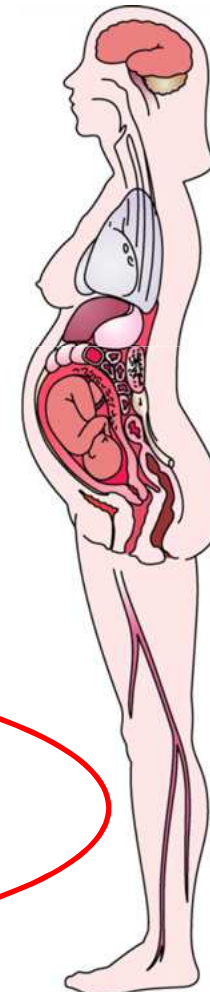
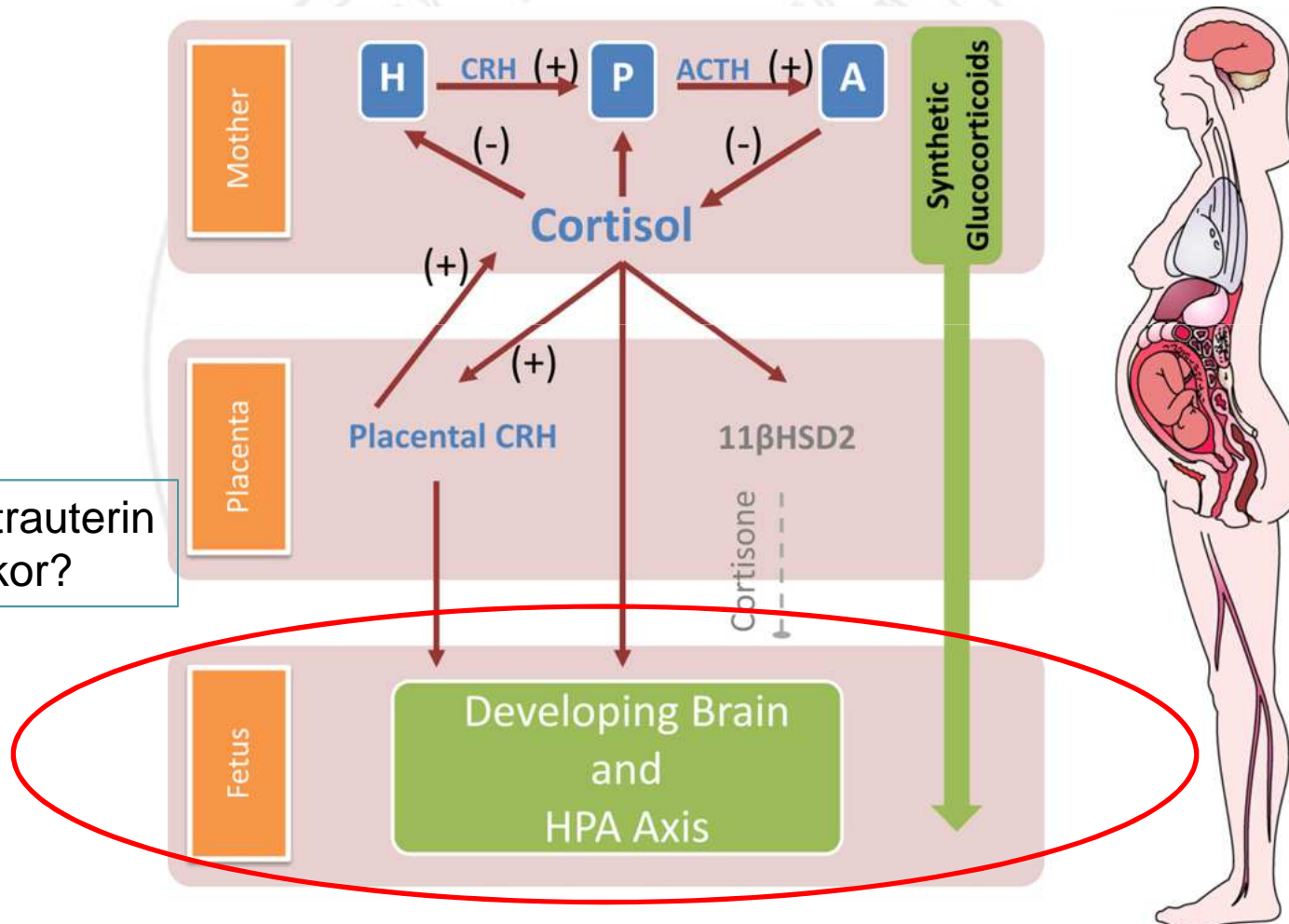


Fig 3. Serum cortisol concentrations (log cortisol in nmol/L, mean \pm SEM) are shown plotted against tracheal fluid concentrations of interleukin-8. One value is included per patient, from the first lavage performed during the first 4 days of life ($n = 63$, $r = -.3135$, $P < .02$).

Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis

Waffarn, F, Davis EP: American J of Obst Gynecol
2012. <http://dx.doiu.org/10.1016/j.ajog.2012.06.012>

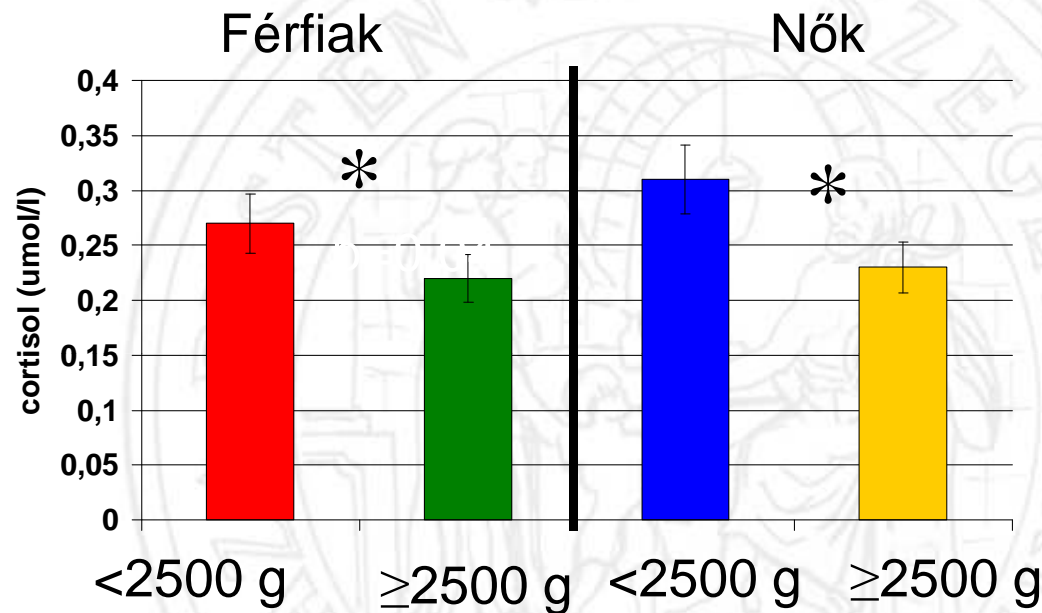
Mi lesz intrauterin sorvadáskor?





Baseline plasma cortisol is elevated in young human subjects born with small birth weight

(Szathmári M, Vásárhelyi B, Tulassay T: Lancet 2000.)

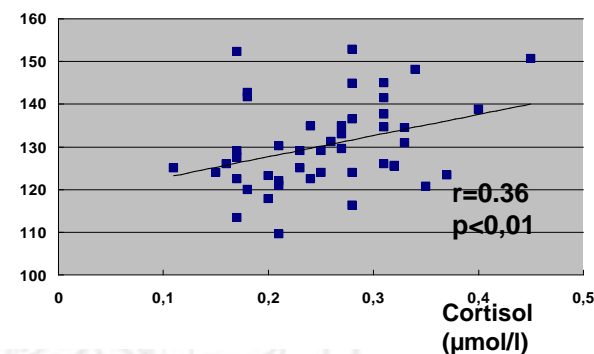


Prenatalis szteroid → oligonephronia
Na retenció
magas RR
angiogenezis gátlás

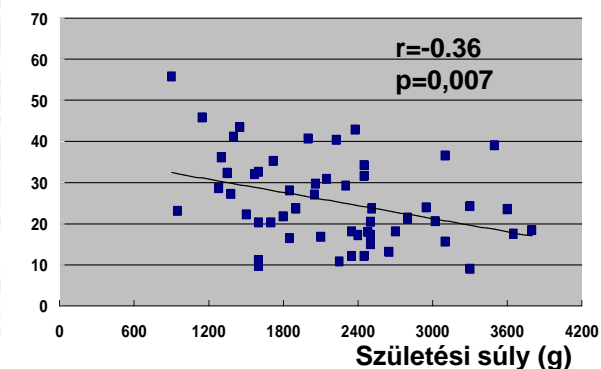
Alacsony születési súly és magas RR hormonális magyarázata

- Férfiaknál: emelkedett kortizol aktivitás közvetlenül befolyásolja a RR-t
- Nőknél: indirekt módon születési súly
DHEA
(cortisol)
- Férfiakban („ösztrogénként”) protektív
Fertilis nőkben („androgénként”) rizikó
Poszt-menopauzában („ösztrogénként”) protektív

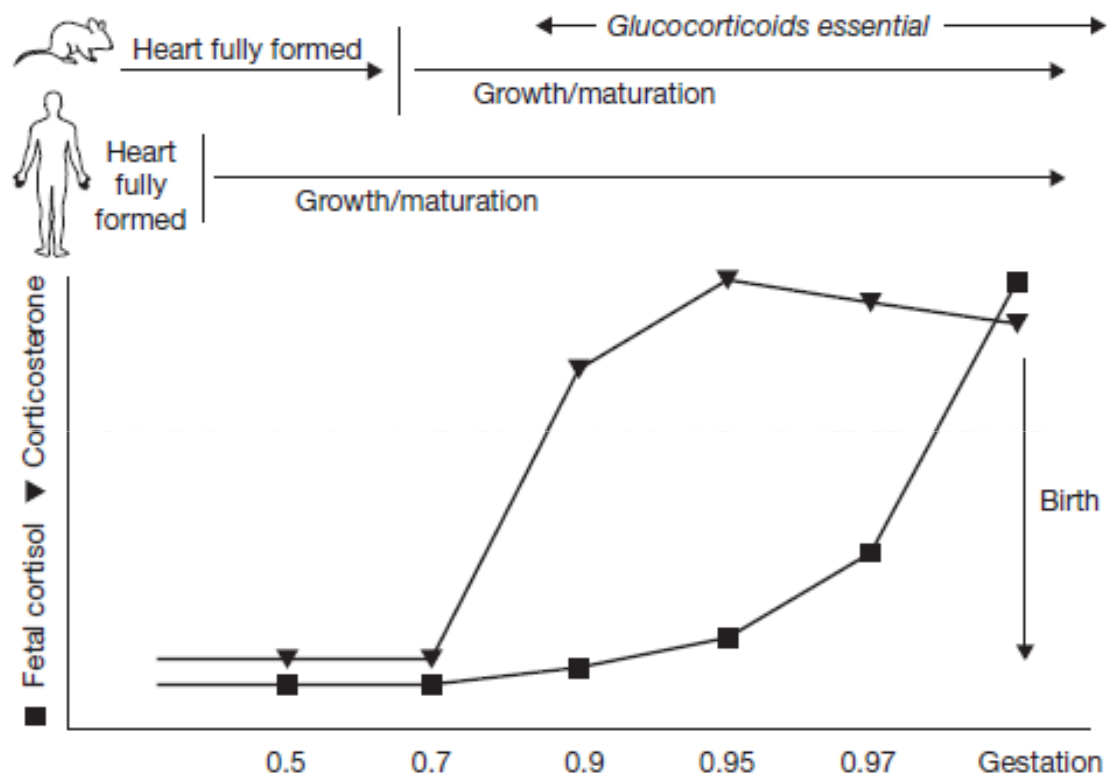
RR sziszt (Hgmm)



DHEA (nmol/l)



Szathmári M, Vásárhelyi B, Tulassay T: Hormone Research 2001.





Kortizol a karmester hormon

- Tüdő érés elősegítése (anatómia, felület aktív anyag)
- A magzati tüdő folyadék felszívása (amilorid érzékeny Na⁺ csatorna)
- β receptorok fokozott sűrűsége (elsősorban a szívben és a tüdőben)
- Bél motilitás és enterocytá transzport folyamatok serkentése
- Pajzsmirigy hormonrendszer érése
- Katekolamin felszabadulás szabályozása
- Kardiovaszkuláris stabilitás biztosítása
- Energia szubsztrát metabolizmus szabályozása
- A vese tubuláris transzport folyamatainak serkentése



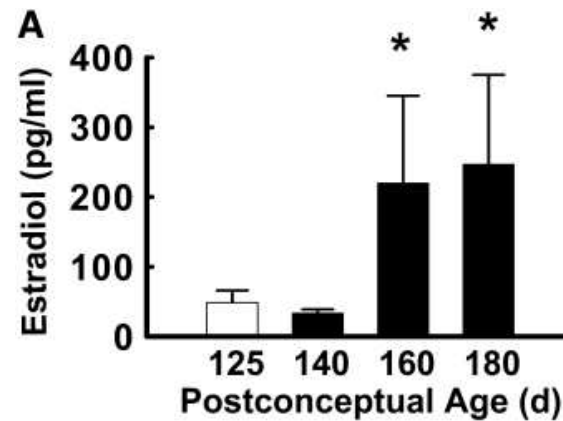
TARTALOM

1. Magyarország demográfiai helyzete
2. A születés utáni adaptáció fiziológiája
 1. Kardiovaszkuláris
 2. Pulmonális
 3. Renális és vízterek
- 3. Endogén szteroid-hormonok**
 1. Kortizol
 2. Ösztrogének
4. Sympathico-adrenerg rendszer
5. Pajzsmirigy hormon

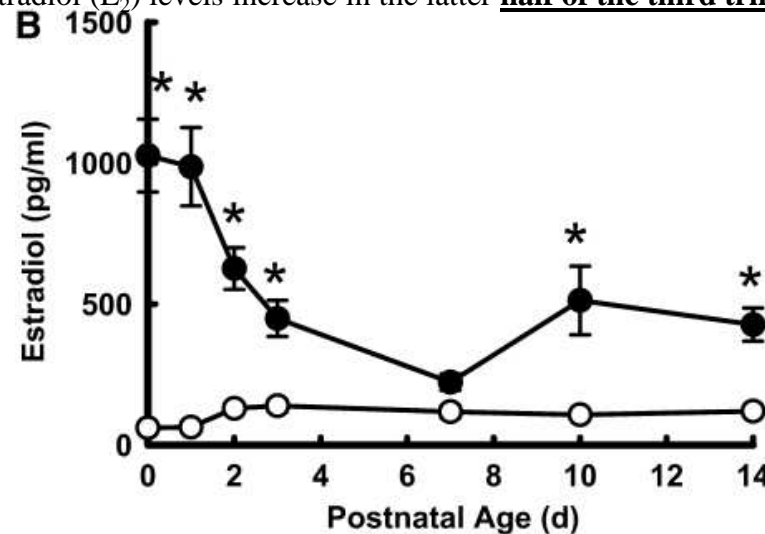


Postnatal Estradiol Up-regulates Lung Nitric Oxide Synthases and Improves Lung Function in Bronchopulmonary Dysplasia

Curnin DC et al: Am J Respir Crit Care Med. 2009 March 15; 179(6): 492–500.



(A) Fetal estradiol (E_2) levels increase in the latter half of the third trimester of primate pregnancy.



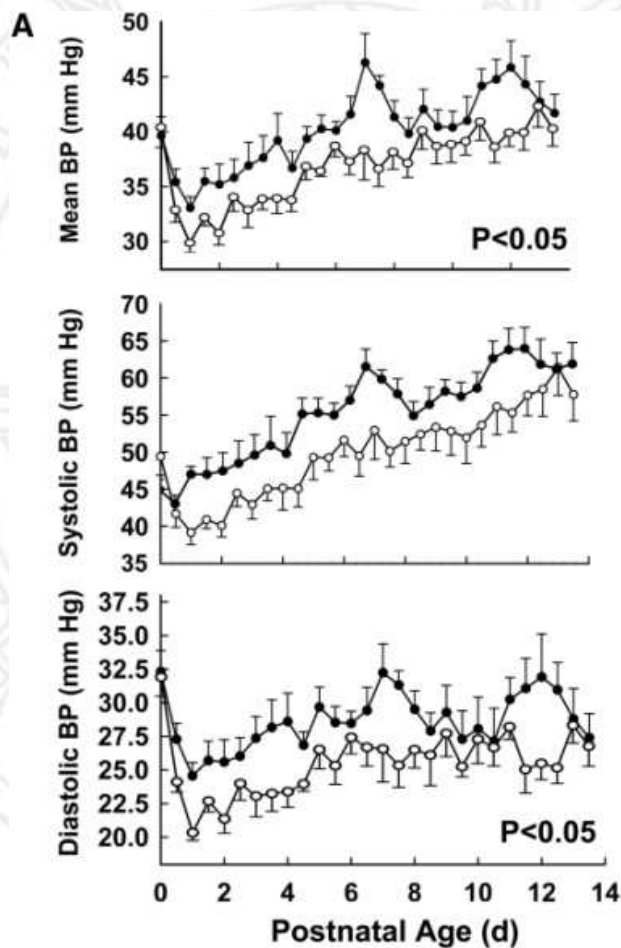
Open circles = control group;
Closed circles = estradiol group.

(B) Subcutaneous E_2 administration raises serum levels in the immediate postnatal period.



Postnatal Estradiol Up-regulates Lung Nitric Oxide Synthases and Improves Lung Function in Bronchopulmonary Dysplasia

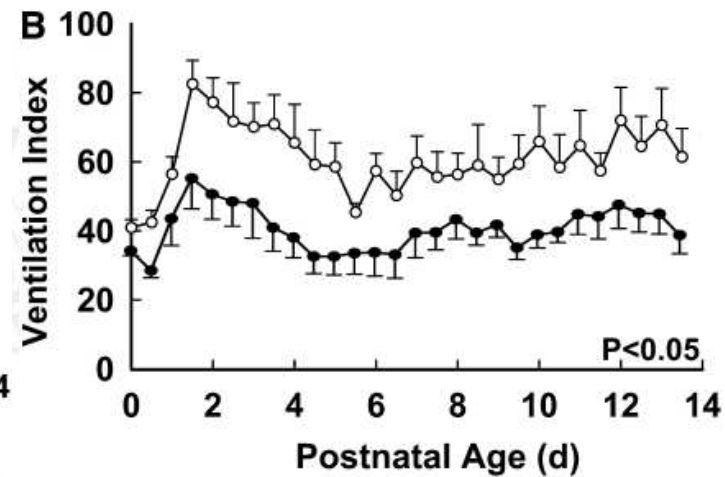
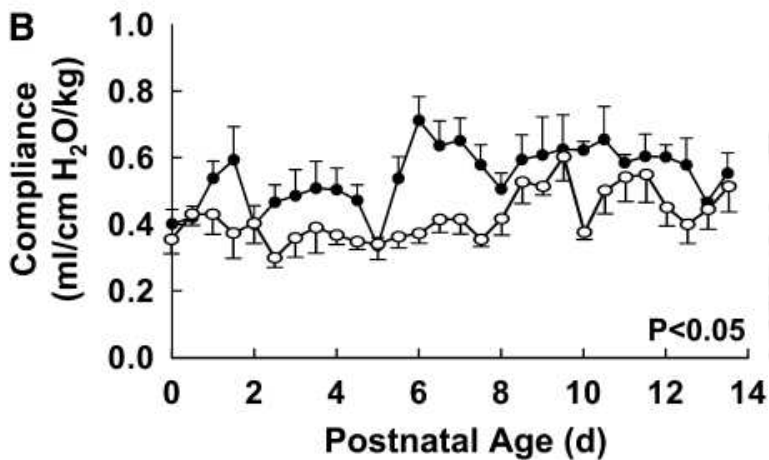
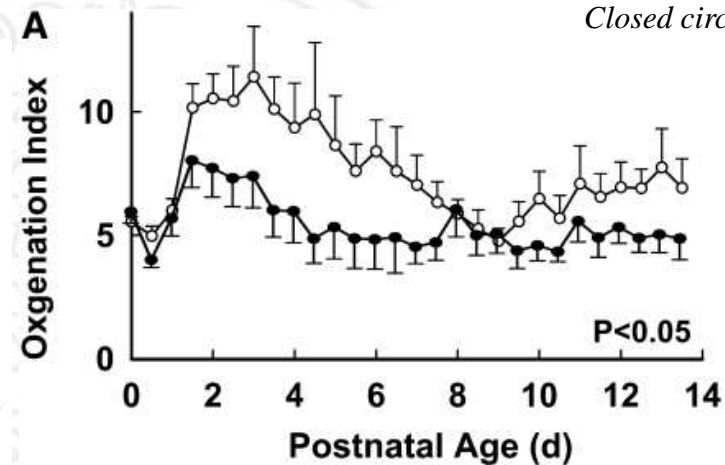
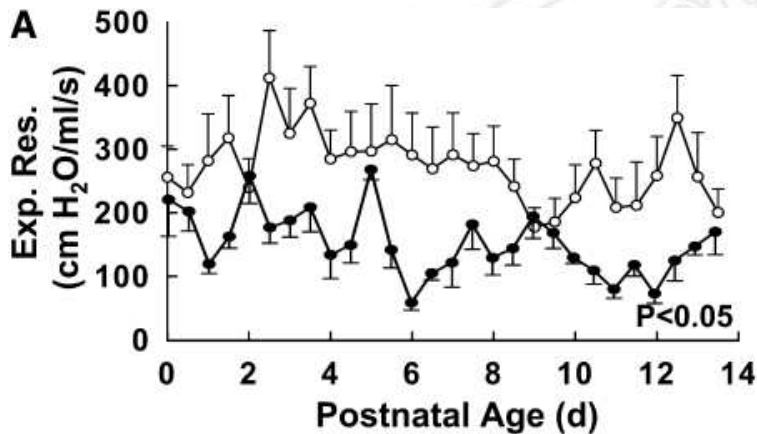
Curnin DC et al: Am J Respir Crit Care Med. 2009 March 15; 179(6): 492–500.



Open circles = control group;
Closed circles = estradiol group.

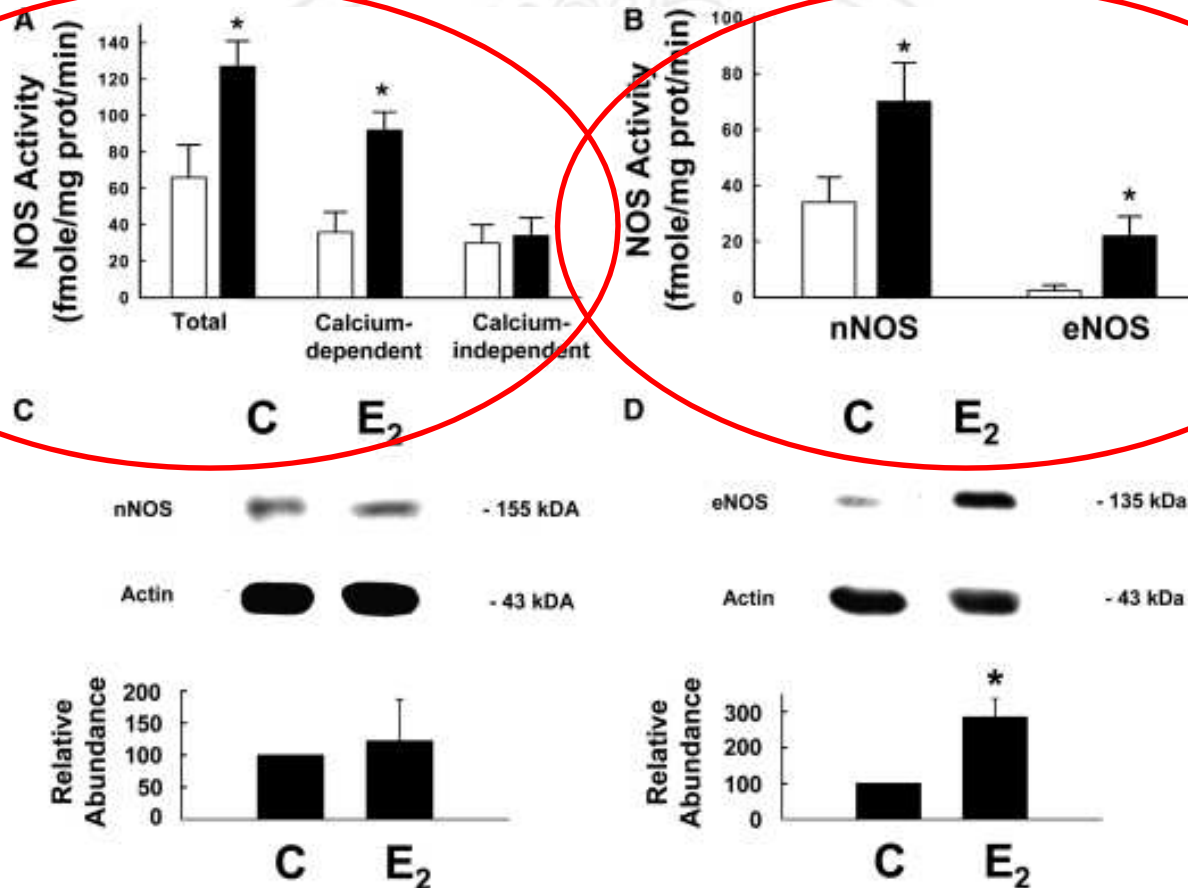
Posztnatális ösztradiol javítja a tüdő működését

Open circles = control group;
Closed circles = estradiol group.



Curnin DC et al: Am J Respir Crit Care Med. 2009 March 15; 179(6): 492–500.

Postnatal estradiol (E_2) administration up-regulates lung neuronal nitric oxide synthase (nNOS) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) enzymatic activity.



Curnin DC et al: Am J Respir Crit Care Med. 2009 March 15; 179(6): 492–500.



Ösztrogén gazdag környezet fontossága

- Érett újszülötteknél születés előtt megemelkedik a vér ösztradiol koncentrációja.
Egyik szükséges feltétele a fiziológiás adaptációnak.
- Éretlen koraszülöttekben az endogen ösztrogén hormonok aktiválódása elmarad.
Kardiovaszkuláris és pulmonális adaptációs zavar.
- Terápiás adagolásra csak biztató állatkísérletes adatok állnak rendelkezésre



TARTALOM

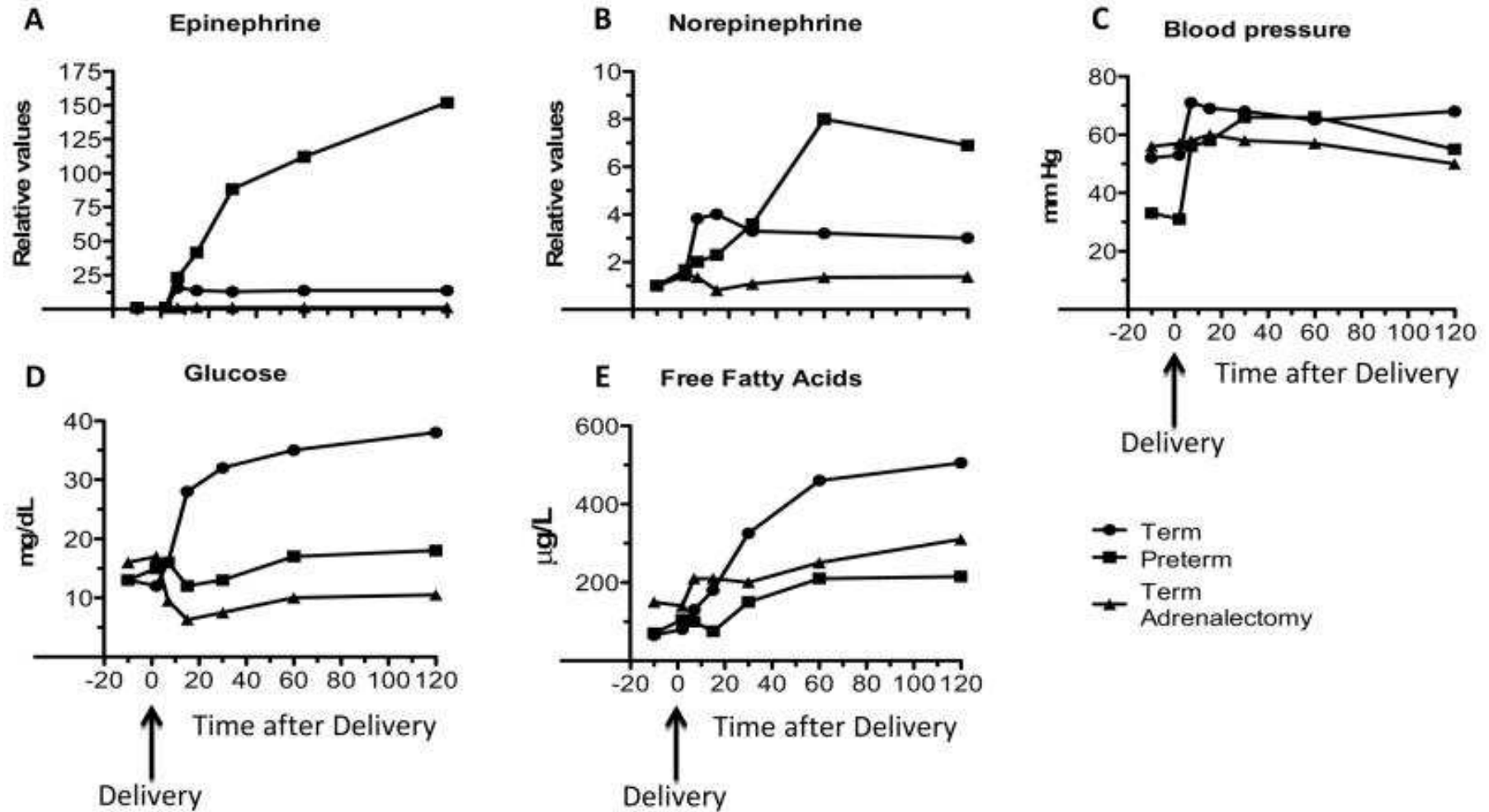
1. A születés utáni adaptáció fiziológiája
 1. Kardiovaszkuláris
 2. Pulmonális
 3. Renális és vízterek
2. Endogén szteroid-hormonok
 1. Cortisol
 2. Ösztrogének
3. Sympathico-adrenerg rendszer
4. Pajzsmirigy hormon

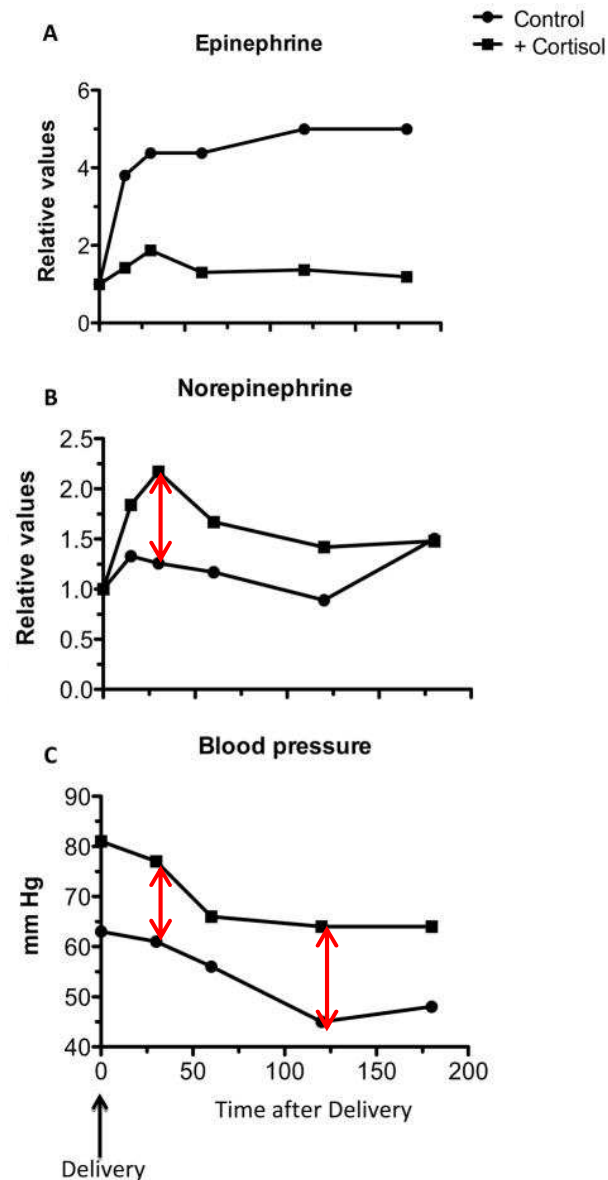


Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life

Clin Perinatol 2012 Dec;39(4):769-83. doi: 10.1016/j.clp.2012.09.009.

[Hillman NH](#), [Kallapur SG](#), [Jobe AH](#)





Antenatálisan adagolt dexamethason megemeli a noradrenalin szinteket és stabilizálja a vérnyomás

(Beindítja koraszülötteknél a Surfactant termelődését



A vajúdas és a szülés okozta stressz aktiválja a magzat és az újszülött szimpatiko-adrenerg rendszerét

- Kardiovaszkuláris stabilitás
- Béta adreno-receptorok aktiválják az ENaC
- Optimális metabolikus hatás
 - Glukóz
 - FFA
- Hőháztartás stabilizálása
- Egyéb...

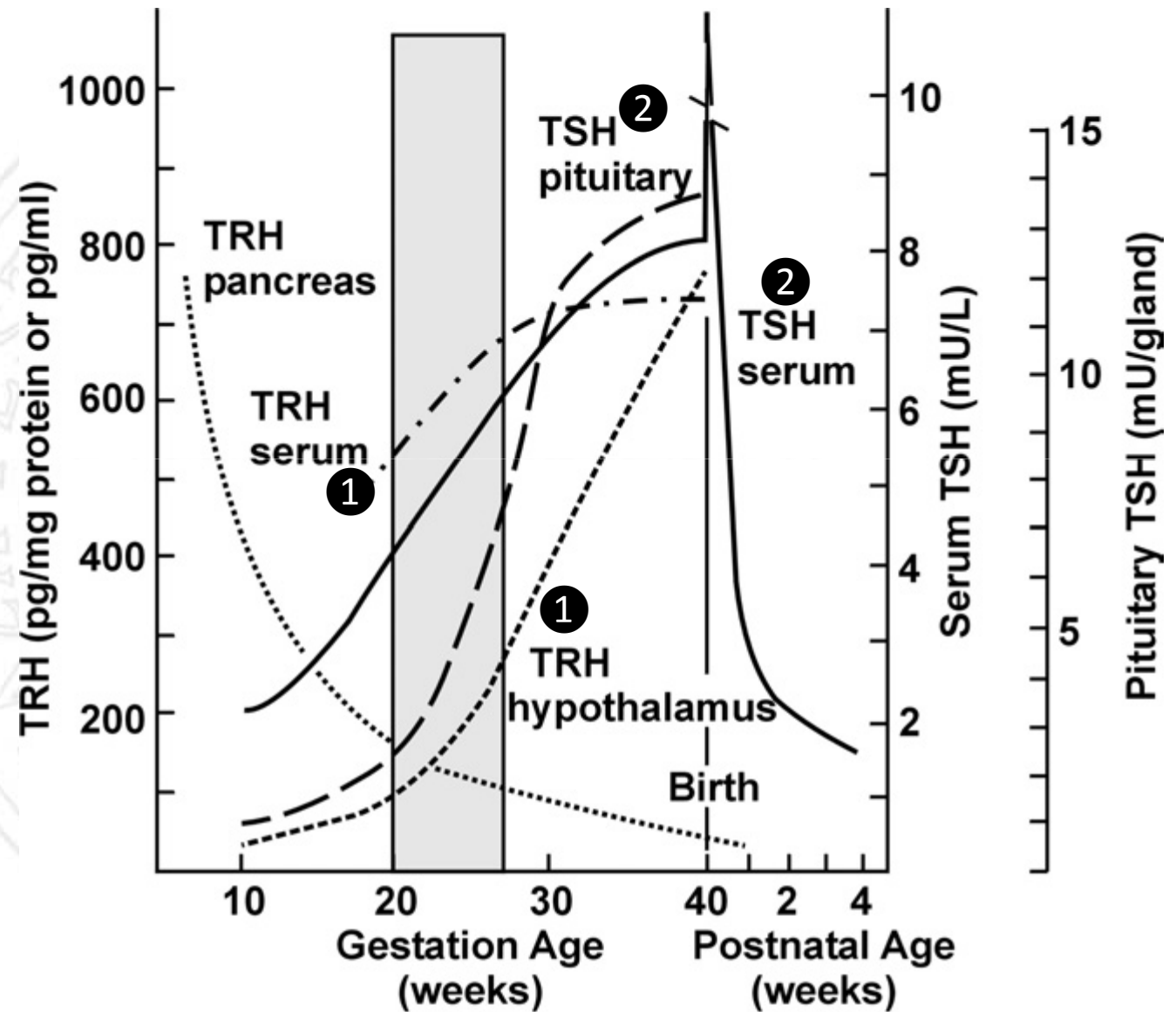


TARTALOM

1. A születés utáni adaptáció fiziológiája
 1. Kardiovaszkuláris
 2. Pulmonális
 3. Renális és vízterek
2. Endogén szteroid-hormonok
 1. Cortisol
 2. Ösztrogének
3. Sympathico-adrenerg rendszer
4. Pajzsmirigy hormon

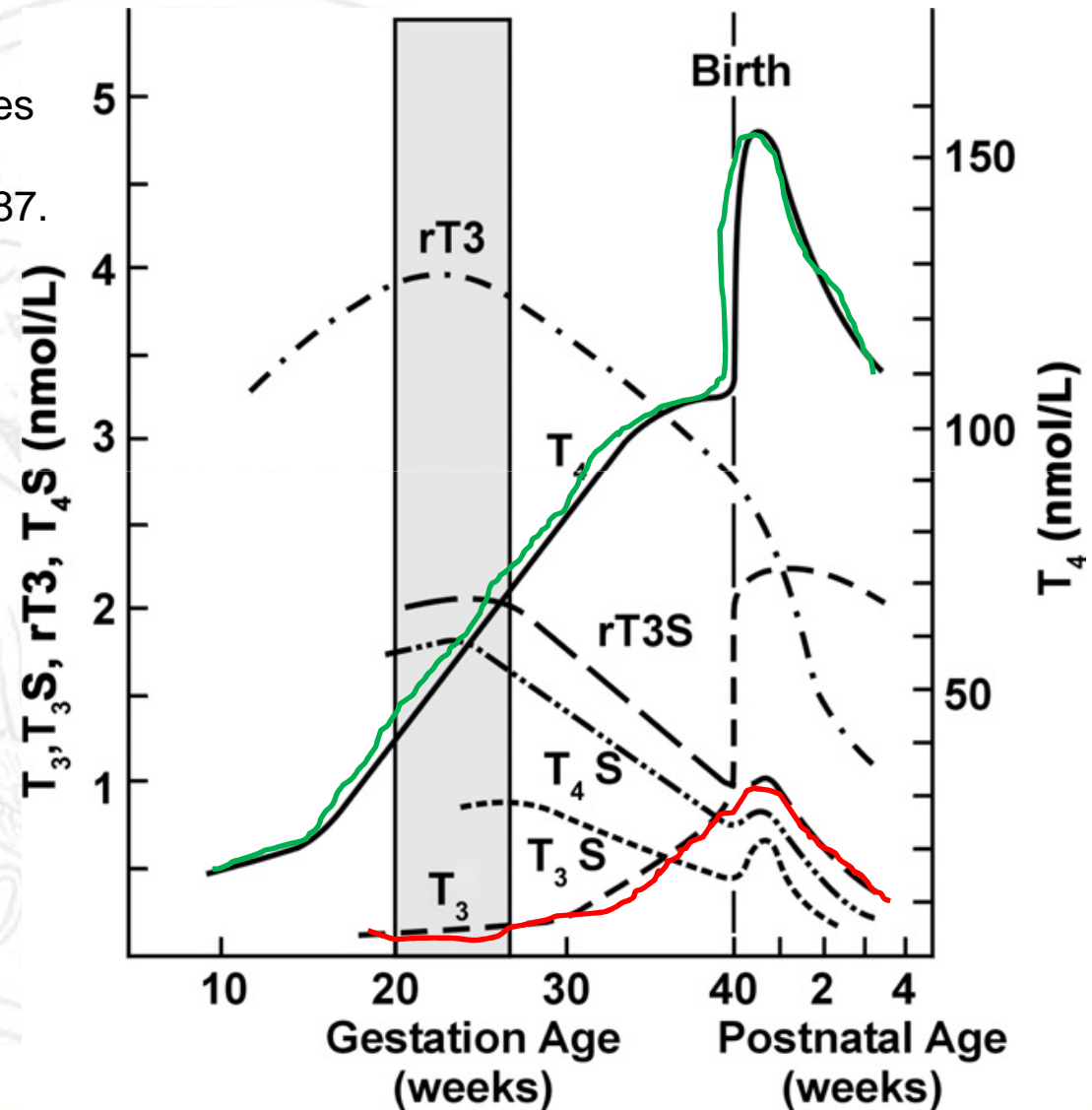


Fisher DA: Thyroid system immaturities in very low birthweight infants
Seminars in Perinatology
2008. 32: 387.





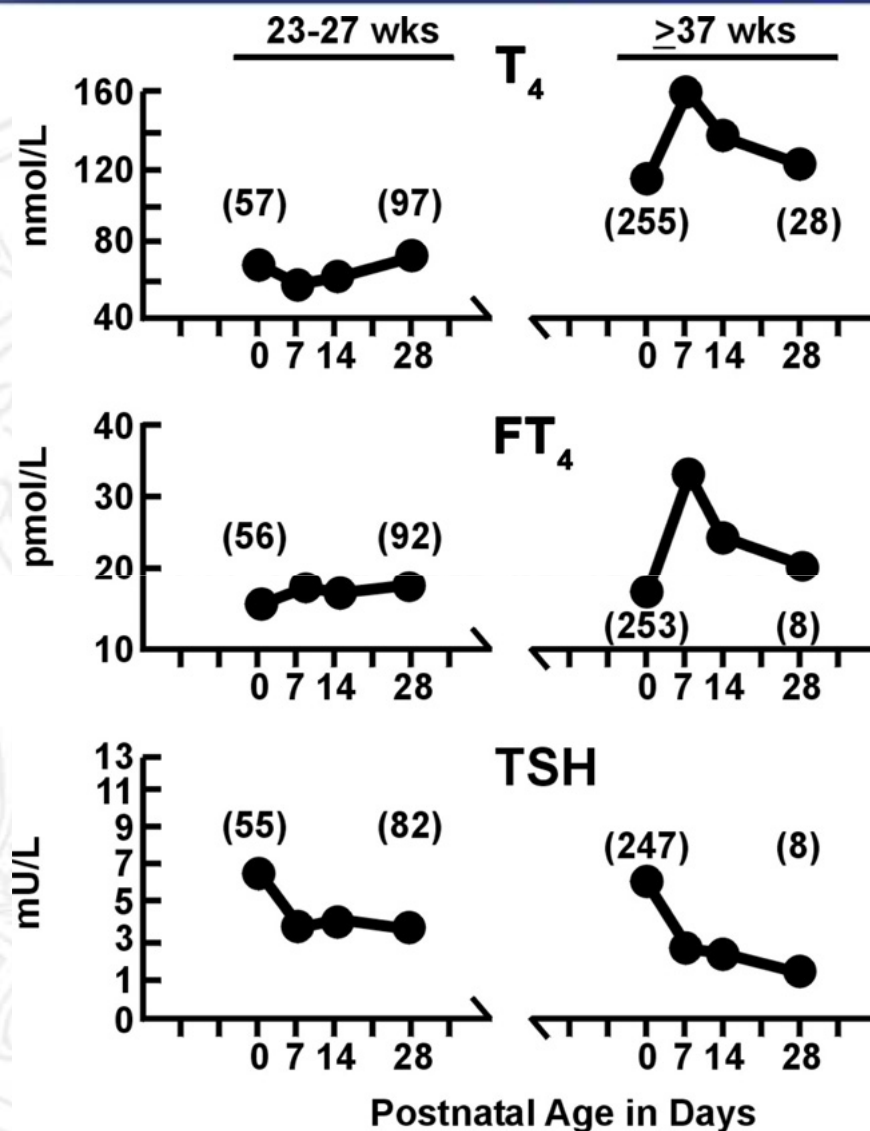
Fisher DA: Thyroid system immaturities
in very low birthweight infants
Seminars in Perinatology 2008. 32: 387.





Fisher DA: Thyroid system immaturities in very low birthweight infants
Seminars in Perinatology
2008. 32: 387.

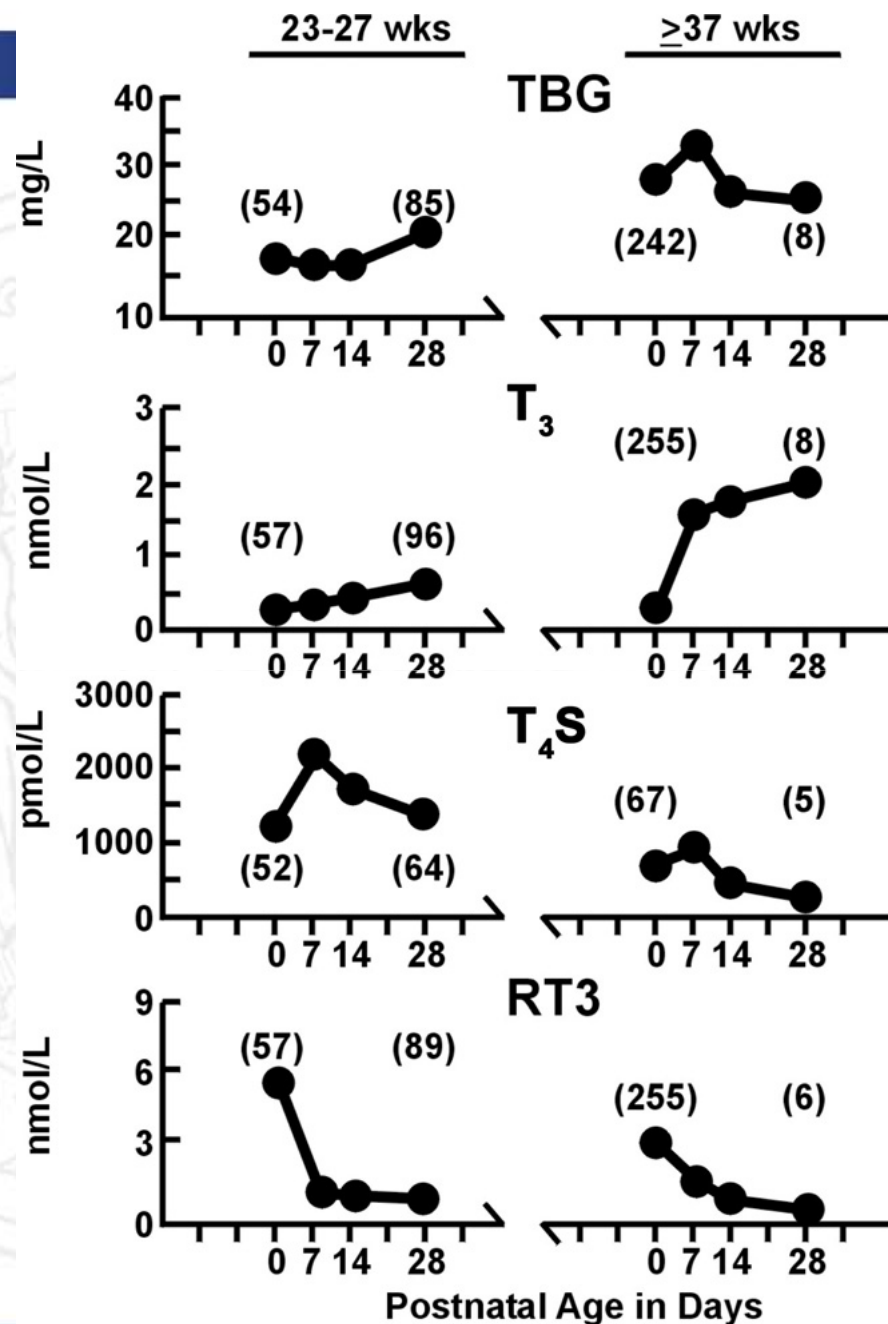
Neonatalis T₄, FT₄ és TSH szintek a gesztáció függvényében





Fisher DA: Thyroid system immaturities in very low birthweight infants
Seminars in Perinatology
2008. 32: 387.

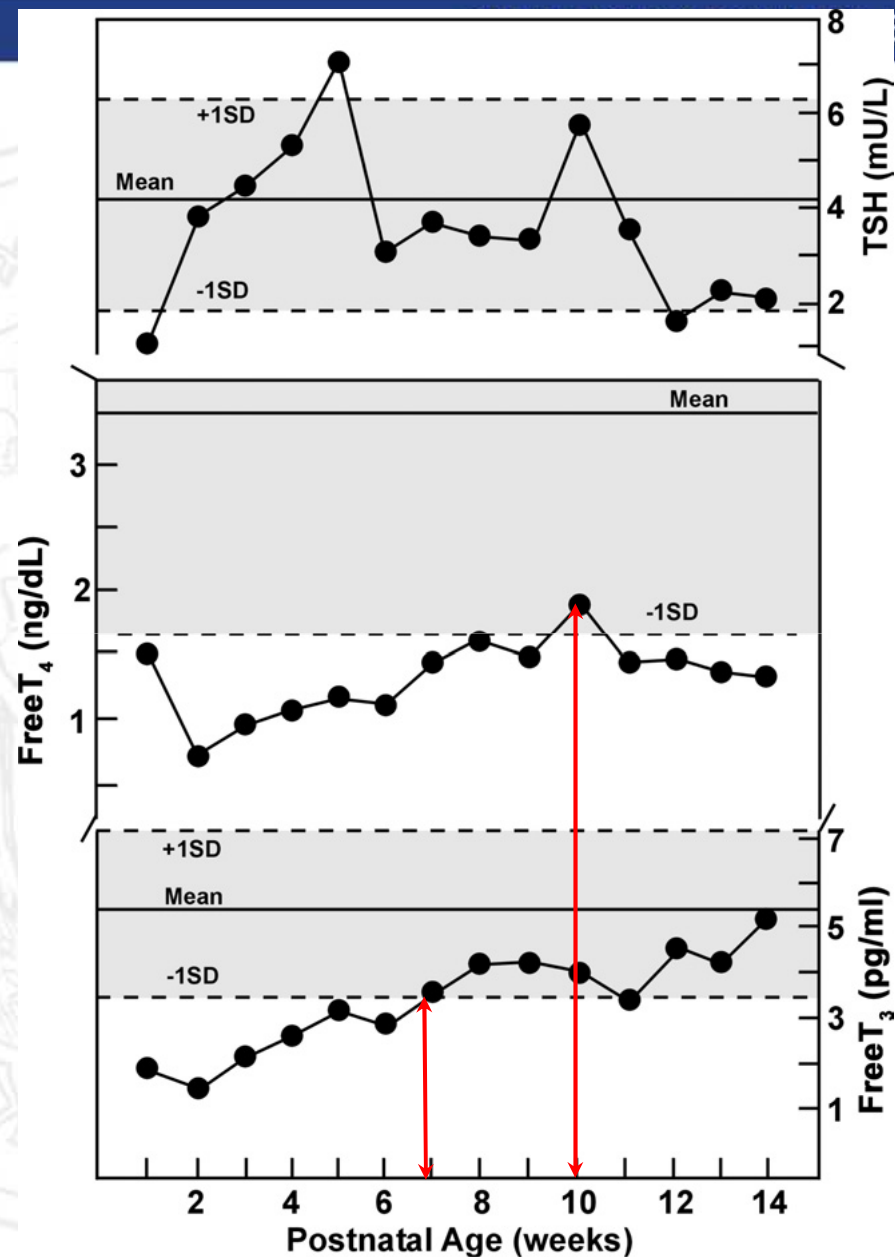
Neonatalis TBG, T3, T4S és reverz T3 szintek a gesztáció függvényében





Fisher DA: Thyroid system immaturities in very low birthweight infants
Seminars in Perinatology
2008. 32: 387.

A thyreoidea működés érése
Koraszülöttekben a születés
utáni 14 nap alatt. A $-1SD$
szinteket 1-2 hét alatt érik el





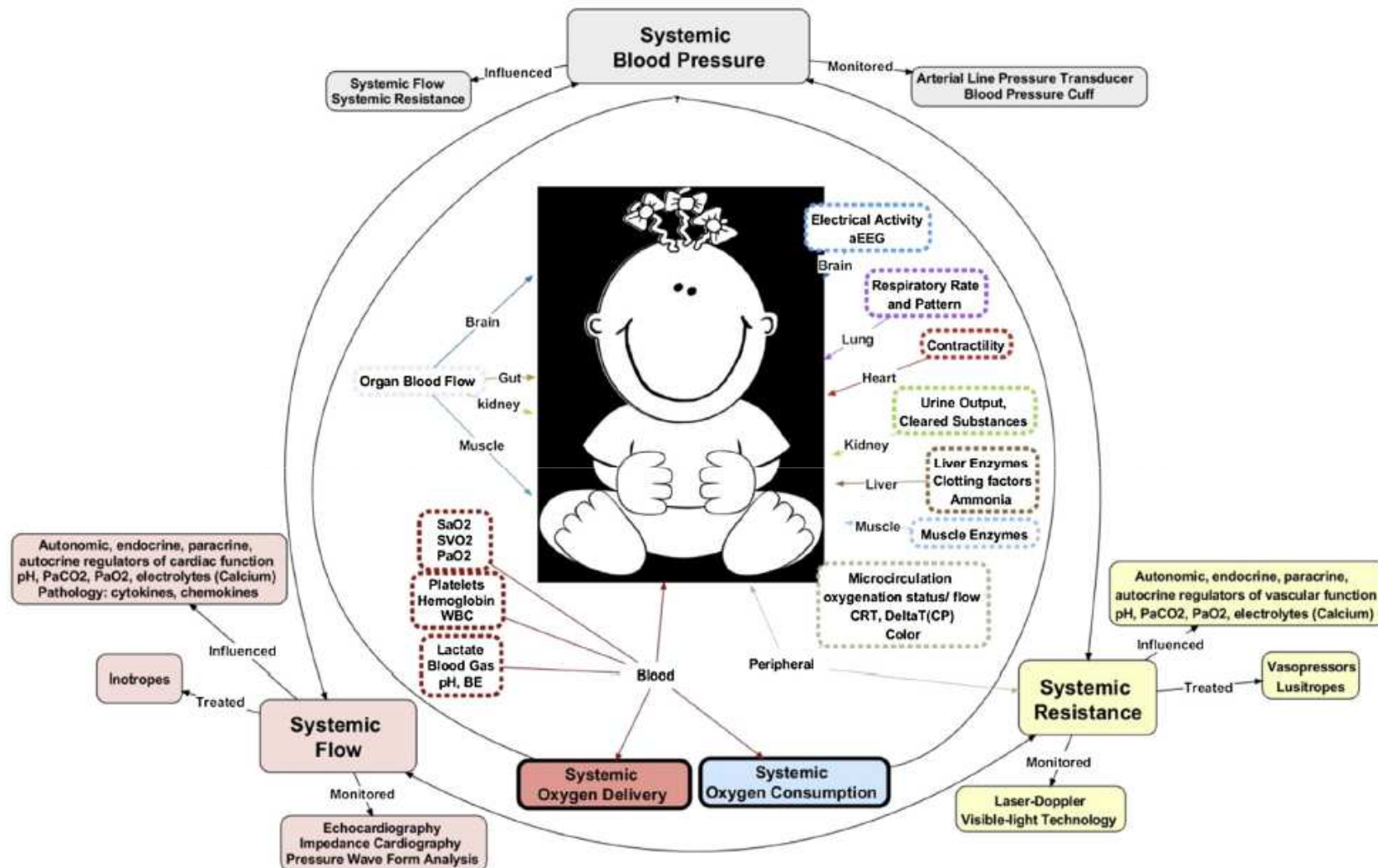
Újszülött betegségek kialakulásában kockázatot jelentő thyreoidea hormonok és metabolitjaik

Betegség	Thyreoidea parameter
Fertőzés	$T_4, T_3, rT_3, TBG, T_4S$
PDA	$T_4, T_3,$
NEC	$FT_4, T_3,$
Oxigén dependencia	T_3
Átlagos FiO_2	rT_3, T_4S



A szünetés utáni élettani adaptáció endokrin alapja

- A szünetés körül néhány endokrin rendszer „szuprafiziológiás” módon aktiválódik.
- Ez nélkülözhetetlen a kardiovaszkuláris stabilitáshoz.
- A vajúadás fiziológiái ingert jelent ehhez a folyamathoz.
- A kortizol karmester hormon a folyamatban.
- Kedvező terápiás hatás érhető el catecholamin, thyreoidea, és kortizol farmakológiai szubsztitúciójával.
- Az ösztrogének kedvező hatása egyelőre kísérleti fázisban van.



Azhibekov T, Noori S, Soleymani S, Seri I: Transitional cardiovascular physiology and comprehensive hemodynamic monitoring in the neonate: Relevance to research and clinical care Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2013.09.009>