

doc. MUDr. Julie Bienertová Vašků, Ph.D.
Ústav patologické fyziologie LF MU

Patofyziologie fetoplacentární jednotky



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

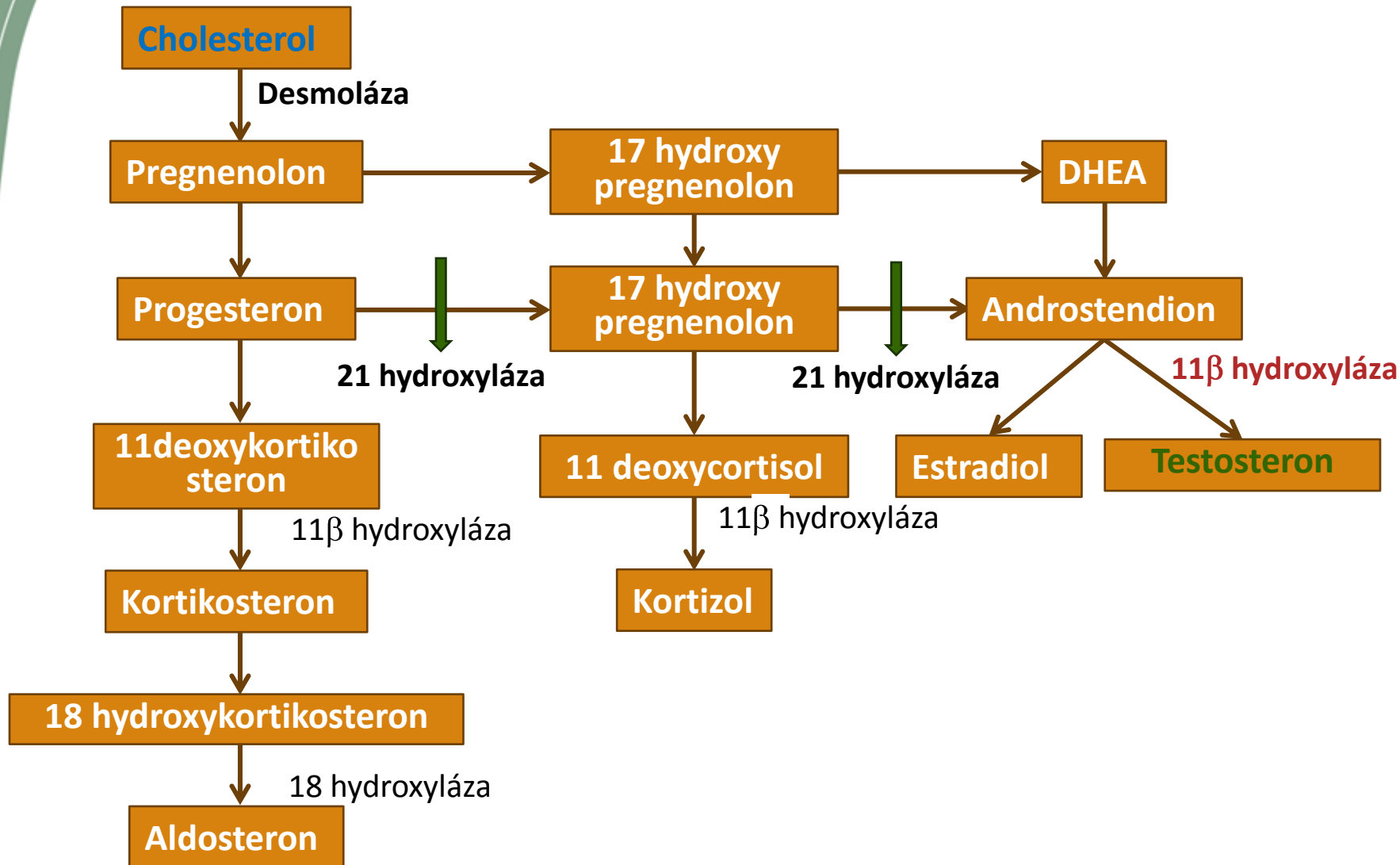
CZ.1.07/2.2.00/28.0041

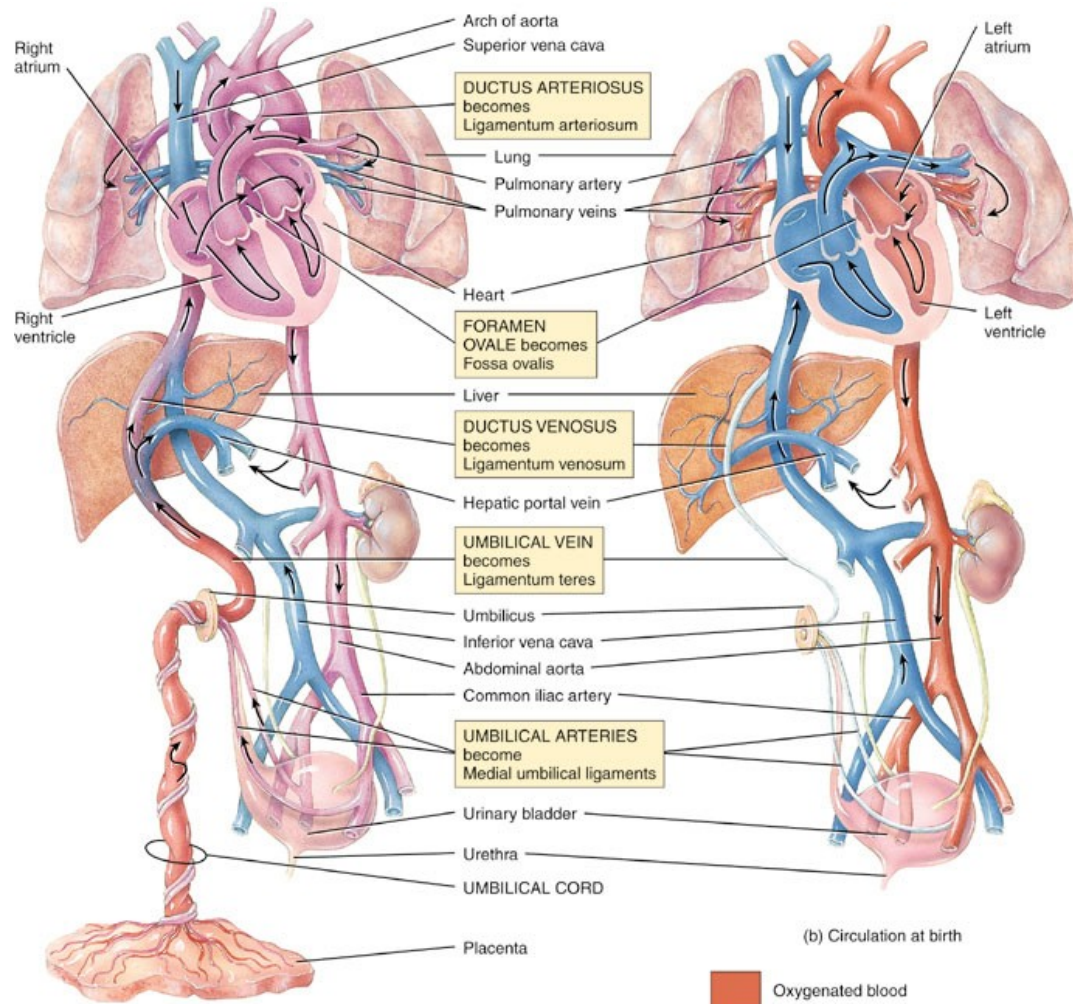
Centrum interaktivních a multimediálních studijních opor
pro inovaci výuky a efektivní učení

Fetoplacentární jednotka

- Fetoplacentární jednotka se skládá z **placenty, nadledvin plodu a jater plodu**. Jedná se o interaktivní endokrinní entitu.
- V této jednotce jsou nadledviny fétu primárním zdrojem dehydroepiandrosteronu. Ten je dále metabolizován fetálními játry a placentou na široké spektrum estrogenů.
- Existuje několik nemocí, které mohou postihnout fetální i mateřské nadledviny během těhotenství. Nejčastěji se jedná o deficit **steroid 21-hydroxylázy**, což vede k abnormalitám v sexuálním vývoji a může vést až k ohrožení života novorozence.
- Těhotenství je poznamenáno akteracemi v několika endokrinních systémech, zejména systému renin–angiotenzin–aldosteron a systému hypothalamus–hypofýza–nadledvina.
- Maternální abnormality jsou asociovány s markantním rizikem maternální morbidity a mortality. Naštěstí jsou raritní.

Steroidogeneze v nadledvinách





(a) Fetal circulation

(b) Circulation at birth

- Oxygenated blood
- Mixed oxygenated and deoxygenated blood
- Deoxygenated blood

Vývojová stádia

➔ Prenatální vývoj

– Embryonální

- První dva měsíce po oplození

– Fetální

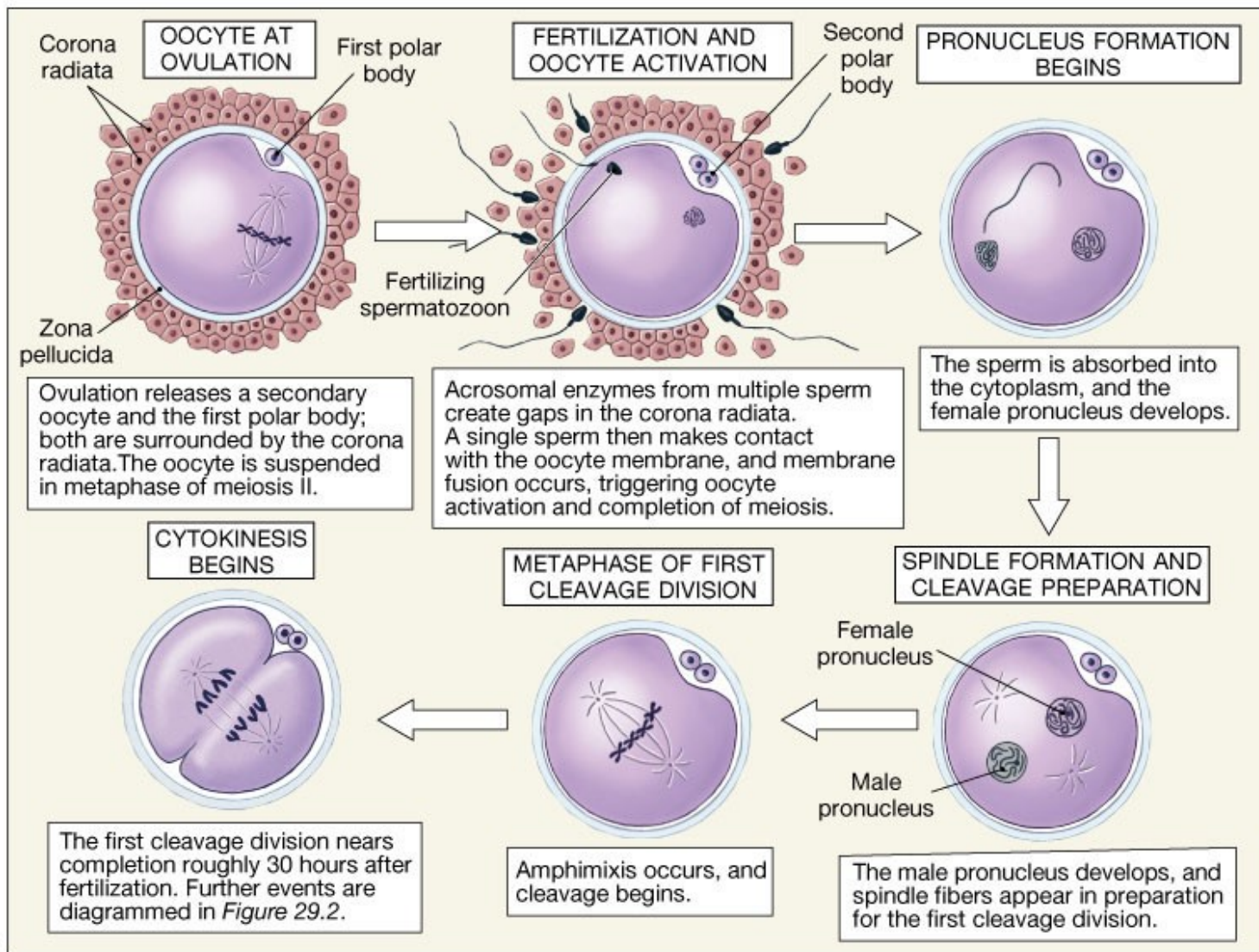
- Od devátého týdne gestace do porodu

➔ Postnatální vývoj

– Začíná při porodu a pokračuje celý život



(a)



(b)

První trimestr

➔ Rýhování

- Ze zygoty se stane preembryo, poté blastocysta

➔ Implantace

- Zanoření blastocysty do endometria

➔ Placentace

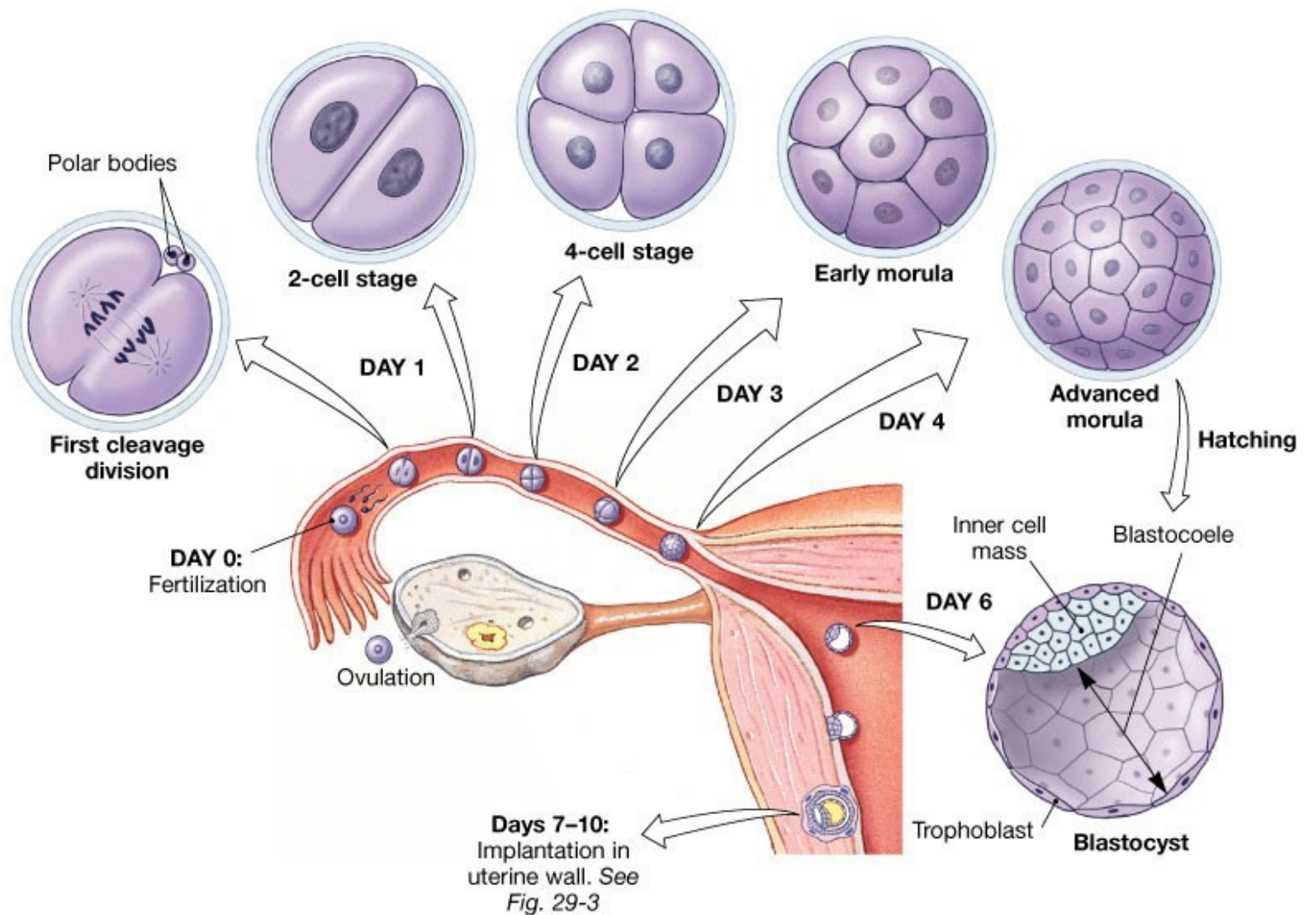
- Tvorba krevních cév okolo blastocysty a počátek placenty

➔ Embryogenesis

- Tvorba životaschopného embrya

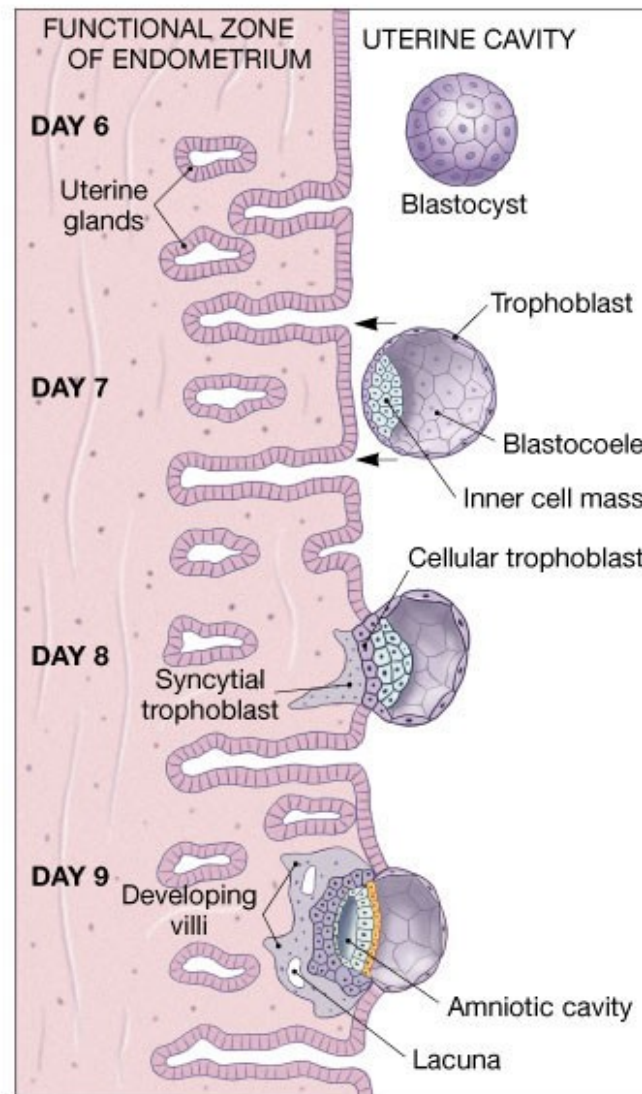
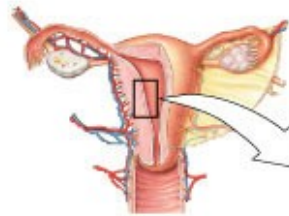
Rýhování a tvorba blastocysty

- ➔ Řada buněčných dělení, kdy se dále dělí cytoplazma zygoty
 - Trofoblast – vnější vrstva buněk
 - Vnitřní buněčná masa – shluk buněk na jednom konci blastocysty

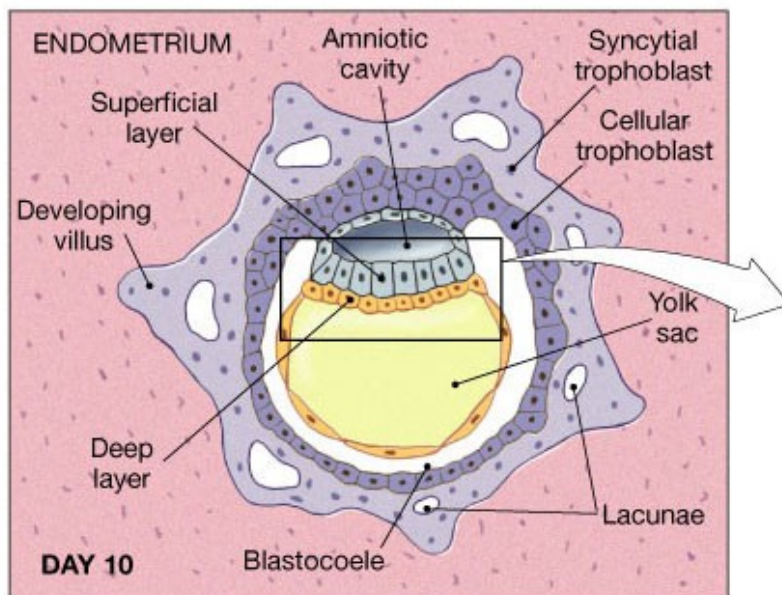


Implantace

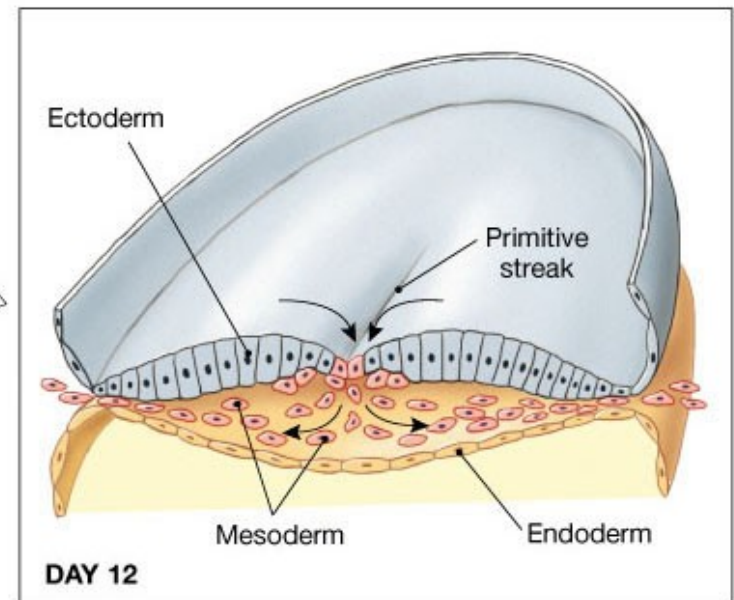
- ➔ Přibližně za 7 dní po oplození
- ➔ Trofoblast se zvětšuje a šíří
 - Mateřská krev vtéká do otevřených lakun
- ➔ Gastrulace
 - Embryonální terčík složený z následujících vrstev:
 - Endoderm
 - Mesoderm
 - Ektoderm



Vnitřní buněčná masa a gastrulace



The inner cell mass begins as two layers: a superficial layer, facing the amniotic cavity, and a deep layer, exposed to the blastocoele. Migration of cells around the amniotic cavity is the first step in the formation of the amnion. Migration of cells around the edges of the blastocoele is the first step in yolk sac formation.



Migration of superficial cells into the interior creates a third layer. From the time this process (gastrulation) begins, the superficial layer is called *ectoderm*, the deep layer *endoderm*, and the migrating cells *mesoderm*.

Zárodečné vrstvy

➔ Gastrulace

- Kolem dvanáctého dne buňky začínají migrovat do primitivního proužku
- A vytvářejí tři zárodečné vrstvy

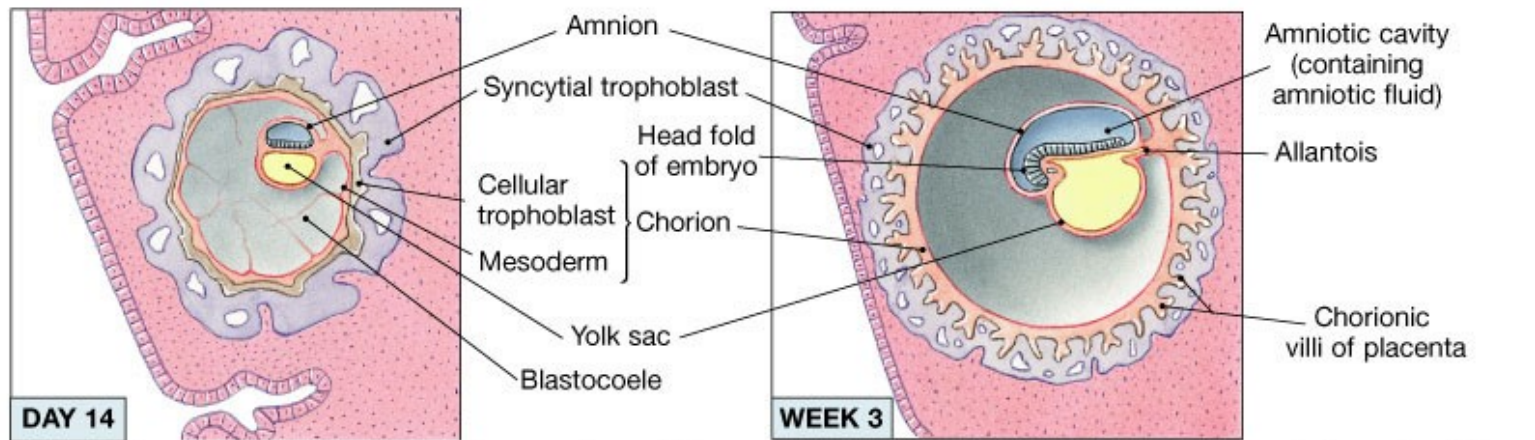
➔ Tři základní zárodečné vrstvy:

- Ektoderm – povrchové buňky, které nemigrují
- Endoderm – buňky přivrácené k blastocoele
- Mesoderm – buňky migrující mezi endodermem a ektodermem

Extraembryonální membrány

- ➔ Čtyři extraembryonální membrány
 - Žloutkový váček
 - Amnion
 - Allantois
 - Chorion

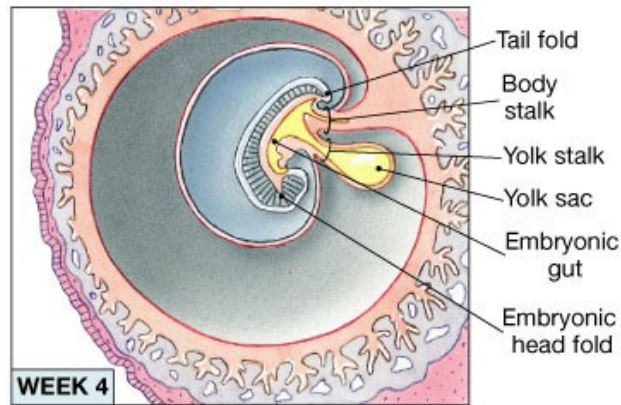
Extraembryonální membrány



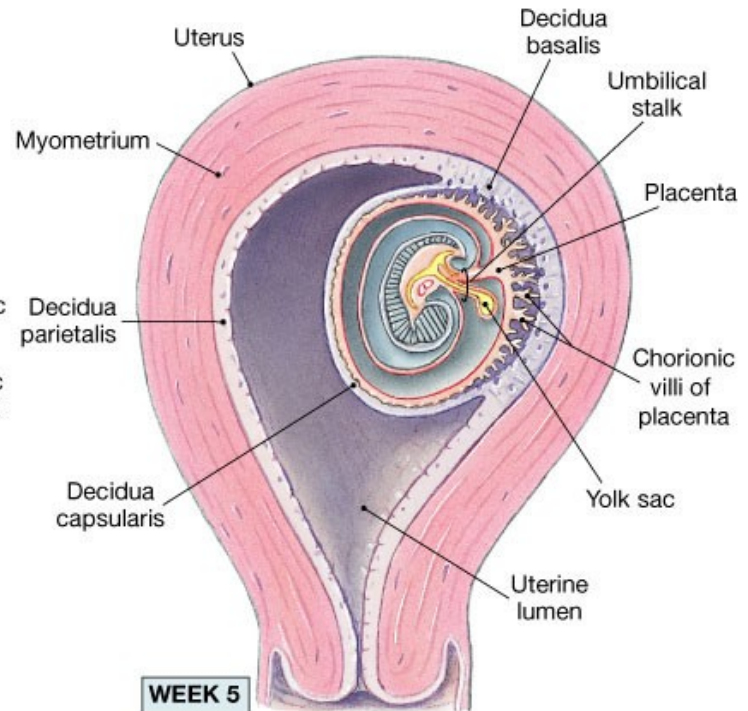
(a) Migration of mesoderm around the inner surface of the trophoblast creates the chorion. Mesodermal migration around the outside of the amniotic cavity, between the ectodermal cells and the trophoblast, forms the amnion. Mesodermal migration around the endodermal pouch creates the yolk sac.

(b) The embryonic disc bulges into the amniotic cavity at the head fold. The allantois, an endodermal extension surrounded by mesoderm, extends toward the trophoblast.

Tvorba placenty

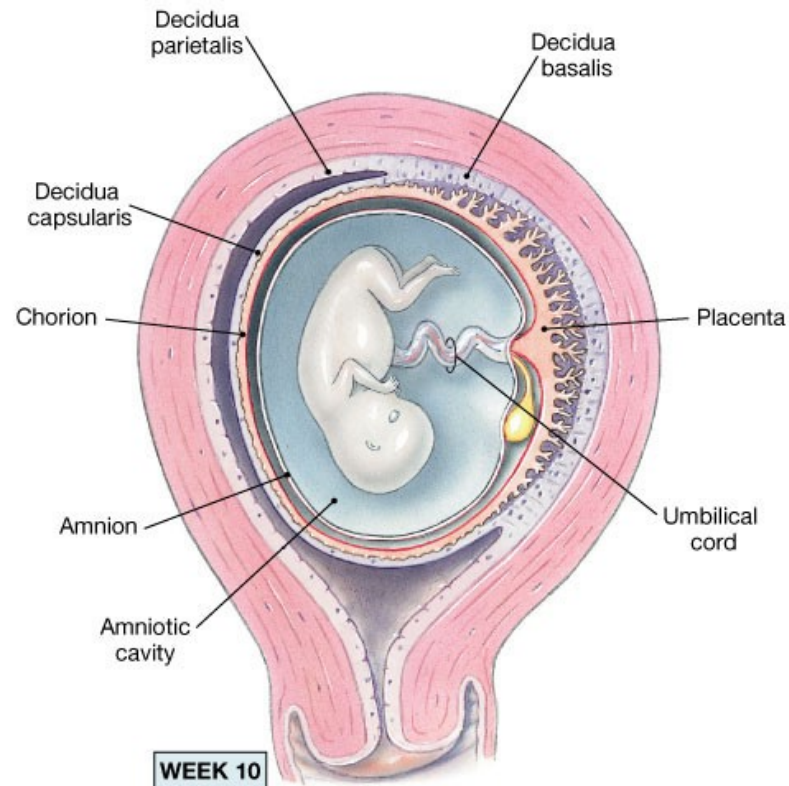


(c) The embryo now has a head fold and a tail fold. Constriction of the connection between the embryo and the surrounding trophoblast narrows the yolk stalk and body stalk.



(d) The developing embryo and extraembryonic membranes bulge into the uterine cavity. The trophoblast pushing out into the uterine lumen remains covered by endometrium but no longer participates in nutrient absorption and embryo support. The embryo moves away from the placenta, and the body stalk and yolk stalk fuse to form an umbilical stalk.

Tvorba placenty 2



(e) The amnion has expanded greatly, filling the uterine cavity. The fetus is connected to the placenta by an elongated umbilical cord that contains a portion of the allantois, blood vessels, and the remnants of the yolk stalk.

Anatomie embrya

➔ Žloutkový váček

– Významné místo tvorby krevních buněk

➔ Amnion

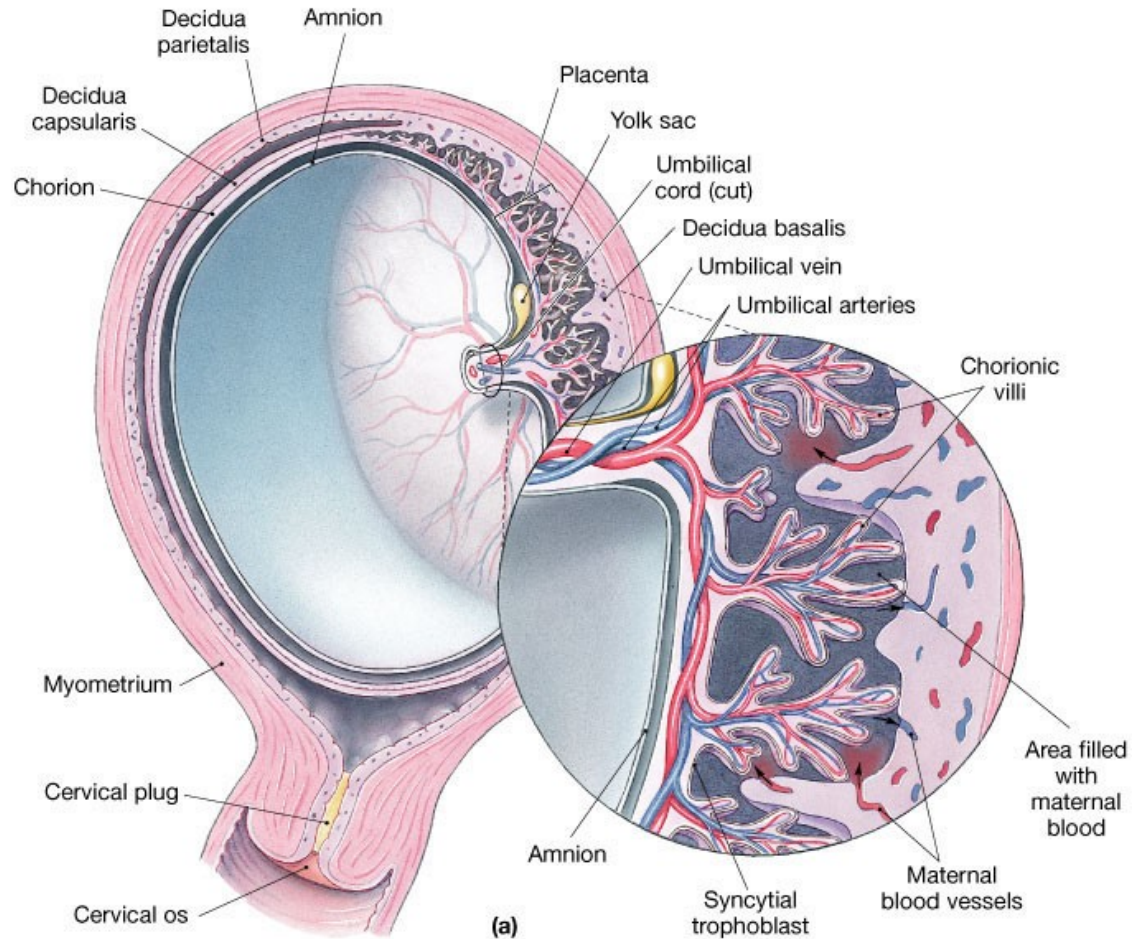
– Obklopuje tekutinu, která obklopuje embryo

➔ Allantois

– Močový měchýř

➔ Chorion

3D struktura placenty



Vývoj placenty

➤ Vzniká spojením:

1. **chorion frondosum** – tvoří pars fetalis placentae
2. **decidua basalis** – tvoří pars materna placentae

➤ tvořena choriovou ploténkou, choriovými klky a bazální ploténkou

➤ Vznik choriových klků:

- a) **primární**: vz. 2. týden po implantaci syncytiotrofoblastu
- b) **sekundární**: vz. prorůstáním extraembryonálního mezodermu
- c) **terciární**: obsahují krevní kapiláry fetálního oběhu

Placenta od 4. měsíce

- **Pars materna** je tvořena bazální ploténkou
- **Bazální ploténka** je složena z deciduálních buněk, okrsky cytotrofoblastu a masami fibrinoidu
- **Deciduální buňky:**
 - nepravidelně ovoidní tvar
 - obsahují četné enzymy, hl. nespecifickou esterázu a kyselou fosfatázu
- **Fibrinoid:**
 - hyalinní degenerací zaniklé buňky placentárních sept, povrchových vrstev bazální ploténky a plazmoditrofoblastu
 - Tvoří se již v 1. měsíci gravidity
 - Podle lokalizace rozeznáváme:
 1. Nitabuchův – na povrchu bazální ploténky
 2. Rohrův – na choriových klcích v intervilozních prostorech
 3. Langhansův – na spodní ploše choriové membrány

Pars fetalis

- Je tvořena choriovou ploténkou a placentárními klky
- **Choriová ploténka:**
 - povrch kryt amniovým epitelem, vnitřní plocha syncytiotrofoblaste
 - tvořena řídkým rosolovitým vazivem, v němž probíhají větve pupečních cév
 - na amniové straně se upíná pupečník, uprostřed – insertio centralis n. excentricky – insertio marginalis
- Mezi bazální a choriovou ploténkou se nachází intervilózní prostor, do kterého vybíhají **choriové klky** a v kterém cirkuluje mateřská krev
- **Choriové klky**
 - volné – vznášejí se v intervilózních prostorech
 - úponové – zakotvené v bazální ploténce

Charakteristické vlastnosti fetoplacentárního oběhu

- ➔ Paralelní uspořádání dvou arteriálních systémů a odpovídajících komor
- ➔ Mísení venózního návratu a preferenčního toku krve.
- ➔ Vysoký odpor a nízký průtok plicní cirkulací
- ➔ Nízký odpor a vysoký průtok placentární cirkulací.
- ➔ Přítomnost shuntů.

Rozdíl fetální a adultní cirkulace

➤ 1. rozdíl

- Přítomnost shuntů, které umožňují průchod krve okolo pravé komory a plicní cirkulace přímo do levé komory
- 3 shunty
 - Ductus venosus
 - Foramen ovale
 - Ductus arteriosus

➤ 2. rozdíl

- Komory fetální srdce pracují paralelně vůči dospělému srdci matky.

➤ Srdeční výdej plodu je asi 3krát vyšší než u dospělého člověk v klidu.

- To kompenzuje nízký obsah O_2 ve fetální krvi
- Je toho dosaženo jednak \uparrow tepové frekvence a jednak \downarrow periferní rezistence

Základy cévního systému

- v raných stádiích zajišťuje výživu syncytiotrofoblast
- po vzniku primárního mezodermu a extraembryonálního céloomu vzniká krevní oběh (4. týden vývoje zárodku)
- 18. den vývoje: vz. krevních ostrůvků
 - angioblasty – b. endotelové
 - hemoblasty – primitivní embryonální krvinky
- proliferace endotelu krevních ostrůvků – vytvoření kapilární sítě – vz. **primitivního krevního oběhu**
- primitivní krevní oběh se skládá z primitivního oběhu embryonálního, 2 oběhů extraembryonálních, žloutkového a pupečního

Intraembryonální a extraembryonální oběh

➔ Intraembryonální oběh

- Tvořen dorzálními a ventrálními aortami
- Žilní část je tvořena párovými vv. cardinales anteriores et posteriores – spojení v ductus Cuvieri

➔ Extraembryonální oběh

- tvořen cévami omphalomesenterickými (a. et v. omphalomesenterica) a cévami umbilikálními (aa. et vv. umbilicales)

Fetální krev

➔ Objem fetální krve

- Průměrně 80 ml/kg tělesné hmotnosti při porodu v termínu
- Placenta obsahuje 45 ml/kg hmotnosti
- Fetoplacentární objem krve při porodu je tedy cca. 125 ml/kg hmotnosti fétu

Fetální krev

➔ *Fetální hemoglobin*

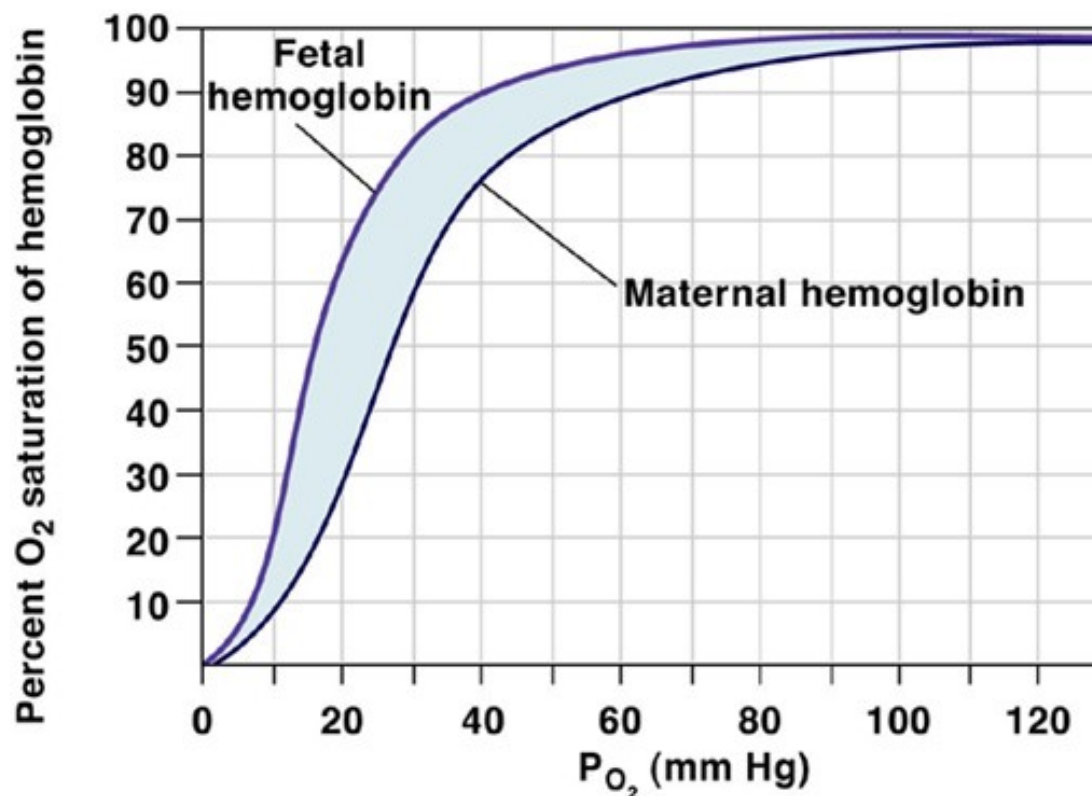
Typ	Popis	Řetězce
Hemoglobin F	Fetální hemoglobin	2 alfa 2 gamma
Hemoglobin A	Metylací gamma řetězců se od 32–34. týdne gestace tvoří HbA	2 alfa 2 beta
Hemoglobin A ₂	U zdravého plodu v malém množství, po porodu stoupá	2 alfa 2 delta

Fetální krev

➔ Fetální hemoglobin

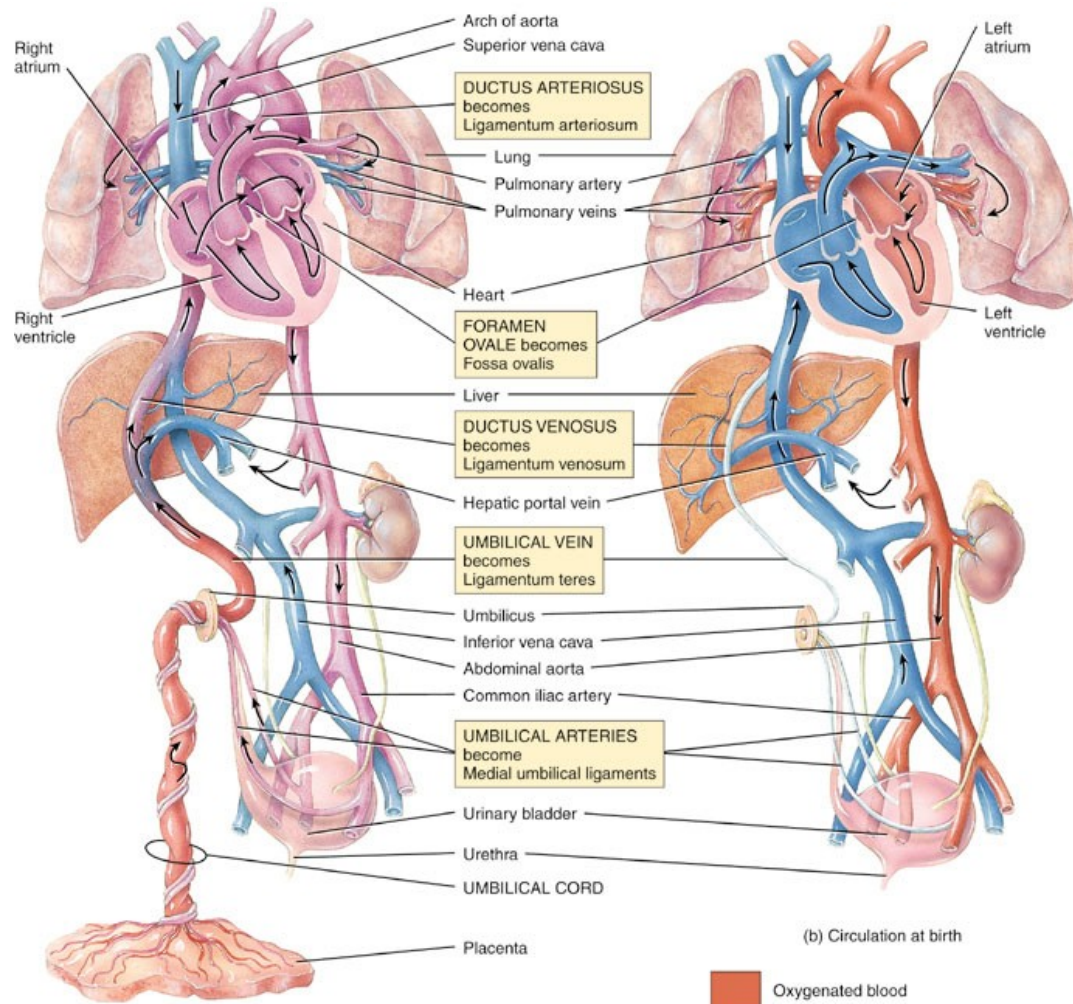
- Fetální ery obsahující Hgb F vážou více O_2 než Hgb A ery
- Hgb A váže pevněji 2-3 BPG než Hgb F (to snižuje afinitu Hgb pro O_2)
- Zvýšená afinita pro O_2 u fetálních erytrocytů se zakládá i na nižší koncentraci 2-3 BPG v plodu
- Afinita fetálního Hb pro O_2 se snižuje při vyšší teplotě. (cave maternální hypertermie)

Disociační křivka kyslíku ve fetální a mateřské krvi



Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Fig. 18-12



(a) Fetal circulation

(b) Circulation at birth

Tok fetální krve 1

- Arterializace v placentě
- Cestou **v.umbilicalis** do těla plodu
- Zčásti cestou **ductus venosus** obchvat jater (zbytek skrze játra)
- Smísení s venózní krví z dolní poloviny těla (při vyústění do **vena cava inferior**) – **Pravá síň**
- Skrze **foramen ovale** do levé síně
- **Levá komora, Aorta**
- Tepny hlavy a horní poloviny těla

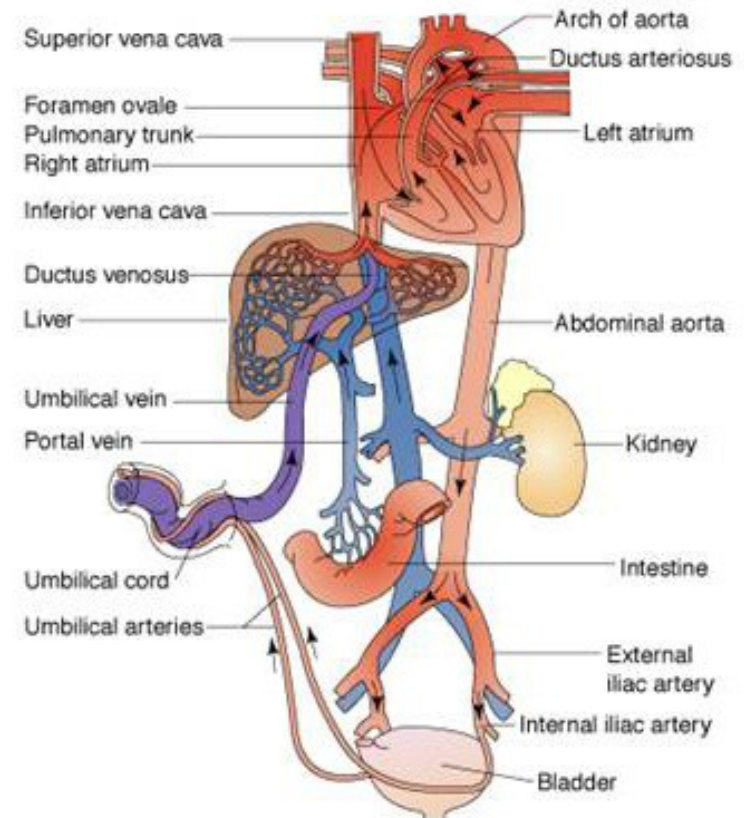


Figure 26-27 Fetal circulation.

Tok fetální krve 2

- Krev z horní poloviny těla (**vena cava superior**) do pravé síně
- Pravá komora
- 1/3 do plic (**truncus pulmonalis, arteriae pulmonales**)
- Zbylé 2/3 skrze **ductus arteriosus** do aorty

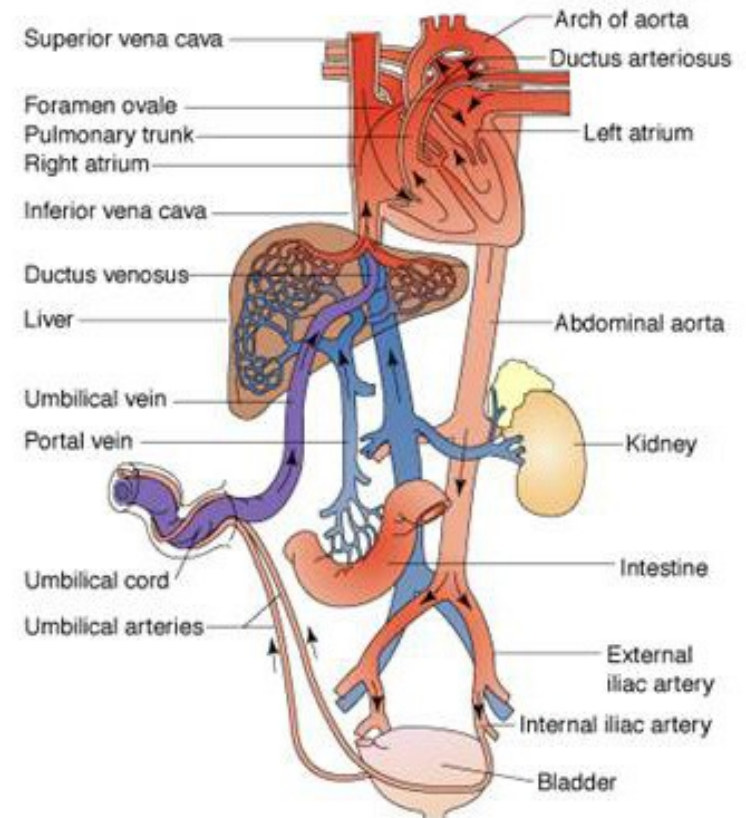


Figure 26-27 Fetal circulation.

Tok fetální krve 3

- **Ductus arteriosus** (venózní krev) vústí do aorty až po odstupu velkých tepen
- Větší část cestou **a.umbilicalis** do placenty
- Zbytek do dolní poloviny těla
- Pravé a levé srdce zapojeny paralelně

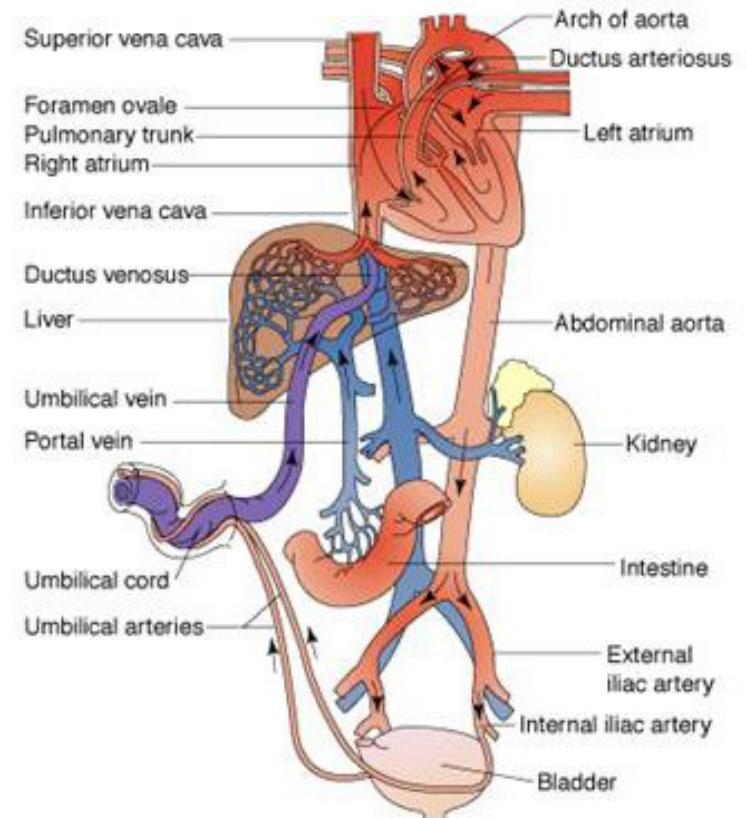


Figure 26-27 Fetal circulation.

Proč?

- ➔ Plíce nejsou rozvinuty
 - Je v nich vyšší proudový odpor
- ➔ **Hypoxická vazokonstrikce**
 - mechanismus regulující prokrvení alveolů; brání extrémům; zajišťují receptory v alveolech
- ➔ V aortě relativně nízký tlak (65 mm Hg) díky nízkému perifernímu odporu

Uzávěr shuntů

Shunt	Funkční uzávěr	Anatomický uzávěr	Pozůstatek
Ductus arteriosus	10–96 hodin po porodu	2–3 týdnů po porodu	Ligamentum arteriosum
Foramen ovale	Několik minut po porodu	Rok po porodu	Fossa ovalis
Ductus venosus	Několik minut po porodu	3–7 dní po porodu	Ligamentum venosum

- ➔ Umbilikální tepny – umbilikální ligamenta
- ➔ Umbilikální žíla → Ligamentum teres

Poporodní změny

- ➔ Udržení ductus arteriosus závisí na :
 - rozdílu krevního tlaku v plicnici a aortě
 - rozdílu v pO_2 v krvi procházející ductem.
 - ↑ pO_2 = zástava průtoku –
zprostředkovávají prostaglandiny

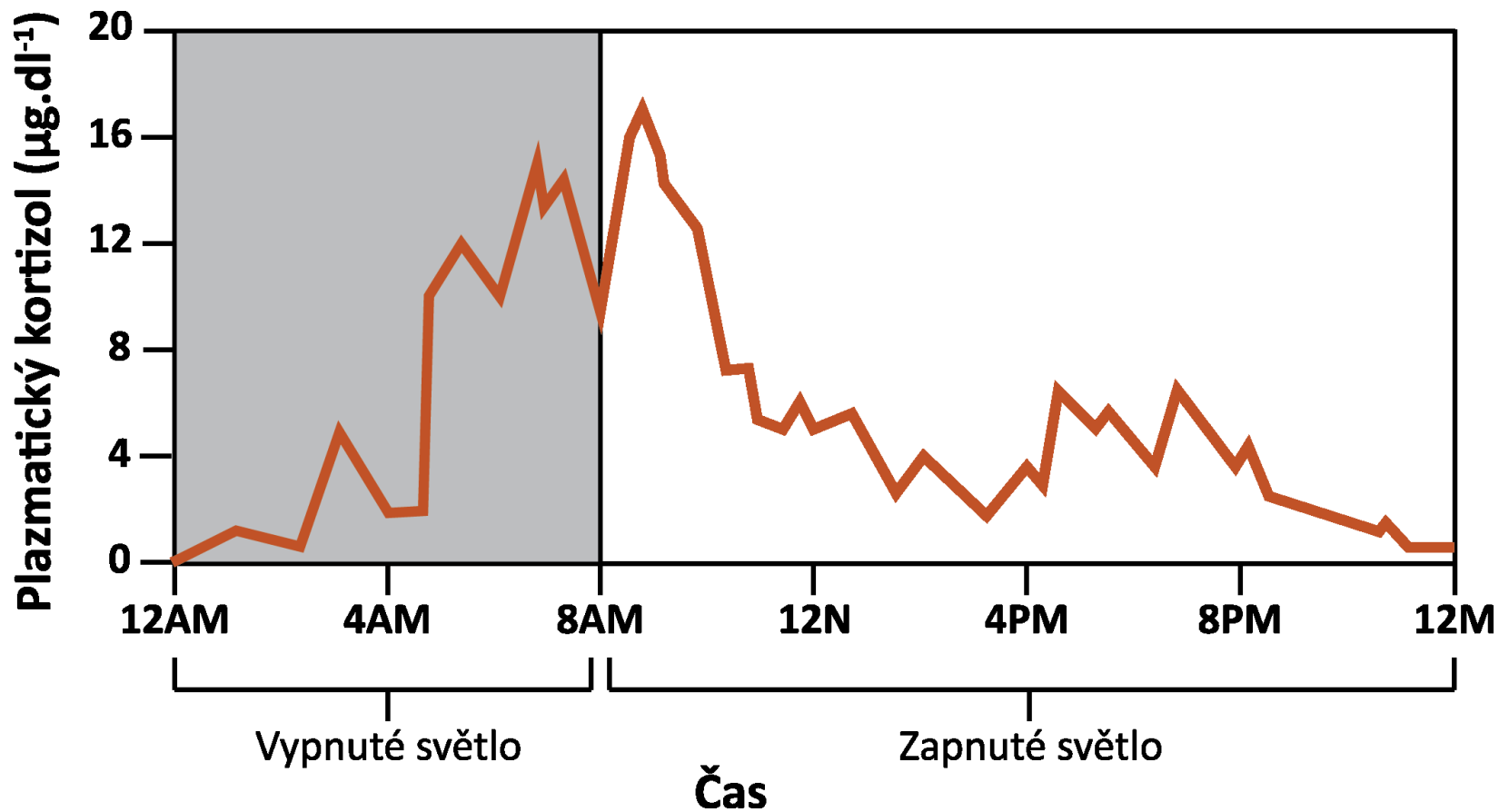
Steroidní hormony

Nadledviny	Aldosteron Kortizol Reprodukční hormony
Testes	Testosteron
Ovária	Progesteron Estrogeny
Placenta	Estrogeny Progesteron

Stres systém a ženský reprodukční systém

- Akce obou systémů jsou obousměrně propojeny.
- ACTH inhibuje sekreci gonadotropin hormone-releasing hormone (GnRH) z nucleus arcuatus v hypotalamu.
- Glukokortikoidy inhibují sekreci GnRH sekreci a navozují rezistenci na pohlavní hormony ve tkáních, které jsou na ně fyziologicky citlivé.
- Estrogen-responzivní elementy (jejich polovina: „half“) byly prokázány v promotoru genu pro CRH. Estrogeny přímo regulují expresi CRH.
- Další reciproké vztahy jsou mezi osou HPA a reaktivitou imunitního systému. Dysregulovaná odpověď HPA na stresory může u žen podpořit rozvoj autoimunitního fenoménu, jehož výskyt je u žen častější.
- Epiteliální buňky lidského endometria produkují během menstruačního cyklu CRH, zatímco stroma potřebuje podstoupit decidualizaci, aby bylo schopno produkovat CRH. CRH-R1 alfa je přítomen na epiteliálních i stromálních buňkách; lidské myometrium obsahuje pouze receptory typu CRH-R1.

Diurnální povaha sekrece GLK



Maternální Hpa osa v těhotenství

- Těhotenství považujeme z imunologického hlediska za „semiallograft situation“. V tomto kontextu hraje lokální produkce embryonálního a endometriálního CRH roli jak v aseptickém zánětlivém procesu implantace, tak v antirejekčním procesu, který chrání fétus před maternálním imunitním systémem.
- V časném těhotenství obsahují implantační místa v potkaním endometriu 3,5x vyšší koncentraci CRH ve srovnání s interimplantačními oblastmi.
- CRH fetálního a maternálního původu zřejmě reguluje produkci FasL, čímž ovlivňuje invazivní proces prostřednictvím lokální auto-parakrinní regulační smyčky buněk cytotrofoblastu a tak reguluje jejich vlastní apoptózu.
- CRH snižuje expresi FasL v embryonálním trofoblastu a maternální decidui a podporuje apoptózu aktivovaných T-lymfocytů.

Maternální Hpa osa v těhotenství

- Cirkulující imunoreaktivní CRH v plasmě v průběhu těhotenství exponenciálně roste (1000x) oproti hladinám mimo těhotenství počínaje od 8.–10. týdne. To je dáno nárůstem produkce CRH placentou, deciduou a fetálními membránami spíše než hypotalamem.
- Placentární sekrece CRH je podpořena kortizolem a suprimována estrogény. V placentě nacházíme oba subtypy receptorů pro CRH.
- U těhotenství dvojčat jsou maternální plazmatické hladiny signifikantně vyšší.
- Koncentrace CRHbp (vázaný na proteiny) v plasmě zůstávají v těhotenství podobné jako u netěhotných žen až do 3. trimestru těhotenství. V té době klesají na třetinu ve srovnání s předchozími fázemi těhotenství i se stavem netěhotenství. Blíže k termínu porodu obdobně klesají také hladiny CRHbp v amniotických tekutinách.
- Nevázaná frakce CRH stimuluje naopak sekreci maternální ACTH. CRH může indukovat vazodilataci uterinních arterií a může regulovat průtok placentou. Placentární CRH nevykazuje cirkadiánní rytmicitu.

Maternální Hpa osa v těhotenství

- Maternální hypofýza se během těhotenství zvětšuje asi o 1/3 v důsledku hyperplazie laktotrofních buněk. Její funkce však zůstává intaktní.
- Během těhotenství se udržuje cirkadiánní rytmicitu plasmatických hladin ACTH, zřejmě díky sekreci AVP v n. paraventricularis. Zároveň celková sekrece ACTH a plasmatické hladiny ACTH rostou (ale v normálním intervalu) a předcházejí hladiny kortizolu.
- **Tento nárůst maternálních hladin ACTH je způsoben nárůstem cirkulujícího placentárního na bílkoviny nenavázaného CRH.**
- ACTH koncentrace v amniotických tekutinách v průběhu těhotenství roste s vrcholem na začátku 3. trimestru, poté pokles.

Maternální Hpa osa v těhotenství

- Zvýšené hladiny estrogenů během těhotenství vedou až zdvojnásobení hladin corticosteroid-binding globulin (CBG), což má za následek nízký katabolismus kortizolu v játrech a zdvojnásobení poločasu kortizolu v plazmě. Navíc během těhotenství maternální nadledviny hypertrofují, protože se zvyšuje produkce kortizolu v zona fasciculata v důsledku zvýšené maternální produkce ACTH. Následně dochází k setrvalému stavu hladin volného i vázaného kortizolu v plazmě s vrcholem během třetího trimestru (2–3 násobek prepregnantních hladin). Tyto vrcholy odpovídají hladinám pozorovaným u Cushingovy nemoci, u závažné deprese, anorexia nervosa a u atletů se silnou zátěží.
- Čili, těhotenství je přechodnou (ale fyziologickou) etapou relativního hyperkortizolismu u udravé ženy. Cirkadiánní průběh hladin kortizolu je zachován. Hladiny kortizolu v amniotické tekutině odpovídají maternálním plasmatickým hladinám.

Maternální Hpa osa během porodu

- Během normálního porodu se objevuje přechodný nárůst plasmatických CRH, ACTH a kortizolu. Tyto hladiny se vracejí k předporodním hodnotám během 1–4 dní.
- Je zajímavé, že během porodu nejsou žádné korelace mezi maternální hladinou ACTH a kortisolem, ani mezi maternálním ACTH a paritou, hmotností novorozence, a trváním porodu.
- Primipary s nekomplikovaným těhotenstvím mají při spontánním vaginálním porodu vyšší hladiny ACTH, pokud se porod uspokojivě nerozvíjí.

Maternální Hpa osa během porodu

- Osa HPA funguje během těhotenství jako biologické hodiny, které “odpočítávají” od časných fází gestace. V tomto modelu funguje placentární CRH jako startér, který determinuje průběh těhotenství a podle toho kulminuje během porodu v předtermínu, termínu nebo potermínu.
- CRH-R 1 is zřejmě upregulován v čase porodu v lidském myometriu a ve fetálních obalech. V hodinách těsně před narozením přesáhne fetální produkce kortizolu v nadledvině vaznou kapacitu CBG, což vede k náhlému nárůstu koncentrace volného fetálního kortizolu v plazmě. Kortizol kompetuje s akcí progesteronu v regulaci placentárního CRH na konci gestace. Kortizol může také působit jako endogenní inhibitor akce progesteronu na enzymy inaktivující prostaglandiny, což dále působí na načasování porodu.
- Fetální nadledviny (na úrovni tzv. fetální zóny) odpovídají na hypotalamický ACTH a na placentární CRH produkcí DHEAS. Ten je na úrovni placenty aromatizován na estrogen. Nárůst lokální koncentrace estrogenu (v amniotické tekutině) nebo nárůst poměru estrogen/ progesteron zvyšuje myometriální kontraktilitu.

Maternální Hpa osa po porodu

- Po porodu se maternální hladiny plazmatického kortizolu vracejí k normálním hodnotám stejně jako celá osa HPA. Hned po porodu je maternální HPA v lehké supresi (3–6 týdnů); k normální dynamické rovnováze se vrací cca po 12 týdnech po porodu.
- ACTH po porodu snižena, ale hladiny kortizolu v normálních hodnotách, asi díky zvýšeným koncentracím CBG a hypertrofii maternálních nadledvin, které udržují během těhotenství maternální hypereaktivitu osy HPA.

Maternální Hpa osa po porodu

- Zdravé laktující ženy mají sníženou odpověď osy HPA na fyzický stres (nižší hladiny plasmatického ACTH a kortizolu při cvičení na trenažéru). U těchto žen byly zaznamenány nižší hladiny estrogenů a vyšší hladiny prolaktinu ve srovnání s nelaktujícími ženami. Mechanismus zatím nevysvětlen, můžeme spekulovat o vztahu estrogenů a CRH.
- Prolaktin je schopen inhibovat osu HPA ve studiích na zvířatech.
- Osa HPA ovlivňuje psychiku matky a rozvíjející se vztah matka–dítě. U primipar jsou vyšší hladiny kortizolu u matek, které snáze rozpoznávají vůni dítěte a lépe se o ně starají orpoti matkám s nízkou hladinou kortizolu.

Maternální Hpa osa po porodu: patofyziologická očekávání

- Osa HPA se účastní také v odpovědi matky na psychosociální stres; proto vyšší hladiny ACTH a kortizoku u těhotných žen.
- Prenatální maternální stres ovšem asociován s předčasným porodem. Předčasný porod asociován také se zvýšeným maternálním plazmatickým CRH. Zvýšení hladiny kortikosteroidů (jako důsledek fyzického nebo emočního stresu) může podpořit placentární sekreci CRH a spustit předčasný porod.
- Produkty podobné ACTH z fetoplacentární jednotky mohou (velmi zřídka) indukovat Cushingův syndrom, který může po porodu odeznít.

Maternální Hpa osa po porodu: patofyziologická očekávání

- Téměř u poloviny žen se po porodu objevuje krátkodobé onemocnění „postpartum blues”; opravdová poporodní deprese se objevuje až u 18 % žen po porodu.
- Nemoci s poruchou nálady mohou trvat až rok. Ženy s postpartum blues nebo depresí mají oslabenou reakci ACTH na vaječný CRH stimulační test než eutymické ženy po porodu.
- Vysoké dávky estrogenů po porodu jsou jako antidepressivum velmi účinné.

Maternální Hpa osa po porodu: patofyziologická očekávání

- Během těhotenství dochází k supresi buněčné imunity a produkci Th1 cytokinů (IL-12, interferonu gama); B-imunita a Th2 cytokinová produkce (IL-4, IL-10) jsou podpořeny. Vše se po porodu vrací k předtěhotenským hodnotám.
- Th2 převaha je tedy těhotenskou a poporodní periodu typická. Změny v produkci kortizolu, progesteronu a estrogenů) tuto nerovnováhu modulují.
- RA se během těhotenství zlepšuje, po porodu se příznaky vrací. Prevalence tyreoiditidy po porodu je 5–7%.

Fetálně-neonatální HPA OSA?

- Fetální hypofýza zraje časně, už v polovině gestace. Fetální hypotalamické a placentární CRH vede k sekreci ACTH. ACTH řídí rozvoj nadledviny včetně angiogeneze a steroidogeneze.
- Fetální ledvina je charakteristická přítomností tzv. fetální zóny, což je principiální místo pro rozvoj syntézy DHEAS, substrátu pro placentální syntézu estrogenů. Ve fetální zóně dochází také k syntéze mineralokortikoidů, zatímco přechodná zóna syntetizuje po 28 týdnu těhotenství fetální kortizol de novo. Asi třetina variability hladin fetálního kortizolu je podmíněna maternálními hladinami, většina fetální stresové odpovědi je ale na maternálních odpovědích nezávislá.

Fetálně-neonatální HPA OSA?

- Narození je pro novorozence velmi stresová odpověď a adekvátní adrenokortikální sekrece steroidů (zejména kortizolu) umožňuje adaptaci na extrauterinní život. Ačkoliv postnatálně dochází k intenzivní přestavbě fetální zóny nadledvin novorozence, u v termínu narozených novorozenců nedochází k adrenokortikální insuficienci.
- Děti narozené před termínem a děti s nízkou porodní hmotností mají adekvátní funkci hypofýzy; mají ale snížené bazální hladiny kortizolu a nízkou adrenokortikální rezervu po stimulaci ACTH. U těchto novorozenců nacházíme vysoké hladiny prekurzorů kortizolu, což svědčí pro redukovanou aktivitu steroidogenních enzymů v důsledku nezralosti nadledvin. Tyto děti mají sníženou schopnost „rozpoznat“ stresory nebo jejich hypotalamus není schopen na stresory reagovat produkcí CRH.

Fetálně-neonatální HPA OSA?

- Expozice kortikoidům prenatálně nebo postnatálně (třeba k podpoře maturace zrání plic) způsobuje pouze dočasnou supresi osy HPA, která se upraví za několik týdnů.
- Redukce porodní váhy, hyperglykémie a hyperinsulinémie jsou vedlejšími efekty prenatální léčby glukokortikoidy. Je proto otázkou, jaký bude vliv této expozice na aspekty epigenetické.
- „Reprogramming“ aktivačního bodu pro systém HPA?



Děkuji za pozornost