

Προσαρμογή του νεογνού στο εξωμήτριο περιβάλλον

Παπαβασιλείου Βάσω

Διευθύντρια ΕΣΥ, Νεογνολογικό Τμήμα ΜΕΝΝ ΕΣΥ, Ιπποκράτειο Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία: Βάσω Παπαβασιλείου, Χρ. Σμύρνης 6-8, 55337 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310928100 / 6972686644

E-mail: papavasiliou.vaso@gmail.com

Περίληψη

Η προσαρμογή του νεογνού στο εξωμήτριο περιβάλλον είναι η πιο πολύπλοκη φυσιολογική προσαρμογή που συμβαίνει στον άνθρωπο. Αλλαγές συμβαίνουν σε όλα τα οργανικά συστήματα, πιο σημαντικές όμως είναι αυτές του αναπνευστικού και του καρδιαγγειακού. Εντυπωσιακές και ουσιώδεις είναι και οι αλλαγές που συμβαίνουν στη λειτουργία των ενδοκρινών αδένων, τον ενεργειακό μεταβολισμό και την παραγωγή θερμότητας. Σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή του νεογνού έχουν η κορτιζόλη, οι κατεχολαμίνες και οι θυροειδικές ορμόνες. Ενδομήτρια η ανταλλαγή αερίων όπως και η θρέψη γίνεται μέσω του πλακούντα. Μετά τη γέννηση έχουμε αύξηση της καρδιακής παροχής που είναι απαραίτητη λόγω αύξησης του ενεργειακού μεταβολισμού, του έργου της αναπνοής και της παραγωγής θερμότητας, καθώς και μετάβαση από την εμβρυϊκή κυκλοφορία σε κυκλοφορία τύπου ενήλικα. Οι ακριβείς μηχανισμοί για την αύξηση της καρδιακής παροχής δεν είναι γνωστοί, όμως υπάρχει ορμονική στήριξη της αρτηριακής πίεσης και της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Ο αερισμός πριν την απολίνωση του ομφαλίου λώρου έχει σαν αποτέλεσμα οι μεταβολές σε όλες τις καρδιαγγειακές παραμέτρους να γίνονται ομαλά χωρίς μεγάλες διακυμάνσεις. Στο αναπνευστικό έχουμε την κάθαρση του πνευμονικού υγρού, που γίνεται τόσο με την επαναρρόφιση Na⁺ όσο και με τις μεταβολές στις πιέσεις και την αντικατάστασή του από αέρα με τις πρώτες αναπνοές. Από την 22η εβδομάδα κύησης αρχίζει η σύνθεση του επιφανειοδραστικού παράγοντα που αποθηκεύεται στα κύτταρα τύπου II των πνευμόνων και με τη γέννηση και την έναρξη του αερισμού αρχίζει η έκκρισή του.

Λέξεις κλειδιά: προσαρμογή νεογνού, κορτιζόλη, κατεχολαμίνες, λειτουργία πνευμόνων, καρδιαγγειακό

Εισαγωγή

Η προσαρμογή από το ενδομήτριο στο εξωμήτριο περιβάλλον, η μετάβαση δηλαδή από το έμβρυο στο νεογνό είναι η πιο πολύπλοκη φυσιολογική προσαρμογή που συμβαίνει στον άνθρωπο. Σημαντικές αλλαγές συμβαίνουν σε όλα τα οργανικά συστήματα, όμως οι αρχικές και οι πιο κρίσιμες συμβαίνουν στο αναπνευστικό με την κάθαρση του πνευμονικού υγρού του εμβρύου, την έκκριση επιφανειοδραστικού παράγοντα και την έναρξη της αναπνοής και στο καρδιαγγειακό με την μετάβαση από εμβρυϊκή σε νεογνική κυκλοφορία, την ελάττωση της αντίστασης των πνευμονικών αγγείων και την αύξηση της ροής αίματος σε αυτά. Ουσιώδεις και εντυπωσιακές είναι επίσης οι αλλαγές που συμβαίνουν στη λειτουργία των ενδοκρινών αδένων, τον ενεργειακό μεταβολισμό και την παραγωγή θερμότητας.

ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ

Κορτιζόλη

Η κορτιζόλη είναι η σημαντική ρυθμιστική ορμόνη για την τελική ωρίμανση του εμβρύου και για την προσαρμογή του νεογνού κατά τη γέννηση. Η αύξηση «κύμα κορτιζόλης» αρχίζει με την αλλαγή της παραγωγής κορτικοστεροειδών από την μητέρα μέσω του πλακούντα στην ικανότητα των επινεφριδίων του εμβρύου, με τον έλεγχο του υποθαλάμου να συνθέτουν και να απελευθερώνουν κορτιζόλη. Τα επίπεδα κορτιζόλης

του εμβρύου είναι χαμηλά (5-10 μg/ml) μέχρι σχεδόν τις 30 εβδομάδες κύησης. Τα επίπεδα κορτιζόλης αυξάνονται προοδευτικά και φτάνουν τα 20 μg/ml στις 36 εβδομάδες κύησης και αυξάνονται ακόμη πιο πολύ σε 45 μg/ml πριν τον τοκετό στα τελειόμηνα. Η κορτιζόλη αυξάνεται περισσότερο κατά τον τοκετό με τα ανώτερα επίπεδα ~ 200 μg/ml μερικές ώρες μετά τον τοκετό σε τελειόμηνο νεογνό. Η αύξηση αυτή της κορτιζόλης στηρίζει πολλές από τις φυσιολογικές μεταβολές που διευκολύνουν την φυσιολογική προσαρμογή του νεογνού¹. Τέτοιες μεταβολές είναι η αύξηση της μετατροπής της T4 σε T3 τις τελευταίες εβδομάδες κύησης, η αύξηση της απελευθέρωσης κατεχολαμινών τόσο από τα επινεφρίδια όσο και άλλους χρωμόφιλους ιστούς, η ωρίμανση στο ήπαρ των μεταβολικών οδών της γλυκόζης, η αύξηση της πεπτικής λειτουργίας του εντέρου (έναρξη λειτουργίας ενζύμων), αύξηση της πυκνότητας των β-αδρενεργικών υποδοχέων σε πολλούς ιστούς συμπεριλαμβανομένων της καρδιάς και των πνευμόνων και η ωρίμανση το συστήματος του επιφανειοδραστικού παράγοντα στους πνεύμονες.²

Η κορτιζόλη σε συνδυασμό με τις αυξανόμενες θυροειδικές ορμόνες ενεργοποιεί την αντλία νατρίου η οποία απομακρύνει το υγρό από τους πνεύμονες του εμβρύου κατά την γέννηση. Η κορτιζόλη ρυθμίζει αλλαγές που γίνονται φυσιολογικά στην διαδικασία της προετοιμασίας για τη γέννηση και στηρίζει μια ολοκληρωμένη μετάβαση που ακολουθεί τη γέννηση¹. Η

καισαρική τομή χωρίς έναρξη τοκετού σε τελειόμηνο νεογνό αμβλύνει την μετά τη γέννηση αύξηση κορτιζόλης. Σε πρόωρο τοκετό έχουμε χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης λόγω ανωριμότητας των επινεφριδίων. Ένας ιδιαίτερος εργώδης τοκετός μπορεί να αποκαλύψει μια λειτουργική ανεπάρκεια επινεφριδίων αν αυτά δεν μπορούν να απαντήσουν στο αυξημένο stress. Το πολύ πρόωρο νεογνό, περί τη γέννηση, μπορεί να έχει συμπτώματα όπως χαμηλή αρτηριακή πίεση λόγω χαμηλών επιπέδων κορτιζόλης που απαντά στην θεραπεία με κορτιζόλη, ενώ αντίθετα η έκθεση σε χοριοαμνιονίτιδα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα κορτιζόλης του εμβρύου πριν τον τοκετό.³

Κατεχολαμίνες

Το τελειόμηνο έμβρυο μπορεί να απελευθερώσει κατεχολαμίνες (νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη και ντοπαμίνη) από τον μυελό των επινεφριδίων και άλλους συμπαθητικούς ιστούς σε απάντηση stress διαφόρων ειδών όπως φαίνεται από τις τιμές των κατεχολαμινών στον ομφάλιο λώρο⁴. Το πρόωρο έμβρυο έχει αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών στον ομφάλιο λώρο σε σχέση με το τελειόμηνο ενώ η καισαρική τομή σχετίζεται με ελαττωμένα επίπεδα.^{5,6,7}

Η μεγάλη αύξηση των κατεχολαμινών είναι κυρίως υπεύθυνη για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης μετά τη γέννηση, την προσαρμογή του ενεργειακού μεταβολισμού με αύξηση των κύριων πηγών για τον μεταβολισμό μετά την γέννηση, που είναι η γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα και για την έναρξη παραγωγής θερμότητας από το φαιό λίπος. Το πρόωρο νεογνό εκκρίνει περισσότερες κατεχολαμίνες επειδή τα οργανικά του συστήματα έχουν μειωμένη απάντηση. Η καισαρική τομή εμβρύου που δεν είναι σε τοκετό καταστέλλει την απελευθέρωση κατεχολαμινών. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης στη γέννηση σχετίζεται επίσης με την αύξηση άλλων αγγειοδραστικών ουσιών όπως η αγγειοτενσίνη II και η ρενίνη.⁸

Τελικό αποτέλεσμα είναι η έκθεση του νεογνού σε πολύ ψηλά επίπεδα πολλών αγγειοδραστικών ουσιών, που στηρίζουν την προσαρμογή του. Η βασική φυσιολογία γι' αυτούς τους παράγοντες έχει μελετηθεί εδώ και 20 χρόνια σε ζώα για τα τελειόμηνα και μετρίως πρόωρα. Παρόμοιες μελέτες θα μπορούσαν να γίνουν στα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά για να κατανοήσουμε καλύτερα πως απαντούν οι κατεχολαμίνες τους στον πρόωρο τοκετό και να έχουμε καλύτερα στοχευμένες θεραπείες.

Θυροειδικές ορμόνες

Ο θυροειδικός άξονας ωριμάζει στο τέλος της κύησης παράλληλα με την αύξηση της κορτιζόλης με αύξηση της ορμόνης που διεγείρει τον θυροειδή (TSH) και των επιπέδων της T3 και T4 και ελάττωση της rT3. Μετά την γέννηση η TSH γρήγορα αυξάνεται και μειώνεται και η T3 και T4 αυξάνονται αρχικά λόγω αύξησης της κορτιζόλης της απολίνωσης του λώρου και του κρύου ερεθίσματος κατά τη γέννηση. Έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι ο ρόλος των θυροειδικών ορμονών είναι προπαρασκευαστικός και υποστηρικτικός και όχι η γρήγορη ρύθμιση της ενδοκρινικής προσαρμογής κατά τη γέννηση. Τα πολύ πρόωρα νεογνά δεν έχουν καλή προσαρμογή της λειτουργίας του θυροειδούς από την ενδομήτρια στην εξωμήτρια ζωή με πολύ χαμηλά επίπεδα στο πλάσμα της T3 και T4 σε σχέση με τα τελειόμηνα νεογνά και αυτό πιθανόν να συμβάλλει στην γενικά κατασταλαμμένη προσαρμοστική συμπεριφορά του πρόωρου¹.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ

Ενεργειακός μεταβολισμός

Οι ενεργειακές ανάγκες του εμβρύου καλύπτονται κυρίως από την μεταφορά γλυκόζης μέσω του πλακούντα⁹. Το εμβρυικό ήπαρ αν και είναι ικανό για γλυκονογένεση από νωρίς στην κύηση, αυτή είναι ελάχιστη. Καθώς πλησιάζει ο τοκετός γλυκόζη και άλλες ουσίες αποθηκεύονται σαν γλυκογόνο και λίπος στο εμβρυικό περιβάλλον με αυξημένη ινσουλίνη και χαμηλό γλυκογόνο. Με την γέννηση και την απολίνωση του ομφάλιου λώρου, σταματά η παροχή γλυκόζης από την μητέρα με αποτέλεσμα πτώση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα τις πρώτες ώρες μετά τη γέννηση. Τα επίπεδα της γλυκόζης και των ελευθέρων λιπαρών οξέων συνοδεύονται και από πτώση της ινσουλίνης και άνοδο του γλυκογόνου, των φυσιολογικών ορμονών που είναι υπεύθυνες για την ομοίωση της γλυκόζης. Ωστόσο η μεγάλη απελευθέρωση κατεχολαμινών και η αύξηση της κορτιζόλης είναι προφανώς οι πιο άμεσοι ρυθμιστές των επιπέδων γλυκόζης και λιπαρών οξέων αμέσως μετά τη γέννηση στην άμεση νεογνική περίοδο. Έτσι οι μεταβολικές προσαρμογές κατά τη γέννηση ρυθμίζονται από μεταβολές στην ινσουλίνη και το γλυκογόνο αλλά επίσης και από τις κατεχολαμίνες και την κορτιζόλη στα τελειόμηνα νεογνά. Τα πρόωρα νεογνά απελευθερώνουν λιγότερη κορτιζόλη και περισσότερες κατεχολαμίνες και έχουν επίσης ελάχιστα αποθέματα γλυκογόνου και λίπους⁹. Έτσι η διαθεσιμότητα ενεργειακών αποθεμάτων κατά την διαδικασία μετάβασης στην εξωμήτρια ζωή είναι σοβαρή πρόκληση για το πρόωρο. Το πρόβλημα αυτό της προσαρμογής στην άμεση νεογνική περίοδο αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης για προφύλαξη από την υπογλυκαιμία. Ωστόσο η πλήρης επίδραση των ενδοκρινικών ανωμαλιών και οι απαντήσεις στην έγχυση γλυκόζης δεν έχουν περιγραφεί καλά για εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (EXBG) νεογνά.¹

Θερμορύθμιση

Η θερμοκρασία του σώματος του εμβρύου είναι 0,5 0C πάνω από την θερμοκρασία της μητέρας. Το έμβρυο παράγει θερμότητα από τον μεταβολισμό που διαχέεται από τον πλακούντα και τις εμβρυικές μεμβράνες. Στη γέννηση η δράση του συμπαθητικού που είναι αποτέλεσμα πολλών ερεθισμάτων όπως αύξηση της οξυγόνωσης, αερισμός, απολίνωση του ομφάλιου λώρου και κρύο ερεθίσμα στο δέρμα, ενεργοποιεί την παραγωγή θερμότητας από τον φαιό λιπώδη ιστό¹⁰. Αυτή η απάντηση έχει αναπτυχθεί κατά το τέλος της κύησης με αύξηση του φαιού λίπους γύρω από τους νεφρούς και την περιοχή μεταξύ των ωμοπλάτων και αποτελεί το 1% του βάρους του τελειόμηνου εμβρύου¹¹. Ο φαιός λιπώδης ιστός παράγει θερμότητα με αποσύνθεση του οξειδωτικού μεταβολισμού από την σύνθεση ATP στα μιτοχόνδρια με απελευθέρωση θερμότητας. Η αποσύνθεση αυτή γίνεται με την μεσολάβηση της πρωτεΐνης αποσύνδεσης 1 (UCP1) της μεμβράνης των μιτοχονδρίων που ενεργοποιείται από την νορεπινεφρίνη. Τα επίπεδα της UCP1 στο φαιό λιπώδη ιστό αυξάνονται στο τέλος της κύησης σε απάντηση της τοπικής μετατροπής της T4 σε T3 ενώ η σύνθεσή της προάγεται από τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα του εμβρύου. Έτσι οι ίδιες ορμόνες που ρυθμίζουν την προετοιμασία του εμβρύου για τη γέννηση και την μεταβατική περίοδο είναι οι πιο σημαντικές για την παραγωγή θερμότητας από τον φαιό λιπώδη ιστό. Το τελειόμηνο νεογνό επίσης μπορεί να παράγει

θερμότητα με ρίγος που είναι αύξηση της άσκοπης δραστηριότητας σκελετικών μυών που ενεργοποιείται από τις απολήξεις νευρών του δέρματος μέσω των κεντρικών κινητικών νευρώνων, αυτός όμως ο τρόπος είναι δευτερεύουσας σημασίας. Το πρόωρο νεογνό είναι σε μειονεκτική θέση για τη θερμορύθμιση μετά τη γέννηση επειδή ο φαιός λιπώδης ιστός δεν έχει αναπτυχθεί ούτε ποσοτικά ούτε για να απαντά σε ενδεχόμενο stress από κρύο.

ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ

Ενδομήτρια τόσο η ανταλλαγή αερίων όσο και η θρέψη του εμβρύου γίνονται μέσω του πλακούντα από τη κυκλοφορία της μητέρας. Μετά τη γέννηση γίνονται σημαντικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα που είναι η αύξηση της καρδιακής παροχής και η μετάβαση της εμβρυϊκής κυκλοφορίας σε κυκλοφορία τύπου ενήλικα. Η αυξημένη καρδιακή παροχή είναι απαραίτητη λόγω της αύξησης του βασικού μεταβολισμού του έργου της αναπνοής και της παραγωγής θερμότητας. Η καρδιακή παροχή σχεδόν διπλασιάζεται μετά τη γέννηση κι αυτή η αύξηση γίνεται παράλληλα με την αύξηση στην κατανάλωση O₂. Τα όργανα που δέχονται αυξημένη ροή αίματος μετά τη γέννηση είναι οι πνεύμονες, καρδιά, οι νεφροί και ο γαστρεντερικός σωλήνας. Παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί που παρεμβαίνουν στην αύξηση της καρδιακής παροχής δεν είναι γνωστοί, η κορτιζόλη και αγγειοδραστικές ορμόνες όπως οι κατεχολαμίνες, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, η βασοπρεσίνη και οι θυροειδικές ορμόνες στηρίζουν την αρτηριακή πίεση και την καρδιαγγειακή λειτουργία.¹²

Στο έμβryo το σχετικά καλά οξυγονωμένο αίμα από τον πλακούντα μεταφέρεται μέσω του ομφάλιου λώρου και του φλεβώδους πόρου στην κάτω κοίλη φλέβα στο δεξιό κόλπο και από το ωοειδές τμήμα στον αριστερό κόλπο και από την αριστερή κοιλία στον εγκέφαλο και την στεφανιαία κυκλοφορία. Η δεξιά κοιλία είναι αυτή που επικρατεί στο έμβryo και το μεγαλύτερο μέρος της παροχής της κατευθύνεται στην κατιούσα αορτή μέσω του αρτηριακού πόρου ενώ μικρή ποσότητα αίματος εισέρχεται στην πνευμονική κυκλοφορία. Με τη γέννηση και την αύξηση της οξυγόνωσης έχουμε διαστολή των πνευμονικών αγγείων με αύξηση ροής αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία και αρχίζει η λειτουργική σύγκλιση του αρτηριακού πόρου και έτσι έχουμε την εγκατάσταση νεογνικής κυκλοφορίας. Οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην αυξημένη αντίσταση των πνευμονικών αγγείων στον πνεύμονα του εμβρύου είναι κύρια η χαμηλή τάση του οξυγόνου και χαμηλή ροή αίματος στους πνεύμονες που καταστέλλουν τη σύνθεση και απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και της προσταγλανδίνης I₂ (PGI₂) από το ενδοθήλιο των πνευμόνων¹³.

Με τον αερισμό και την οξυγόνωση το NO και PGI₂ αυξάνονται με αποτέλεσμα την γρήγορη ελάττωση της αντίστασης των πνευμονικών αγγείων. Η έναρξη του αερισμού με συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου προκαλεί πιο γρήγορη ελάττωση της αντίστασης των πνευμονικών αγγείων, χωρίς όμως όφελος για τη συστηματική οξυγόνωση και με μειονέκτημα ότι μετά τα πνευμονικά αγγεία γίνονται πιο ανθεκτικά στη διαστολή.

Οι αλλαγές στο καρδιαγγειακό κατά τη γέννηση ρυθμίζονται επίσης από τα κορτικοστεροειδή τα οποία αυξάνουν την αρτηριακή πίεση τόσο του εμβρύου όσο και του νεογνού καθώς και την καρδιακή παροχή και την συστατικότητα της αριστερής κοιλίας. Με τη χορήγηση προγεννητικών κορτικοστεροειδών

στο έμβryo αυξάνεται η ροή αίματος στους πνεύμονες χωρίς να μεταβάλλεται η διαστολή των πνευμονικών αγγείων μετά τη γέννηση σε πρόωρα¹⁴, βελτιώνεται επίσης η καρδιακή λειτουργία⁶.

Έτσι αν και υπάρχουν ειδικοί μεσολαβητές όπως το NO και η P6I₂ που διευκολύνουν την καρδιαγγειακή μετάβαση, σταθερό χαρακτηριστικό είναι ότι οι ίδιοι μεσολαβητές τα κορτικοστεροειδή και οι κατεχολαμίνες διευκολύνουν επίσης και αυτή την αλλαγή. Ο φυσιολογικός κορεσμός οξυγόνου του εμβρυϊκού αίματος στον αριστερό κόλπο είναι περίπου 65%. Κατά τον τοκετό το έμβryo ανέχεται χαμηλό κορεσμό έως και 30% χωρίς οξέωση. Μετά την γέννηση ο προ του πόρου κορεσμός σε υγιή τελειόμηνα νεογνά αυξάνεται προοδευτικά για να φτάσει το 90% περίπου στα 5 λεπτά ζωής. Η γνώση αυτή είναι σημαντική για να αποφεύγουμε την συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου κατά την αναζωογόνηση.

Φαίνεται ότι το χρόνο της απολίνωσης του ομφάλιου λώρου έχει μεγάλη σημασία για την προσαρμογή του καρδιαγγειακού. Η παροχή του προφορτίου για την αριστερή κοιλία αλλάζει και από επιστροφή από την ομφαλική φλέβα γίνεται επιστροφή από τις πνευμονικές φλέβες μετά τη γέννηση. Η εγκατάσταση αερισμού πριν την απολίνωση του ομφάλιου λώρου επιτρέπει να αυξηθεί η ροή αίματος στους πνεύμονες πριν χαθεί η επιστροφή από την ομφαλική φλέβα. Έτσι η παροχή του προφορτίου για την αριστερή κοιλία αλλάζει άμεσα από την επιστροφή της ομφαλικής φλέβας σε επιστροφή των πνευμονικών φλεβών χωρίς να μεσολαβεί περίοδος ελαττωμένης φλεβικής επαναφοράς και χαμηλής καρδιακής παροχής¹⁵.

Οι αλλαγές σε όλες τις καρδιαγγειακές παραμέτρους γίνονται ομαλά χωρίς μεγάλες διακυμάνσεις στην καρδιακή παροχή, την αρτηριακή πίεση και τη ροή αίματος στον εγκέφαλο και αυτό ίσως εξηγεί γιατί η καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου ελαττώνει την συχνότητα της ενδοκοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας¹⁶.

ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Εμβρυϊκό πνευμονικό υγρό

Η πιο ουσιώδης προσαρμογή κατά τη γέννηση είναι η έναρξη της αναπνοής. Οι πνεύμονες όμως του εμβρύου είναι γεμάτοι πνευμονικό υγρό που παράγεται από το επιθήλιο των αεροφόρων οδών σαν διήθημα από το διάμεσο υγρό του πνεύμονα με ενεργό μεταφορά χλωριούχων, άρα έχει υψηλή περιεκτικότητας σε χλωριούχα και χαμηλή σε πρωτεΐνη¹⁷. Ο ρυθμός παραγωγής του είναι υψηλός και η απέκκριση αυξάνεται προς το τέλος της κύησης. Η παραγωγή και διατήρηση φυσιολογικού όγκου είναι ουσιώδης για την ανάπτυξη του πνεύμονα. Με τις πρώτες αναπνοές έχουμε αντικατάσταση του πνευμονικού υγρού με αέρα.

Επαναρρόφηση Na+

Η παραγωγή και ο όγκος του πνευμονικού υγρού ελαττώνονται πριν την έναρξη του τοκετού. Η ενδοκρινική προσαρμογή που αρχίζει πριν τον τοκετό είναι σημαντική για την κάθαρση του υγρού. Η κορτιζόλη, οι θυροειδικές ορμόνες και οι κατεχολαμίνες αυξάνονται και σταματούν την ενεργητική μέσω χλωριούχων έκκριση του εμβρυϊκού πνευμονικού υγρού και ενεργοποιούν την βασική ATPάση, Na⁺, K⁺ των κυττάρων τύπου II του επιθηλίου των αεροφόρων οδών. Το νάτριο από το πνευμονικό υγρό εισέρχεται στα κύτταρα τύπου II και μετα-

φέρεται στον διάμεσο χώρο με νερό και άλλους ηλεκτρολύτες που ακολουθούν παθητικά έτσι απομακρύνεται το υγρό από τις αεροφόρους οδούς. Τα συστατικά του υγρού απομακρύνονται από τον διάμεσο χώρο από τα αγγεία και τα λεμφαγγεία σταδιακά μετά από αρκετές ώρες. Ο μηχανισμός αυτός της επαναρρόφησης Na^+ αναπτύσσεται στο τέλος της κύησης και δεν είναι ενεργός στα πρόωρα.

Μέχρι πρόσφατα θεωρείτο ότι οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν την κάθαρση του υγρού των αεροφόρων οδών στη γέννηση είχαν επίκεντρο την επαναρρόφηση Na^+ αλλά τώρα θεωρείται ότι η απομάκρυνση του υγρού μπορεί να γίνει με διάφορους μηχανισμούς με συνεισφορά του καθενός ανάλογα με το χρόνο και τον τρόπο τοκετού^{18,19,20}.

Αλλαγές στην διαπνευμονική πίεση (πίεση στις κυψελίδες – ενδοϋπεζωκοτική πίεση)

Η έναρξη του τοκετού, η ρήξη των εμβρυϊκών υμένων, οι συσπάσεις της μήτρας προκαλούν μεγάλες αλλαγές στη θέση του εμβρύου, έκταση του κορμού και ανύψωση του διαφράγματος, με αποτέλεσμα αύξηση της διαπνευμονικής πίεσης. Η μεγάλη αύξηση της διαπνευμονικής πίεσης σπρώχνει το υγρό από τους πνεύμονες προς την τραχεία με αποτέλεσμα μεγάλες ποσότητες υγρού να αναβλύζουν από το στόμα και την μύτη μετά την έξοδο της κεφαλής του νεογνού¹⁵.

Πιέσεις που δημιουργούνται κατά την εισπνοή

Μετά τη γέννηση η κάθαρση του υγρού αρχικά γίνεται από την κλίση πίεσης στο επιθήλιο που δημιουργείται από την εισπνοή. Η έκπτυξη του θώρακα ελαττώνει την πίεση στον διάμεσο ιστό σε σημείο χαμηλότερο από την πίεση στις αεροφόρους οδούς κι έτσι το υγρό μετακινείται από τις αεροφόρους οδούς στον διάμεσο ιστό. Αυτός ο μηχανισμός κάθαρσης συνεχίζει μετά τη γέννηση και βοηθά μαζί με άλλους μηχανισμούς στην διατήρηση του τελοεκπνευστικού όγκου των πνευμόνων¹⁵.

Έναρξη σταθερής αναπνοής

Η κύρια συνιστώσα της προσαρμογής του νεογνού κατά τη γέννηση είναι η διατήρηση επαρκούς αναπνευστικής προσπάθειας.

Το έμβρυο κατά τον REM ύπνο έχει άρρυθμη αναπνοή με μεγάλους χρόνους εισπνοής/εκπνοής και κίνηση όγκων πνευμονικού με αμνιακό υγρό μέσα και έξω από τους πνεύμονες. Η υποξία του εμβρύου καταργεί την αναπνοή ενώ οι ψηλές τιμές PO_2 την διεγείρουν.

Η φυσιολογική μετάβαση του εμβρύου σε νεογνό έχει σαν αποτέλεσμα γρήγορη έναρξη έντονης αναπνοής από τον συνδυασμό ερεθισμάτων όπως η απολίνωση του ομφαλίου λώρου, τα απτικά και κρύα ερεθίσματα που δρουν κεντρικά και οι μεταβολές στα επίπεδα PCO_2 και PO_2 στο αίμα. Αν υπάρχει σοβαρή υποξία το νεογνό δεν θα αρχίσει να αναπνέει, αν δεν υπάρχει υποξία όλα τα τελειόμηνα νεογνά θα αρχίσουν να αναπνέουν αποτελεσματικά όπως και τα περισσότερα πολύ πρόωρα νεογνά.

Επιφανειοδραστικός παράγοντας και προσαρμογή πνευμόνων

Η ολοκληρωμένη ανάπτυξη του εμβρυϊκού πνεύμονα για να υποστηρίξει την ανταλλαγή αερίων είναι απαραίτητη προσαρμογή για την προετοιμασία για τη γέννηση. Η ολοκλήρωση της ανάπτυξης του πνεύμονα γίνεται το τελευταίο 3μηνο της κύ-

σης. Ταυτόχρονα από την 22η εβδομάδα της κύησης αρχίζει η σύνθεση των λιπιδίων του επιφανειοδραστικού παράγοντα και των λιποφιλικών πρωτεϊνών SP-B και SP-C που αθροίζονται στα πεταλοειδή σωμάτια του τύπου II κυττάρων που ωριμάζουν²¹. Τα πεταλοειδή σωμάτια είναι οι αποθήκες και οι εκκριτικοί σάκοι για τα βασικά ενεργά συστατικά του επιφανειοδραστικού παράγοντα. Κατά την ωρίμανση των πνευμόνων όλο και περισσότερα πεταλοειδή σωμάτια απελευθερώνονται στο εμβρυϊκό πνευμονικό υγρό και στη συνέχεια αναμειγνύονται με αμνιακό υγρό ή καταπίνονται. Στο τέλος της κύησης τα κύτταρα τύπου II του εμβρυϊκού πνεύμονα περιέχουν πολύ περισσότερο επιφανειοδραστικό παράγοντα από τον πνεύμονα του ενήλικα και αυτή η μεγάλη δεξαμενή παράγοντα είναι έτοιμη για απελευθέρωση πριν και κατά τον τοκετό. Με την έναρξη του τοκετού εκκρίνεται επιφανειοδραστικός παράγοντας μέσα στο εμβρυϊκό πνευμονικό υγρό με αποτέλεσμα αύξηση της συγκέντρωσής του²².

Η αύξηση των κατεχολαμινών που διεγείρουν του β-υποδοχείς φαίνεται ότι είναι ο μεσολαβητής για αυτή την έκκριση. Η ATP μπορεί επίσης να προάγει την προ του τοκετού έκκριση. Μετά τη γέννηση η έναρξη του αερισμού προκαλεί διάταση των κυψελίδων και

παραμόρφωση κυττάρων τύπου II που επίσης διεγείρει την έκκριση. Τα επίπεδα του επιφανειοδραστικού παράγοντα μειώνονται και φτάνουν τα επίπεδα του ενήλικα κατά την πρώτη εβδομάδα ζωής. Η έκκριση του παράγοντα κατά τη γέννηση δεν ελαττώνει αισθητά τις αποθήκες του στα τύπου II κύτταρα επειδή η σύνθεση και η αποθήκευση στα πεταλοειδή σωμάτια συνεχίζεται και αυτός που έχει εκκριθεί ανακυκλώνεται πίσω στα τύπου II κύτταρα για να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες²³.

Ο πνεύμονας του πρόωρου νεογνού εκτός από τα άλλα μειονεκτήματα που έχει για την προσαρμογή στο εξωμήτριο περιβάλλον έχει και ελαττωμένα αποθέματα επιφανειοδραστικού παράγοντα στα τύπου II κύτταρα. Μικρότερη ποσότητα μπορεί να εκκριθεί κατά τη γέννηση με αποτέλεσμα μη καλή σταθεροποίηση του πνεύμονα.

Adaptation of the newborn to extra-uterine environment

Papavasiliou V.

Neonatal Departement NICU NHS, Ippokratio General Hospital Thessaloniki

Correspondence: Vaso Papavasiliou

Chr. Smyrnis 6-8, 55337 Thessaloniki Greece

Tel.: 6972 686644

E-mail: papavasiliou.vaso@gmail.com

Summary

Adaptation of the newborn to the extra-uterine environment is the most complex physiologic adaptation that occurs in the human. Changes occur in all organ systems, with more important being those of the respiratory and cardiovascular system. Other essential adaptations include striking changes in endocrine function, substrate metabolism and thermogenesis. The role of cortisol, catecholamines and thyroid hormone is crucial in

neonatal adaptation. Intrauterine gas exchange and nutrition are transplacental. After birth, increased cardiac output and transition of fetal circulation to the adult type circulation are required. Cardiac output is paramount for the increase in basal metabolism, work of breathing and thermogenesis. The exact mechanisms underlying the increase in cardiac output are not known, but hormonal changes assist arterial pressure and cardiovascular function. Ventilation before umbilical cord clamping results in smooth transition of all cardiovascular parameters avoiding large swings. The most essential adaptation in respiratory system is the initiation of breathing resulting in clearance of fetal lung fluid which is replaced by air. From about 22nd week of gestation surfactant is synthesized and stored in type II cells of the lung. At birth, the initiation of ventilation acts as a signal for the secretion of surfactant.

Key words: neonatal adaptation, cortisol, catecholamines, lung function, cardiovascular

Βιβλιογραφία

- Hillman N, Kallapur S, Jobe A. Physiology of transition from Intrauterine to extrauterine life. *Clin. Perinatal* 2012; 39:769-783.
- Padbury JF, Ervin MG, Polk DH Extrapulmonary effects of antenatally administered steroids. *J Pediatr* 1996; 128: 167-72.
- Watterberg KL, Scott Sm, Naeye RL. Chorioamnionitis, cortisol, and acute lung disease in very low birth weight infant. *Pediatrics* 1996;97:210-5.
- Newnham Jp, Marshall CL, Padbury JF, et al. Fetal catecholamine release with preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:888-93.
- Padbury JF, Polk DH, Newnham JP, et al. Neonatal adaptation greater sympathoadrenal response in preterm than full-term fetal sheep at birth *Am J Physiol* 1985;248 :E443-9.
- Padbury JF, Ludlow JK, Ervin MG, et al. Thresholds for physiological effects of plasma catecholamines in fetal sheep. *Am J Phys* 1987;252:E530-7.
- Padbury J, Agata Y, Ludlow J, et al. Effect of fetal adrenalectomy on catecholamine release and physiologic adaptation at birth in sheep. *J Clin Invest* 1987;80:1096-103.
- Davidson D. Circulating vasoactive substances and hemodynamic adjustments at birth in lambs. *J Appl Physiol* 1987;63:676-84.
- Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:341-50.
- Power G, Blood A. Fetal and neonatal physiology. In Polin R, Fox W, Abman S. editors. *Thermoregulation*. Philadelphia Elsevier. 2011;615-24.
- Merklin RJ. Growth and distribution of human fetal brown fat. *Anat Rec* 1974;178:637-45.
- Heymann MA, Iwamoto HS, Rudolph AM. Factors affecting changes in the neonatal systemic circulation. *Annu Rev Physiol* 1981;43:371-83.
- Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev* 2010;90:1291-335.
- Crossley KJ, Morley CJ, Allison BJ, et al. Antenatal corticosteroids increase fetal, but not postnatal, pulmonary blood flow in sheep. *Pediatr Res* 2009;66:283-8.
- Bhatt S, Polglase G, Wallace E, te Pas A, Hooper S. Ventilation before umbilical cord Clamping improves the physiological transition, at birth [Review article] *Front Pediatr*. 2014;2:113.
- Bhatt S, Alison B, Wallace EM, Crossley KJ, Gill AW, Kluckow M, et al. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol* 2013;591(8):2113-26.
- Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006;30:34-43.
- Hooper SB, Kitchen MJ, Wallace MJ, Yagi N, Uesugi K, Morgan MJ, et al. Imaging lung aeration and lung liquid clearance at birth *FASEB J* 2007;21:3329-37.
- Siew ML, Wallace MJ, Allison BJ, Kitchen MJ, Te Pas AB, Islam MS, et al. The role of lung inflation and sodium transport in airway liquid clearance during lung aeration in newborn rabbits. *Pediatr Res* 2013;73:443-9.
- Siew ML, Wallace MJ, Kitchen MJ, Lewis RA, Fouras A, Te Pas AB, et al. Inspiration regulates the rate and temporal pattern of lung liquid clearance and lung aeration at birth. *J Appl Physiol* 2009;106:1888-95.
- Clements JA. Lung surfactant: a personal perspective. *Annu Rev Physiol* 1997; 59:1-21.
- Faridy EE, Thliveris JA. Rate of secretion of lung surfactant before and after birth. *Respir Physiol* 1987; 68:269-77.
- Jobe AH. Why surfactant works for respiratory distress syndrome. *NeoReviews* 2006; 7: e95-105.