

Σύνδρομο εμβρυϊκής φλεγμονώδους αντίδρασης Και επιπτώσεις στο έμβρυο και το νεογνό

Σακλαμάκη - Κοντού Μελπομένη

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Γενική Μαιευτική και Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ

Αλληλογραφία: Σακλαμάκη - Κοντού Μελπομένη, Δρ. Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθύντρια ΜΕΝΝ “Μητέρα”
Ερυθρού Σταυρού 6, 15123, Μαρούσι Αττικής
Τηλ.: 210 6869140, fax :210 6869141
E-mail:msaklamaki@mitera.gr

Περίληψη

Το Σύνδρομο ενδομήτριας φλεγμονώδους αντίδρασης του εμβρύου (FIRS) χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας του εμβρύου και αύξηση στο εμβρυϊκό πλάσμα των προφλεγμονωδών κυταροκινών, κυρίως της IL-6 αλλά και της IL-1β, IL-8 και TNF-α και ιστοπαθολογικά ευρήματα αγγειϊτιδας του πλακούντα και ομφαλίτιδας. Το σύνδρομο έχει παρατηρηθεί σε έμβρυα με πρόωρο τοκετό και πρόωρη ρήξη υμένων. Η μόλυνση της αμνιακής κοιλότητας γίνεται κυρίως κατά την ανιούσα οδό από τον κόλπο και τον τράχηλο και μπορεί να οδηγήσει σε μικροβιακή, ιστολογική και κλινική χοριοαμνιονίτιδα. Μητέρες με ενδομήτρια λοίμωξη έχουν συνήθως υπο-κλινική πορεία. Τα προσβεβλημένα έμβρυα παρουσιάζουν πολυοργανική συμμετοχή, με αυξημένο κίνδυνο ενδομητρίου θανάτου και αυξημένη νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα, καθώς και μακροχρόνια προβλήματα, κυρίως βρογχοπνευμονική δυσπλασία, περικολιακή λευκομαλάκυνση και εγκεφαλική παράλυση. Η πολυοργανική συμμετοχή στο FIRS περιλαμβάνει το αιμοποιητικό σύστημα, τον θύμο, τα επινεφρίδια, το δέρμα, τους νεφρούς, την καρδιά, τους πνεύμονες και τον εγκέφαλο. Οι προληπτικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις μας στοχεύουν στον έγκαιρο τοκετό, στη χορήγηση αντιβιοτικών σε έγκυες γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων, καθώς και σε στρατηγικές για περιορισμό της γενικευμένης φλεγμονώδους αντίδρασης του εμβρύου, κυρίως τη χρήση αντιμικροβιοτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων.

Λέξεις κλειδιά: πρόωρος τοκετός, προωρότητα, ομφαλίτις, χοριοαμνιονίτις, ενδομήτρια λοίμωξη, πρόωρη ρήξη υμένων, προφλεγμονώδεις κυταροκίνες.

Εισαγωγή

Ο όρος Σύνδρομο Εμβρυϊκής Φλεγμονώδους Αντίδρασης (Fetal Inflammatory Response Syndrome-FIRS) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Gomez R., Romero R., και συν. το 1998¹⁻², για την περιγραφή της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης του εμβρύου σε ενδομήτρια λοίμωξη και χοριοαμνιονίτιδα, η οποία διαδράμει συνήθως υποκλινικά.

Ο όρος χρησιμοποιήθηκε κατ' αναλογία προς το SIRS-Systemic Inflammatory Response Syndrome, το οποίο έχει περιγραφεί από το 1992³ στους ενήλικες και χαρακτηρίζεται από γενικευμένη λοίμωξη, σηψαιμία και αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου ασθενών που νοσηλεύονται σε Μονάδες εντατικής νοσηλείας, με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, τα οποία κυμαίνονται από 30%-70%⁴.

Το FIRS προσδιορίστηκε αρχικά σε έμβρυα με πρόωρο τοκετό και πρόωρη ρήξη υμένων. Χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας του εμβρύου⁵ και αύξηση στο εμβρυϊκό πλάσμα των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1β, IL-6 IL-8, και TNF-α⁶. Τα έμβρυα τα οποία προσβάλλονται παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ενδομητρίου θανάτου, αυξημένα ποσοστά πρόωρου τοκετού (70% στα <28 εβδ.)⁷, αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα από συγγενή νεογνική σηψαιμία, η οποία κυμαίνεται από 25%-90% και αυξάνεται όσο μικρότερη είναι η ηλικία κύησης του εμβρύου⁸. Επίσης παρουσιάζουν μακροχρόνια προβλήματα μετά την νεογνική περίοδο, όπως βρογχοπνευμονική δυσπλασία⁹, περικοιλιακή λευκομαλάκυνση και εγκεφαλική παράλυση¹⁰⁻¹².

Ενδομήτρια μόλυνση της μητέρας

Η μόλυνση της αμνιακής κοιλότητας με μικρόβια προκαλείται συνήθως κατά την ανιούσα οδό από τον κόλπο και τον τράχηλο^{6,8}. Μπορεί όμως να γίνει και αιματογενής διασπορά μέσω του πλακούντα αλλά και παλλίνδρομη διασπορά από την περιτοναϊκή κοιλότητα και μόλυνση των σαλπίνγων^{8,13-14}. Τέλος μπορεί να συμβεί και ιατρογενώς από την ακούσια εισαγωγή μικροβίων κατά την αμνιοκέντηση, την διαδερμική λήψη εμβρυϊκού αίματος ή την λήψη τροφοβλάστης^{8,13-14}.

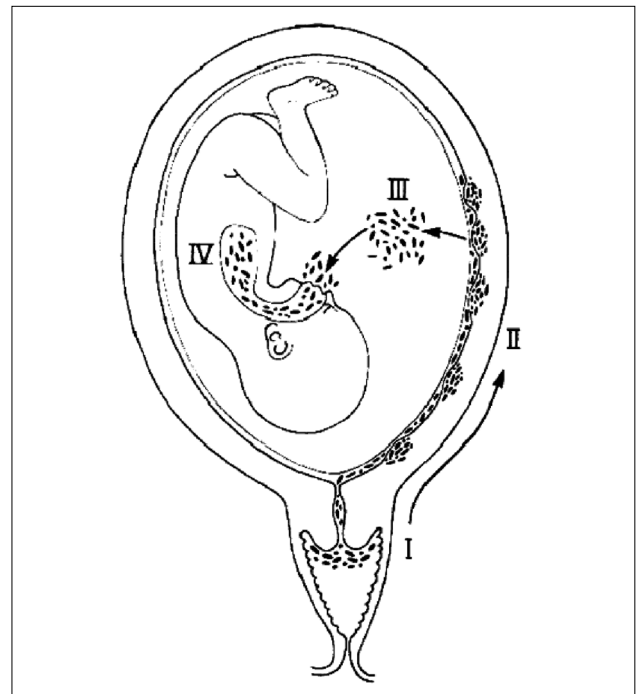
Κύρια μικροβιακά αίτια που ευθύνονται για την μόλυνση της αμνιακής κοιλότητας είναι τα: *Ureaplasma urealyticum* έως 47%, *Μυκόπλασμα hominis* έως 30%, καθώς και τα: *Streptococcus agalactica*, *Κολοβακτηρίδιο*, *Fusobacterium*, *Gardnerella vaginalis*^{8,13-14}, κ.α.

Η μόλυνση της αμνιακής κοιλότητας μπορεί να προκαλέσει στην έγκυο μικροβιακή, ιστολογική,

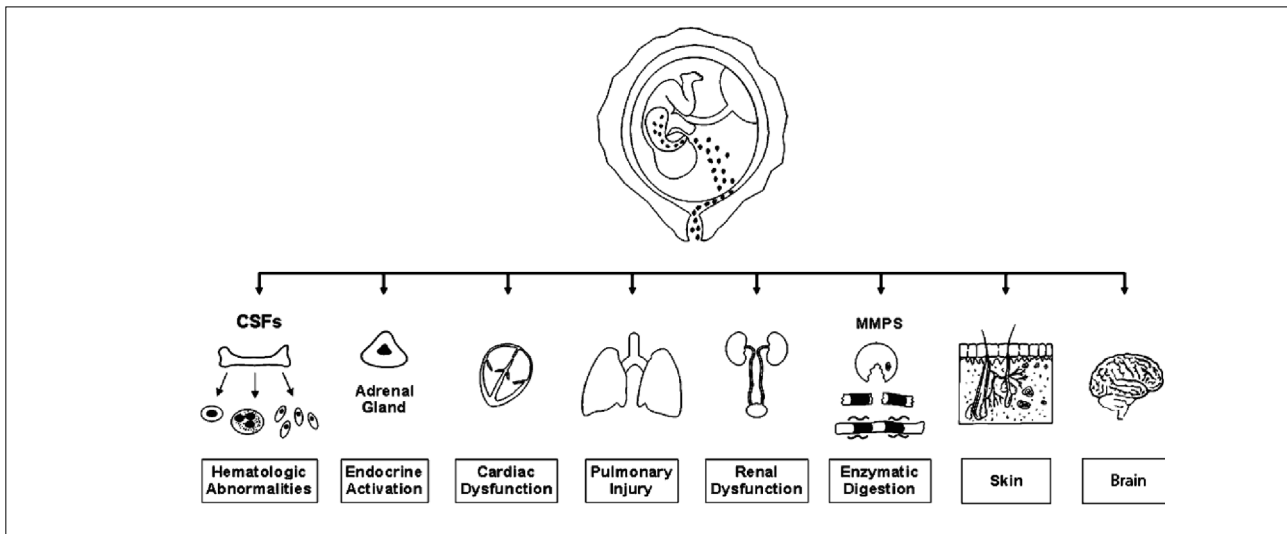
και τέλος κλινική χοριοαμνιονίτιδα, η οποία είναι και η σοβαρότερη. Η μικροβιακή χοριοαμνιονίτις χαρακτηρίζεται από την απομόνωση μικροοργανισμών από καλλιέργειες ή P.C.R. αμνιακού υγρού, καθώς και από καλλιέργειες πλακούντα. Υπολογίζεται ότι η εμβρυϊκή βακτηριαμία ανέρχεται σε ποσοστό 33% σε έμβρυα με θετικές καλλιέργειες αμνιακού υγρού, έναντι μόνο 4% σε περιπτώσεις με αρνητικές καλλιέργειες αμνιακού υγρού⁸.

Η ιστολογική χοριοαμνιονίτις χαρακτηρίζεται από εικόνα μικροσκοπικής φλεγμονής του πλακούντα με διήθηση των μεμβρανών του από ουδετερόφιλα, απομόνωση μικροβίων σε ποσοστό 72%, αγγειίτιδα του πλακούντα και φλεγμονή του ομφαλίου λώρου, η οποία υποδηλώνει την ενδομήτρια φλεγμονή του εμβρύου. Όσο μικρότερη η ηλικία κύησης, τόσο υψηλότερη είναι και η συχνότητα της ιστολογικής χοριοαμνιονίτιδας και ομφαλίτιδας, η οποία σε έμβρυα 24-29 εβδ. κύησης ανέρχεται στο 70%⁸.

Τέλος η κλινική χοριοαμνιονίτις χαρακτηρίζεται από πυρετό της μητέρας, ευαισθησία του πυθμένα της μήτρας, δύσσομο αμνιακό υγρό, μητρική ή εμβρυϊκή ταχυκαρδία, λευκοκυττάρωση της μητέρας και απαιτεί επείγουσα μαιευτική αντιμετώπιση. Η κλινική χοριοαμνιονίτις συνυπάρχει σε ποσοστό 50% σε πρόωρους τοκετούς <30 εβδομ. κύησης, σε 40% σε τοκετούς με συσπάσεις και πρόωρη ρήξη



Σχήμα 1: Στάδια ανιούσας λοίμωξης του εμβρύου



Σχήμα 2: Όργανα-στόχοι στο FIRS

υμένων και σε 75% κατά την έναρξη τοκετού μετά την εισαγωγή για πρόωγη ρήξη υμένων⁸.

Στάδια ενδομήτριας λοίμωξης του εμβρύου.

Η ανιούσα ενδομήτρια λοίμωξη του εμβρύου εξελίσσεται σε 4 στάδια¹⁵:

- I. Φλεγμονή του κόλπου και του τραχήλου
- II. Φλεγμονή του φθαρθού και των εμβρυϊκών υμένων
- III. Είσοδο μικροβίων στην αμνιακή κοιλότητα, χωρίς απαραίτητα ρήξη και των εμβρυϊκών υμένων
- IV. Λοίμωξη και φλεγμονή του εμβρύου

Εργαστηριακά ευρήματα στο FIRS

Τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα που χαρακτηρίζουν το FIRS είναι¹⁶ :

- Αυξημένα επίπεδα IL-6, >11 pg/ml στο αίμα ομφαλίου λώρου
 - Αυξημένη CRP στο αίμα ομφαλίου λώρου
 - Αυξημένα ουδετερόφιλα στο αμνιακό υγρό, τα οποία είναι εμβρυϊκής προέλευσης και υποδηλώνουν την φλεγμονή του εμβρύου
 - Αυξημένες τιμές του ενζύμου Matrix Metallo Proteinase -8 (MMP-8) >23ng/ml στο αμνιακό υγρό
- Παθολογικά ιστοπαθολογικά ευρήματα αποτελούν η παρουσία αγγειίτιδας του πλακούντα και ομφαλίτιδας του εμβρύου¹⁷⁻¹⁸.

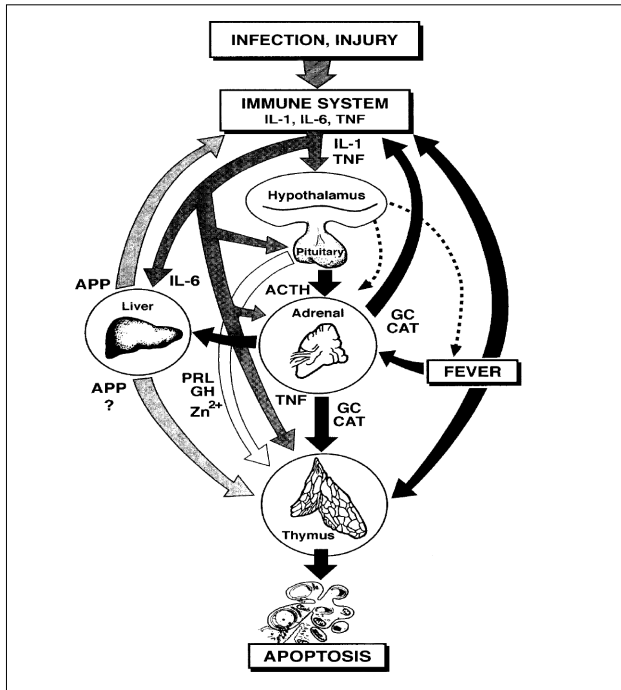
Ομφαλίτις και FIRS

Η ομφαλίτις αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα του εμβρύου και αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα του νεογεννή-

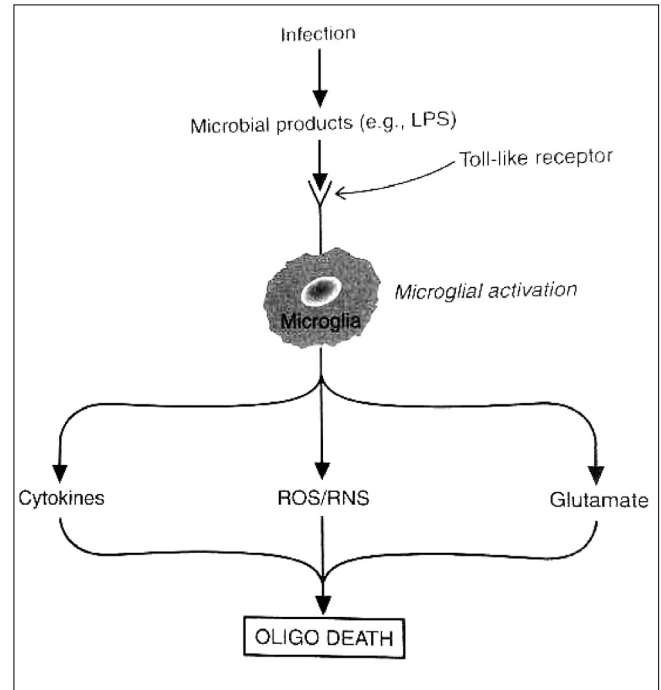
του¹⁹. Υποδηλώνει την φλεγμονώδη αντίδραση του εμβρύου, συνυπάρχει με χοριοαμνιονίτιδα και χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση του ενδοθηλίου της ομφαλικής φλέβας των ομφαλικών αρτηριών και της ουσίας του Wharton λόγω αυξημένης έκφρασης των μορίων προσκόλλησης e-selectin, ICAM-1 και VCAM-1²⁰. Αυτό έχει σαν επακόλουθο αυξημένη διείσδυση ουδετεροφίλων και μακροφάγων από τον αυλό στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων, διήθηση του ομφαλίου λώρου και πρόκληση τοπικής φλεγμονής. Η αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης προκαλείται από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1β, IL-6, IL-8, και TNF-α που είναι αυξημένες στο FIRS. Η αυξημένη έκφραση των E-selectin και ICAM-1 δεν περιορίζεται μόνο στο ενδοθήλιο του ομφαλίου λώρου αλλά ακολουθεί αυξημένη έκχυση τους στην κυκλοφορία του εμβρύου, ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και άλλων εμβρυϊκών οργάνων²⁰ με επακόλουθο αυξημένο κίνδυνο για πολυοργανική ανεπάρκεια, νεογνική λοίμωξη και σηψαιμία. Επίσης αυξάνεται ο κίνδυνος για μακροχρόνια προβλήματα όπως βρογχοπνευμονική δυσπλασία, ενδοκοιλιακή αιμορραγία και περικολιακή λευκομαλάκυνση.

Όργανα-στόχοι στο FIRS

Τα εμβρυϊκά όργανα που προσβάλλονται στο FIRS είναι πολλά : το αιμοποιητικό, ο θύμος, τα επινεφρίδια, το δέρμα, οι νεφροί, η καρδιά και τέλος οι πνεύμονες και ο εγκέφαλος^{7,16}. (σχήμα 2)



Σχήμα 3: Εμβρυϊκός θύμος και FIRS



Σχήμα 4: Ο ρόλος της έμφυτης ανοσίας στο θάνατο του ολιγοδενδροκυττάρου στο FIRS

Αιμοποιητικό σύστημα

Διαπιστώνεται ουδετεροφιλία στα 2/3 των εμβρύων με FIRS λόγω αυξημένης δράσης του παράγοντα G-CSF και αύξηση των εμπυρήνων ερυθρών λόγω αυξημένων τιμών IL-6. Επίσης ενεργοποίηση του συστήματος μονοκυττάρων-ουδετεροφίλων με υψηλότερη έκφραση των CD11C, CD13, CD15, CD67, χωρίς διαφορές στα ποσοστά των CD14, CD63.²¹

Εμβρυϊκός θύμος

Ο θύμος αδένας παρουσιάζει υποστροφία, με μείωση του μεγέθους του σε υπερηχογραφήματα κάτω της 3ης εκατ. θέσης και μείωση των λεμφοκυττάρων τόσο του φλοιού όσο και του μυελού του θύμου αδένου.²² Προκαλείται απόπτωση των θυμοκυττάρων λόγω αυξημένης δράσης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1β, IL-6, TNF-α²³, οι οποίες δρουν είτε απ' ευθείας στο θύμο αδένου είτε μέσω ενεργοποίησης του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης-επινεφριδίων και αυξημένης παραγωγής γλυκοκορτικοειδών (σχήμα 3)²²

Η πρόωγη υποστροφία του θύμου σχετίζεται με πρόωγη εμφάνιση περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης σε πρόωρα νεογνά <28 εβδ. κύησης.²⁴

Επινεφρίδια

Έμβρυα με FIRS αντιδρούν όπως σε καταστάσεις stress, με αυξημένη έκκριση κορτιζόλης, χωρίς αύξηση της DHEA-S και αύξηση της σχέσης κορτιζόλης/ DHEA-S. Μελέτη του Yoon²⁵ σε έμβρυα με πρόωγη ρήξη υμένων, μετά απο παρακέντηση ομφαλίου λώρου, έδειξε: αύξηση κορτιζόλης $\geq 7\text{mg/dl}$ στο αίμα ομφαλίου λώρου
 αύξηση αναλογίας κορτιζόλη/DHEA-S
 Φυσιολογική κορτιζόλη μητέρας
 αύξηση IL-6 στο εμβρυϊκό πλάσμα
 Θετικές καλλιέργειες αμνιακού υγρού (20%)
 Πρόωρο τοκετό εντός 7 ημερών απο την παρακέντηση του ομφαλίου λώρου

Εμβρυϊκό δέρμα

Το εμβρυϊκό δέρμα έχει την δυνατότητα να αναγνωρίζει μικροοργανισμούς μέσω της έκφρασης των PRRs (Pattern Recognition Receptors, TLR-2 & TLR-4) και συμμετέχει στην εμβρυϊκή φλεγμονώδη αντίδραση με εκδήλωση εμβρυϊκής δερματίτιδας²⁶. Οι TLR-4 αναγνωρίζουν την παρουσία LPS Gram (-) βακτηρίων, ενώ οι TLR-2 αναγνωρίζουν πεπτιδογλυκάνες, λιποπρωτεΐνες και την ζυμοζάνη σε λοιμώξεις απο Gram (+) βακτήρια, μυκοπλάσματα και μύκητες αντίστοιχα.²⁶

Εμβρυϊκοί νεφροί

Σε έμβρυα με FIRS και πρόωρη ρήξη υμένων έχει διαπιστωθεί ολιγοϋδράμνιο, με δείκτη αμνιακού υγρού ≤ 5 εκ, αυξημένες τιμές IL-6 στο πλάσμα ομφαλίου λώρου, IL-6, IL-1 β , και TNF α στο αμνιακό υγρό και αυξημένη συχνότητα ιστολογικής και κλινικής χοριοαμνιονίτιδας²⁷.

Το αμνιακό υγρό έχει αντιμικροβιακές ιδιότητες και το ολιγοϋδράμνιο μειώνει την έμφυτη ανοσία του εμβρύου και προδιαθέτει σε FIRS. Εξάλλου η ανακατανομή της αιματικής ροής μακριά από τους νεφρούς, ως μέρος της αντίδρασης του ξενιστή στα μικροβιακά προϊόντα, μπορεί να οδηγήσει σε ολιγοϋδράμνιο.

Εμβρυϊκή καρδιά

Η καρδιακή λειτουργία του εμβρύου επιρρεάζεται σημαντικά σε περιπτώσεις FIRS. Παρατηρείται²⁸:

Μείωση του όγκου παλμού

Μείωση της μέσης και διαστολικής αρτηριακής πίεσης

Αύξηση της IL-6 στο αίμα ομφαλίου λώρου

Συστηματική υπόταση

Αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής βλάβης (περικολιακής λευκομαλάκυνσης και εγκεφαλικής παράλυσης²⁹).

Καταστολή του μυοκαρδίου και εμβρυϊκός θάνατος σε περιπτώσεις κεραυνοβόλου εμβρυϊκής σηψαιμίας, λόγω τοξικής δράσης των μικροβιακών προϊόντων και των αυξημένων κυτταροκινών²⁸.

Εμβρυϊκοί πνεύμονες και FIRS

Τα τελευταία 20 χρόνια έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση της επιβίωσης των πρόωρων νεογνών, των < 28εβδ. κύησης, λόγω³⁰:

Προόδου της τεχνολογίας

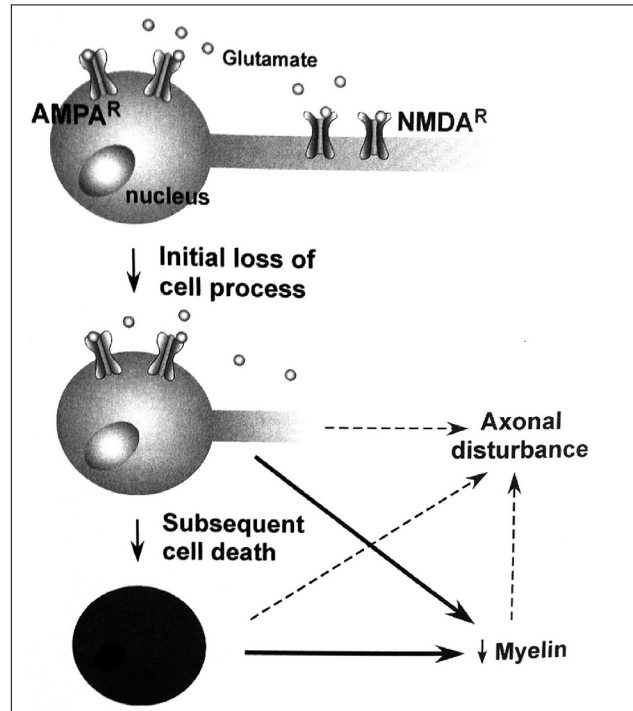
Βελτίωσης των στρατηγικών μηχανικής υποστήριξης νεογνών με ΣΑΔ

Καλύτερης θερμοιδικής τους κάλυψης

Προγεννητικής χορήγησης κορτικοειδών

Μεταγεννητικής γενικευμένης χορήγησης Surfactant
Τα μικρά, όμως, πρόωρα νεογνά που επιβιώνουν εξακολουθούν να παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας ("New" BPD³¹⁻³³).

Η νέα βρογχοπνευμονική δυσπλασία αφορά νεογνά <28 εβδ. κύησης, ιδιαίτερα 24-26 εβδ. των οποίων οι πνεύμονες βρίσκονται στην όψιμη φάση αυλοποίησης, τα οποία αρχικά παρουσιάζουν ήπια ή καθόλου συμπτώματα ΣΑΔ. Μετά όμως την πρώτη εβδομάδα ζωής αυξάνονται σταδιακά οι ανάγκες τους σε οξυγόνο με αποτέλεσμα αρκετά από αυτά να χρειάζονται μηχανική υποστήριξη της ανα-



Σχήμα 5: Νευροδιεγερτική δράση γλουταμινικού οξέος στη πρόκληση βλάβης του ολιγοδενδροκυττάρου στο FIRS

πνοής. Στο 50% αυτών των νεογνών έχει διαπιστωθεί προγεννητική έκθεση σε χοριοαμνιονίτιδα.

Ιστοπαθολογική εικόνα "νέας" BPD

Η νέα βρογχοπνευμονική δυσπλασία χαρακτηρίζεται από^{31,34-36}:

Ήπια ή μηδαμινή βλάβη του επιθηλίου των αεροφόρων οδών

Ελάχιστη ίνωση στους πνεύμονες

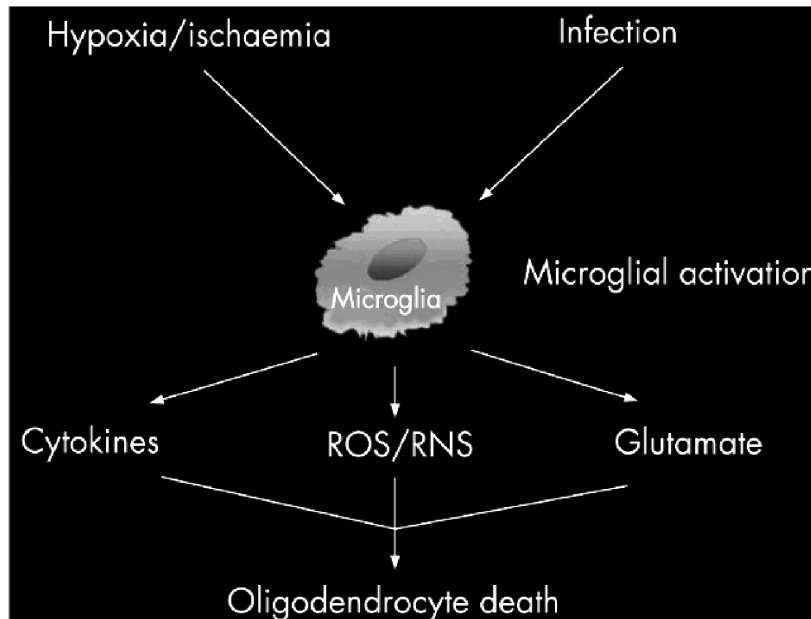
Αναστολή της κυψελιδοποίησης και της μικρο-αγγειογένεσης

Μεγάλους, απλοποιημένους αεροφόρους χώρους

Κυψελίδες μεγάλες σε μέγεθος αλλά περιορισμένες σε αριθμό

Ανώμαλη, δυσμορφική αγγειογένεση

Κλινικές μελέτες σε πρόωρα <28 εβδ. με προγεννητική έκθεση σε χοριοαμνιονίτιδα έδειξαν: αυξημένα λευκοκύτταρα και μικροοργανισμούς (κυρίως Ureaplasma urealyticum) σε τραχειοβρογχικό υγρό μετά τον τοκετό³⁷ και αυξημένες τιμές IL-1 β σε τραχειακό υγρό, IL-6 σε πλάσμα ομφαλίου λώρου⁹, IL-1 β , IL-6, IL-8 και TNF- α σε αμνιακό υγρό¹⁰. Επίσης, αυξημένες τιμές στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα του mRNA για τις πρωτεΐνες SP-A, SP-B, SP-C και SP-D καθώς και των φωσφολιποειδών



Σχήμα 6: Θάνατος ολιγοδενδροκυττάρου

του surfactant με επακόλουθη μείωση της συχνότητας και βαρύτητας του ΣΑΔ. Όμως, η συχνότητα BPD στα πρόωρα νεογνά που εκτέθηκαν προγεννητικά σε χοριοαμνιονίτιδα είναι αυξημένη και κυμαίνεται από 17-24%.

Μηχανισμός πρόκλησης “ νέας” BPD σε FIRS

Οι εμβρυϊκοί πνεύμονες μολύνονται απ’ ευθείας από την εισπνοή μολυσμένου αμνιακού υγρού κατά τις αναπνευστικές κινήσεις του εμβρύου. Η μόλυνση αυτή οδηγεί σε ^{32,38-40}:

- αύξηση μονοκυττάρων και ουδετεροφίλων στο βρογχο-κυψελιδικό έκπλυμα
- αύξηση του mRNA για τις προφλεγμονώδεις κυταροκίνες IL-1β, IL-6, IL-8 στον πνευμονικό ιστό
- μειωμένη έκφραση της αντιφλεγμονώδους κυταροκίνης IL-10 από τα μονοκύτταρα
- αυξημένη έκφραση των χυμοκινών IP-10, MIG, με προφλεγμονώδεις και αντι-αγγειογενείς ιδιότητες
- μειωμένη έκφραση των αγγειογενών παραγόντων VEGF, VEGF-receptor, PECAM, eNOS
- αύξηση του TGF-β1 που σχετίζεται με την αποκατάσταση της βλάβης μετά τη φλεγμονή και τη ρύθμιση της αρχιτεκτονικής του πνεύμονα, του οποίου η αυξημένη έκφραση οδηγεί σε αναστολή της κυψελιδοποίησης.
- μείωση του CTGF, με επακόλουθη μείωση της ανάπτυξης συνδετικού ιστού στους πνεύμονες και μείωση της αγγειογένεσης.

Η συνδιασμένη δράση των ανωτέρω παραγόντων

έχει σαν επακόλουθο την μείωση της κυψελιδοποίησης και την αναστολή της αγγειογένεσης που χαρακτηρίζουν τη νέα BPD.

Τέλος, μεταγεννητικοί επιβαρυντικοί παράγοντες, όπως η έντονη ανάνηψη, υψηλές συγκεντρώσεις εισπνεομένου οξυγόνου, το ογκότραυμα και βαρότραυμα από τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής καθώς και πνευμονική ή συστηματική λοίμωξη, αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο εκδήλωσης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας ^{30,32,40-41}.

Νευρικό σύστημα και FIRS

Το πρόωρο νεογνό, <28 εβδ. κύησης διέρχεται μια κρίσιμη φάση εμβρυογένεσης του ΚΝΣ, με ελλειπή ενδογενή άμυνα και ανώριμους προστατευτικούς μηχανισμούς ⁴².

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η υπο-επενδυματική στοιβάδα διότι από τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των κυττάρων της προέρχονται οι νευρώνες του φλοιού, τα αστροκύτταρα της νευρογλοίας, με τροφικό και στηρικτικό ρόλο για τους νευρώνες και τα ολιγοδενδροκύτταρα της λευκής ουσίας που συμβάλλουν στη μυελίνωση των νευρώνων. Τα κύτταρα της μικρογλοίας προέρχονται κυρίως από μονοκύτταρα του μυελού των οστών και συμβάλλουν στην άμυνα του ΚΝΣ ⁴².

Στο πρόωρο νεογνό το κύτταρο-στόχος του ΚΝΣ στο FIRS είναι το ανώριμο προ-ολιγοδενδροκύτταρο (Pre-OL), με επακόλουθη διαταραχή της μυελίνωσης, βλάβη της λευκής ουσίας και εκδήλωση πε-

ρικοιλιακής λευκομαλάκυνσης (PVL) ⁴².
 Η PVL μπορεί να προκληθεί από υποξία - ισχαιμία ή από λοίμωξη - φλεγμονή, όπως στο FIRS.

FIRS και περικοιλιακή λευκομαλάκυνση στα πρόωρα

Οι κύριοι μηχανισμοί πρόκλησης εγκεφαλικής βλάβης (PVL) στο πρόωρο νεογνό με FIRS είναι ⁴²⁻⁴⁷:

- αύξηση της διαβατότητας του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, λόγω δράσης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών
- αυξημένη δίοδος κυτταροκινών, κυρίως IL-1β και TNF-α, από την συστηματική κυκλοφορία στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο μέσω του διαταραγμένου αιματο-εγκεφαλικού φραγμού
- αυξημένη δίοδος διεγερμένων από την LPS μονοκυττάρων από την περιφέρεια
- αυξημένη δίοδος μικροβιακών προϊόντων (LPS ενδοτοξίνης)
- ενεργοποίηση μικρογλοίας και αστροκυττάρων

Η μικρογλοία διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην βλάβη του ολιγοδενδροκυττάρου διότι ^{42,44,47}:

βρίσκεται σε αφθονία στην περικοιλιακή λευκή ουσία από τις 16 - 22 εβδ. κύησης διαθέτει ειδικούς υποδοχείς, τους TLR4, για τη δράση της LPS, των οποίων η ενεργοποίηση οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή IL-1β και TNF-α, μέσω της ενεργοποίησης του παράγοντα NF-κβ.

Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας οδηγεί επίσης σε αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και μονοξειδίου του αζώτου (ROS/RNS) και γλουταμινικού οξέος, με τελική κατάληξη την τοξική βλάβη και τον θάνατο του ολιγοδενδροκυττάρου με απόπτωση (σχήμα 4) ⁴².

Πλην της μικρογλοίας η LPS ενδοτοξίνη ενεργοποιεί και τα αστροκύτταρα, τα οποία επίσης διαθέτουν ειδικούς TLR-4, με επακόλουθο αυξημένη παραγωγή INF-γ, ιδιαίτερα τοξικής για το Pre-OL, καθώς και αυξημένη έκφραση iNOS ^{42,44,47}.

“Ευάλωτο”, ανώριμο μεταναστευτικό pre-OL

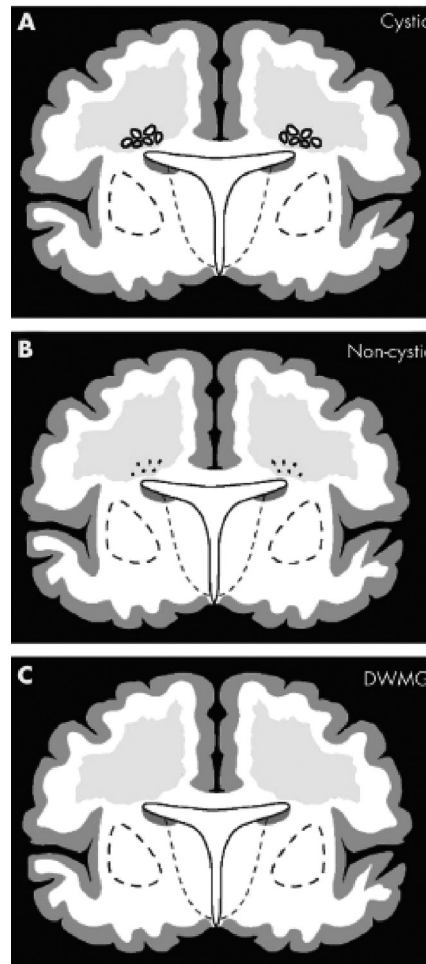
Το προ-ολιγοδενδροκύτταρο είναι το κύριο κύτταρο του ΚΝΣ που βλάπτεται στο FIRS διότι ^{42,45,47}:

Βρίσκεται σε αφθονία στην περικοιλιακή λευκή ουσία Διαθέτει ανεπαρκείς αντι-οξειδωτικούς μηχανισμούς (SOD, καταλάση)

Χαρακτηρίζεται από αφθονία Fe++ που αυξάνει το οξειδωτικό stress

Έχει ειδικούς υποδοχείς για την IFN-γ

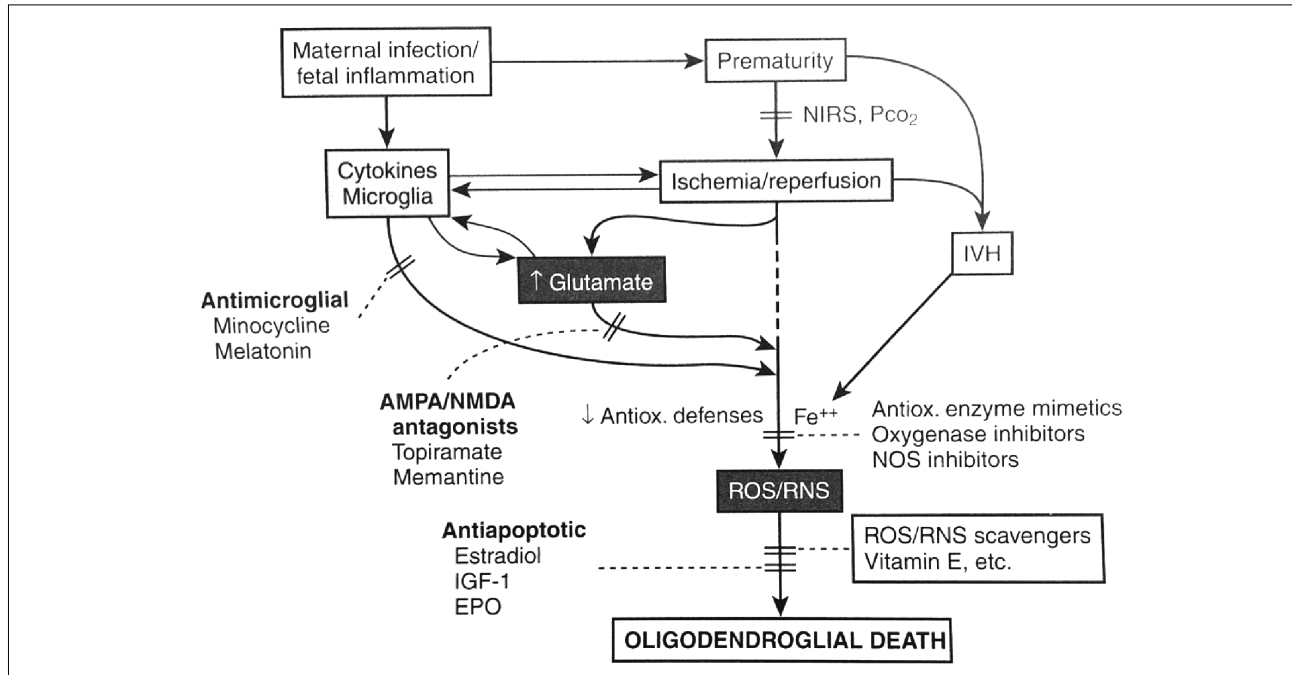
Παρουσιάζει πολύ αυξημένη έκφραση των υποδοχέων AMPA (στα κυτταρικά σώματα) και NMDA (στις προσεκβολές των pre-OL) για το γλουταμινικό



Σχήμα 7: Μορφές περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης
 Α. Κυστική, Β. Μη-κυστική, C. Διάχυτη γλοίωση της λευκής ουσίας.

οξύ, ιδιαίτερα στα πρόωρα, τα <28 εβδ. κύησης Η ενεργοποίηση των AMPA και NMDA υποδοχέων από την αυξημένη παρουσία γλουταμινικού οξέος, το οποίο δρά νευροδιεγερτικά, οδηγεί σε αυξημένη είσοδο ασβεστίου στα προ-ολιγοδενδροκύτταρα, με επακόλουθη αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και μονοξειδίου του αζώτου, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο με απόπτωση των προ-ολιγοδενδροκυττάρων (σχήμα 5) ⁴².

Τελική κατάληξη από τις επιπτώσεις του FIRS στον εγκέφαλο του πρόωρου είναι ο θάνατος του προ-ολιγοδενδροκυττάρου, η διαταραχή της μυελίνωσης, η βλάβη της λευκής ουσίας και η εκδήλωση περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης (σχήμα 6) ⁴⁷.



Σχήμα 8: Παρεμβάσεις για πρόληψη της βλάβης του ολιγοδενδροκυττάρου στο FIRS.

Περικοιλιακή λευκομαλάκυνση

Η PVL χαρακτηρίζεται από εστιακή νέκρωση βαθεία στην περικοιλιακή λευκή ουσία με απώλεια όλων των κυτταρικών στοιχείων και διάχυτη βλάβη στην κεντρική λευκή ουσία με απώλεια των pre-Ols, αστρογλοίωση και αύξηση της μικρογλοίας^{42,47}.

Διακρίνουμε 3 τύπους PVL: α) την κυστική, με νεκρώσεις μακροσκοπικές που οδηγούν σε κύστεις ορατές σε U/S, απαντάται σε ποσοστό 10% και χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σπαστικής διπληγίας, β) την μη κυστική, με νεκρώσεις μικροσκοπικές, που οδηγούν σε μικροσκοπικές ουλές και γ) την διάχυτη γλοίωση της λευκής ουσίας (DWMG), χωρίς εστιακές νεκρώσεις, η οποία είναι και η συχνότερη (80%), χαρακτηρίζεται από μείωση της λευκής ουσίας, διάχυτη αστρογλοίωση ορατή σε MRI, κοιλιομεγαλία και αυξημένο κίνδυνο για νευροαναπτυξιακά προβλήματα (σχήμα 7)⁴⁷. Μελέτες σε πρόωρα <28 εβδ. κήσης έδειξαν ότι η απομόνωση μικροοργανισμών από καλλιέργειες του πλακούντα αυξάνει τον κίνδυνο κυστικής PVL, ενώ η παρουσία ιστολογικής φλεγμονής του πλακούντα αυξάνει τον κίνδυνο κοιλιομεγαλίας και σπαστικής διπληγίας⁴⁸⁻⁴⁹.

Τα απώτερα προβλήματα από την ανάπτυξη PVL στο πρόωρο νεογνό είναι:

α) Εγκεφαλική παράλυση, της οποίας η συχνότητα

στα ≤ 1500gr είναι 5-7%, στα ≤ 1000gr, 8-19%, ενώ όταν πρόκειται για κυστική PVL η συχνότητα φτάνει το 35-94% των περιπτώσεων β) Κρίσεις επιληψίας σε ποσοστό 18-26% και γ) Νοητικές και αναπτυξιακές διαταραχές που κυμαίνονται από 11-60%⁵⁰⁻⁵¹.

FIRS και ΚΝΣ σε Τελειόμηνα (TAM)

Στα τελειόμηνα τα κύτταρα -στόχοι είναι οι νευρώνες και οι περιοχές-στόχοι, ο φλοιός και η υποφλοιώδης φαιά ουσία της παρα-οβελιαίας περιοχής, τα βασικά γάγγλια και ο θάλαμος, με τελικό αποτέλεσμα την εκδήλωση εγκεφαλικής παράλυσης. Στα TAM το FIRS συχνά συνυπάρχει με υποξία-ισχαιμία, και πολλά TAM με FIRS είναι κατεσταλμένα κατά τον τοκετό, με χαμηλό Apgar score. Η κλινική χοριοαμνιονίτιδα συνυπάρχει με υποξία / ισχαιμία έως το 1/3 των περιπτώσεων και επιτείνει τις βλάβες της υποξίας / ισχαιμίας στον εμβρυϊκό εγκέφαλο. Κοινός μηχανισμός δράσης είναι οι αυξημένες κυτταροκίνες IL-1β και TNFα, και οι αυξημένες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και μονοξειδίου του αζώτου⁵²⁻⁵⁴.

Εγκεφαλική παράλυση και FIRS

Στα TAM η συχνότητα είναι 1 - 2.4/1000 γεννηθέντα ζώντα και η διάγνωση τίθεται με βεβαιότητα στην ηλικία των 2 ετών⁵⁵. Η κλινική χοριοαμνιονίτι-

δα τετραπλασιάζει τον κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης στα ΤΑΜ φτάνοντας στο 11% ενώ ευθύνεται για το 27-38% των περιπτώσεων σπαστικής τετραπληγίας^{44,53,56-57}. Στα πρόωρα, ευθύνεται για το 28% της εγκεφαλικής παράλυσης ενώ στα <28 εβδ. για το 70%.^{44,56,58}

FIRS και νευροψυχιατρικά αναπτυξιακά προβλήματα

Σημαντικές μελέτες έχουν δείξει ότι το FIRS αυξάνει τον κίνδυνο για αυτισμό και σχιζοφρένεια. Τα πρόωρα, ιδιαίτερα τα <1500gr. έχουν βρεθεί θετικά στις ανιχνευτικές δοκιμασίες για αυτισμό σε ποσοστό έως 25%. Ενοχοποιούνται η βλάβη της λευκής ουσίας και η κοιλιομεγαλία, καθώς και βλάβες της παρεγκεφαλίδας (διαταραχές στην ανάπτυξη ή αιμορραγία), με επιπτώσεις στις φλοιο-παρεγκεφαλιδικές οδούς⁵⁹. Όσον αφορά την σχιζοφρένεια, οι αυξημένες κυταροκίνες⁶⁰⁻⁶² IL-1β και TNF-α μειώνουν την παραγωγή προ- και μετα- συναπτικών πρωτεϊνών με επακόλουθη διαταραχή στη συναπτογένεση και την πλαστικότητα των συνάψεων⁶³ στον αναπτυσσόμενο εμβρυϊκό εγκέφαλο. Εξάλλου, οι αυξημένες κυταροκίνες μειώνουν την έκφραση νευροτροφικών παραγόντων⁶³⁻⁶⁴ (BDNF, NT-3, IGF-1) καθώς και ρελίνης^{62,65} από τον δυσπλαστικό ιππόκαμπο, και τα κύτταρα Cajal - Retzius του νεοφλοιού με διαταραχή της διαφοροποίησης και μετανάστευσης των νευρώνων και επιπτώσεις στο σχηματισμό των στοιβάδων του εγκεφαλικού φλοιού.

Στρατηγικές αντιμετώπισης του FIRS

Απο όλα τα προαναφερθέντα, γίνονται αντιληπτές οι καταστρεπτικές επιπτώσεις του FIRS, κυρίως στο πρόωρο, αλλά και στο τελειόμηνο νεογνό. Τα τελευταία χρόνια καταβάλλονται σημαντικές προσπάθειες ώστε να αποτρέπεται ή να αντιμετωπίζεται έγκαιρα η λοίμωξη της εγκύου και η εκδήλωση χοριοαμνιονίτιδας και να περιορίζεται η ενδομήτρια φλεγμονώδης αντίδραση του εμβρύου. Οι στρατηγικές αντιμετώπισης των σοβαρών κινδύνων που απορρέουν από την ενδομήτρια λοίμωξη του εμβρύου στοχεύουν στα ακόλουθα^{8,16,66-67}:

- έγκαιρο τοκετό σε περιπτώσεις κλινικής χοριοαμνιονίτιδας, με ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, ο οποίος όμως ενέχει και τους κινδύνους της προωρότητας.
- χορήγηση αντιβιοτικών (Ampicillin + Erythromycin) σε εγκύους με πρόωρη ρήξη υμένων (ORACLE-I)⁶⁸⁻⁷¹, χωρίς εικόνα χοριοαμνιονίτιδας. Επίσης συνιστάται η χορήγηση αντιβιοτικών σε

εγκύους με ασυμπτωματική βακτηριουρία, λοίμωξη από γονόκοκκο και χλαμύδια καθώς και σε αποικισμό του κόλπου από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο κατά τη διάρκεια του τοκετού

- Χορήγηση αντι-μικρογλοιακών και αντι-οξειδωτικών παραγόντων για περιορισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης του εμβρύου^{42,47}
- Συνδυασμό των παραπάνω

Προληπτική / θεραπευτική παρέμβαση

Οι προσπάθειες για τον περιορισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης του εμβρύου και των επιπτώσεών της στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο έχουν εστιάσει κυρίως στον περιορισμό της ενεργοποίησης της μικρογλοίας, καθώς και της νευροδιεγερτικής δράσης του γλουταμινικού οξέος και της οξειδωτικής δράσης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου και μονοξειδίου του αζώτου, τα οποία ευθύνονται για το θάνατο των ολιγοδενδροκυττάρων. Για την επίτευξη αυτού του στόχου, έχουν δοκιμαστεί ως τώρα τα ακόλουθα: (σχήμα 8)⁴²

1. Αντιμικρογλοιακοί παράγοντες, όπως η μινουσκληρίνη, η μελατονίνη και η IL-10
2. Ανταγωνιστές των υποδοχέων AMPA/NMDA, όπως η topiramate και η memantine αντίστοιχα
3. Ουσίες που περιορίζουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών, όπως αναστολείς της οξυγενάσης και της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου, καθώς και η βιταμίνη K
4. Σκαπανείς των ελευθέρων ριζών, όπως η βιταμίνη E και η N ακετυλ-κυστεΐνη
5. Αντι-αποπτωτικοί παράγοντες, όπως η οιστραδιόλη, ο IGF-1 και η ερυθροποιητίνη

Η Μινουσκληρίνη⁷² είναι τρίτης γενιάς τετρακυκλίνη, η οποία ανταγωνίζεται τη δράση της LPS, αποκαθιστά στο φυσιολογικό τη βατότητα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού και μειώνει την ενεργοποίηση της μικρογλοίας. Η κλινική της εφαρμογή περιορίζεται από την βλαπτική της επίδραση στο μυελό των οστών και την ανάπτυξη των δοντιών. Η IL-10⁷³ είναι αντιφλεγμονώδης κυταροκίνη και περιορίζει την παραγωγή IL-1β και IL-6.

Πολλά υποσχόμενη φαίνεται να είναι η N ακετυλ-κυστεΐνη (NAC), αντιοξειδωτικός παράγοντας, η οποία αναστέλλει τη δράση του NF-κβ, με επακόλουθη μείωση της παραγωγής προφλεγμονωδών κυταροκινών. Στον οργανισμό μετατρέπεται σε μεταβολίτες που διεγείρουν τη σύνθεση γλουταθειόνης, η οποία συμβάλλει στην εξουδετέρωση ελευθέρων ριζών, ενώ παράλληλα η αυτούσια NAC δρα απ'ευθείας και σαν σκαπανέας ελευθέρων ριζών^{74,75}.

Μετά από χορήγηση, από του στόματος, σε εγκύους, η NAC προκάλεσε αύξηση της σύνθεσης γλουταθειόνης στο εμβρυϊκό ήπαρ και μείωση της πα-

ραγωγής TNF- α . Έχει ελάχιστες παρενέργειες και μπορεί να αποβεί χρήσιμη σε περιπτώσεις χοριοαμνιονίτιδας (μείωση του κινδύνου πρόωρου τοκετού, βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας και εγκεφαλικής παράλυσης).

Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS) Implications to the fetus and neonate

Saklamaki - Kontou M.

Neonatal Intensive Care Unit MITERA General Maternity and Pediatric Clinic

Correspondence: Dr. Saklamaki - Kontou Melpomeni,
NICU Director MITERA
6 Erythrou Stavrou str., 151 23 Marousi,
Athens, Greece
Tel.: +30 210.6869140, Fax: +30 210.6869141
E-mail:msaklamaki@mitera.gr

Summary

The Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS) is a condition characterized by systemic inflammation of the fetus, activation of the innate immune system and elevation of fetal plasma pro-inflammatory cytokines IL-6 as well as IL-1 β , IL-8 and TNF- α and histopathologic findings of chorionic vasculitis and funisitis. This syndrome has been observed in fetuses in preterm labor and with intact or PROM. Microbial invasion of the amniotic cavity is mostly ascending from the vagina and cervix. This may lead to microbiologic, histological and clinical chorioamnionitis and mothers with intrauterine infection usually have subclinical course. Affected fetuses have evidence of multi-organ involvement, increased fetal mortality and higher neonatal morbidity and mortality rates as well as long term sequelae as BPD, PVL and CP. Multiorgan involvement in FIRS has been demonstrated in the hematopoietic system, thymus, adrenal glands, skin, kidneys, heart, lungs and brain. Potential interventions include timed delivery, use of antibiotics in pregnant women with PROM and strategies to control the exaggerated inflammatory response of the fetus, mostly anti-microglial and anti-oxidant agents.

Key words: preterm labor, premature birth, prematurity, funisitis, chorioamnionitis, intrauterine infection, PROM, proinflammatory cytokines.

Βιβλιογραφία

- Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Hyun B, Yoon BH, Mazor M, and Berry S M, The fetal inflammatory response syndrome, *Am J Obstet Gyn* (1998) Vol 179, No 1 : 194-202.
- Romero R, Gomez R, Ghezzi F, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gyn.* 1998;179:186-193.
- American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conf. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20:864-874.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-1310.
- Kusanovic P, Mazaki-Tovi S, Mittal P, Erez O, Vaisbuch E, Gotsch F, et al, Evidence of changes in the immunophenotype and metabolic characteristics (intracellular reactive oxygen radicals) of fetal, but not maternal, monocytes and granulocytes in the fetal inflammatory response syndrome, *J. Perinat. Med.* 37 (2009) 543-552.
- Romero R and Chaiworapongsa T, Preterm Labor, Intrauterine Infection, and the Fetal Inflammatory Response Syndrome, *NeoReviews* 2002;3;73.
- Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, et al. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med.* 2007;25:21-39.
- Tita A T N and Andrews W W, Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis, *Clin Perinatol* 37(2):339-354 (2010).
- Yoon BH, Romero R, Kim KS, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gyn.* 1999;181:773-779.
- Yoon BH, Jun JK, Romero R, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin- 6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:19-26.
- Leviton A, Maternal Infection, Fetal Inflammatory Response, and Brain Damage in Very Low Birth Weight Infants, *Ped Research: 1999 - Vol. 46 - Issue 5 - p 566.*
- Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *AmJ Obstet Gynecol.* 2000;182:675-681.
- Romero R, Espinoza J, Goncalves L, Kusanovic P, Friel LA, Kae Nien J, Inflammation in preterm and term labour and delivery, *Sem. in Fetal & Neonatal Med,* (2006) 11, 317e326.
- Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006;113(suppl):317-342.
- Goncalves L, Chaiworapongsa T, and Romero R, Intrauterine Infection and Prematurity., *Mental Retardation and Devel. Dis., Research Reviews* 8: 3-13 (2002).
- Gotch F, Romero R, Kusanovich J P, Mazaki Tovi S, Beth L. Pineles BL, et al, (2007) The Fetal Inflammatory Response Syndrome, *Clin Obst. And Gyn,* Vol 50, No 3, 652-683.
- Kaukola T, Herva R, Perhoma M, Paakko E, Kingsmore S, Vainionpaa L, et al, Population Cohort Associating Chorioamnionitis, Cord Inflammatory Cytokines and Neu-

- rologic Outcome in Very Preterm, Extremely Low Birth Weight Infants, *Ped Res*, Vol. 59, No. 3, 2006.
18. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neon. Med.* 2002;11: 18-25.
 19. Wharton KN, Pinar H, Stonestreet BS, et al. Severe umbilical cord inflammation a predictor of periventricular leukomalacia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 2004;77:77-87.
 20. D'Alquen D., Kramer B W, Seidenspinner S, Marx A, Berg D, Gronckel P, et al, Activation of Umbilical Cord Endothelial Cells and Fetal Inflammatory Response in Preterm Infants with Chorioamnionitis and Funisitis, *Ped Res*, Vol. 57, No. 2, 2005.
 21. Gomez R, Berry S, Yoon BH, et al. The hematologic profile of the fetus with systemic inflammatory response syndrome [Abstract 725]. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:S202.
 22. Haeryfar S M, Berczi I, The thymus and the acute phase response, *Cellular and Molecular Biology* 47 (1), (2001), 145-156.
 23. Toti P, De Felice C, Stumpo M, et al. Acute thymic involution in fetuses and neonates with chorioamnionitis. *Hum Pathol.* 2000;31:1121-1128.
 24. Kuban J D, Allred E N, Leviton A, Thymus Involution and Cerebral White Matter Damage in Extremely Low Gestational Age Neonates, *Biol Neonate* 2006;90:252-257.
 25. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. An increase in fetal plasma cortisol but not dehydroepiandrosterone sulfate is followed by the onset of preterm labor in patients with preterm premature rupture of the membranes. *AJOG* 1998;179:1107-1114.
 26. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Dermatitis as a component of the fetal inflammatory response syndrome is associated with activation of Toll-like receptors in epidermal keratinocytes. *Histopathology.* 2006;49: 506-514.
 27. Yoon BH, Kim YA, Romero R, et al. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *AJOG* 1999;181:784-788.
 28. Yanowitz TD, Jordan JA, Gilmour CH, et al. Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations. *Ped. Res.* 2002;51:310-316.
 29. Garnier Y, Coumans AB, Jensen A, et al. Infection-related perinatal brain injury: the pathogenic role of impaired fetal cardiovascular control. *J Soc Gynecol Investi.* 2003;10:450-459.
 30. Speer C P., Chorioamnionitis, Postnatal Factors and Proinflammatory Response in the Pathogenetic Sequence of Bronchopulmonary Dysplasia, *Neonatology* 2009;95:353-361.
 31. Jobe AH and Ikegami M, Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury, *Respir Res* 2001, 2:27-32.
 32. Jobe AH, Antenatal Associations with Lung Maturation and Infection, *J Perinatol* 2005; 25:S31-S35.
 33. Mittendorf R, Covert R, Montag A G, El Masri W, Muraskas J, Lee K S et al, Special relationships between fetal inflammatory response syndrome and bronchopulmonary dysplasia in neonates *J. Perinat. Med.* 33 (2005) 428-434.
 34. Jobe A J., The New BPD: An Arrest of Lung Development, *Ped. Res.:* 1999 - Vol 46 - Issue 6 - p 641.
 35. Coalson J J, Pathology of Bronchopulmonary Dysplasia, *Semin Perinatol* 30:179-184, 2006 Elsevier Inc.
 36. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 2003;8:29-38.
 37. Kramer B W, Jobe A H, The Clever Fetus: responding to Inflammation to Minimize Lung Injury, *Biol Neonate* 2005;88:202-207.
 38. Kramer B W, Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease, *J Perinatol* (2008) 28, S21-S27.
 39. Speer CP. Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2006;26 (suppl 1):S57-S62.
 40. Lyon A, Chronic lung disease of prematurity, *Eur J Ped* (2000) 159 : 798-802.
 41. Speer CP, Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006, 11(5):354-62. Epub 2006.
 42. Volpe J J, *Neurology of the newborn*, 5th ed, 2008, pp 88-89, 96-98, 282-290.
 43. Bashiri A, Burstein E. and Mazor M, Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review, *J. Perinat. Med.* 34 (2006) 5-12.
 44. Girard S, Kadhim H, Roy M, Lavoie K, Brochu M E, Larouche A, et al, Role of perinatal inflammation in cerebral palsy. *Ped Neurol*, 40(3):168-74 (2009).
 45. Rezaie P and Dean A, Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system, *Neuropathology* 2002; 22, 106-132.
 46. Hagberga H. and Mallard C, Effect of inflammation on central nervous system development and vulnerability, *Curr Opin Neurol* (2005) 18:117-123.
 47. Khwaja O, Volpe J J, Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity, *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2008; 93:F153-F161 doi:10.1136/adc.2006.108837.
 48. O'Shea TM, Allred EN, Dammann O, Hirtz D, Kuban KC, Paneth N, et al ELGAN study Investigators, The ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns, *Early Hum Dev.* 2009; 85(11):719-25. Epub 2009.
 49. Leviton A, Allred EN, Kuban KC, Hecht JL, Onderdonk AB, O'shea TM, et al, Microbiologic and Histologic Characteristics of the Extremely Preterm Infant's Placenta Predict White Matter Damage and Later Cerebral Palsy. The ELGAN study, *Ped. Res.*, 2010 - Vol 67 - Issue 1 - pp 95-101.
 50. Dammann O, Kuban K C, and Leviton A, Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm, *Mental Retardation and Devel. Dis. Research Reviews* 8: 46-50 (2002).
 51. Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann C. L, Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome, *BJOG* 2005, Vol. 112, Supplement 1, pp. 4-9.
 52. Blume HK, Li CI, Loch CM, Koepsell TD, Intrapartum fever and chorioamnionitis as risks for encephalopathy in term newborns: a case-control study, *Dev Med Child Neurol.*

- 2008 ;50(1):19-24.
53. Wu Y W, Escobar G J, Grether J K, Croen A L, Greene J D, Newman T B, Chorioamnionitis and Cerebral Palsy in Term and Near-Term Infants JAMA. 2003;290:2677-2684.
54. Shalak L F, Lupton A R, Jafri H S, Ramilo O, Perlman J M, Clinical Chorioamnionitis, Elevated Cytokines, and Brain Injury in Term Infants, Pediatrics Vol. 110 No. 4 2002, pp. 673-680.
55. Longo M, Hankins G D V, Defining cerebral palsy: pathogenesis, pathophysiology and new intervention, Minerva ginecologica, 2009; 61 : 421-9.
56. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. JAMA. 2000;284: 1417-1424.
57. Karin B. Nelson, The epidemiology of cerebral palsy in term infants, Mental Retardation and Devel. Dis. Research Reviews, Vol 8, Issue 3, p 146-150, 2002.
58. Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, et al. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. Pediatr Res. 2006;59: 478-483.
59. Limperopoulos C., Autism spectrum disorders in survivors of extreme prematurity. Clin Perinatol. 2009 ;36(4):791-805, vi.
60. Brown A S, Susser E.S, In utero infection and adult schizophrenia, Mental Retardation and Devel. Dis. Research Reviews Vol 8, Issue 1, p 51-57 (2002).
61. Brown A S, Prenatal Infection as a Risk Factor for Schizophrenia, Schizophrenia Bulletin, Vol 32, Issue 2, Pp. 200-202. (2006).
62. Patterson PH (2002) Maternal Infection : Window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. Curr. Opin. Neurobiol. 12:115-118.
63. Nawa H, Takahashi M and Patterson PH, Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia-support for the developmental model, Mol Psychiatry (2000) 5, 594-603.
64. Ashdown H, Dumont Y, Ng M, Poole S, Boksa P, Luheshi GN, The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia Prenatal infection and brain development, Mol Psychiatry 11, 47-55, 2006.
65. Fatemi SH, Emamian ES, Kist D, Sidwell RW, Nakajima K, Akhter P, et al, Defective corticogenesis and reduction in Reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice. Mol Psychiatry. 1999 4(2):145-54.
66. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T and Kalache K, Infection and prematurity and the role of preventive strategies, Semin Neonatol 2002; 7: 259-274.
67. Guinn D and Gibbs R, Infection-related Preterm Birth: A Review of the Evidence, NeoReviews 2002;3;86.
68. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001; 357(9261):979-88.
69. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomized trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001;357(9261):989-94.
70. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. Lancet 2008;372:1310-8.
71. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. Lancet 2008;372:1319-27.
72. Stolp HB, Ek CJ, Johansson PA, Dziegielewska KM, Potter AM, Habgood MD, Saunders R., Effect of minocycline on inflammation-induced damage to the blood-brain barrier and white matter during development, Eur J Neurosci. 2007 26(12):3465-74.
73. Rodts-Palenik S, Wyatt-Ashmead J, Pang Y, et al. Maternal infection induced white matter injury is reduced by treatment with interleukin-10. AJOG 2004;191: 1387-1392.
74. Beloosesky R, Gayle D A, Amidi F, Nunez S E, Babu J, Desai M, et al., N-acetyl-cysteine suppresses amniotic fluid and placenta inflammatory cytokine responses to lipopolysaccharide in rats, AJOG (2006) 194, 268-73.
75. Beloosesky R, Gayle D A, Ross M G, Maternal N-acetylcysteine suppresses fetal inflammatory cytokine responses to maternal lipopolysaccharide, AJOG (2006) 195, 1053-7.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ:

IL: ιντερλευκίνη

TNF-a: παράγων νέκρωσης των όγκων

ICAM: intercellular adhesion molecule

VCAM: vascular cell adhesion molecule

G-CSF: granulocyte - colony stimulating factor

DHEA-S: θειϊκή δεϋδρο-επιανδροστερόνη

TLR: Toll like receptors

LPS: λιποπολυσακχαρίτης

VEGF: vascular endothelium growth factor

PECAM: platelet endothelial cell adhesion molecule

eNOS: ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου

TGF: transforming growth factor

CTGF: connective tissue growth factor

IFN-γ: ιντερφερόνη- γ

NF-κβ: nuclear factor kappa β

Pre-OL: προ-ολιγοδενδροκύτταρο

BDNF: brain-derived neurotrophic factor

NT-3: neurotrophin-3

IGF-1: insulin like growth factor -1.