

Algemene problemen bij de aanpassing aan het extra-uteriene leven*

DOOR PROF. DR. H. K. A. VISSER, KINDERARTS TE ROTTERDAM

In fysiologisch opzicht is de geboorte een der meest bijzondere gebeurtenissen in het leven. Nimmer vinden gedurende het latere leven zoveel belangrijke fysiologische veranderingen in een zo korte tijd plaats. Enkele seconden na de geboorte begint het kind te ademen; de longen ontplooiën zich en de foetale circulatie past zich snel bij deze nieuwe toestand aan. Het foetus, drijvend in water bij een temperatuur van 37°C, komt na de geboorte in een omgeving van een zeer verschillende temperatuur. Darmfunctie, leverfunctie, nierfunctie, het gehele „milieu intérieur” met zijn vele enzymfuncties past zich in korte tijd bij het extra-uteriene leven aan. Gedurende de eerste maanden na de geboorte groeit het kind vervolgens met een groeisnelheid zoals in het verdere leven niet meer wordt gezien.

De menselijke pasgeborene is, vergelijkend-fysiologisch gezien, „immatuur”, in die zin dat hij geheel afhankelijk is van de omgeving. De jonge mens blijft als zodanig ook lange tijd „immatuur”: het duurt immers zeer lang voor hij volwassen is. Bij de meeste dieren is dit geheel anders. Wellicht is dit een van de belangrijkste voordelen die de mens vergelijkend-fysiologisch heeft: hij wordt „immatuur” geboren en blijft dit lange tijd. Dit betekent dat men invloed kan uitoefenen op dit langdurige proces van groei en ontwikkeling. Anderzijds betekent dit „immatuur”-zijn, dat de jonge zuigeling, het jonge kind, ook in hoge mate aan de nadelige gevolgen ervan is blootgesteld. Hij is geheel afhankelijk van zijn „milieu extérieur”; hij is gevoelig voor voedingsdeficiënties, infectieziekten, in het algemeen voor alle schadelijke factoren uit dit „milieu extérieur”. De kindergeneeskunde is daarom bij uitstek het gebied waar men de invloed van het „milieu” op het opgroeiende individu kan bestuderen. Het is ook bij uitstek het gebied waar preventieve maatregelen zulke belangrijke gevolgen kunnen hebben.

De afgelopen jaren is de belangstelling voor de foetale en neonatale fysiologie zeer toegenomen. Niet alleen klinische doch ook vergelijkend-fysiologische studies (met name bij het lam en de big) hebben ons inzicht zeer doen toenemen. Lange tijd heeft men de jonge zuigeling, in het bijzonder de premature, uitsluitend gezien als een organisme dat „deficiënt” was in allerlei opzicht:

orgaan- en enzymfuncties waren onvoldoende ontwikkeld; vele regulatiemechanismen functioneerden nog niet. Te veel heeft men dit gezien in vergelijking met de volwassene en het oudere kind. De laatste jaren is het inzicht gegroeid, dat „het organisme het best is uitgerust voor de functies, die het op dat ogenblik tijdens zijn groei en ontwikkeling moet vervullen” („developmental biology”). Een telkens terugkerende moeilijkheid is, hoe men functies (bijvoorbeeld glomerulusfiltratie) bij kinderen van verschillende leeftijden en bij de volwassenen moet vergelijken (naar gewicht, lichaamsoppervlak, totale hoeveelheid lichaamswater?).

De zuigelingensterfte (per 1000 levend geboren gedurende het eerste levensjaar) bereikte in Nederland in 1967 het laagste cijfer dat ooit werd waargenomen: 13,4. In absolute getallen stierven in 1967 van de 238.678 levend geboren 3191 gedurende het eerste levensjaar, van wie 2180 gedurende de eerste week na de geboorte. De perinatale sterfte (aantal doodgeborenen plus sterfte gedurende de eerste week) bedroeg 5096; dat is meer dan de totale zuigelingensterfte in het eerste levensjaar. De belangrijkste doodsoorzaken bij de perinatale sterfte zijn vroeggeboorte met complicaties (ongeveer 35 procent), gevolgen van de baring (ongeveer 25 procent) en aangeboren misvormingen (ongeveer 15 procent). Het totale aantal doodgeborenen en zuigelingen dat in het eerste levensjaar sterft bedraagt bijna 3 procent van het totale aantal geboren.

De frequentie van praematuritas in de westelijke landen bedraagt ongeveer 7 procent van het totale aantal geboorten. Dit betekent voor Nederland ongeveer 17.000 per jaar. Hierbij moet dan dadelijk worden opgemerkt dat de door de Wereldgezondheidsorganisatie aangenomen definitie van praematuritas (zuigelingen met een geboortegewicht van minder dan 2500 gram) — een definitie die ook in Nederland wordt gebruikt bij de opgave voor de bevolkingsstatistiek — kritisch moet worden beoordeeld. Immers, talloze zuigelingen met een geboortegewicht van minder dan 2500 gram zijn voldragen. Men noemt deze zuigelingen tegenwoordig dysmatuur. Ook van zuigelingen die te vroeg geboren zijn, komen gewicht, lengte en hoofdomtrek soms niet overeen met de zwangerschapsduur. Deze zuigelingen zijn prematuur en dysmatuur geboren.

Dysmaturitas kan vele oorzaken hebben; een belangrijke oorzaak is placentaire insufficiëntie zoals

* Voordracht, gehouden tijdens de studiedag „Nieuwe inzichten bij de behandeling van de pasgeborene”, Commissie voor de Artsencursus Rotterdam, 2 november 1968.

kan worden gezien bij zwangerschapstoxemie. Beter is het dan ook, te spreken over zuigelingen met te laag geboortegewicht („low birth weight syndrome”), en nader te definiëren of hiermee praematuritas en (of) dysmaturitas wordt bedoeld. Het onderscheid heeft belangrijke klinische betekenis; zo wordt bij vele dysmature zuigelingen gedurende de eerste dagen na de geboorte ernstige hypoglykemie waargenomen. Een aantal typische „adaptatie-problemen” bij de jonge zuigeling, in het bijzonder bij de pasgeborene met te laag geboortegewicht, wordt vervolgens besproken.

1. *Temperatuurregulatie.* Homiothermie kan men omschrijven als een eigenschap van het organisme, warmte vast te houden, en zondig de stofwisseling te verhogen zodra het warmteverlies groter is dan de warmteproductie. De grondstofwisseling bij de jonge zuigeling verschilt van die bij de volwassene: bij neutrale omgevingstemperatuur is het zuurstofverbruik bij de volwassene 3,7 ml/kg/minuut, bij de pasgeborene 4,6 ml/kg/minuut. Na de eerste levensweek stijgt het zuurstofverbruik bij neutrale omgevingstemperatuur tot ruim 7 ml/kg/minuut. Berekend per m² lichaamsoppervlakte is de grondstofwisseling bij zuigelingen lager dan bij de volwassene. Onder neutrale omgevingstemperatuur verstaat men de temperatuur in de omgeving waarbij de stofwisseling van het individu (bij normale lichaamstemperatuur en tijdens rust) minimaal is. Bij de jonge zuigeling blijkt deze neutrale temperatuur te liggen tussen 32 - 34°C. Het is vooral de geringe isolatie tegen warmteverlies die de jonge zuigeling snel in moeilijkheden brengt bij afkoeling: het lichaamsoppervlak is relatief groot (0,2 - 0,3 m²; vergelijk de volwassene 1,6 - 1,8 m²) terwijl er nog weinig subcutaan vet aanwezig is. De pasgeborene komt bij de geboorte „nat en naakt” uit een milieu van 37°C in een omgevingstemperatuur die in het algemeen niet meer dan 28°C is. Gedurende de eerste minuten na de geboorte daalt de diepe lichaamstemperatuur 0,1 - 0,3°C per minuut. De jonge zuigeling tracht echter zijn lichaamstemperatuur op 36 - 37°C constant te houden: constrictie van de huidvaten treedt op; de warmteproductie neemt toe door verbranding van vet. De maximale warmteproductie bij een 2^{1/2} uur oude zuigeling is 75 cal/kg/minuut (dit betekent voor een 3 kg wegende zuigeling 325 Kcal/dag!). Vergelijk de maximale warmteproductie bij de volwassene: 90 cal/kg/minuut. Wil de pasgeborene de snelle afkoeling van 0,1 - 0,3°C per minuut echter compenseren door een verhoogde warmteproductie, dan zal deze tot 200 cal/kg/minuut moeten toenemen. Het is duidelijk dat dit onmogelijk is.

Het is belangrijk pasgeborenen met een laag geboortegewicht bij een neutrale omgevingstemperatuur te verplegen. Op deze wijze worden zo weinig mogelijk calorieën gebruikt voor extra warmteproductie ten gevolge van warmteverlies, terwijl zoveel mogelijk calorieën beschikbaar blijven voor

de groei. Het volgende voorbeeld kan dit illustreren: een vijf weken te vroeg geboren zuigeling (gewicht 2,4 kg) wordt naakt bij 34°C verpleegd; de zuurstofopneming bedraagt 5,6 ml/kg/minuut. Bij een omgevingstemperatuur van 30°C stijgt de zuurstofopneming tot 7,6 ml/kg/minuut. De verhoogde warmteproductie komt overeen met $2 \times 5 = 10$ cal/kg/minuut, of 30 Kcal/dag. Bij een voeding met 240 Kcal/dag is ongeveer 25 pct beschikbaar voor groei; in het bovengenoemde voorbeeld zou hieraan de helft worden onttrokken door de vermeerderde warmteproductie ten gevolge van een lagere omgevingstemperatuur.

Het is gebruikelijk zuigelingen met een laag geboortegewicht in een couveuse te verplegen; deze is veelal in een omgevingstemperatuur van 28°C of lager geplaatst. Het is gebleken dat de zuigeling, hoewel hij zelf in een omgevingstemperatuur van 34° ligt, toch warmte verliest naar de relatief koude buitenwand van de couveuse. Men kan aan dit bezwaar tegemoet komen, door een plastic scherm tussen de zuigeling en de couveusewand te plaatsen, waardoor de straling wordt tegengegaan; ook kan men de couveuse in een kamer met een temperatuur van 32°C plaatsen. Dit laatste passen wijzelf toe in de nieuwe pasgeborenen-afdeling van het Sophia Kinderziekenhuis en Zuigelingenkliniek te Rotterdam. Bij de verpleging van zuigelingen met een laag geboortegewicht is ook het vochtigheidsgehalte van de omgevende lucht van betekenis; het optimale gehalte is waarschijnlijk ongeveer 60 procent.

2. *Ademhalingsproblemen.* Tot de belangrijkste oorzaken van sterfte bij zuigelingen met laag geboortegewicht behoort het „respiratory distress syndrome” (hyaline-membranensyndroom). Ondanks intensieve onderzoeken heeft men de oorzaak van deze ziekte nog niet kunnen vinden. De behandeling is dan ook symptomatisch. Toch zijn er in dit opzicht de laatste jaren belangrijke verbeteringen ingetreden. De gestoorde gasuitwisseling in de longen leidt tot anoxie en respiratoire acidose. De behandeling is in de eerste plaats toediening van zuurstof en wel het beste op geleide van de arteriële zuurstofspanning. Bij een arteriële zuurstofspanning boven 140 mm kwik dreigt bij de te vroeg geborene het gevaar voor retrolentale fibroplasie. De oorzaak van deze veelal tot blindheid leidende aandoening werd in de jaren 1950 - 1955 gevonden: te hoge arteriële zuurstofspanning leidt tot constrictie van de arteriolen in de retina, zolang de vascularisatie van de retina nog niet beëindigd is. Bij de à terme geborene is deze vascularisatie voltooid.

Intraveneuze toediening van buffers bestrijdt de metabole acidose (natriumbicarbonaat) en de respiratoire acidose (trihydroxymethyl-aminomeethaan, THAM). Recent is gevonden dat zowel toediening van zuurstof als van THAM wordt gevolgd door een vermindering van de weerstand in de longvaten. Bij het „respiratory distress syndrome”

treedt meestal een rechts-links shunt op via de ductus arteriosus. Vermindering van de weerstand in de longvaten bevordert de longcirculatie en daardoor indirect de gasuitwisseling.

In het buitenland is men begonnen met kunstmatige beademing van zuigelingen met het hyaline-membranensyndroom met behulp van machines. Op deze wijze kan men de bemoeilijkte ademhaling ondersteunen of geheel overnemen wanneer perioden van ademstilstand intreden. Het ziet ernaar uit dat ook op deze wijze de symptomatische behandeling van de ziekte opnieuw wordt verbeterd. Ook in ons land werd in enkele centra deze wijze van behandeling bij een aantal zuigelingen toegepast. In het Sophia Kinderziekenhuis zijn wij inmiddels ook met deze behandeling begonnen.

3. *Hyperbilirubinemie*. Het begrip „fysiologische icterus” gedurende de eerste levensweek moet kritisch worden besproken. Wij weten dat bij elke pasgeborene, in het bijzonder bij de te vroeg geborene, de glucuronering van de „indirecte” tot „directe” bilirubine bemoeilijkt is door een tijdelijk tekort aan het enzym glucuronyltransferase in de lever. Dit kan leiden tot hoge bloed- en liquorspiegels van het niet geconjugeerde bilirubine, met het gevaar voor kernicterus. Door vele onderzoekers wordt aangenomen dat het gevaar voor kernicterus snel toeneemt wanneer de bilirubineconcentratie in het serum hoger dan 20 mg/100 ml is. De behandeling bestaat uit het verwijderen van bilirubine uit bloed en weefsels door middel van wisseltransfusies. Zelf menen wij dat bij de te vroeg geborene een wisseltransfusie dient te worden uitgevoerd wanneer de serumbilirubineconcentratie meer dan 15 mg/100 ml bedraagt. De afgelopen jaren is door deze indicatie het aantal wisseltransfusies bij zuigelingen sterk toegenomen.

Nog betrekkelijk korte tijd geleden meende men dat kernicterus alleen ontstond bij hyperbilirubinemie door bloedgroepantagonisme (erythroblastosis foetalis); wisseltransfusies werden uitsluitend verricht bij zuigelingen met deze aandoening. Tegenwoordig worden aanzienlijk meer wisseltransfusies uitgevoerd bij zuigelingen — vooral bij te vroeg geboren — met hyperbilirubinemie door tijdelijk onvoldoende gluconering van bilirubine in de lever, hetgeen men vroeger „fysiologische icterus” noemde.

Wanneer de wisseltransfusie op de juiste wijze wordt uitgevoerd, is de kans op complicaties zeer gering. Het feit dat door deze behandeling bij vele zuigelingen kernicterus, en daarmee ernstige neurologische en andere stoornissen gedurende het verdere leven kunnen worden voorkomen, behoort tot de belangrijkste ontwikkelingen op het gebied van de neonatale pathofysiologie gedurende de afgelopen jaren.

De mortaliteit ten gevolge van erythroblastosis foetalis bij levend geboren werd door de invoering van de wisseltransfusie (in 1946) verminderd

van ruim 50 procent tot minder dan 5 procent. Toch bleef er in een aanzienlijk aantal gevallen de mogelijkheid van intra-uteriene dood door ernstige Rhesus-sensibilisatie. Liley introduceerde in 1964 een nieuwe methode van behandeling voor deze patiënten, namelijk intra-uteriene bloedtransfusies na voorafgaande amniocentesis. Deze behandelingsmethode welke niet zonder risico's is, werd slechts enkele malen in ons land toegepast.

Inmiddels heeft een nieuwe ontwikkeling op het gebied van de „Rhesus-sensibilisatie” terecht veel belangstelling gekregen. Door middel van intramusculaire injectie van „anti-Rhesus antilichamen” gammaglobuline (verkregen van gesensibiliseerde donors) bij Rhesus-negatieve moeders dadelijk na de geboorte van het eerste Rhesus-positieve kind, kunnen waarschijnlijk de in de circulatie aanwezige Rhesus-antigenen worden „weggevangen”, alvorens aanleiding te hebben gegeven tot sensibilisatie. Het is niet onmogelijk dat Rhesus-sensibilisatie door deze nieuwe behandelingsmethode in de toekomst weinig meer zal voorkomen.

4. *Hypoglykemie*. Reeds werd gememoreerd dat bij vele dysmatuur geboren zuigelingen gedurende de eerste dagen na de geboorte lage bloedsuikerconcentraties worden waargenomen. Dikwijls dalen deze concentraties tot beneden 10 mg/100 ml. Ook bij prematuur geboren wordt dit verschijnsel frequent gezien. De klinische symptomen van hypoglykemie op deze leeftijd kunnen zeer gering zijn. Soms worden convulsies gezien; soms ook ontbreken klinische verschijnselen. Door velen wordt aangenomen dat zulke lage bloedsuikerconcentraties aanleiding kunnen zijn tot beschadiging van het centrale zenuwstelsel.

De oorzaak moet worden gezocht in een onvoldoende stapeling van glycogeen in de lever, dat als reservevoorraad kan dienen voor mobilisatie van glucose gedurende de eerste dagen na de geboorte. Bij de dysmatuur geborene is veelal onvoldoende functie van de placenta (zoals bij toxemie) de oorzaak. Bij de prematuur geborene is de glycogeenreserve in de lever zeer gering, omdat de stapeling van glycogeen onder normale omstandigheden eerst optreedt in de laatste zwangerschapsweken.

Dat de pasgeborene gedurende de eerste 24 uur na de geboorte hoofdzakelijk aangewezen is op de verbranding van glucose, blijkt uit de bepaling van het respiratoire quotiënt (ongeveer 1,0). Na de eerste 24 uur daalt het respiratoire quotiënt beneden 1,0, wanneer de vetverbranding op gang komt. Het is noodzakelijk bij alle zuigelingen met laag geboortegewicht na de geboorte met regelmatige tussenpozen bepalingen van bloedsuikerconcentratie te verrichten. Wanneer te lage concentraties worden gevonden, moet onverwijld behandeling met intraveneuze toediening van glucose (10 - 25 procent oplossingen) plaatsvinden. Zonodig kan men behandelen met glucocorticoiden. Het effect van

deze steroïden op de bloedsuikerconcentratie verloopt waarschijnlijk via de gluconeogenese.

5. *Voeding*. De voeding van de prematuur geborene werd lange tijd beheerst door een uitspraak van de Amerikaanse pediater Oliver Wendell Holmes: „these two orbs (the breasts) were more skillful at compounding a feeding mixture than the hemispheres of the most learned professor's brains”. Levine en Gordon (1942) opperden het eerst de radicale gedachte dat moedermelk wel eens niet „het beste” voor de prematuur geborene zou kunnen zijn, wegens het te lage eiwitgehalte.

De belangrijkste vragen bij het voorschrijven van voeding voor de te vroeg geborene zijn sindsdien dezelfde gebleven: welke voeding moet men geven? Wanneer men een kunstmatige voeding geeft, hoe moet dan de verhouding tussen de hoeveelheden eiwitten, vetten en koolhydraten zijn? Welke koolhydraten moet men toevoegen? Wanneer moet men de eerste voeding na de geboorte geven? Zelf geven wij de voorkeur aan een kunstmatige voeding die gereed voor gebruik, steriel van de fabriek wordt verkregen. Het betreft een „humanized milk” (Almiron-M₂) waarvan de samenstelling op die van moedermelk lijkt. Met deze voeding werden uitstekende resultaten verkregen, onder andere groeicurven, welke niet verschilden van de normale intra-uteriene groeicurven (volgens Lubchenco). Er is in vele centra een duidelijke neiging steeds vroeger met de voeding te beginnen. Lange tijd heeft men, vooral onder invloed van de Amerikaanse pediater Clement Smith, de te vroeg geborene gedurende de eerste 24 - 48 uren na de geboorte niet gevoed. Men was vooral bevreemd voor aspiratie van voedsel, terwijl men anderzijds meende dat het relatief grote extracellulaire vochtvolume van de te vroeg geborene een periode van dehydratie wel toestond. Men is thans echter steeds meer geneigd een zo langdurige periode van „starvation” na de geboorte als onfysiologisch te beschouwen. Zelf beginnen wij zes uur na de geboorte met de voeding; tevens worden bij alle zuigelingen met laag geboortegewicht langs intraveneuze weg vocht en glucose toegediend. De voeding wordt continu via een neusmaag-sonde gedruppeld („gastric drip”); de intraveneuze infusie wordt met behulp van een micro-naaldje in een perifere vena ingebracht. Op deze wijze trachten wij in de periode 24 - 48 uur na de geboorte in totaal reeds 100 ml/kg lichaamsgewicht toe te dienen.

Het ziet ernaar uit dat op deze wijze de kans

op het ontstaan van hypoglykemie en hyperbilirubinemie wordt verkleind. Ook het risico van acidose en hyperosmolariteit (die gepaard gaat met de derde dags-dorstkoorts) neemt af. Waarschijnlijk kan men wel stellen dat de à terme geborene een periode van vasten na de geboorte beter kan doorstaan dan de zuigeling met laag geboortegewicht.

De behandeling van de pasgeborene met laag geboortegewicht heeft zich de afgelopen jaren dermate gespecialiseerd, zowel verpleegkundig en medisch, als ook technisch, dat het overweging verdient deze behandeling in centra te concentreren. De voortdurende bewaking van deze kinderen in gespecialiseerde „intensive care”-centra zal het mogelijk maken, gedurende een uiterst kritische levensperiode het „milieu intérieur” zo goed mogelijk constant te houden. Op deze wijze zal wellicht een belangrijke bijdrage kunnen worden geleverd bij de verdere verlaging van de nog steeds zo hoge perinatale sterfte. Mijns inziens behoren alle zuigelingen met laag geboortegewicht gedurende enige tijd na de geboorte in zulke centra te worden opgenomen. Uit vele onderzoeken gedurende de laatste jaren is gebleken, dat beschadigingen welke gedurende de intrauteriene periode en in de periode direct na de geboorte ontstaan, irreversibele gevolgen gedurende het verdere leven kunnen hebben. Met name geldt dit voor lesies van het centrale zenuwstelsel.

Het is te verwachten dat gedurende de komende jaren vele nieuwe ontwikkelingen op het gebied der neonatale fysiopathologie zullen volgen.

- Dawes, G. S. Foetal and neonatal physiology. A comparative study of the changes at birth. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1968.
- Foetal and neonatal physiology. (1961) Brit. med. Bull. vol. 17, nr. 2.
- The foetus and the newborn; recent research. (1966) Brit. med. Bull. vol. 22, nr. 1.
- Metabolism of developing fetus and newborn. (1965) Pediat. Clin. N. Amer. vol. 12, nr. 3.
- The newborn I and II (1966) Pediat. Clin. N. Amer. vol. 13, nrs. 3 en 4.
- Smith, C. A. The physiology of the newborn infant. Charles C. Thomas Publ., Springfield, Illinois, 3rd ed., 1959.
- Jonxis, J. H. P., H. K. A. Visser and J. A. Troelstra, editors. The adaptation of the newborn infant to extra-uterine life; Nutricia symposium. H. E. Stenfert Kroese n.v., Leiden, 1964.
- Jonxis, J. H. P., H. K. A. Visser and J. A. Troelstra, editors. Aspects of praematurity and dysmaturity; Nutricia symposium. H. E. Stenfert Kroese n.v., Leiden, 1968.