

Kun keuhkoissa tulvii, ovat pumpput tarpeen – epiteliaalinen natriumkanava hengitysvajauksessa

Jotta vastasyntynyt onnistuisi sopeutumaan ilmaa hengittäväksi, on keuhkojen saavutettava riittävä koko ja hengityspinta-ala. Häiriö tässä kehityksessä tai lymfa- ja keuhkoverenkierrossa johtaa krooniseen keuhkosairauteen, jonka syy voi olla konstitutionaalinen, kuten keuhkohypoplasia tai alveolokapillaarinen kehityshäiriö, tai toiminnallinen, kuten kliinisesti myöhemmin ilmenevä kystinen fibroosi. Keuhkojen on myös kyettävä tuottamaan pinta-aktiivista ainetta surfaktanttia sekä muuttumaan sikiökauden nestettä erittävästä nestettä poistavaksi kudokseksi. Natriumionien kuljetus epiteelisen Na-kanavan kautta Na-K-ATPaasin avulla limakalvon alveolaariselta puolelta kudosa- ja veritilaan on osoittautunut tärkeäksi tekijäksi hengitysteiden pinnalla olevan nestekerroksen säätelyssä. Vesi kulkeutuu osmoottisen gradientin seurauksena natriumin kanssa samaan suuntaan ja päättyy erittymään muun muassa munuaisten kautta. Vastasyntyneisyyskaudella hoidettavan hengitysvajauksen syynä on epäsuhta surfaktantin tuoton ja hengitysteiden nesteenpoiston välillä. Viime vuosien tutkimustulokset viittaavat siihen, että epiteelin läpäisevän nesteenkuljetuksen vaje on sekä vastasyntyneisyyskaudella että myöhemmin ilmaantuneen keuhkoödeemasta johtuvan hengitysvajauksen syy ja mahdollinen hoidon kohde.

Sikiökaudella keuhkot erittävät nestettä. Nestettä kertyy keuhkoihin ilmeisesti kuudennelta raskausviikolta lähtien. Raskauden viimeisen kolmanneksen aikana nestettä erittyä esimer-

kiksi lampaan sikiöllä enimmillään noin 5 ml/kg/h (Strang 1991, Pfister ym. 2001). Neste yhdessä kurkunkupään ja lapsivesitilan vastuksen kanssa ylläpitävät keuhkojensisäistä muotia, joka sallii huokoisen väliseinärakenteen muodostumisen ja erilaistumisen. Seikat, jotka vähentävät keuhkojensisäisen ja -ulkoisen tilan välistä vastusta, kuten oligohydramnion tai munuaisten puuttuminen, johtavat keuhkohypoplasiaan. Niin ikään rintaonteloa ahtauttavat kehityshäiriöt, kuten palleatyrä ja synnyttäiset luustoviat, saattavat aiheuttaa vaikean keuhkohypoplasian, vaikka hengitysteiden epiteelin nesteeneritys olisi muuten normaalia (Kotecha 2000). Sen sijaan lapsivettä lisäävät prosessit, esimerkiksi polyhydramnion, eivät johda keuhkojen kehityshäiriöön mutta saattavat muuttaa keuhkoverenkierron säätelyä (Polglase ym. 2006).

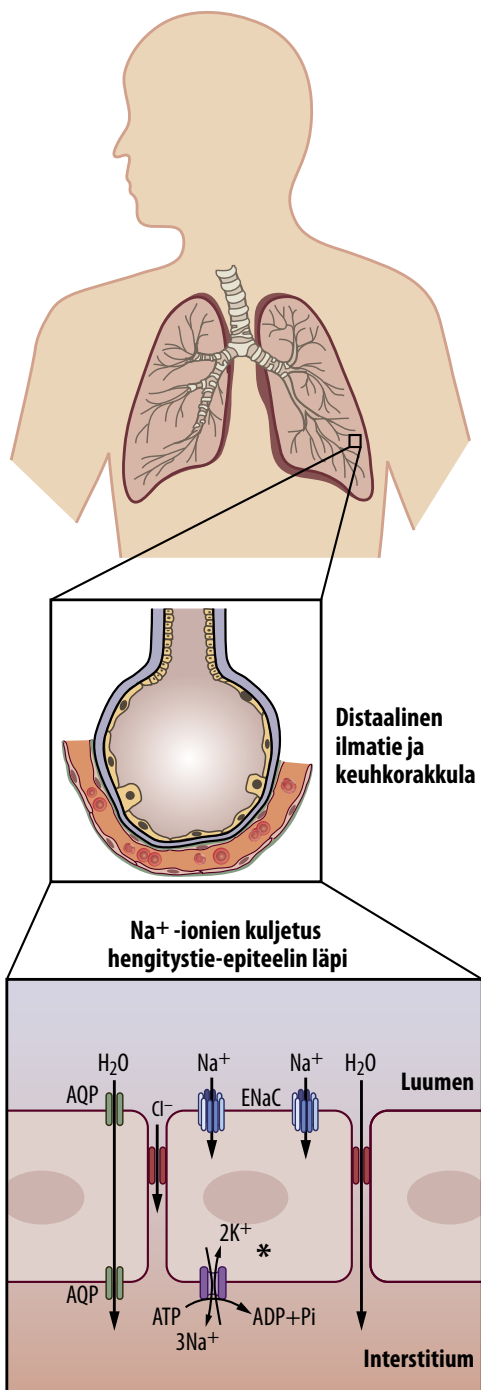
Hengitystie-epiteeli on polarisoitunut: ionejä kuljettavat proteiinit sijaitsevat omalla puolellaan epiteelisolua ja ionien kuljetuksella on selkeä suunta (Strang 1991, Olver ym. 2004). Keuhkojen nesteen kloridi-ionien suhde plasman kloridin määrään on nisäkkäillä suuri. Tämän toteaminen oli alkusysäys myöhemmin vahvistuneelle käsitykselle, että sikiökauden neste syntyy kloridin aktiivisella pumppauksella luumeniin hengitysteitä verhoavan epiteelin läpi (Strang 1991, Olver ym. 2004, Bland 2005). Tämä tapahtuu siten, että kloridi-ionit kulkeutuvat epiteelisolujen sisään basolateraalisen solukalvon natrium-kalium-ATPaasin ja NaKCl-yhteiskuljettimen avulla. Tällöin kloridille muodostuu elektrokemiallisesti edullinen gradientti siirtyä kohti keuhkoontelon puolella olevia apikaalisia kloridinkuljetukseen erilaistuneita kanavia ja edelleen

keuhko-onteloon. Ionivarausten summa säilyy neutraalina molemmiin puolin keuhkoepiteeliä, joten osmoottisesti aktiiviset Na^+ -ionit ja niiden ansiosta myös vesi siirtyvät samaan suuntaan.

Keuhkonesteen absorptio

Synnytyksen lähestyessä nesteeneritys vähenee alle puoleen (Pfister ym. 2001). Samalla hengitysteiden epiteelille aktivoituu kloridia ja nestettä erittävän mekanismin rinnalle natriumioneja absorboiva mekanismi, jossa hengitysteiden epiteelisolujen apikaaliset suolakanaavat ja basolateraalinen natrium-kalium-ATPaasi poistavat natriumia keuhkoista kohti kudospäättilaa ja sieltä verenkiertoon. Osmoosin ansiosta vesi kulkeutuu samaan suuntaan joko epiteelisolujen lomitse tai vesikanavia eli akvaporineja pitkin solujen läpi (KUVA 1) soluvälitilaan (Pitkänen ja O’Brodivich 1998, Bland 2005, Zelenina ym. 2005). Hengitysteiden epiteelillä on useita erityyppisiä akvaporiniikanavia, mutta niiden merkitys nesteen transepiteliaalisessa absorptiossa ei vielä ole selkiytynyt. Kokeellisissa tutkimuksissa niiden inaktivoiminen ei juuri ole näyttänyt lisäävän vastasyntyneiden tai täysikasvuisten koe-eläinten herkkyyttä keuhkoödeemalle (Borok ja Verkman 2002).

Apikaalisista suolakanaavista epiteelialinen natriumkanava (ENaC) on fylogeneettisesti vanha. Sitä esiintyy ihmisellä koko hengitysteiden matkalla ja myös muiden kudosten kuten munuaisten ja suoliston epiteelisoluissa. ENaC koostuu rakenteellisesti toisiaan varsin lähellä olevista α -, β - ja γ -alayksikoista (Hummler ym. 1997). Sikiönkehityksen aikana alayksiköiden lähetti-RNA:n määrä hengitysteiden limakalvolla riippuu raskauden kestosta ja lisääntyy kohti loppuraskautta (Helve ym. 2009). Edellä mainituista komponenteista α -alayksikkö muodostaa reiän Na^+ -ionille, ja muiden alayksikköjen läsnäolo mahdollistaa ENaC:n kanavan maksimaalisen aktiivisuuden (Hummler ym. 1997, Eaton ym. 2009). Lääkeaineista amiloridi on tunnetuin ENaC:n salpaaja, ja sitä käytetään ENaC:n mutaatiosta johtuvan familiaalisen verenpainetaudin



KUVA 1. Hengitysteiden pinnalla oleva nestekerros on pidettävä sopivan ohuena. Natriumin kuljetus hengitysteiden epiteelin läpi tapahtuu luumenin puolella olevien epiteelialaisten natriumkanavien (ENaC) ja basolateraalisen natrium-kalium-ATPaasin* avulla. Osmoosin ansiosta vesi kulkeutuu samaan suuntaan joko epiteelisolujen lomitse tai vesikanavia eli akvaporineja (AQP) pitkin kohti veritilaa.

Liddlen syndrooman hoidossa. Toisaalta amiloridia voidaan käyttää apuna mitattaessa Na⁺-ionien liikennettä hengitysteiden limakalvon yli esimerkiksi kystisessä fibroosissa. Mittauskohteena on käytetty nenän kuorikon epiteeliä suorassa näkökontrollissa ja distaalisempia hengitysteitä bronkoskopian avulla (Sartori ym. 2002, Davies ym. 2005, Helve ym. 2009).

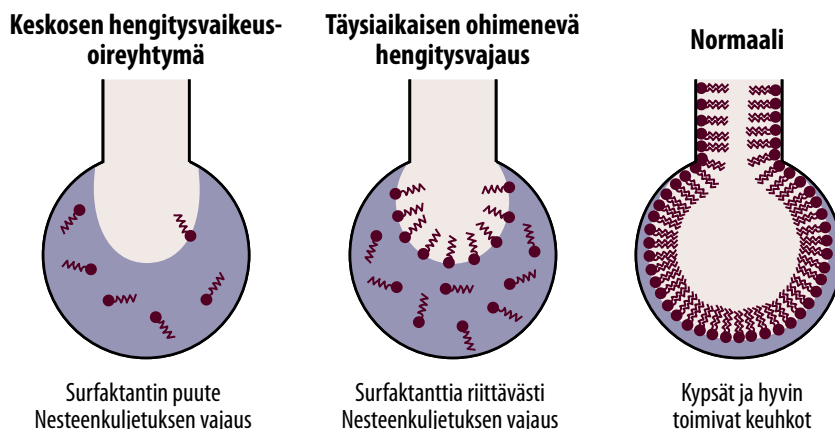
ENaC:n aktiivisuus on vähäinen sikiökauden happiosapainetta vastaavissa olosuhteissa. Kanavan aktiivisuus lisääntyy ja vähenee jälleen, kun sikiökautisen matalaa happiosapainetta muutetaan koe-olosuhteissa huoneilmaa vastaavaksi ja takaisin (Pitkänen ja O’Brodivich 1998). ENaC:n alfa-alayksikön inaktivoituminen koe-eläimen geenimutaation tai estävien RNA-fragmenttien (siRNA) vaikutuksesta aiheuttaa vaikean syntymänjälkeisen hengitysvajauksen. Tämä viittaa vahvasti siihen, että toimintakykyinen kanava on ehdoton edellytys Na⁺-ionien transepteliaaliselle kulkeutumiselle kohti basolateraalista solukalvoa (Hummler ym. 1996, Li ja Folkesson 2006). Tämä ominaisuus on lisännyt kiinnostusta ENaC:n osuuteen keuhkojen syntymänjälkeisen adaptaation tutkimuksessa. Transepteliaalisen Na⁺-kuljetuksen kypsyttämiseen osallistuvat muun muassa kilpirauhanen ja lisämunuaisen erittämät katekoliamiiniset ja glukokortikoidiset hormonit, jotka osallistuvat myös keuhkojen rakenteelliseen kypsymiseen (Strang 1991, Pitkänen ja O’Brodivich 1998, Kotecha 2000, Jain ja Eaton 2006, Eaton ym. 2009). Keuhkonessteen poisto syntymän hetkellä hengitysteistä ja alveolililasta on ilmeisesti kaksivaiheinen (Pitkänen ja O’Brodivich 1998, Bland 2005). Ensimmäisessä vaiheessa on tarpeen mekanismi, joka avaa hengitystiet nopeasti. Osa keuhkojen sisältämästä nesteestä puristuu pois suun kautta ja osa imeytyy hengitysliikkeiden ja onkoottisten voimien vaikutuksesta kudospölytilaan ja sieltä virtsaan. Alkuvaiheiden jälkeen nestettä poistuu edelleen keuhkoista merkittävästi, mitä osoittaa vastasyntyneen vauvan keuhkukudoksen komplianssin paraneminen (Helve ym. 2006). Jälkimmäisen vaiheen aikana keuhkokomplianssin muutos korreloi vauvan nenän hengitystie-epiteeliltä

mitatun Na⁺-kuljetuksen tehokkuuteen. Nykyläkäsitteiden mukaan sekä tyyppin I että tyyppin II keuhkoepiteelisolut osallistuvat kuljetustapahtumaan ja ylläpitävät vastasyntyneisyyskauden jälkeenkin erittymis- ja imeytymisnopeuksia säätämällä optimaalisen ohuen 0,1–0,2 µm:n paksuisen nestekerroksen epiteelin pinnalle (Eaton ym. 2009).

Neonataalin hengitysvajaus

Keskosen hengitysvajaus (RDS) ja täysiaikaisen ohimenevä hengitysvajaus (TTN) ovat tärkeitä neonatologisen hypoksemian, sairastavuuden ja kuoleman syitä (Crowther ym. 2006, Jain ja Eaton 2006, Guglani ym. 2008). RDS johtuu epäkypsyyden aiheuttamasta surfaktantin puutteesta. Sitä pahentaa ENaC:n puuttumisesta tai puutteellisesta aktivoitumisesta aiheutuva keuhkoödeema (Pitkänen ja O’Brodivich 1998, O’Brodivich 2006) (KUVA 2). Täysiaikaisen vastasyntyneen hengitysvajauksista esiintyy etenkin silloin, kun lapsi syntyy keisarileikkauksella ilman varsinaisen synnytystapahtuman alkua tai kun lapsi syntyy diabeettisesta raskaudesta. Tällöin keuhkojen surfaktantin määrä voi olla normaali mutta nesteentulo mekanismin aktivoitumiseksi tarpeellinen syntymästressi ei ole aiheuttanut nesteentulo mekanismin viime vaiheen aktivoitumista (Eisler ym. 1999, Jain ja Eaton 2006). Näin ollen nesteentulo hengitysteistä viivästyy ja hengitysvajaus häviää vasta, kun surfaktantin epäedullinen jakautumissuhde hengitysteiden nesteytymäärässä on korjautunut (KUVAT 2 ja 3).

Keskosen hengitysvajauksen estossa käytetty äidin glukokortikoidihoidon hyvien tuloksien on katsottu johtuvan surfaktanttisynthesin stimuloitumisesta (Crowther ym. 2006). Glukokortikoidihormonien hengitysvajauksista vähentävä teho on osoitettu kuitenkin myös täysiaikaisilla elektiivisesti keisarileikkauksella synnytytyillä vauvoilla, joiden surfaktanttisynthesin oletetaan jo käynnistyneen (Stutchfield ym. 2005). ENaC:n välittämä nesteentulo pois keuhkoista saattaa siis hyvinkin olla potentiaalinen hoidon kohde niin keskosella kuin täysiaikaisella vastasyntyneellä. Gluko-

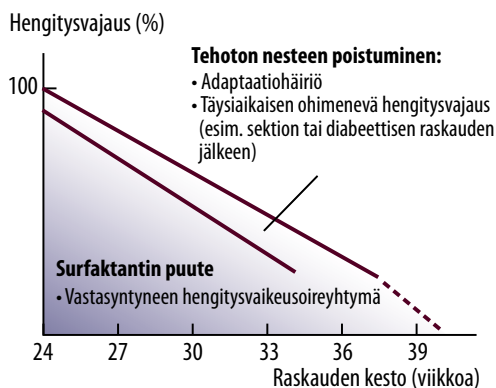


KUVA 2. Vastasyntyneisyyskauden hengitysvajausoireyhtymien patofysiologinen mekanismi. Keuhkoödeema aiheutuu keskosella surfaktantin puuttumisesta ja nesteenkuljetusvajaksesta epiteliaalisen natriumkanavan puuttumisen takia. Täysiaikaisen vastasyntyneen hengitysvajaus on tilapäinen ja korjautuu, kun pintasurfaktantin toiminta normalistuu nesteenkuljetustapahtuman aktivoitumisen myötä.

kortikoidihoito tehostaa ENaC:n alayksiköiden geenin luentaa ja tehostaa ENaC:n lähetti-RNA:n synteesiä (Helve ym. 2009) ja näyttää lisäävän myös kanavan määrää solukalvolla (Eaton ym. 2009). ENaC-geenin aktiivisuutta lisäävät beetasympatomimeettiset aineet, joita on annettu TTN:n ehkäisemiseksi äidin suoneen parin tunnin ajan ennen elektiiivistä keisarileikkausta (Eisler ym. 1999).

Synnytyksenjälkeinen hengitysvajaus

Vastasyntyneisyyskauden jälkeen ja aikuisilla keuhkoödeeman syy on tavallisesti sydänperäinen äkillinen keuhkovamma (ALI) tai sen pitkittymisestä johtuva ARDS. Huomion arvoinen keuhkoödeeman syy on myös vuoristotauti (high altitude pulmonary edema, HAPE). Hengitystie-epiteelin kyky kuljettaa Na^+ -ioneja on heikompi niillä vuorikiipeilijöillä, jotka saavat herkemmin HAPE:n kuin muut kiipeilijät (Sartori ym. 2002). ARDS muistuttaa keskosen RDS-tautia siinä mielessä, että keuhkokudoksen solukalvojen lisääntynyt läpäisevyys johtaa solujen, solukomponenttien ja muiden valkuaisien saostumiseen keuhkoihin. Yhteisiä piirteitä näille tiloille ovat patologisen suuri alveolaarinen ja soluvälitilan nestemäärä, tästä aiheutuva tuuletushäiriö, keuhkorakkulatilien hypoksia ja elimistön hypoksemia. ARDS:ään liittyy lisäksi voimakas tulehdus, jonka on todettu lamaavan Na^+ -kuljetusta (Ware ja Matthay 2005). Alveolaarinen hypoksia vähentää natriumkalium-ATPaasin aktiivisuutta mutta vie myös ENaC:n aktiivisuutta kohti sikiökautista tilaa (Pitkänen ja O’Brodivich 1998, Pitkänen 2001, Zhou ym. 2008), mikä voi olla tärkeä



KUVA 3. Vastasyntyneisyyskauden hengitysvajausoireyhtymien (RDS ja TTN) ajoittuminen raskauden keston mukaan. Surfaktantin puute korjautuu sikiön lähestyessä täysiaikaisuutta mutta hengitystieepiteelin tehokas nesteenkuljetus varmistaa nopean sopeutumisen ilman hengittämiseen.

syy keuhkojen oman korjaavan nesteenpumpausmekanismin lamautumisessa syntymän jälkeen. Edellä mainittujen tilojen hoito perustuu nykyisellään keuhkovaurion perussyyn hoitoon ja peruselintoimintojen kuten hengityksen, happeutumisen ja hemodynamiikan tukemiseen.

On viitteitä siitä, että sydänperäisessä keuhkoödeemassa soluvälitilaan tihkuvat välittäjäaineet ainakin alkuun tehostavat transepteliaalista Na^+ -ionien ja nesteen kuljetusta pois keuhkoista ja että muutkin Na^+ -kanavat kuin ENaC osallistuvat tapahtumaan (Gandhi ym. 2007). Välittäjäaineiden luonne on jäänyt tarkemmin tunnistamattomaksi. Toisaalta vuoristotaudille herkän kiipeilijän deksametasonilääkitys ja beetasympatomimeettihoido salmeterolilla estävät taudin kehittymistä korkeassa ilmanalassa (Sartori ym. 2002, Karinen ja Jalkanen 2010). Koska hypoksia pahentaa akuutteja keuhkovaurioita ja lamaa Na^+ -kuljetusmekanismia, tuntuisi viimeksi mainitun tukeminen lääkityksellä hypoksian hoidon ohella järkevältä kriittisesti sairaan potilaan hoidossa. Natriuminkuljetusta tukemaan soveltuvat parhaiten glukokortikoidit ja beetasympatomimeetit (Eaton ym. 2009, Helve ym. 2009). Kriittisesti sairaan potilaan hoitoon liitetään herkästi glukokortikoidilääkitys. Edullinen vaste siihen voi välittyä ainakin osittain keuhkoja kuivattavan vaikutuksen kautta. Beetasympatomimeetit todennäköisesti tehostavat transepteliaalisten Na^+ -ionien ja veden absorptiota lisäämällä ENaC:n aukioloaikaa ja natrium-kalium-ATPaasin aktiivisuutta (Eaton ym. 2009). Beetasympatomimeettien keuhkojen solunulkoista vettä vähentävä vaikutus on äskettäin dokumentoitu aikuisen ARDS-peräisen keuhkoödeeman hoidossa (Perkins ym. 2006, Sakuma ym. 2006). Edellä mainitut onnistuneet kokeilut vuorikiipeilijöiden ja ARDS-potilaiden hoidossa ovat kohdentuneet varsin lyhytaikaisiin ja akuutteihin keuhkosairauksiin. Hengitysteiden kroonisten konstitutionaalisten ioninkuljetussairauksien kuten kystisen fibroosin hoidossa ENaC:hen vaikuttavan geeniterapian ja lääkehoidon teho on valitettavasti ollut varsin huono (O'Sullivan ja Freedman 2009).

YDINASIAT

- ▶ Hengitystie-epiteeli toimii aktiivisena nestepumpuna.
- ▶ Pumpputoiminnan häiriö voi johtaa TTN:n tai ARDS:n kaltaiseen hengitysvajaukseen.
- ▶ Pumpputoiminta riippuu mm. hengitystie-epiteelin natriumkanavien toiminnasta.
- ▶ Keuhkojen epiteliaalisen natriumkanavan toimintaa voidaan lisätä glukokortikoidihormonilla ja beta-sympatomimeetilla.

Lopuksi

Hengitystie-epiteeli poistaa ylimääräisen nesteen pumpaamalla Na^+ -ioneja pois keuhkoista kohti veritilaa. Vesi kulkeutuu osmoosin avulla samaan suuntaan soluvälitilan ja vesikanavien kautta. Kyse on hengitysteiden perusfysiologiaan kuuluvasta tapahtumasta, johon pyritään vaikuttamaan niin akuuttien kuin kroonistenkin hengitystiesairauksien kliinissä tutkimuksessa ja hoidossa. Esimerkkejä näistä ovat keskosen ja täysiaikaisen vastasyntyneen hengitysvajaus, eri syistä aiheutuva keuhkoödeema ja vuoristotauti. Sopivia nesteen absorption parantajia ovat profylaktinen glukokortikoidihoito ja beetasympatomimeetit hengitysteihin tai parenteraalisesti annettuna. Merkittävä käytännön ongelma on, että hoidon arvioinnissa tärkeät spesifiset mittaussuunnitelmat ovat hankalia käyttää. Na^+ -kuljetusta voidaan arvioida mittaamalla nenäepiteelin sähköistä potentiaalia, ja keuhkokudoksen nesteen määrää on mahdollista seurata komplianssimittauksin ja arvioimalla verisuonten ympärillä oleva nestemäärä termodiluutioteknikalla. Kliiniset viitearvot riippuvat potilaan iästä. Lisäksi mittaustulokset tulee arvioida potilas- tai jopa tapahtumakohtaisesti. Uusia keuhkokudoksen nestemäärää arvioivia parametreja tulisi tuoda aktiivisemmin laboratorio-olosuhteista kliiniseen käyttöön, jossa ne saattavat osoittautua arvokkaiksi hoitoa ohjauksiksi apuvälineiksi. ■

KIRJALLISUUTTA

- Bland RD. Lung fluid balance during development. *NeoReviews* 2005;6:e255–67.
- Borok Z, Verkman AS. Lung edema clearance: 20 years of progress: invited review: role of aquaporin water channels in fluid transport in lung and airways. *J Appl Physiol* 2002;93:2199–206.
- Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS; Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1913–9.
- Davies JC, Davies M, McShane D, ym. Potential difference measurements in the lower airway of children with and without cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1015–9.
- Eaton DC, Helms MN, Koval M, Bao HF, Jain L. The contribution of epithelial sodium channels to alveolar function in health and disease. *Annu Rev Physiol* 2009;71:403–23.
- Eisler G, Hjertberg R, Lagercrantz H. Randomised controlled trial of effect of terbutaline before elective caesarean section on postnatal respiration and glucose homeostasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F88–92.
- Gandhi SG, Rafii B, Harris MS, ym. Effects of cardiogenic edema fluid on ion and fluid transport in the adult lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L651–9.
- Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Transient tachypnea of the newborn. *Pediatr Res* 2008;29:e59–65.
- Helve O, Andersson S, Kirjavainen T, Pitkänen OM. Improvement of lung compliance during postnatal adaptation correlates with airway sodium transport. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:448–52.
- Helve O, Pitkänen O, Janér C, Andersson S. Pulmonary fluid balance in the human newborn infant. *Neonatology* 2009;95:347–52.
- Hummler E, Barker P, Beermann F, ym. Role of the epithelial sodium channel in lung liquid clearance. *Chest* 1997;111 Suppl 6:113S.
- Hummler E, Barker P, Gatzky J, ym. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in alpha-ENaC-deficient mice. *Nat Genet* 1996;12:325–8.
- Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006;30:34–43.
- Karinen H, Jalkanen J. Vuoristotauti. *Duodecim* 2010;126:443–50.
- Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F69–74.
- Li T, Folkesson HG. RNA interference for alpha-ENaC inhibits rat lung fluid absorption in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;290:L649–60.
- O’Brodivich H. Fluid clearance from the lungs of newborns, infants and children. *Paediatr Respir Rev* 2006;7 Suppl 1:S62–3.
- O’Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009;373:1891–904.
- Olver RE, Walters DV, M Wilson S. Developmental regulation of lung liquid transport. *Annu Rev Physiol* 2004;66:77–101.
- Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:281–7.
- Pfister RE, Ramsden CA, Neil HL, Kyriakides MA, Berger PJ. Volume and secretion rate of lung liquid in the final days of gestation and labour in the fetal sheep. *J Physiol* 2001;535:889–99.
- Pitkänen O. Lung epithelial ion transport in neonatal lung disease. *Biol Neonate* 2001;80 Suppl 1:14–7.
- Pitkänen OM, O’Brodivich HM. Significance of ion transport during lung development and in respiratory disease of the newborn. *Ann Med* 1998;30:134–42.
- Polglase GR, Wallace MJ, Morgan DL, Hooper SB. Increases in lung expansion alter pulmonary hemodynamics in fetal sheep. *J Appl Physiol* 2006;101:273–82.
- Sakuma T, Gu X, Wang Z, ym. Stimulation of alveolar epithelial fluid clearance in human lungs by exogenous epinephrine. *Crit Care Med* 2006;34:676–81.
- Sartori C, Allemann Y, Duplain H, ym. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 2002;346:1631–6.
- Strang LB. Fetal lung liquid: secretion and reabsorption. *Physiol Rev* 1991;71:991–1016.
- Stutchfield P, Whitaker R, Russell I; Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005;331:662.
- Ware LB ja Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2005;353:2788–96.
- Zelenina M, Zelenin S, Aperia A. Water channels (aquaporins) and their role for postnatal adaptation. *Pediatr Res* 2005;57:47–53R.
- Zhou G, Dada LA, Sznajder JI. Regulation of alveolar epithelial function by hypoxia. *Eur Respir J* 2008;31:1107–13.

OLLI M. PITKÄNEN, dosentti, lastenkardiologi, erikoislääkäri
Suomen Akatemian kliininen tutkija

OTTO HELVE, LT, sairaalalääkäri
STURE ANDERSSON, dosentti, neonatologi, osastonylilääkäri
HYKS:n lastenkliniikka
00029 HUS

SIDONNAISUODET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

Summary

When the lungs are flooding, pumps are needed – epithelial Na-channel in respiratory insufficiency
For a newborn in order to adapt to breathing air, the lungs must gain a sufficient size and respiratory surface area, and the pulmonary circulation and interstitial lymph circulation must be functional. Any disturbance in these events will result in a chronic pulmonary disease. Transportation of sodium ions from the alveolar side of the mucous membrane into the interstitial and blood space has turned out to be an important factor in the airway surface liquid volume regulation. Deficiency of transepithelial fluid transport is a cause and eventual target for therapy of respiratory insufficiency appearing during the neonatal period or later.