

# Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte

Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte er et klinisk syndrom som skyldes svikt i omstillingen fra foster- til nyfødsirkulasjonen med hensyn til å oppnå eller vedlikeholde lav karmotstand i lungekarsengen etter fødselen. Syndromet er et komplekst sykdomsbilde assosiert med en rekke forskjellige kardiopulmonale sykdomstilstander.

Det presenteres her en gjennomgang av litteraturen og egne erfaringer vedrørende fostersirkulasjonen, omstillingen til nyfødsirkulasjonen samt de mekaniske og molekylære regulatoriske faktorer som er involvert. Videre diskuteres patofysiologien, etiologien, klinikken og retningslinjene for behandling av persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte.

Patofysiologien ved persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte særpreges av høy lungekarmotstand med høyt trykk i lungekarsengen. Blodet shuntet fra høyre til venstre kretsløp over foramen ovale, ductus arteriosus og intrapulmonalt.

Årsakene kan deles i underutvikling, feilutvikling og feiltilpasning av lungekarsengen.

De kliniske tegn er hypoksemi, høye oksygenpenning og metning på over- enn på underekstremiteter, respirasjonssvikt, systemisk hypotensjon og systolisk bilyd over prekordiet.

Differensialdiagnostikk er i første rekke alvorlig lungesykdom uten persisterende pulmonal hypertensjon og medfødt cyanotisk hjertefeil. Diagnostisk utredning består av blodgassanalyse, røntgen av lunger og dopplerekardiografisk undersøkelse av hjertet.

Behandlingen tilstreber adekvat oksygenering, pH i øvre og  $p\text{CO}_2$  i nedre normalområdet. Overtrykksventilering, sedasjon, NO-gassinhalasjon og understøttende behandling av det systemiske blodtrykket er oftest nødvendig. Ekstrakorporal membranoksygenering vurderes som siste behandlingsmessige strategi.

**Drude Fugelseth**

*drude.fugelseth@ullevål.no*

Barneintensivavdelingen  
Kvinne-Barn klinikken  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

Fugelseth D.

## Persistent pulmonary hypertension in the newborn.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3074–8.*

**Background.** Persistent pulmonary hypertension of the newborn is a clinical syndrome caused by failure in the transition from fetal to neonatal circulation either to achieve or to maintain low pulmonary vascular resistance after birth. The syndrome is a complex condition associated with different cardiopulmonary disorders.

**Methods.** This article presents a review of the literature and the author's own experience regarding the fetal circulation, the transition to the newborn circulation, and the mechanical and molecular regulatory factors, including a discussion of the pathophysiology, aetiology, diagnostics and main goal of treatment for persistent pulmonary hypertension of the newborn.

**Results.** The pathophysiology of persistent pulmonary hypertension is characterised by high pulmonary vascular resistance and high pulmonary artery pressure. The blood is shunted from the right to the left circuit through the foramen ovale, ductus arteriosus and also by intrapulmonary shunts.

The aetiologies can be classified as underdevelopment, maldevelopment and maladaptation of the pulmonary vasculature.

The clinical signs are hypoxaemia, higher oxygenation tension and saturation in the upper rather than the lower limbs, respiratory failure, systemic hypotension and systolic cardiac murmur.

The differential diagnoses are primarily serious lung disorders without persistent pulmonary hypertension, and congenital cyanotic heart defects. The diagnostic investigations are blood gas analysis, X-ray of the lung, and Doppler echocardiographic examination of the heart.

**Interpretation.** The main treatment goal is good oxygenation, pH in upper normal and  $p\text{CO}_2$  in lower normal levels. Positive pressure ventilation, sedation, NO gas inhalation and supporting treatment of the systemic blood pressure are usually necessary. Extracorporeal membrane oxygenation is considered as a last option.

Omarbeidet prøveforelesning for den medisinske doktorgrad, selvvalgt emne, Universitetet i Oslo 3.11. 2000

Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte er et klinisk syndrom som skyldes svikt i omstillingen fra foster- til nyfødsirkulasjonen med hensyn til å oppnå eller vedlikeholde lav karmotstand i lungekarsengen

etter fødselen (1). Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte er et komplekst sykdomsbilde assosiert med en rekke forskjellige kardiopulmonale sykdomstilstander (2). Det tidligere brukte begrepet persisterende føtal sirkulasjon er et delvis misvisende begrep og bør unngås, da den lave karmotstanden og den høye blodgjennomstrømmingen gjennom morkaken mangler, noe som er karakteristisk for fostersirkulasjonen.

Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte er angitt å opptre hos > 1/1000 levendefødte barn, oftest fullbårne og ellers normalt utviklede (3). Dette er kritisk syke nyfødte med høy dødelighetsrate, angitt i større arbeider fra USA til 30–40% (3). I nyere studier fra Storbritannia er mortaliteten redusert til 10–20% etter innføring av nyere behandlingsprinsipper (4).

For å forstå patogenesen bak persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte er det nødvendig å forstå sirkulasjonsforholdene i fosterlivet og omstillingsprosessen fra foster- til nyfødsirkulasjonen.

## Fostersirkulasjonen

I fosterlivet er morkaken organet for gassutvekslingen. Sirkulasjonen er parallellkoblet ved at deler av blodet passerer via «foster-shuntene», de to ekstrakardiale forbindelsene (ductus venosus og ductus arteriosus) og den intrakardiale forbindelsen (foramen ovale). Det oksygenrike blodet fra morkaken passerer gjennom navleavenen til portvenen i leveren. Underveis avgis blod til venstre og midtre leverlapp, som således er det best prioriterte organ med hensyn til oksygen i fosterlivet (5).

Ductus venosus er en direkte venøs forbindelse mellom portvenen og nedre hulvene og munn ut like ved innmunningen i høyre forkammer. Hos menneskefosteret passerer opptil 30% av navleveneblodet gjennom ductus venosus, mens det resterende blodet sirkulerer gjennom leverens mikrosirkulasjon (6). Blodstrømmen gjennom ductus venosus har en annen retning og en høyere hastighet enn det resterende blodet fra nedre hulvene og passerer med laminær blodstrøm direkte gjennom foramen ovale til venstre forkammer (7). Det best oksygenerede blodet prioriteres således til hjertemuskulaturen (via kransarteriene) og hodet og øvre del av kroppen (via bukarrene) fra aorta.

Veneblodet fra øvre og nedre hulvene pumpes fra høyre hjertekammer ut i lunge-

pulsåren. Denne deles raskt i tre, henholdsvis høyre og venstre lungearteriegren og den direkte videre forlengelsen, ductus arteriosus. Hovedmengden av blodet passerer gjennom ductus arteriosus til nedre del av aorta etter avgangen av buekarene. Hos menneskefosteret er det angitt at opptil 25% passerer ut i lungearteriene mot slutten av svangerskapet (8). Fra nedre del av aorta pumpes så det venøse blodet via iliakalarteriene og navlearteriene til morkaken for ny gassutveksling. Dette innebærer en parallellkobling av blodet fra høyre til venstre atrium, venstre ventrikkel og aorta på den ene siden og fra øvre og nedre hulvene til høyre ventrikkel, pulmonalarterien og ductus arteriosus på den andre siden.

### Nyfødsirkulasjonen

Ved fødselen opphører morkakesirkulasjonen. I løpet av sekunder skjer en dramatisk fysiologisk omstillingsprosess. Lungene må overta rollen som gassutvekslingsorgan. Halve hjertets minuttvolum må nå til enhver tid passere gjennom lungene. Dette forutsetter et raskt fall i lungekarmotstanden. En økt blodmengde strømmer nå tilbake til venstre hjertehalvdel fra lungevenene. Det systemiske blodtrykket øker ved at den lave motstanden som morkakesirkulasjonen representerer, opphører. Det blir først en trykkutlikning og dernest et økende trykk på venstre enn på høyre side av hjertet. Foramen ovaleklaffen presses inntil septum og åpningen lukkes funksjonelt. I løpet av de neste dager og uker skjer en mer fullstendig lukking av fostershuntene; ductus arteriosus, ductus venosus og foramen ovale (9).

### Karakteristika ved lungekarene i fosterlivet

Det er en nær relasjon mellom utviklingen av luftveiene og lungekarene i fosterlivet. Parallelt med oppdelingen av bronkialtreet skjer danningen av lungekarene nærmest som «hånd i hanske». Sannsynligvis er det felles mediatorer og signalmolekyler som stimulerer utviklingen av både luftveier og lungekar (10). Antall lungearterier øker således eksponentielt i løpet av fosterets utvikling, og det totale areal av lunger og kar øker med økende svangerskapsalder.

I fosterlivet dannes muskulaturen i lungearteriene i de preacinære kar ut til nivået med de terminale bronkioler, mens de intraacinære lungearterier sjelden er muskulariserte. Det mest prominente mediale glatte muskelcellelag finnes i nivå med 5. og 6. generasjons arterier. Denne muskulaturen utvikles spesielt i siste del av svangerskapet, da økningen i arealet av lunger og kar er mest uttalt (11, 12).

Perifert i lungearteriene er det en overgangssone med ufullstendig muskularisering i media. Videre perifert ved overgangen til kapillærene er det små arterier som ikke inneholder glatt muskulatur. Disse ikke-muskulariserte delene av karene inneholder

imidlertid pericytter. Dette er celler som kan omdannes til glatte muskelceller under visse stressbetingelser, som for eksempel alvorlig asfyksi (12, 13).

I tillegg til det tykke muskellaget i fosterets lungekar består endotelcellene av oppsvulmede, kubiske celler. Bindevevet rundt karene er væskerikt. Karenes indre diameter blir derfor liten sammenliknet med karene postnatalt.

### Karakteristika ved fosterets lungesirkulasjon

En finregulert og begrenset lungegjennomblødning er helt nødvendig for den normale utviklingen av lungekarene. Det lave blodvolumet som passerer gjennom fosterets lungesirkulasjon (opptil ca. 25%), skyldes i tillegg til karenes morfologi en høy tonus både i arterioler og vener. Karene har evne til høy basal karspenning og autoregulering (14). Ved å eksponere lungekarene for ulike stimuli som virker kardilaterende, f.eks. skjærekrefter, oksygen og ulike farmakologiske agenser, oppnås en tidsbegrenset dilaterende respons. Etter den initiale vasodilatasjonen faller tonus raskt tilbake til det basale spenningsnivået, og blodstrømmen gjennom lungene begrenses (15).

Mesteparten av vår kunnskap om lungekarenes reguleringsmekanismer stammer fra dyreeksperimentelle studier, og det kan selvfølgelig være artsspesifikke forskjeller. Vår kunnskap om reguleringsmekanismene er på ingen måte fullstendig kartlagt.

### Mekanismene bak høy lungekarspenning hos fosteret

I fosterlivet er lungekarene komprimert både på grunn av væskefylte luftveier og væskerikt vev. Manglende ventilasjon med gass, redusert rytmisk strekk av lungevev og reduserte blodstrømsmedierte skjæringskrefter som virker på endotelet, bidrar til å opprettholde den høye lungekarmotstanden (14, 16, 17).

Den lave oksygenspenningen i lungesirkulasjonen ( $pO_2$  2–3 kPa) har en direkte karkonstrangerende effekt både via endotelmedierte mekanismer (15) og via en direkte effekt på kalsium-sensitive kaliumkanaler i den glatte muskelcelle (17). I lungekarenes glatte muskulatur øker bare gradvis sensitiviteten og kapasiteten til å respondere på hypoksi, og denne modningsprosessen er mest uttalt i siste del av svangerskapet (15, 17). Dette skyldes sannsynligvis utviklingsmessige endringer i den glatte muskulaturs kaliumkanaler, med en reduksjon av de kalsiumavhengige og en økning av de spenningsavhengige kaliumkanalene (17).

Det antas at pH modulerer effekten av oksygen på lungekarenes tonus (18). En lav pH øker lungekarmotstanden og forsterker den hypoksiske vasokonstringerende responsen.

Lammeforsøk har vist at elektrisk stimulering og noradrenalinstimulering fører til en

økning i lungekarmotstanden, men verken sympatektomi eller alfaadrenerg blokkering minsker motstanden (19). Man antar derfor at sympatisk tonus ikke er ansvarlig for den høye motstanden hos fosteret, men at den kan ha en rolle i moduleringen av tonus.

### Endotelderiverte karregulerende stoffer

Det finnes en balanse mellom karkonstrangerende og kardilaterende mediatorer i fosterlivet, som skiller seg fra den man har etter fødselen. Endotelet som kler innsiden av karene, har en aktiv og vesentlig metabolsk rolle med sin endokrine/parakrine funksjon i reguleringen av karkonus.

Arakidonsyremetabolitter er en gruppe aktive substanser som dannes fra lipidmembraner og produseres lokalt i alle kroppens vev, inkludert det kardiovaskulære system (20). En rekke inflammatoriske mediatorer dannes fra arakidonsyre via ulike enzymatiske reaksjoner.

Prostaglandiner dannes fra arakidonsyre ved cyklooksygenasereaksjoner. Prostaglandin  $I_2$  (prostacyclin) virker kraftig vasodilaterende (11, 20). Andre prostaglandinprodukter derimot, som  $GF_2\text{-}\alpha$ ,  $GE_2$  og  $GD_2$ , virker karkonstrangerende. Tromboksen  $A_2$  er også en potent vasokonstriktor. I fosterets lunger antas spesielt prostaglandin  $GF_2$  og tromboksen  $A_2$  å være aktive vasokonstriktorer (11, 20). Blokkering av prostaglandin- eller tromboksansyntesen hos fosteret fører imidlertid ikke til nevneverdig reduksjon i lungekarmotstanden. Dette tyder på at disse metabolittene heller ikke er hovedansvarlige for den høye lungekarmotstanden hos fosteret, men antas å medvirke i moduleringen av tonus (21).

Leukotriener dannes fra arakidonsyre via lipooksygenasemekanismer (20). Leukotrien  $D_4$  er en potent vasokonstriktor i lungekarene både hos fosteret og den nyfødte, men heller ikke betydningen av denne mekanismen er fullstendig kartlagt (15). Leukotriener har vært isolert fra trakealvæsken hos lammefostre. Mye tyder på at leukotriener har en aktiv fysiologisk rolle i vasokonstriksjonen intrauterint, muligens via tromboksen  $A_2$ , men betydningen er omdiskutert (15, 22).

En rekke plateaktiverende faktorer er endogene inflammatoriske mediatorer med kraftige biologiske egenskaper, som antas å ha effekt på den høye basale karkonusen i fosterets lungekar (20, 23).

Endoteliner er en gruppe endotelderiverte vasokonstriktor-peptider, som først ble isolert i slutten av 1980-årene (24). Tre isofomer av dette 2-aminosyrepeptid er klassifisert, endotelin-1, -2 og -3 (20).

Endotelin-1 antas å være det mest potente vasokonstriktorpeptid som er beskrevet (20). Det binder seg først og fremst med høy affinitet til endotelin-A-reseptorer, men også til endotelin-B-reseptorer i karenes glatte muskulatur, og medierer vasokonstriksjon

**Tabell 1** Årsaker til persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte

<i>Underutvikling av lungekarsengen</i>	
Romoppfyllende prosesser	Medfødt diafragmahernie Intratorakale tumorer Hydro-/kylothorax
Oligohydramnion	Nyreagenesi (Potters lunge) Prematur vannavgang Morkakesvikt
Nevromuskulære lidelser Brystkassedeformiteter	
<i>Feilutvikling av lungekarsengen</i>	
Sviktende morkakefunksjon	
Langvarig intrauterin hypoksi	
Mekoniumaspirasjon	
Prematur lukking av ductus arteriosus	
Idiopatiske former	Primær pulmonal hypertensjon
<i>Feiltilpasning av lungekarsengen</i>	
Perinatale sykdomstilstander	Akutt perinatal hypoksi Postnatal hypoventilasjon Mekoniumaspirasjon Sepsis/pneumoni (spesielt gruppe B-streptokokker) Neonatalt åndenødssyndrom Hypoglykemi Hypotermi Hyperviskositet/polycytemi

både i lungearterier og -vener via en økning i kalsiuminnstrømmingen i cellene (25). I tillegg finnes endotelin-B-reseptorer lokalisert på endotelcellene, som har motsatt effekt, nemlig å mediere vasodilatasjon via nitrogenmonoksidsystemet (11, 15, 26). Studier av lam har vist en utviklingsmessig regulering at endotelinsystemet med en gradvis økning av både endotelin-1 og endotelin-A-reseptorer ved økende svangerskapslengde (26). Endotelin-B-reseptorene utvikles først mot slutten av svangerskapet. Balansen mellom endotelinreseptorenes aktivitet i fosterlivet favoriserer således en vasokonstriksjon under basale betingelser (26).

Nitrogenmonoksid (NO), endotelderivert relakserende faktor, syntetiseres i endotelcellene fra L-arginin allerede tidlig i fosterlivet ved aktivering av endotelial nitrogenmonoksid syntase (15, 27). NO er et gassmolekyl som diffunderer fra endotelcellene direkte over til den glatte muskelcelle uten å gå om synapser og medvirker til muskelrelaksering via kalsiumsensitive kaliumkanaler og aktivering av cGMP med frigjøring av kalsium fra cellene (17). Endotelcellenes evne til å øke sin NO-produksjon som svar på stimuli, øker også med modningen. En lav NO-produksjon medvirker dermed til den høye spenningen i karenes glatte muskulatur (15).

Den aktive vasokonstriksjonen i lungekarene som særpreger fostersirkulasjonen spesielt i siste trimester av svangerskapet, kan summarisk beskrives som et samspill mellom mekaniske faktorer, lavt oksygen- og

pH-nivå, hemming av NO- og stimulering av endotelinproduksjon og med arakidonsyre-metabolitter som virker modulerende.

#### Omstilling fra foster- til nyfødsirkulasjon

Det raske fallet i lungekarmotstanden ved fødselen reflekterer en strukturell endring av lungekarenes geometri som respons på ventilasjon av lungene. Videre vil økt oksygenmengde og økte skjærekrefter stimulere frigjøringen av lokalt virkende vasoaktive mediatorer fra endotelet, spesielt nitrogenmonoksid, som fører til en ytterligere vasodilatasjon av karene (11, 15, 16). Den dramatiske økningen i lungegjennomblødningen reflekterer dermed et skifte fra aktiv vasokonstriksjon til aktiv vasodilatasjon av lungekarene hos den nyfødte.

#### Mekaniske og strukturelle endringer i lungekarene postnalt

Ventilasjonen ved fødselen gir økt rytmisk strekk av lungevevet. I løpet av det første levedøgnet skjer en dilatasjon og rekruttering av den ikke-muskulariserte og delvis muskulariserte delen av den prekapillære karsengen, ved at den mekaniske kompresjonen av karene reduseres. Den ytre diameteren av de ikke-muskulariserte arterier øker. De oppsvulmede endotelcellene strekkes og avflates. En økning i cellelengde og overflate-til-volum-ratio øker diameteren i lumen og reduserer motstanden mot blodstrømmen (17). En reduksjon av det intersti-

tielle vevet bedrer plastisiteten og muligheten til å åpne opp karene.

Dilatasjonen av arteriene etterfølges av en reduksjon av muskulaturen (28). Denne prosessen starter allerede første levedøgn og fortsetter de neste uker til måneder. Delvis muskulariserte arterier blir ikke-muskulariserte, fullt muskulariserte arterier blir delvis muskulariserte og muskellaget i de største arteriene reduseres (10). Lumens diameter øker ytterligere. Karenes evne til å trekke seg sammen og evnen til å kunne respondere på vasokonstringerende stimuli reduseres gradvis postnalt, med en økende bindevevsdannning i karenes media og adventitia (10).

#### Mediatorer i lungekarenes omstilling postnalt

I tillegg til den fysiske ekspansjonen av lungevevet er økningen i oksygen- og fallet i karbondioksidspenningen de viktigste stimuli som medfører fall i lungekarspenningen ved fødselen. Igjen er endotelets rolle av stor betydning.

Ventilasjon og strekk av lungevev stimulerer frigjøring av prostaglandin I<sub>2</sub> (prostacyclin), som synes å være aktivt involvert i selve omstillingsprosessen via sin effekt på adenylatsyklase og syntesen av cAMP (11, 15). Effekten av prostacyclin på lungekar avtar imidlertid raskt etter fødselen, slik at dets betydning for den videre postnatale adaptasjonen antas å være mindre viktig (15).

Østradiolnivået er høyt mot slutten av svangerskapet. 17- $\beta$ -østradiol gir en vasodilatasjon av karene og medvirker til å øke nitrogenmonoksid syntaseaktiviteten (29, 30). Denne effekten er sannsynligvis av betydning både i omstillingsprosessen og i opprettholdelsen av den lave karmotstanden postnalt (31).

Nitrogenmonoksid antas å være den viktigste faktor i relaksasjonen av den glatte muskulaturen i lungekarene (11, 15). Produksjonen stimuleres av oksygen, økte skjærekrefter (som er avhengig av blodstrøm og viskositet) og visse reseptoravhengige og uavhengige agonister (27).

Nitrogenmonoksid er et fritt oksygenradikal og er svært reaktivt (27). I blodet reagerer NO umiddelbart med hemoglobin og danner methemoglobin. NO oksideres raskt til nitritt (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) og nitrat (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) og danner også peroxynitritt (ONOO<sub>2</sub><sup>-</sup>), som er et svært celleskadelig produkt (27). I fysiologiske mengder antas imidlertid NO å reagere med en rekke frie oksygenradikaler og fungerer da cellebeskyttende som en nøytralisateur (27).

#### Patofysiologien ved persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte

Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte særpreges av en vedvarende høy lungekarmotstand og et høyt trykk i lungekarsengen. Blodet «shuntes» fra høyre til venstre forkammer via foramen ovale, fra

lungepulsåren til aorta over en persisterende ductus arteriosus og intrapulmonalt (2). Det er disse mekanismene som har gitt opphavet til begrepet persisterende føtal sirkulasjon, da deler av funksjonene til fostersirkulasjonen bibeholdes.

Det høye trykket som oppstår i høyre hjerterekammer, forplantes bakover og gir en lekkasje over trikuspidalklaffen (trikuspidalinsuffisiens).

### Årsakene til persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte

Årakene til persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte kan inndeles i tre hovedgrupper – underutvikling, feilutvikling og feiltilpasning av lungekarsengen (tab 1).

#### *Underutvikling av lungekarsengen*

Ved hemming av pustebevegelser intrauterint, som ved romoppfyllende prosesser i brysthulen og nevromuskulære lidelser, hemmes vekst og utvikling av lungevev og dermed også av lungekar. I tillegg til at reduksjonen i arealet av lungevev og lungekar gir økt motstand mot blodgjennomstrømmen, vil det skje en feilutvikling med både økt muskularisering og patologiske forhold i reguleringsmekanismene i karene (32, 33).

#### *Feilutvikling av lungekarsengen*

Feilutvikling av lungekarene sees særlig ved tilstander med sviktende morkakefunksjon (34). En for tidlig lukking av ductus arteriosus vil gi det samme bildet (35). Av «idiopatiske former» (primær pulmonal hypertensjon) er familiære tilstander nå genklassifisert (36). Felles for denne gruppen er også en forstyrrelse i reguleringsmekanismene og en økning av muskulaturen i lungekarene ut i de intraacinaere områder (11).

#### *Feiltilpasning av lungekarsengen*

I denne gruppen er lungene og karenes morfologi normalt utviklet, men problemene oppstår i selve omstillingsprosessen fra foster- til nyfødsirkulasjonen, med en vedvarende funksjonell vasokonstriksjon av lungekarene (11). Dette er oftest normalt store barn, nær termin, da lungekarenes evne til vasokonstriksjon er mest uttalt i denne fasen. De presenterer en labil hypoksemi som ikke nødvendigvis står i forhold til en lungeparenkym sykdom.

### Kliniske forhold ved persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte

Det dominerende symptom er sviktende oksygenering med cyanose. Rask og anstrengt respirasjon med respirasjonssvikt og behov for overtrykksventilering er fremtredende. Oksygenspenningen på øvre del av kroppen er ofte høyere enn på nedre del av kroppen (ved høyre-venstre-shunting over ductus arteriosus). I alvorlige tilfeller affiseres systemsirkulasjon, med sviktende systemisk blodtrykk. En trikuspidalinsuffisiens gir en systolisk bilyd over prekordiet.

### Differensialdiagnostikk

De viktigste differensialdiagnoser er alvorlig lungesykdom uten persisterende pulmonal hypertensjon og medfødt cyanotisk hjer-tefeil.

### Diagnostikk av persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte

Blodgassanalyse viser lav oksygenspenning og -metning i blodet. Ved høyre-venstre-shunting over ductus arteriosus er oksygenspenningen og -metningen høyere på øvre enn nedre del av kroppen.

Røntgenfunnene av lungene kan være langt mindre fremtredende enn kliniske funn tilsier. Dette ser man særlig ved primær pulmonal hypertensjon, der lungene er «hyperklare» som tegn på redusert lungegjennomblødning.

Dopplerekardiografi er nødvendig for å verifisere diagnosen, men ikke minst for å utelukke strukturelle cyanotiske hjertefeil. Ved ultralydundersøkelse sees avflating av atrie- og ventrikkelseptum, eventuelt med deviering over mot venstre. Høyre-venstre-shunting, eller bidireksjonal blodstrøm over foramen ovale og ductus arteriosus, og bidireksjonal strøm over ductus venosus er karakteristisk (37, 38).

Måling av maksimalhastigheten på trikuspidalinsuffisiensen gir et indirekte estimat for trykkgradienten mellom høyre hjertekammer og forkammer og ansees som «gullstandarden» i ikke-invasiv diagnostikk med hensyn til å gradere den pulmonale hypertensjonen (39).

### Behandling av persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte

Ro, optimal temperatur, minst mulig stressende prosedyrer og tilstrekkelig overvåking er av stor betydning.

Barna skal være godt oksygenert med en oksygenmetning rundt 90–97%, da oksygen er en viktig vasodilaterende faktor.

Ventilasjonen må optimaliseres. Overtrykksventilasjon er oftest nødvendig. Det tilstrebes å holde pH i øvre normalområde (7,40–7,45) og  $p\text{CO}_2$  i nedre normalområde (4,5–5,0 kPa). Buffring kan være aktuelt for å heve pH-nivået, men ekstrem alkalisering eller hyperventilering har ikke vist å ha noen fortrinn (40). Nyere studier har vist at høyfrekvensoscillering gir gode resultater i visse undergruppene av barna, spesielt kombinert med inhalasjon av NO-gass (41). Sedering og muskelrelaksering er ofte nødvendig for å optimalisere respiratorbehandlingen hos denne gruppen pasienter.

Medikamentell behandling benyttes. Inhalasjon av nitrogenmonoksidgass er nå det mest anvendte tilskudd innen farmakologisk behandling. Nitrogenmonoksid har imidlertid ikke entydig positiv effekt ved alle tilstander av persisterende pulmonal hypertensjon og er heller ikke uten skadelige bivirkninger (42, 43).

Alfablokker (tolazolin), prostasyklin og magnesium virker kardilaterende og benyttes fortsatt enkelte steder. Preparatene virker imidlertid ikke spesifikt på lungekarene og kan ha ugunstige effekter i form av generalisert hypotensjon. Prostasyklin er antatt å ha noe mindre bivirkninger på systemsirkulasjonen enn tolazolin (44).

Det tilstrebes at det systemiske blodtrykket ligger høyere enn det pulmonale for å redusere høyre-venstre-shuntingen. Tilstrekkelig volumtilførsel og aggressiv pressorbehandling er derfor viktige faktorer som understøttende behandling.

I de alvorligste tilfellene kan ekstrakorporal membranoksygenering være eneste alternativ. Innføring av høyfrekvensventilering og nitrogenmonoksidbehandling har imidlertid vist en reduksjon i behovet for ekstrakorporal membranoksygenering (45).

### Mulig behandling i fremtiden

Endotrakeal administrering av tolazolin og prostasyklin for dermed muligens å unngå bivirkningene med systemisk hypotensjon, har vært forsøkt eksperimentelt (46, 47).

cGMP-spesifikke fosfodiesterasehemmere (som Dipyridamol, E4021 og Zaprinast) er under eksperimentell utprøving (48, 49).

Væskeventilering med perfluorkarboner kombinert med nitrogenmonoksidgass har vist lovende effekt i dyreeksperimentelle studier (50).

### Konklusjon

Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte er et alvorlig sykdomsbilde, med varierende etiologi og som oftest krever høy-spesialisert diagnostikk og behandling.

Det viktigste er å holde barna normotermte og i ro (minimal handling) samt tilstrebe optimal oksygenering og ventilasjon. Sedasjon er ofte nødvendig. Adekvat systemisk sirkulasjon må sikres med volum- og pressorbehandling. Det kan være behov for medikamentell behandling med kardilaterende stoffer fortrinnsvis nitrogenmonoksidgass. Prostasyklin, alfablokkere eller magnesium benyttes fortsatt enkelte steder, men disse midlene medfører alvorlige bivirkninger i form av systemisk hypotensjon. Ekstrakorporal membranoksygenering ansees som siste utvei. Fremtidig bruk av væskeventilasjon vil være en spennende og muligens alternativ behandlingsstrategi.

### Litteratur

- Steinhorn RH, Millard SL, Morin FC. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Role of nitric oxide and endothelin and pathophysiology and treatment. Clin Perinatol 1995; 22: 405–28.
- Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 1995; 126: 853–64.
- Hageman JR, Adams MA, Gardner TH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: trends in incidence, diagnosis, and management. Am J Dis Child 1984; 138: 592–5. →

4. Greenough A, Robertson NRC. Acute respiratory disease in the newborn. I: Rennie JM, Robertson NRC, red. Textbook of neonatology. 3. utg. Edinburgh: Churchill Livingstone 1999; 481–607.
5. Edelstone DI, Rudolph AM, Heymann MA. Liver and ductus venosus blood flows in fetal lambs in utero. *Circ Res* 1978; 42: 426–33.
6. Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad S. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 147–53.
7. Kiserud T, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas HG. Ductus venosus – a longitudinal Doppler velocimetric study of the human fetus. *J Matern Fetal Invest* 1992; 2: 5–11.
8. Rasanen J, Wood DC, Winer S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation* 1996; 94: 1068–73.
9. Fugelseth D, Lindemann R, Liestøl K, Kiserud T, Langslet A. Ultrasonographic study of ductus venosus in healthy neonates. *Arch Dis Child* 1997; 77: F131–4.
10. Haworth SG. Development of the normal and hypertensive pulmonary vasculature. *Exp Physiol* 1995; 80: 843–53.
11. Dukarm RC, Steinhorn RH, Morin FC III. The normal pulmonary vascular transition at birth. *Clin Perinatol* 1996; 23: 711–26.
12. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Pulmonary vascular biology during neonatal transition. *Clin Perinatol* 1999; 26: 601–19.
13. Meyrick B, Reid L. The effect of continued hypoxia on rat pulmonary arterial circulation. An ultrastructural study. *Lab Invest* 1978; 38: 188–200.
14. Fineman JR, Soifer SJ, Heymann MA. Regulation of pulmonary vascular tone in the perinatal period. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 115–34.
15. Ziegler JW, Ivy DD, Kinsella JP, Abman SH. The role of nitric oxide, endothelin, and prostaglandins in the transition of the pulmonary circulation. *Clin Perinatol* 1995; 22: 387–403.
16. Storme L, Rairigh RL, Parker TA, Cornfield DN, Kinsella JP, Abman SH. K<sup>+</sup>-channel blockade inhibits shear stress-induced pulmonary vasodilation in the ovine fetus. *Am J Physiol* 1999; 276: L220–8.
17. Cornfield DN, Saqueton CB, Porter VA, Heron J, Resnik E, Haddad IY et al. Voltage-gated K<sup>(+)</sup>-channel activity in ovine pulmonary vasculature is developmentally regulated. *Am J Physiol* 2000; 278: L1297–304.
18. Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H<sup>+</sup>-ion concentration changes. *J Clin Invest* 1966; 45: 399–411.
19. Barrett CT, Heymann MA, Rudolph AM. Alpha and beta adrenergic receptor activity in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 1114–21.
20. Hageman JR, Caplan MS. An introduction to the structure and function of inflammatory mediators for clinicians. *Clin Perinatol* 1995; 22: 251–61.
21. Clozel M, Clyman RJ, Soifer SJ, Heymann MA. Thromboxane is not responsible for the high pulmonary vascular resistance in fetal lambs. *Pediatr Res* 1985; 19: 1254–7.
22. Soifer SJ, Schreiber MD, Heymann MA. Leukotriene antagonists attenuate thromboxane-induced pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 1989; 26: 83–7.
23. Ibe BO, Hibler S, Raj JU. Platelet-activating factor modulates pulmonary vasomotor tone in the perinatal lamb. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1079–85.
24. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–5.
25. Perreault T, Baribeau J. Characterization of endothelin receptors in the newborn piglet lung. *Am J Physiol* 1995; 268: L607–14.
26. Ivy DD, le Cras TD, Parker TA, Zenge JP, Jakkula M, Markham NE et al. Developmental changes in endothelin expression and activity in the ovine fetal lung. *Am J Physiol* 2000; 278: L785–93.
27. Kirkeboen KA, Andreassen AK, Kvernmo HD, Strand ØA. Nitrogenmonoksid – basal biokjemi og fysiologiske aspekter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 4056–60.
28. Hislop A, Reid L. Pulmonary arterial development during childhood: branching pattern and structure. *Thorax* 1973; 28: 129–35.
29. Shaul PW. Ontogeny of nitric oxide in the pulmonary vasculature. *Semin Perinatol* 1997; 21: 381–92.
30. Parker TA, Kinsella JP, Galan HL, Le Cras TD, Richter GT, Markham NE et al. Prolonged infusions of estradiol dilate the ovine fetal pulmonary circulation. *Pediatr Res* 2000; 47: 89–96.
31. Parker TA, Ivy DD, Galan HL, Grover TR, Kinsella JP, Abman SH. Estradiol improves pulmonary hemodynamics and vascular remodeling in perinatal pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 2000; 278: L374–81.
32. Geggel RL, Murphy JD, Langleben D, Crone RK, Vacanti JP, Reid LM. Congenital diaphragmatic hernia: arterial structural changes and persistent pulmonary hypertension after surgical repair. *J Pediatr* 1985; 107: 457–64.
33. Irish MS, Glick PL, Russell J, Kapur P, Bambini DA, Holm BA et al. Contractile properties of intralobar pulmonary arteries and veins in the fetal lamb model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 921–8.
34. Abman SH, Shanley PF, Accurso FJ. Failure of postnatal adaptation of the pulmonary circulation after chronic intrauterine pulmonary hypertension in fetal lambs. *J Clin Invest* 1989; 83: 1849–58.
35. Morin FC III. Ligating the ductus arteriosus before birth causes persistent pulmonary hypertension in the newborn lamb. *Pediatr Res* 1989; 25: 245–50.
36. Wilkins MR, Gibbs JSR, Shovlin CL. A gene for primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2000; 356: 1207–8.
37. Fugelseth D, Kiserud T, Liestøl K, Langslet A, Lindemann R. Ductus venosus blood velocity in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child* 1999; 81: F35–9.
38. Fugelseth D, Leach CL, Morin FC III, Liestøl K, Wang H, Swartz D et al. Ductus venosus flow velocity in newborn lambs during increased pulmonary artery pressure. *Pediatr Res* 2000; 47: 767–72.
39. Snider AR. The ductus arteriosus: a window for assessment of pulmonary artery pressure? *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 457–8.
40. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 14–20.
41. Kinsella JP, Abman SH. Inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur J Pediatr* 1998; 157: S28–30.
42. Kinsella JP, Abman SH. Controversies in the use of inhaled nitric oxide therapy in the newborn. *Clin Perinatol* 1998; 25: 203–17.
43. Saugstad OD. Does nitric oxide prevent oxidative mediated lung injury? *Acta Pædiatr* 2000; 89: 905–7.
44. Eronen M, Pohjavuori M, Andersson S, Pesonen E, Raivio KO. Prostacyclin treatment for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 3–7.
45. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide therapy for the newborn infant. *Semin Perinatol* 2000; 24: 59–65.
46. Bindl L, Fahrenstich H, Peukert U. Aerosolised prostacyclin for pulmonary hypertension in neonates. *Arch Dis Child* 1994; 71: F214–6.
47. Paret G, Eyal O, Mayan H, Ben-Abraham R, Vardi A, Manisterski Y et al. Pharmacokinetics of endobronchial tolazoline administration in dogs. *Am J Perinatol* 1999; 16: 1–6.
48. Dukarm RC, Morin FC III, Russell JA, Steinhorn RH. Pulmonary and systemic effects of the phosphodiesterase inhibitor dipyridamole in newborn lambs with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 1998; 44: 831–7.
49. Dukarm RC, Russell JA, Morin FC III, Perry BJ, Steinhorn RH. The cGMP-specific phosphodiesterase inhibitor E4021 dilates the pulmonary circulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 858–65.
50. Kinsella JP, Parker TA, Galan H, Sheridan BC, Abman SH. Independent and combined effects of inhaled nitric oxide, liquid perfluorochemical, and high-frequency oscillatory ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1220–7. ○

## Annonse