

Bronkopulmonal dysplasi

Sammendrag

Bakgrunn. Siden bronkopulmonal dysplasi (BPD) første gang ble beskrevet for 40 års siden, har populasjonen av for tidlig fødte gjennomgått store forandringer. Med bedret prenatal oppfølging og bedre postnatal behandling ses alvorlig bronkopulmonal dysplasi nå sjelden hos barn født etter 32. svangerskapsuke. Likevel er det den vanligste komplikasjonen hos dem som overlever en svært for tidlig fødsel. Avhengig av de diagnostiske kriteriene har 40–60 % av overlevende barn med fødselsvekt < 1 000 g bronkopulmonal dysplasi.

Materiale og metode. Artikkelen og diskusjonene er basert på en grundig gjennomgang av utvalgte artikler om bronkopulmonal dysplasi, med hovedvekt på etiologi, profylakse og behandling samt nye diagnostiske kriterier.

Resultater og fortolkning. Bronkopulmonal dysplasi har en multifaktoriell etiologi, der graden av prematuritet står sentralt. Dessuten synes intrauterine faktorer, genetik, inflammasjon, oksygentoksitet og behovet for ventilasjonsstøtte for akutt åndenødssyndrom (RDS) å ha betydning. Det er fortsatt store hull i vår viten om etiologi, og tilstanden er også til stede hos barn som i liten grad har hatt behov for ventilasjonsstøtte. De ulike metodene for profylakse og behandling har hittil i liten grad vist seg å være effektive.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Teresa Farstad

teresa.farstad@ahus.no
Barne- og ungdomsklinikken
Akershus universitetssykehus
1478 Lørenskog

Dag Bratlid

Barne- og ungdomsklinikken
St. Olavs Hospital
og
Institutt for Laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Det medisinske fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Resultatene av behandlingen av for tidlig fødte barn er blitt betydelig bedre de siste tiårene. En av de alvorligste komplikasjonene til prematuritet er de kroniske lungekomplikasjonene kjent som bronkopulmonal dysplasi (BPD) (1). Bronkopulmonal dysplasi er også forbundet med økt forekomst av prematuritetsretinopati og cerebral parese (2). Tilstanden kjennetegnes av kroniske forandringer i lungestrukturen – med dysmorf vaskularisering, hypertrofisk muskularitet i arterioler og bronkioler samt redusert alveoldanning (3). Dette kan føre til kombinert hjerte-lunge-svikt og død senere i spedbarnsalderen. For de barna som rammes, viser sykdommen seg med symptomer lik dem man ser ved alvorlig astma, med obstruktiv og restriktiv lungesykdom. Hyperreaktivitet er ikke like vanlig.

Materiale og metode

Denne oversiktsartikkelen er basert på søk i PubMed på søkeordet «bronchopulmonary dysplasia» og en grundig gjennomgang av utvalgte artikler med hovedvekt på etiologi, profylakse og behandling samt nye diagnostiske kriterier.

Kronisk lungesykdom hos nyfødte

Northway og medarbeidere beskrev opprinnelig bronkopulmonal dysplasi hos barn som var født etter et svangerskap på 32 uker eller mer (4). Diagnosen ble stilt ved 28 dagers alder hos de barna som da fortsatt var oksygentrengende. Nødvendige tilleggskriterier var at barnet hadde vært respiratorbehandlet for akutt åndenødssyndrom (RDS) i minst tre dager i første leveuke og hadde kliniske tegn på lungesykdom i form av rask respirasjon, inndragninger og fremmedlyder ved auskultasjon samt radiologiske lungeforandringer i form av fortetninger, nedsatt luftholdighet og/eller hyperinflaterte områder. Med denne definisjonen var hyppighe-

ten av bronkopulmonal dysplasi hos barn med fødselsvekt < 1 500 g omkring 50 % tidlig i 1990-årene.

I 1980-årene skjedde det flere viktige ting. For det første ble akutt sykdom hos moderat premature barn (fødselsvekt > 1 500 g, > 32 ukers svangerskapsalder) dramatisk redusert. Dette skyldes bedret prenatal og obstetriske oppfølging samt steroidbehandling av mor (betametason) ved truende prematur fødsel for å stimulere barnets produksjon av surfaktant (5). Syntetisk og naturlig surfaktant ble fra 1990-årene tatt i bruk for behandling og delvis for forebygging av akutt åndenødssyndrom hos premature (6). Disse forhold har ført til at det nå er svært uvanlig å se alvorlig lungesykdom hos barn som er født etter 30.–32. svangerskapsuke. Samtidig har det imidlertid vært en betydelig økning i andelen svært for tidlig fødte (fødselsvekt < 1 500 g) og ekstremt for tidlig fødte (fødselsvekt < 1 000 g) som overlever. I dag har vi derfor en helt annen pasientpopulasjon i våre nyfødtafdelinger enn da bronkopulmonal dysplasi først ble beskrevet.

Siden den gang er det også utviklet nye strategier for ventilasjonsbehandling av alvorlig akutt åndenødssyndrom. Av de invasive ventilasjonsmåtene kan nevnes respiratormoduser som i større grad samarbeider med barnet og tilpasser både frekvens, volum og trykk til barnets egen respiratoriske innsats. I tillegg er det utviklet teknologi for høyfrekvent oscillerende ventilasjon og mulighet for å tilføre inspirasjonsluften NO (nitrogenoksid) i spesielle tilfeller. Samtidig skjedde det en utvikling og validering av ikke-invasiv ventilasjon, såkalt nasal CPAP

Hovedbudskap

- Årsaken til bronkopulmonal dysplasi hos premature er multifaktoriell, og spesifikk profylakse eller behandling finnes ikke
- Sykdommen har en astmaliknende symptomatologi med obstruktivitet og restriktivitet og kompliseres i alvorlige tilfeller med pulmonal hypertensjon
- Barn med bronkopulmonal dysplasi blir ofte alvorlig syke ved luftveisinfeksjoner og har hyppigere og lengre sykehusinnleggelse de første leveårene enn andre barn

(nCPAP). Ettersom nCPAP-behandling er blitt mer tilgjengelig i nyfødtavdelingene og nå ofte foretrekkes fremfor respiratorbehandling hos ikke altfor syke barn, er derfor Northway og medarbeideres krav om initial respiratorbehandling ikke like aktuelt. I dag ser vi imidlertid at også barn som får beskjeden eller ingen ventilasjonsstøtte de første levedagene, kan utvikle alvorlig bronkopulmonal dysplasi senere (7). Dette har ført til at de patologisk-anatomiske og radiologiske forandringene har endret seg fra det Northway og medarbeidere i sin tid beskrev. Oftest ser vi i dag hovedsakelig nedsatt luftholdighet som et uttrykk for nedsatt alveolarisering (8), som etter hvert går over i et mer fibrotisk utseende og som bare sjelden følges av hyperinflasjon og cyster.

Forekomsten av bronkopulmonal dysplasi er i høy grad relatert til barnets umodenhet. Det synes også som om vekstretarderte barn (SGA) har større risiko for bronkopulmonal dysplasi enn premature som er normalt store for alderen (9). Dårlig intrauterin tilvekst kan være markør for unormal lungeutvikling, som disponerer for bronkopulmonal dysplasi. Guttebarn har økt risiko (10). En populasjonsstudie viste at fra 1987 til 1992 var det en markert økning i overlevelse for barn født før 32. svangerskapsuke, men samtidig en dobling og tredobling av risikoen for bronkopulmonal dysplasi ved henholdsvis 28 dager og 36 ukers svangerskapsalder (11). Fra 1992 til 1997 økte overlevelsen ytterligere, mens forekomsten av bronkopulmonal dysplasi stabiliserte seg. Som vist i tabell 1 har det også i norske materialer vært en relativt høy insidens av tilstanden de siste årene.

Diagnostiske kriterier

Northway og medarbeideres vekt på oksygenavhengighet ved 28 dagers postnatal alder skyldtes at de fleste premature som ble behandlet på den tiden ved 28 dagers alder ville være kommet til en svangerskapslengde på fra 34 uker og oppover – da lungene skal være normalt utviklet. For barn som er født etter 23–24 ukers svangerskap er selvfølgelig dette ikke tilfellet. Shennan og medarbeidere (12) mente derfor at oksygenbehov ved 36 ukers svangerskapsalder var et bedre mål på patologisk lungefunksjon for barn med fødselsvekt < 1 500 g og svangerskapslengde < 32 uker, og foreslo å kalle tilstanden «kronisk lungesykdom» (CLD). «Kronisk lungesykdom» og «bronkopulmonal dysplasi» brukes nå i stor grad om hverandre.

I våre dager blir bronkopulmonal dysplasi oftest definert i tråd med forslag fra en arbeidsgruppe organisert av National Institute of Health i 2001 (3). Som det fremgår av tabell 2 er basiskravet fortsatt oksygenavhengighet ved 28 dagers alder. Imidlertid skiller man mellom graden av prematuritet (over eller under 32 ukers svangerskapsalder) og graden av oksygenavhengighet eller ventila-

Tabell 1 Forekomst av bronkopulmonal dysplasi hos overlevende barn med fødselsvekt < 1 500 g i perioden 1989–2005 ved to norske sykehus med intensivavdeling for svært og ekstremt for tidlig fødte barn

Diagnostisk kriterium	Fødselsvekt < 1 000 g		Fødselsvekt 1 000–1 500 g	
	Akershus universitetssykehus (%)	St. Olavs Hospital (%)	Akershus universitetssykehus (%)	St. Olavs Hospital (%)
Oksygenbehov og/eller ventilasjonsstøtte ved 28 dagers postnatal alder ¹	1989	55		29
	1994	63	77	42
	1999	62	78	57
	2005	36		10
Oksygenbehov og eller ventilasjonsstøtte ved 36 ukers svangerskapsalder ¹	1989		18	9
	1994	37	67	26
	1999	38	61	36
	2005	29		5

¹ Inkluderer respiratorbehandling og/eller nCPAP-behandling

Tabell 2 Diagnostiske kriterier for bronkopulmonal dysplasi (4)

Svangerskapslengde	< 32 uker	≥ 32 uker
Diagnosetidspunkt	36 ukers svangerskapslengde	28 < alder < 56 dager
	Behov for oksygentilførsel > 21 % i minst 28 dager, i tillegg:	
Mild bronkopulmonal dysplasi	Puster romluft ved 36 ukers svangerskapsalder eller ved hjemreise, status ved det tidspunkt som kommer først	Puster romluft ved 56 dagers alder eller ved hjemreise, status ved det tidspunkt som kommer først
Moderat bronkopulmonal dysplasi	Behov for < 30 % oksygen ved 36 ukers svangerskapsalder eller ved hjemreise, status ved det tidspunkt som kommer først	Behov for < 30 % oksygen ved 56 dagers alder eller ved hjemreise, status ved det tidspunkt som kommer først
Alvorlig bronkopulmonal dysplasi	Behov for ≥ 30 % oksygen og/eller ventilasjonsstøtte ¹ ved 36 ukers svangerskapsalder eller hjemreise, status ved det tidspunkt som kommer først	Behov for ≥ 30 % oksygen og/eller ventilasjonsstøtte ¹ ved 56 dagers alder eller ved hjemreise, status ved det tidspunkt som kommer først

¹ Inkluderer respiratorbehandling eller nCPAP-behandling

sjonsstøtte etter 28 og 56 dagers postnatal alder samt ved 36 ukers svangerskapsalder. Det tidligere kravet om respiratorbehandling i første leveuke er ikke lenger med. Det som fortsatt medfører diagnostiske problemer er at det ikke er definert noen nedre grense for oksygenmetning som indikasjon for oksygenbehov. Det er således vist at mange barn som ved 36 ukers svangerskapsalder behandles med < 30 % oksygen, likevel ikke trenger det. Forskjeller i oppfatning av ønsket oksygenmetning kan derfor være medvirkende årsak til variasjonen i insidens av bronkopulmonal dysplasi. De siste årene har det vært en tendens til å akseptere stadig lavere verdier (88–90 % metning) såfremt barnet ut fra en klinisk vurdering har det bra (13). Ved de fleste avdelinger her i landet anser man imidlertid en oksygenmetning på 90–94 % for å være optimalt.

Etiologiske faktorer

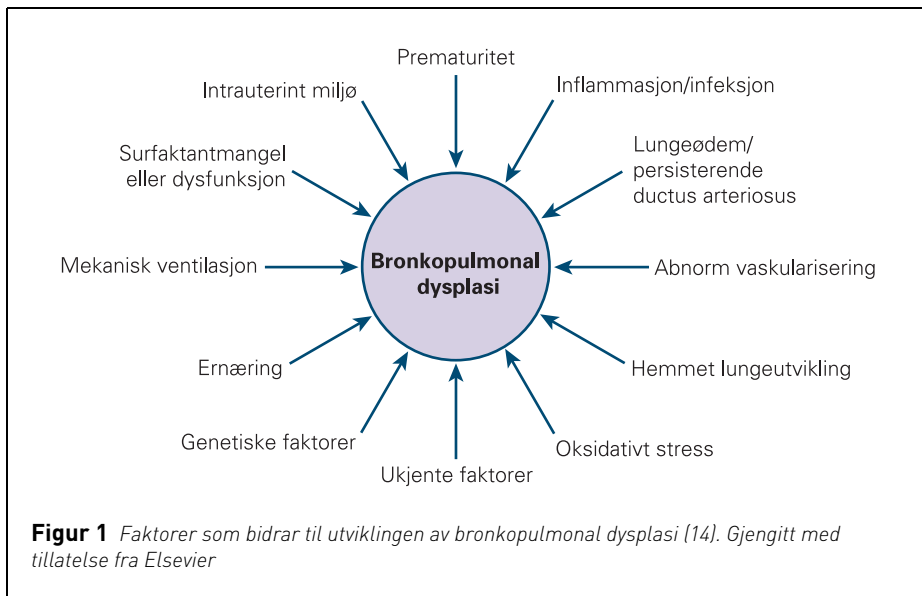
Bronkopulmonal dysplasi har en multifaktoriell etiologi, der anatomisk og biokjemisk lungeumodenhet på grunn av prematuritet er av sentral betydning (fig 1) (14).

Mekanisk ventilasjon

Selv om respiratorbehandling ikke lenger er en forutsetning for diagnosen, er det klart at tilstanden forekommer hyppigere hos premature som har vært respiratorbehandlet for alvorlig akutt åndenødssyndrom. Om skaden er en følge av volumtraume eller barotraume, er det ingen enighet om. Studier der man har sammenliknet ulike ventilasjonsstrategier (høyfrekvent ventilasjon kontra synkron ventilasjon, små luftvolumer kontra store volumer, akseptert (permissive) hyperkapni kontra normokapni som ventilasjonsmål, tidlig nCPAP kontra mekanisk ventilasjon) har heller ikke ført til noen avklaring av hva som er optimal ventilasjonsstøtte (15).

Oksidativt stress

Premature har redusert forsvar mot oksidativt stress. Oksidativt skade via oksygenbehandling er en viktig faktor i utviklingen av bronkopulmonal dysplasi (3). Intervensjonsstudier og behandlingsforsøk med diverse antioksidanter har imidlertid ikke gitt entydige resultater. Det er få avdelinger der man rutinemessig gir slikt tilskudd.



Lungeødem og persisterende ductus arteriosus (PDA)

Økt permeabilitet i lungene forårsaket av prematuritet og inflammasjon gir lekkasje av væske fra lungekapillarene. En Cochrane-metaanalyse tenderer i retning av å anbefale å begrense væsketilførselen til premature de første levedagene (16). Persisterende ductus arteriosus med venstre-til-høyre-shunt vil også øke blodstrømmen gjennom lungene og det hydrostatiske trykket i lungekarsengen og dermed bidra til alveolær og interstiell lekkasje. Samtidig er det også holdepunkter for å tro at persisterende ductus arteriosus kan påføre lungene et inflammatorisk stress (17). I den hittil største randomiserte studien med profylaktisk lukking av persisterende ductus arteriosus med indometacin fant man imidlertid en høyere insidens av bronkopulmonal dysplasi i gruppen av indometacinbehandlede, selv om det der var en lavere forekomst av persisterende ductus arteriosus (18).

Infeksjon og inflammasjon

Det synes å være en sammenheng mellom chorioamnionitt og utviklingen av bronkopulmonal dysplasi (19). Det er også en assosiasjon mellom kolonisering med *Ureaplasma ureolyticum* og senere utvikling av kronisk lungesykdom hos premature. Denne sammenhengen skyldes imidlertid at denne mikroben er den vanligste ved en chorioamnionitt. Chorioamnionitt fører til influks av interleukiner og cytokiner i amnionvæsken, og det er vist økt konsentrasjon av disse i trakeal aspirat fra barn som senere utvikler bronkopulmonal dysplasi (19). Mekanisk ventilasjon innebærer i seg selv produksjon av proinflammatoriske cytokiner i lungene. Disse cytokinene kan påvirke alveoldanningen slik at lungeutviklingen stopper opp.

Abnorm vaskularisering

Pulmonal hypertensjon forekommer relativt ofte hos barn med bronkopulmonal dysplasi

(20). Man har lenge trodd at dette var sekundært til utviklingen av dysplasien. Nyere eksperimentelle studier viser imidlertid at hyperoksi kan føre til abnorm vaskularisering gjennom redusert ekspresjon av lungens vaskulære endoteliale vekstfaktor (VEGF). Når lungens vaskularisering hemmes, vil dette også hemme forgreningen av bronkialtreet. Hemming av vaskulær endotelial vekstfaktor kan altså i en kritisk utviklingsfase føre til en unormal utvikling av lungene.

Genetiske faktorer

Tvillingstudier tyder på at genetiske faktorer er av betydning for utviklingen av bronkopulmonal dysplasi (21). Studier har vist at genetisk polymorfisme for både selektin og angiotensinkonvertase (ACE), som er assosiert med inflammasjonsprosesser, kan medvirke til utviklingen av tilstanden. Premature med L-selektin hadde større risiko for bronkopulmonal dysplasi enn premature med E- og P-selektin (22), og premature med D-allelet for ACE hadde større risiko enn dem med I-allelet (23).

Forebygging og behandling

Ventilasjonsstøtte

Respiratorbehandling bør gjennomføres med lavest mulige, men tilstrekkelige topptrykk og luftvolumer. Høyfrekvent oscillerende ventilasjon kunne være gunstig, men det har i praksis vært vanskelig å vise dette (15). Det er heller ingen enighet om optimale verdier for oksygenmetning hos premature, verken i den akutte eller i den kroniske fasen (24). Abman (25) har foreslått at metningen bør være over 92 % om barnet er klinisk stabilt uten tegn på pulmonal hypertensjon, men 94–96 % hos barn med pulmonal hypertensjon. Barna bør følges nøye med blodtrykk og EKG, ev. ekkokardiografi, for å overvåke utvikling av pulmonal hypertensjon. Episoder med desaturering (hypoksemi) bør unngås, siden dette øker motstanden i luftveiene og gir dårligere lun-

gefunksjon. Nivået av karbondioksid kan tiltales å øke så lenge det ikke medfører acidose, arteriell pH bør ligge over 7,20.

Ernæring

Barn med bronkopulmonal dysplasi har på grunn av større respirasjonsarbeid et kalori-behov som er 20–40 % høyere enn behovet til friske spedbarn (26). Adekvat ernæring og vitamintilskudd er derfor avgjørende for normal somatisk tilvekst og lungeutvikling. Dyrestudier har vist at ernæringssvikt kan forandre lungemekanikken, redusere mengden av surfaktant og antall alveoler, øke apoptosen og redusere mengden av DNA i alveolarveggen. Samtidig er barn med etablert bronkopulmonal dysplasi ofte svært følsomme for økt væsketilførsel. Det kan derfor være problematisk å få tilført nok kalorier ved ren morsmelkernæring/morsmelkerstatning. På grunn av følsomheten for overvæking har det også vært oppmerksomhet omkring innholdet av natrium i kosten (27). Mange barn med alvorlig bronkopulmonal dysplasi synes å utvikle en aversjon mot oralt matinntak, sannsynligvis på grunn av negative opplevelser gjennom langvarig respiratorbehandling, sondeernæring og hypoksiske episoder i forbindelse med mating.

Vitamin A er nødvendig for optimal vekst og reparasjonsprosesser i celler og vev, og premature har lave verdier av dette vitaminet. Parenteralt tilskudd av vitamin A kan redusere forekomsten av bronkopulmonal dysplasi (28). Effekten er imidlertid beskjeden, og det er få avdelinger der slik behandling gis rutinemessig.

Medikamentell behandling

En rekke medikamenter har vært forsøkt i profylakse og behandling av bronkopulmonal dysplasi (29). I 1990-årene ble steroider (deksametason) gitt til premature med alvorlig lungesykdom, bl.a. for å dempe inflammasjonsprosessen. Imidlertid kom det data som viste at slik behandling førte til hemmet neurologisk utvikling hos mange. Det kom derfor sterke advarsler mot å behandle premature med systemiske steroider (30). Steroider bør nå kun gis ved livstruende forverring av den kliniske tilstanden og til barn som etter lengre tid fortsatt trenger respiratorbehandling med høyt trykk og høyt oksygentilskudd (31).

Diuretika bedrer lungenes elastisitet (compliance), sannsynligvis på grunn av væskemobilisering. Selv om korttidseffekten synes å være god, er det ikke dokumentert noen varig effekt. Langvarig behandling kan derfor ikke anbefales, på grunn av risikoen for bivirkninger som elektrolyttforstyrrelser, ototoksisitet og nefrokalsinose.

Antioksidanter har også vært brukt i profylakse og behandling av bronkopulmonal dysplasi (29). Kontrollerte studier med både superoksididismutase, N-acetylcystein, vitamin E, vitamin C og allopurinol har likevel ikke gitt entydige resultater.

Mange premature blir behandlet med fosfodiesterasehemmere som profylakse mot apneer. Det er vist at kaffein og andre fosfodiesterasehemmere foruten å forebygge apneer også kan gi redusert insidens av bronkopulmonal dysplasi.

Langtidsprognose

For barn med alvorlig sykdom er prognosen usikker. Hos mange går lungesykdommen tilbake etter hvert som de vokser og utvikler seg. De barna som har vedvarende pulmonal hypertensjon, vokser imidlertid dårligere enn barn født like prematurt, men uten alvorlig lungesykdom. Hos denne gruppen er bronkopulmonal dysplasi også ofte forbundet med andre tilstander, f.eks. cerebral parese og prematuritetsretinopati (2), og ikke minst er det en viss senmortalitet. Barn med moderat/mild bronkopulmonal dysplasi har en bedre prognose, men er likevel de første leveårene plaget med luftveisinfeksjoner og betydelig hyppigere sykehusinnleggelse enn det som er vanlig (32). Bronkopulmonal dysplasi er derfor en godkjent indikasjon for profylaktisk behandling med palivizumab (Synagis) gjennom RS-sesongen.

Barn som bare er født moderat prematurt (30–34 uker) og ikke har vært spesielt lungesyke som nyfødte, kan likevel ha dårligere lungefunksjon enn barn født til termin. Disse barna oppfyller sjelden kriteriene for rutinemessig oppfølging ved barneavdelingens poliklinikker. Det er mye som tyder på at disse barnas astmaliknende symptomer, vanligvis lett obstruktivitet, ikke alltid kan reverseres ved antiastmatisk behandling. Før man starter langvarig astmabehandling hos et barn som er født for tidlig, men ikke har andre risikofaktorer, bør det gjøres reversibilitetsstudier.

Konklusjon

Bronkopulmonal dysplasi er fortsatt et problem hos barn som overlever etter å ha blitt født svært mye for tidlig. Selv om man i de 40 årene som er gått siden tilstanden først ble beskrevet har samlet mye kunnskap om og erfaring i behandling av disse barna, er det fortsatt store hull i vår viten. Dette bør inspirere til økt forskning på årsakene til og behandlingen av denne tilstanden.

Litteratur

1. Bratlid D, Farstad T. Bronkopulmonal dysplasi – en generell oversikt. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2521–3.
2. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. JAMA 2003; 289: 1124–9.
3. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723–9.
4. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary diseases following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967; 276: 895–8.
5. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 322–35.
6. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. N Engl J Med 1993; 328: 861–8.
7. Bancalari E. Changes in pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity Am J Perinatol 2001; 18: 1–9.
8. Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR et al. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. AJR Am J Roentgenol 2006; 187: 1012–8.
9. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES et al. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. Pediatrics 2003; 111: 483–7.
10. Henderson-Smart DJ, Hutchinson JL, Donoghue DA et al. Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91: 40–5.
11. Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S et al. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 85: 33–5.
12. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A et al. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirements in the neonatal period. Pediatrics 1988; 82: 527–32.
13. Shaw NJ, Kotecha S. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in the United Kingdom. Early Hum Develop 2005; 81: 165–70.
14. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS et al. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2006; 30: 171–8.
15. Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2006; 30: 192–9.
16. Bell EF, Accareggi MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (3): CD000503.
17. Varsila E, Hallman M, Venge P et al. Closure of patent ductus arteriosus decreases pulmonary myeloperoxidase in premature infants with respiratory distress syndrome. Biol Neonate 1995; 67: 167–71.
18. Schmidt B, Roberts R, Fanaroff A et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms (TIIPP). J Pediatr 2006; 148: 730–4.
19. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM et al. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics 1996; 97: 210–5.
20. Abman SH. Pulmonary hypertension in chronic lung disease of infancy: pathogenesis, pathophysiology, and treatment. I. Bland RD, Coalson JJ, red. Chronic lung disease in early infancy. New York: M. Dekker, 1999: 619–68.
21. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. Pediatrics 2006; 117: 1901–6.
22. Kazzi SN, Quasney MW. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme is associated with increased risk and severity of bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 2005; 147: 818–22.
23. Derzbach L, Bokodi G, Treszl A et al. Selectin polymorphism and perinatal morbidity in low-birthweight infants. Acta Paediatrica 2006; 95: 1213–7.
24. The STOP-ROP multicenter study group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized controlled trial. I. Primary outcomes. Pediatrics 2000; 105: 295–310.
25. Abman SH. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 87: 15–8.
26. Rajadurai LNM, Tan SV. Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD005093.
27. Hartnoll G, Betremieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation in infants of 25–30 weeks gestational age: effects on cardiopulmonary adaptation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 85: 29–32.
28. Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA et al. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. Pediatrics 2005; 115: e249–54.
29. Bajeva R, Christou H. Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2006; 30: 209–18.
30. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infants: a systematic review of RCTs. BMC Pediatrics 2001; 1: 1, doi: 10.1186/1471-2431-1-1.
31. Jobe AH. Postnatal corticosteroids for preterm infants – do what we say, not what we do. N Engl J Med 2004; 350: 1349–51.
32. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2006; 30: 219–26.

Manuskriptet ble mottatt 8.3. 2007 og godkjent 5.6. 2007. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.