

# Ductus

Nr. 19

Juli 2004

---

## Pulmonal Hypertensjon

### **Pulmonal hypertensjon**

*Henrik Brun, Barnehjerteseksjonen, Rikshospitalet*

### **Lungerelatert hjerteforskningsprosjekt**

*Iren Matthews, Barneklubben, Rikshospitalet*

## Redaksjonelt

”Ductus” har de seinere årene hatt spesifikke hovedtemaer. På denne måte kan man få en grundig gjennomgang av de enkelte temaer, samtidig som ”Ductus ” som ”oppslagsverk” og refereanse blir mer oversiktlig.

Hovedartikkel denne gang er en meget grundig gjennomgang av temaet ”Pulmonal hypertensjon” av Henrik Brun og samarbeidspartnere. Henrik arbeider som stipendiat ved Barnehjerteseksjonen, Rikshospitalet i et prosjekt som omhandler nettopp dette temaet. Således er dette en meget fin ”update” på feltet av en som legger sin sjel og all sin energi i nettopp dette for tiden.

Neste artikkel, av Iren Mattews, er forhåpentlig starten på en serie av presentasjoner av pågående forskningsprosjekter innen barnekardiologi her til lands. Hensikten er delvis å vise hva som foregår av nybrottsarbeid, og delvis å sette lys på disse iherdige sjeler som akkurat nå og innenfor vårt område er med på å utvikle faget. Det er dessuten greit å vite hvem innenfor vårt miljø som antas å være oppdatert og sitter med en ekspertise innenfor utvalgte områder i faget.

Jeg oppfordrer alle med kjennskap til hva som foregår av prosjekter, store eller små, om å kontakte meg. Her er sjansen til å informere kolleger om spennende nyutvikling i faget.

**Ductus ISSN 1503-8726 (web/online-utgave) og ISSN 1504-0895 (trykket utgave) som registrert medisinsk publikasjon!**

”Ductus” er nå registrert som formell publikasjon i Nasjonalbiblioteket! Både som trykket utgave, med ISSN nr: 1504-0895, og som web-utgave med ISSN-nr: 1503-8726. Med dette har Ductus gått inn i en ny fase, ved at det er formelt registrert i den offentlige norske dokumentbasen. Jeg ser på dette som en riktig og positiv utvikling, og takker Thomas Möller, som tok initiativet til dette for online-utgaven via Norsk barnelegeforening.

Red

# *Pulmonal hypertensjon hos barn*

*ÅRSAKER - BASAL PATOFYSIOLOGI - UTREDNING - BEHANDLING*

Henrik Brun, Erik Thaulow, Gottfried Greve, Henrik Holmstrøm

Forkortelser brukt i artikkelen:

PHT	Pulmonal hypertensjon
PPH	Primær pulmonal hypertensjon
ASD	Atrieseptumdefekt
AVSD	Atrioventriklær septumdefekt
VSD	Ventrikkelseptumdefekt
PAH	Pulmonal arteriell hypertensjon

## INNLEDNING

Lungekarmotstanden er en sentral faktor i barnekardiologien. Den påvirker operabilitet, postoperativt forløp og funksjonsevne.

Fiksert høy lungekarmotstand ved hjertefeil har vært en tilstand uten behandlingstilbud. Nye medikamenter som er effektive ved pulmonal hypertensjon (PH) av andre årsaker prøves nå ut også ved hjertefeil. Internasjonale studier pågår. Ved Rikshospitalet er 13 pasienter med Eisenmenger syndrom behandlet i opptil 15 mnd med spesifikke medisiner. Blant utfordringene er å finne gode effektmål.

Økt motstand i lungekretsløpet kan også ha betydning uten høyt trykk, for eksempel hos Fontanpasienter.

Denne artikkelen beskriver årsaker til pulmonal arteriell hypertensjon hos barn, forandringene i lungekarveggen, utredning og behandling.

## DEFINISJON

Pulmonal hypertensjon (PHT) defineres som et middeltrykk i lungearterien på over 25 mm Hg i hvile eller 30 mm Hg under anstrengelse. Normalt vil lungekartrykket være ca en femtedel

av systemtrykket.(1) Hos barn med hjertefeil og lungekarsykdom er vil trykkene ofte være betydelig høyere.(2) Over 50 % av systemtrykk er en annen anvendt grense. Trykk er direkte målbart i motsetning til økt motstand som er det egentlige problemet.

## INNEDELING

WHO har delt PHT i fem grupper. (3) (Revidert i Venezia 2003, publiseres i 2004. )

*Tabell 1 WHO undergrupper med eksempler relevante for barn*

WHO-gruppe (1-5)	Eksempler hos barn
<b>1.Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)</b>	<i>sekundært til venstre til høyre shunter, persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte, primær PH</i>
2.Pulmonal venøs hypertensjon	<i>v/lungevenestenose, mitralklaffestenose</i>
3.PHT relatert til hypoksemi/kronisk lungesykdom	<i>v/bronkupalmonal dysplasi (kronisk lungesykdom hos premature) og relatert til diafragmahernie - ved øvre luftveisobstruksjon, for eksempel hos barn med Down syndrom</i>
4.PHT ved tromboembolisk sykdom	<i>Sjelden hos barn</i>
5.Tilstander som affiserer lungekar direkte	<i>Sjelden hos barn</i>

### *Kommentarer til tabell 1:*

*1. Vanligst hos barn er PAH som innebærer obliterasjon av lungearterioler. Gruppen har patofysiologiske og histopatologiske likheter tross ulik etiologi. Det er primært i denne gruppen nye medikamenter prøves ut.*

*2. Pulmonal venøs hypertensjon oppstår ved hinder for blodstrømmen gjennom og ut av venstre hjertehalvdel. Lungevenestasen gir refleksiv konstriksjon av lungearterioler som gir beskyttelse mot lungeødem. Over tid sees fiksert karremodellering både på arteriell og venøs side men ikke så uttalt som ved PAH.*

*3. PHT kan også være assosiert med lungesykdom. I tillegg til hypoksisk vasokonstriksjon spiller vevstap og redusert totaldiameter av karsengen en rolle.*

*4. Tromboembolisk okklusjon øker total lungekarmotstand og derved trykk som over tid medfører sekundære karveggforandringer.*

## FOREKOMST

Primær pulmonal hypertensjon (PPH) har estimert insidens på 1-2 per million, dobbelt så hyppig hos kvinner som hos menn. Debut forekommer i barnealder men tall finnes ikke. Sekundære former er vanligere. Tall for PAH ved hjertefeil avhenger av tilgjengelighet og kvalitet på barnehelsetjenesten. Forekomsten er høyere i land der hjertefeilen oppdages sent eller kirurgi ikke er tilgjengelig. Uoperert regner man med at ca hver tredje pasient med medfødt hjertefeil vil dø av lungekarsykdom(4). Ved Barnehjerteseksjonen, Rikshospitalet er det fra 1990-2002 registrert 92 pasienter med diagnose lungekarsykdom av totalt 6200 pasienter (1,5 %) men registreringen har vært ufullstendig. 17 av pasientene hadde Down syndrom og lungekarsykdom.

## GENETISKE MEKANISMER

Genetiske mekanismer for primær pulmonal hypertensjon kaster lys over mulige mekanismer for økt sårbarhet for lungekarskade generelt. Disse inkluderer:

1. Svikt i reseptor for cytokinet bone morphogenetic protein (BMP2) (5)
2. Svikt i spenningsstyrte kaliumkanaler(6)
3. Endret funksjon av serotonin transport protein og mulig av serotonin reseptor. (7;8)

BMP-systemet er involvert i ulike prosesser som vekst, motilitet, immunosuppresjon og apoptose. Endringer er beskrevet ved sekundære PHT former og dette kan representere en sentral mekanisme ved PHT generelt. (9) Serotonin er en potent vasokonstriktor i lungekar. Redusert kaliumstrøm inn i glatt muskel øker depolarisering og kontraksjon.

## PATOFYSIOLOGI OG HISTOPATOLOGI

Oversikt over mekanismer som til sammen fører til karskade ved for eksempel økt pulmonal blodflow er oppsummert i tekstboks 1 og illustrert i figur 1.

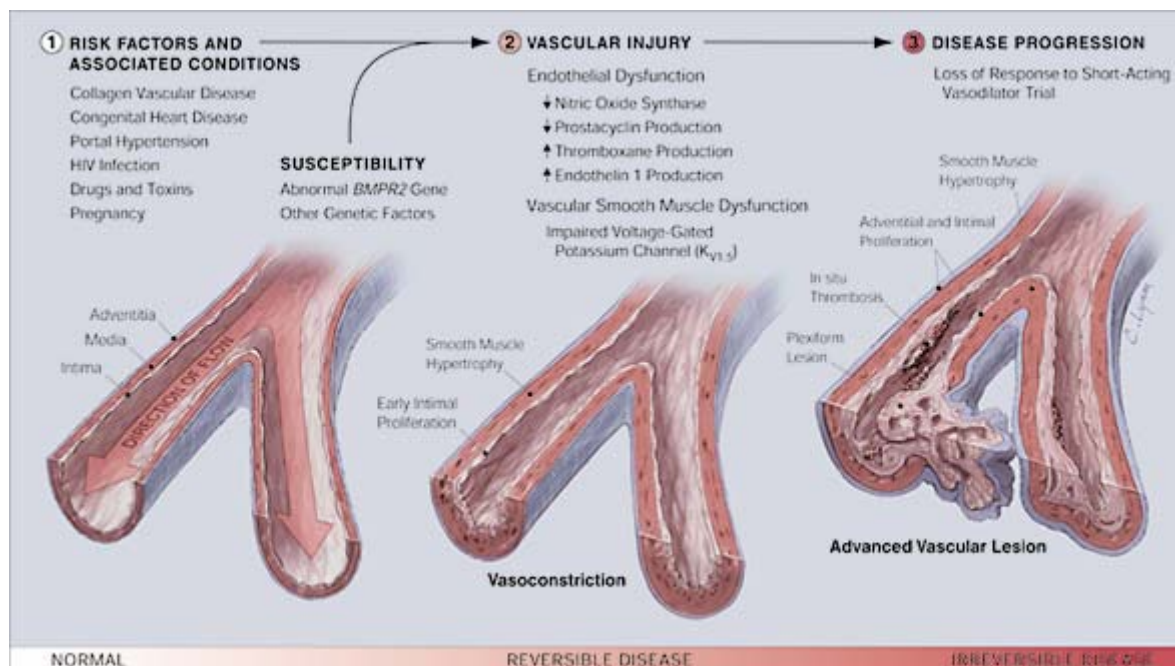


Fig 1. Mekanismer for utvikling av lungekarskade. Fra Gaine S.

Tekstboks : Mekanismer bak utvikling av lungekarskade :

1. Genetisk bestemt sårbarhet for start av av karremodellerende kaskader.
2. Fysiske faktorer: strekk, skjærkrefter, hypoksi
3. Endotelskade/dysfunksjon:
  - A. Vasokonstriksjon
  - B. Deponering av matriksprotein
  - C. Inflammasjon
  - D. Proliferasjon av alle celletyper
  - E. Omdannelse av glatt muskelceller til motile
  - F. Redusert apoptose
  - G. Trombose og koagulasjon
  - H. Oksydativt stress

Utgangspunktet er genetisk disposisjon. Økt trykk og flow gir endotelskade med lekkasje av serumfaktorer ut i karvegg. Dette starter en rekke prosesser (A-H) som fører til tykkere og stivere karvegg og redusert eller tett lumen. Endotelial dysfunksjon med redusert dilatatorisk evne og økt klebrighet for leukocytter (inflammasjon) og trombocytter (trombose) bidrar. Vasokonstriksjon og karremodellering anses å være uskillelige mekanismer. For eksempel virker vasokonstriktoren endotelin-1 som glatt muskel mitogen mens vasodilatorer som NO og prostanoidene også har antiproliferative og antimigratoriske egenskaper.(10)

Rabinovitch (11) har beskrevet histopatologi i lungearterier hos barn med hjertefeil og inkluderer tidligere forandringer enn den eldre Heath & Edwards klassifikasjonen. (12)

Figuren under (Figur 2) viser utvikling av lungekarforandringer ved stor VSD sammenliknet med normal utvikling.

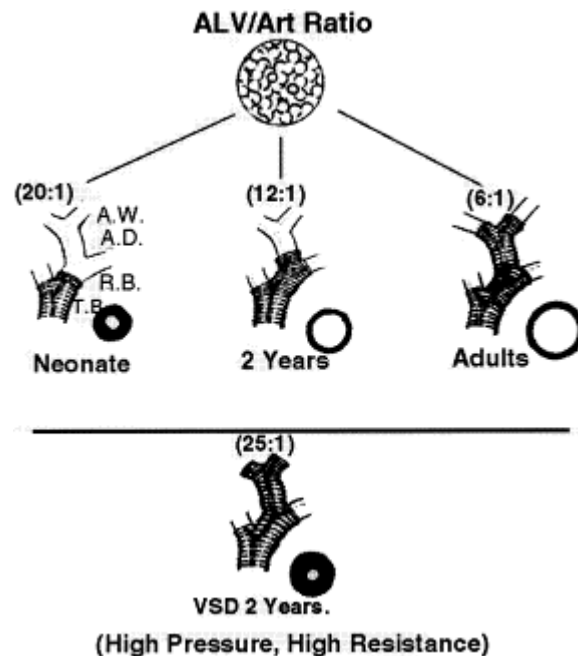


Fig 2. (Forkortelser i figuren: AW: alveolar wall, AD: alveolar duct, RB: respiratory bronchiolus, TB: terminal bronchiolus. ALV/Art ratio er alveolær/arteriole-antall-ratio.

Ved pulmonal arteriell hypertensjon hos barn finner man følgende likhetstrekk: (13)

1. Vekst av alle tre lag i normalt muskulariserte arterier. Hyperplasi og hypertrofi av celler i alle lag samt økt ekstracellulær matriksdeponering.
2. Perifer migrasjon av glatte muskelceller til normalt ikke muskulariserte kar. Av de tidlige forandringene har dette størst innvirkning på motstanden.
3. Reduksjon i antall små arterier relatert til antall alveoli.

Lungebiopsi erstattes nå oftest av hjertekateterisering med vasodilasjonstest. Unntak er mistanke om aktiv pulmonal vaskulitt. (14)

## PULMONAL HEMODYNAMIKK

Det normale lungekartreet er et lavtrykks- og høyflowsystem med stor kapasitet for rask dilatasjon og rekruttering av kar som normalt er uperfunderte. Prekapillære kar bidrar mest til normal motstand (15) og får først sykelige forandringer, såkalt neomuskularisering. (13) Redusert antall lungekar øker mekanisk stress på veggen i resterende kar.

## HEMODYNAMIKK VED SYSTEMISK-PULMONALE SHUNTER

Hjertefeil med systemisk-pulmonal shunt vil i nyfødtp perioden vanligvis vise økende shuntflow på grunn av fallende lungekarmotstand de første levedøgn. Shuntens størrelse og beliggenhet har betydning for følgene av den økte lungeblodstrømmen. På grunn av reservekapasiteten i lungekarsengen vil en liten (trykkrestriktiv) shunt eller en shunt i lavtrykksområdet (ASD) ikke føre til øket trykk, og lungekarene kan tåle volumøkningen over mange år før karmotstand eventuelt øker.

En non-restriktiv høytrykksshunt, for eksempel ved atrioventrikulær septumdefekt, gir systemtrykk i høyre ventrikkel. Stort shuntvolum belaster venstre hjertehalvdel som etter hvert svikter. En fysiologisk flowdempende respons i lungekarene utløser arteriolekonstriksjon. Motstanden øker, volumbelastningen avtar og venstresvikten avtar. Over tid fører det pulsatile stress på karveggen imidlertid til karremodellering som øker motstanden mer permanent. Akutt vasodilasjonsrespons avtar. Fra en situasjon med høy flow og lav motstand får vi gradvis høyere motstand og lavere flow. (Tekstboks 2) Fiksert trykklikhet mellom kretsløpene og bidireksjonal eller reversert shuntretning defineres som **Eisenmenger syndrom**.

Tekstboks 2:

Fra: Hyperflow og lav karmotstand

$$F \times R = P$$

Til: Høy karmotstand og lav flow

$$F \times R = P$$

Figur 1 (F=flow, R=motstand, P=trykk)

## SYMPTOMER, FUNN OG KOMPLIKASJONER

Symptomer og kliniske funn ved PH er i starten lite fremtredende og uspesifikke. Ved lungekarsykdom som følge av hjertefeil vil barnet vanligvis ha hatt en periode med symptomer på hjertesvikt. Hjertesvikten avtar gradvis som følge av redusert blodstrøm til lungene. Pasienten virker friskere men får redusert anstrengelsestoleranse.(16) Hos de minste vil takypne og redusert spontanmotorikk være tilstede men er vanskelig å oppdage før cyanose, synkope eller dårlig tilvekst inntreffer. Synkope er vanligere hos barn enn hos voksne.(2) Anslag av en forstørret HV, aksentuert 2. hjertetone samt bilyd fra trikuspidalinsuffisiens er vanlige funn. Ved avansert sykdom sees symptomer på høyresidig hjertesvikt med økt leverstørrelse og venestuvning. EKG viser høyre ventrikkelhypertrofi og høyredreid akse.

Ved Eisenmengers syndrom sees gradvis økende cyanoseutvikling til et nivå som kan holde seg stabilt i mange år. Cyanosen øker i situasjoner med redusert systemisk karmotstand og økt shuntflow som for eksempel under anstrengelse. Pasientene kan utvikle uttalt erytrocytose



men likevel ha behandlingskrevende jernmangel. Symptomer knyttet til dette er hodepine, svimmelhet og synsforstyrrelser. Hypoksemi gir urglassnegler og clubbing av tær og fingre.

Blodplatedysfunksjon og sekundære koagulasjonsforstyrrelser kan sammen med endret flowmønster øke risiko for både trombose og blødning. Reversering av shunt og erythrocytose disponerer for cerebral embolisme. Hjerneabscess forekommer. Hemoptyse og lungetromboembolisme er fryktede komplikasjoner men forekommer sjelden i barnealder. Svangerskap og anestesi er forbundet med høy risiko for død.(17)

## SPESIELLE SITUASJONER MED PHT HOS BARN

Situasjoner der vi møter PHT hos barn kan grovt deles i intensivmedisinske og kroniske. De intensivmedisinske problemstillingene, herunder perioperative problemer, omtales fyldig av for eksempel Wessel (18).

### Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN)

Dette er en multifaktoriell tilstand der føtal lungesirkulasjon ikke omstilles til ekstrauterint liv. Normal reduksjon av veggtykkelsen i lungearteriene etter fødsel finner ikke sted. Tilstanden sees ved bl.a. lungesykdom, hjertefeil og infeksjoner men forekommer også uten påvisbar årsak. Over tid kan det utvikles permanente karforandringer. Endogen NO-syntetaseaktivitet er lav og endotelavhengig vasodilatasjon fungerer dårlig.(19) Dette er rasjonale for behandling med NO og eventuelt fosfodiesterasehemmere. Mortaliteten ved PPHN er 10-20 % og hos de som overlever er nevrologisk skade hyppig (20). Karmotstanden normaliseres vanligvis med tiden. (14) Det er relativt nylig publisert en norsk oversiktsartikkel om PPHN. (21) Nyere medikamenter har ingen etablert plass.(20)

### Pulmonal hypertensjon ved diafragmahernie

Herniering av bukinnhold til thorax i fosterlivet fører til lungehypoplasi og redusert lungekarseng. Hypoksi, vasokonstriksjon og persisterende føtal sirkulasjon er en del av dette bildet som leder til økt lungearterietrykk og sekundære karforandringer. Manglende postnatal remodellering av lungekar har antakelig betydning.(22)Hos noen viser lungekarmotstanden respons på NO og andre vasodilaterende medikamenter men normalisering forutsetter ofte postnatal vekst av lungevev. (18) Økt produksjon av vascular endothelial growth factor (VEGF) i karvegg sees som ved PAH av andre årsaker, antakelig som kompensasjon for manglende karseng.(23) Av diafragmaherniepasienter som trengte ECMO-behandling hadde nesten 40 % fortsatt PH ved 3-4 års alder.(24)

### Down's syndrom og AVSD

30-40% av barn med Down's syndrom har medfødt hjertefeil, vanligvis i form av atrioventrikulær septumdefekt, AVSD. Risikoen for lungekarsykdom er antakelig øket ved Down's syndrom. Barn med Down's syndrom har gjennomsnittlig høyere pulmonaltrykk enn andre etter operasjon for AVSD tross tilsvarende preoperativ hemodynamikk. (25) I en svensk studie hadde 10 % av barn med Down syndrom og hjertefeil alvorlig postoperativ PHT. (26) Etter AVSD-reparasjon viser en studie ingen forskjell i korttidsoverlevelse (27)og en studie redusert kort- og langtidsoverlevelse for barn med Downs syndrom sammenliknet med kromosomfriske.(28) Kjente faktorer som kan bidra til PH ved Down syndrom er lungehypoplasi samt øvre luftveisobstruksjon som kan gi hypoksi under søvn. Genetiske mekanismer er ikke studert.

## Kronisk lungesykdom hos premature

Ved kronisk lungesykdom (bronkopulmonal dysplasi) hos premature, sees ofte en moderat økning av lungekartrykket. Behandling og prognose er knyttet til grunnsykdommen. V/Q-misforhold kan gjøre effekten av vasodilaterende medikamenter uforutsigbar. Bedret lungebehandling har redusert forekomsten av alvorlig PH.

## Pulmonal venookklusiv sykdom

Sjelden men viktig differensialdiagnose til PPH. Tilstanden er normalt lite tilgjengelig for behandling med vasodilaterende preparater, og kan forverres av slike. HR-CT kan gi diagnosen. Reversibelt lungeødem under vasodilatasjonstest peker mot diagnosen.

## PROGNOSE

Forventet levetid ved ubehandlet primær pulmonal hypertensjon hos barn er kortere enn for voksne, 1-2 år etter symptomdebut.

Ved PH sekundært til hjertefeil er prognosen bedre.(29) En årsak kan være at høyre ventrikkel aldri remodelles postnatale men forblir hypertrofisk og derfor tåler bedre høyt trykk. (30) En annen faktor er at shunten fungerer som en "overtrykksventil" og bevarer preload til venstre ventrikkel ved pulmonal hypertensive kriser. Levealder ved Eisenmenger er avhengig av hjertefeilens kompleksitet.

Hos enkelte barn sees rask utvikling av PHT tross en hemodynamisk lite belastende hjertefeil, for eksempel ASD. Dette dreier seg antakelig om genetisk sterkt disponerte barn. Tilstanden bør oppfattes og behandles som primær pulmonal hypertensjon.(2) Hos andre sees progresjon av lungekarsykdommen etter reparasjon av hjertefeil. Disse skal antakelig behandles tilsvarende.

## UTREDNING OG OPPFØLGING

Barn med PHT sekundært til systemisk til pulmonal shunt utredes primært med tanke på lukking av shunten, operativt eller intervensjonelt. Ved irreversibel lungekarsykdom og Eisenmenger's syndrom er lukning av defekten kontraindisert fordi det forverrer prognosen. Eisenmengerpasienter får ved noen sentre tilbud om medikamentell behandling. Grensen for inoperabilitet er avhengig av flere faktorer som alder, type hjertefeil, lungekarmotstand og vasodilatasjonsrespons.

## Hjertekateterisering med akutt vasodilatasjonstesting

Vurdering av lungekarmotstanden og dens reversibilitet har en sentral plass i utredningen av PH. Dette gjøres ved høyresidig hjertekateterisering med så stabile hemodynamiske betingelser som mulig. Endringer i perifer kartertonus under undersøkelsen er en feilkilde fordi det påvirker shuntvolum og derav målt SaO<sub>2</sub> som er grunnlaget for beregning av cardiac output etter Ficks prinsipp. Vasodilatasjonstest kan gjøres med bl.a. 100 % oksygen, NO eller prostacyklinanaloger. Respons har vært definert som fall i lungekarmotstand og/eller AP-trykk på minst 20 %, eller fall i Rp/Rs til 0,3 eller lavere (31) (32)) I tillegg kreves stabil eller økt cardiac output. Hjertekateterisering av barn gjøres i narkose og risikoen ved undersøkelsen øker med grad av lungekarsykdom.

## Ekkokardiografi

Ekkokardiografi brukes som screening for PHT. Forslag til metoder for oppfølging finnes i to aktuelle behandlingsstudier (33) (34) Den ekkokardiografiske standardmetode for estimering av lungearterietrykk er maksimal hastighet i tricuspidalinsuffisiens. Små forandringer kan være vanskelig å påvise med ekkokardiografi. Valg av monitoreringsparametre vil variere mellom pasientene avhengig av om en systemisk til pulmonal shunt er til stede og av reproduserbarhet av de enkelte mål.

Vurderingen av høyre ventrikkels funksjon er komplisert men vevsdoppler av trikuspidalringen er en metode som er aktuell.(35)

Sikre målinger krever en rolig pasient med rolig respirasjon, noe som ikke alltid er tilfelle i barnekardiologien. Sedasjon kan være nyttig, men innvirkning av benzodiazepinsedasjon på karmotstand kan ikke utelukkes.(18;36)

## Shuntmål

Hos barn med trykkrestriktiv systemisk-pulmonal shunt i høytrykksområdet vil shuntens maksimalhastighet og retning i systole uttrykke forskjell i systolisk blodtrykk mellom de aktuelle deler av pulmonal og systemisk kretsløp. En feilkilde ved endret flowhastighet er samtidig endring i flowretning med vinkelfeil. Bidireksjonal shunt i systole vist med fargedoppler, farge M-mode eller dopplermålinger er et godt tegn på trykklikhet.

Ikke-restriktiv VSD ved for eksempel AVSD gir trykklikhet mellom ventriklene og det vil ofte være bidireksjonal blodstrøm når en vurderer hele syklus. Hovedretning på blodstrøm (f eks m/ farge M-mode) i systole indikerer motstandsforhold.

Blodstrømhastighet i en åpenstående ductus arteriosus (PDA) eller et lite aortopulmonalt vindu gir et direkte mål på trykkforskjell mellom de store arterier og er en velegnet monitoreringsparameter. En endring fra unidireksjonal venstre til høyre shunting til bidireksjonal representerer en økning i Rp/Rs.

Blodstrøm i en ASD forteller ikke noe direkte om trykk i lungekretsløpet. Ved sviktende høyre ventrikkel og økt trykk i høyre atrium vil imidlertid den normale venstre til høyre flow avta. Det samme gjelder for en hypertrof høyre ventrikkel med diastolisk dysfunksjon og økte fylningstrykk.

## Øvrige trykkindikatorer

Hastighet i tricuspidalinsuffisiens brukes for beregning av lungearterietrykk med samme forbehold som hos voksne men er ubrukelig ved ikke-restriktiv VSD. (14)

Endediastolisk hastighet i pulmonal insuffisiens uttrykker forskjellen i diastolisk trykk mellom høyre ventrikkel og pulmonalarterien og kan brukes også ved ikke-restriktiv VSD.

Avflatet ventrikkelseptum forteller om trykkøkning i høyre ventrikkel (i fravær av stor VSD). Eksentrisitetsindeks (EI) beregnes i parasternal kortaksebilde i papillemuskelnivå. Diameter av venstre ventrikkel langs septum deles med minste diameter normalt på septum. Ratio øker ved septumavflatning og har vist signifikant reduksjon ved behandling av pulmonal hypertensjon.(33)

## Motstandsberegninger

Ratio mellom max hastighet i tricuspidalinsuffisiens og integral av flowkurven i RVOT på mer enn 0,175 indikerer lungekarmotstand over 2 Wood-enheter hos voksne(37)

*Velprop* (velocity propagation) i høyre ventrikkels utløp uttrykker lungekarmotstand.(38). Det baserer seg på bruk av proben med max aliasing (oftest 10MHz) i flowsignalet i

pulmonalklaffenivå. Med farge-M-mode i blodstrømstretningen oppstår kontrastlinjer med reproducerbar helningsvinkel som avtar ved økt karmotstand. Metoden gir direkte representasjon av lungekarmotstanden uavhengig av trykk men kan være vanskelig.

## Tester av fysisk arbeidskapasitet

Svekket anstrengelsestoleranse er det sentrale symptomet ved PH og mål av dette er en hjørnestein i oppfølgingen. Tester av fysisk arbeidskapasitet kan gjennomføres fra 6 års alder. Som standard hos voksne brukes ofte 6-minutts gangtest. For PAH sekundært til hjertefeil og hos barn er denne testen ikke validert. Det er etablert et norsk referansemateriale for friske barn og unge på tredemølle(39). Manglende dilatasjon av lungekar som respons på anstrengelse gir reduksjon i maksimalt O<sub>2</sub>-opptak. Resultater ved tredemølle korrelerer godt med trykk i høyre atrium, pulmonalarterietrykk og cardiac index. Svært dårlig resultat (<10% av forventet) indikerer høy risiko ved kateterisering. (16) Gode resultater (>75 % av forventet) indikerer sannsynlig vasodilatoreffekt. Dilatasjon av kar i aktiv skjelettmuskel gir fall i systemisk karmotstand og uttalt fall i perifert målt oksygenmetning ved åpenstående shunt. I tillegg vil en økt perifer oksygenekstraksjon redusere metningen i sentralvenøs retur. Lav transkutan oksygenmetning samt iskemitegn i EKG sees ofte hos Eisenmengerpasienter under arbeidbelastning.

## Lungefunksjon og diffusjonstesting

Primær pulmonal hypertensjon gir en viss lungerestriktivitet. Diffusjonskapasitet (Dlco) er svekket tilsvarende alvorlighetsgraden.(40) Dlco som parameter ved oppfølging av barn med hjertefeil og PAH er gjenstand for studier.

## Oksygenmetningsmåling

Ved Eisenmenger syndrom kan perifer oksygenmetningsmåling være en god parameter for endringer i lungekarmotstanden. Metningsmåling ved åpen duktus må gjøres postduktalt (på fot). Resultater påvirkes også av endret cardiac output, perifer vasodilatasjon og ventilasjonsperfusjonsforhold. Ved Barnehjerteseksjonen, RH evalueres en protokoll med 24 timers metningsmålinger. Et alternativ er oksygenmetningsmåling under 30 min i ro. Det er viktig å påvise nattlige metningsfall som kan skyldes øvre luftveisobstruksjon da en slik tilleggsfaktor er svært uheldig for barn med PHT.

## Andre metoder

**EKG** vil ved PHT vise høye utslag i de høyresidige prekordialavledninger og høyredreiet akse som uttrykk for trykkbelastning av høyre ventrikel og hypertrofi.

**Thoraxrøntgen** kan vise en stor høy ventrikel, store proksimale og små perifere pulmonalarterier. I tillegg sees evt tilgrunnliggende eller sameksisterende lungepatologi, som imidlertid utredes bedre med HR-CT.

**Koagulasjonsprøver** tas på mistanke om trombosedens eller som baseline før antikoagulering. Ofte ses lett økt INR.

**Lungeperfusjonsscintigrafi** er aktuelt ved mistanke om primær tromboembolisk sykdom eller komplikasjon.

**Øvrige blodprøver** som er aktuelle ved monitorering av PH er: Hb, Hct, Urinsyre, pro-ANP. Basert på erfaringer fra ulike pasientgrupper kan pro-BNP(41), Von willebrand multimeranalyse (42;43) og mikromålinger av troponin T(44) også være aktuelt.

## BEHANDLING

Utgangspunktet er kontrollerte behandlingsstudier innen noen undergrupper av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne. Samme behandling er noe prøvd hos barn og pasienter med PAH som følge av medfødt hjertefeil. Kontrollerte studier mangler.

Histopatologiske og patofysiologiske fellestrekk støtter utvidelse av indikasjonsområdet. Overlevelsen ved ubehandlet PAH som følge av shuntende hjertefeil er imidlertid bedre enn for primær pulmonal hypertensjon. Eisenmengergruppen har også vesentlige hemodynamiske særtrekk. Disse forskjellene har betydning for behandlingsstrategi.

### Generelle behandlingsprinsipper

#### **Unngå generelt:**

- Hard fysisk aktivitet
- Graviditet
- Opphold i stor høyde (Vurder oksygenbehov ved flyreiser)
- Dykking
- Luftveissykdommer (pneumokokk, influensa og RSV-immunisering)

#### **Eisenmenger spesielt:**

- Unngå jernmangel
- Benytt luftfilter ved intravenøs infusjon
- Myk tannbørste (minimaliserer bakteremi/endokardittisiko)

## OKSYGENBEHANDLING

Kontinuerlig oksygenbehandling er krevende. Langtids hjemmeoksygenbehandling kan mulig gi noe reduksjon i lungekarmotstanden og økte 5-års overlevelse i en åpen, ikke randomisert studie av barn med hovedvekt på PAH sekundært til hjertefeil.(45) Nattbehandling har usikker effekt (46)Ved Eisenmenger syndrom kan oksygenbehandling muligens forsinke polycytemiutvikling og øke yttevne hos dem med uttalte oksygenmetningsfall under belastning. Ved høyre ventrikkelsvikt og økt oksygenekstraksjon i hvile kan oksygen også være til nytte. Under luftveisinfeksjon hos barn med PAH skal oksygenbehandling vurderes.(32)

### Hyperviskositetsproblemer

Lav systemisk oksygenmetning kan gi kraftig erythrocytose. Kapillære flowforhold gir muligens mer negativ effekt av høy EVF i lunger enn i systemkretsløp. Etter spebarnsalder anbefales behandling vurdert ved EVF over 0,65-0,70 eller ved moderate til uttalte symptomer med noe lavere hct. Våre tilrådinger har vært kun symptomatisk erythrocytose. Behandlingsmål ved utskiftning er symptomfrihet og EVF 0,50-0,60. Tappet blod må erstattes med kolloid eller krystalloid. Veneseccio var assosiert med økt risk for hemoptyse og senket ikke stroke-risiko i en voksenstudie.(17) Jernmangel skal behandles til tross for polycytemi fordi mikrocytter har redusert deformerbarhet. Jernmangel gir også redusert infeksjonsforsvar (32) (47)

## Medikamentell behandling

Den medikamentelle behandlingen kan deles i:

- Hjertesviktbehandling
- Antikoagulasjo
- Vasodilaterende og antiproliferativ behandling

### Hjertesviktbehandling

Eisenmengerpasienter skiller seg fra pasienter med PAH av andre årsaker ved at høyre ventrikkel (HV) er vant til belastningen og tåler mer. Digoksin øker cardiac output akut hos voksne PPH pasienter med HV-svikt(48). Langtidseffekt er ikke dokumentert. Negativ effekt ved hypoksemi diskuteres og digoksin brukes vanligvis ikke ved cor pulmonale. Diuretikabehandling kan lette dyspne som følge av stuvning ved venstre ventrikkel svikt, men bør startes forsiktig på grunn av økt preloadavhengighet. Ved polycytemi øker komplikasjonsfaren ved dehydrering som følge av diuretikabruk.

### Antikoagulasjon

Mikrotromber i små lungearterier forekommer hos de fleste voksne med PPH. Antikoagulasjon med INR 1,5-2 forlenger levetiden ved PPH hos voksne og anbefales hos barn i hvert fall der høyre ventrikkelsvikt senker blodstrømhastigheten i lungene(49). Indikasjonen for antikoagulasjon ved PAH sekundært til hjertefeil er uklar og terapianbefalinger varierer(32). (17) Mange vil hevde at risiko for blødningskomplikasjoner hos Eisenmengerpasienter er større enn gevinsten og at antikoagulasjon bare er aktuelt som sekundærprofylakse etter tromboembolisk episode. Heparin fremmer muligens angiogenese og kan hemme proliferasjon av glatt muskel selv i lave doser, men kliniske studier mangler.

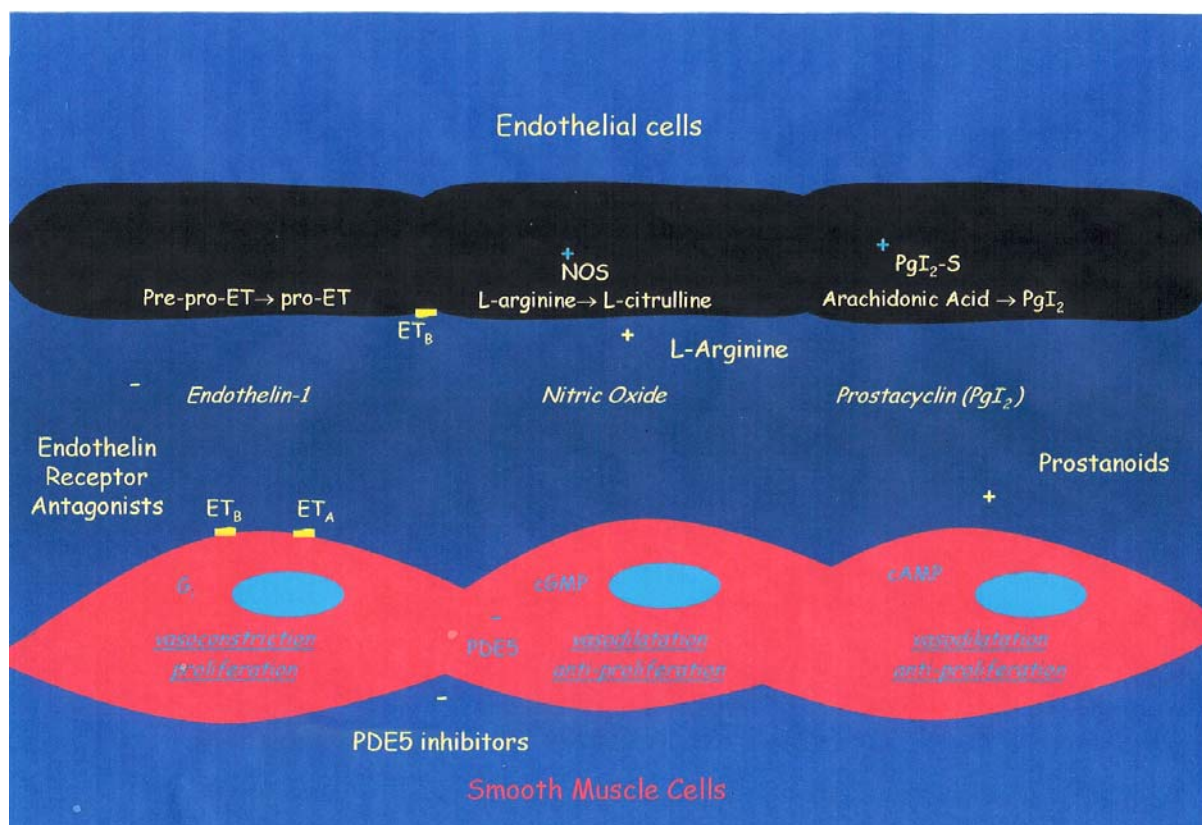
### Vasodilaterende og antiproliferativ behandling

#### **Etablert behandling**

#### ***Kalsiumantagonister***

Ved **vasodilatorrespons** under hjertekateterisering hos barn med primær PH anbefales høydosebehandling med for eksempel nifedipin. Definisjon på vasodilatorrespons varierer, men mange vil hevde at behandling med kalsiumantagonist forutsetter nær normalisering av lungekarmotstanden med for eksempel NO. Kalsiumantagonister blir vanligvis ikke brukt i behandling av pulmonal hypertensjon sekundært til hjertefeil(2).

Ved **manglende vasodilatorrespons** finnes ulike mekanismer å spille på. For mange av de histologiske og biokjemiske avvik som er observert ved PH vet man fortsatt ikke om de representerer årsaksfaktorer eller ledsagerfenomener til sykdommen. Medikamenter som benyttes ved både primær og sekundær PH er utvalgt og utviklet parallelt med økende forståelse av mekanismer for utvikling av lungekarsykdom. Eksperimentell forskning peker mot stadig flere behandlingsprinsipper i fremtiden.



Figur 3 illustrerer tre etablerte signalveier som er involvert i regulering av både muskeltonus og vekst i lungearterievegg. Disse utgjør angrepspunkter for aktuelle medikamenter.

Disse er:

1. Prostasyklinsystemet med epoprostenol og øvrige analoger
2. NO-cGMP-systemet med fosfodiesterasehemmere
3. Endotelinsystemet med endothelinreseptorantagonister (A eller A+B reseptorantagonister)

**For mer detaljerte opplysninger om medikamenter som er i bruk se appendiks 1**

#### 1. Prostanoider (*epoprostenol, iloprost, beraprost, treprostnil*)

Første behandlingsprinsipp ved PAH uten vasodilatorrespons

Øker cAMP i glatt muskel

Vasodilaterende, antiproliferativ og antitrombotisk effekt

Intravenøs, inhalasjons- og peroral behandling tilgjengelig

Effekt i ukontrollert studie (50) ved hjertefeil men ikke studert ved Eisenmenger

Peroral form har antakelig bare kortvarig effekt og øvrige administrasjonsformer har store praktiske implikasjoner.

#### 2. Fosfodiesterasehemmere (*sildenafil samt nyere langtidsvirkende PDE-5-hemmere*)

Relativ lungeselektivitet pga distribusjon av PDE 5  
 øker cGMP  
 Vasodilaterende og antiproliferativt  
 Peroral behandling tilgjengelig, inhalasjon forsøkt.  
 Hemodynamisk og klinisk effekt i en RCT ved PPH (51) og kasuistisk ved hjertefeil.

### 3. Endotelinreseptorantagonister (*bosentan, sitaxsentan, ambrisentan, tezosentan*)

Blokker endotelin-1 som er kraftig oppregulert i patologisk lungevev.  
 Antiproliferativt og vasodilaterende  
 Peroral behandling etablert, intravenøs og inhalasjonsbehandling forsøkt.  
 Hemodynamisk og klinisk effekt i flere RCT (52;53) ved PPH og PH sekundært til bindevevssykdom.  
 Eisenmengerstudie (BREATHE-5) pågår.

En inndeling av medikamentene basert på dokumentasjonsnivå er gjort av Beghetti. (London mars -04, sildenafil er flyttet til gr B etter ny studie)

<b>Gruppe A: minst to kontrollerte, randomiserte studier viser effekt</b>	Epoprostenol, bosentan, NO
<b>Gruppe B: en kontrollert, randomisert studie viser effekt</b>	Treprostinil, iloprost inhalasjon, beraprost, sitaxsentan, sildenafil
<b>Gruppe C: kasuistikker og ukontrollerte studier</b>	warfarin, oksygen
<b>Ikke klassifiserbare</b>	ambrisentan, L-arginin m.fl.

### *Ikke etablert behandling*

#### **ACE-hemmere**

Angiotensin-2 er en potent vasokonstriktor, glatt muskel mitogen og vekstfaktor. ACE-hemmere hindrer fortykkelse av lungekarvegg hos hypoksiske rotter men bedrer ikke vaskulær funksjon. (54) Effekten er mindre overbevisende enn for øvrige medikamentgrupper. Humane studier av klinisk og hemodynamisk effekt ved PAH er ikke konklusive (55;56). ACE-hemmere har effekt på remodelering av myokard men lite effekt på lungesirkulasjonen hos barn med pulmonal hypertensjon (18). Medikamentgruppen har ikke fått en sentral plass i behandlingen av PAH. Hopkins diskuterer en mulig plass for afterloadreduksjon hos selekterte pasienter med cyanotisk hjertefeil inklusive Eisenmengerpasienter (57).

#### **L-Arginin**

NO dannes fra aminosyren L-arginin. Ambulatorisk NO- inhalasjon er lite praktisk. Substratmangel kan kanskje forklare noe av reduksjon i endogen NO som sees hos PAH pasienter. En rottestudie har vist behandlingseffekt av intraperitoneal L-arginin (58) Intravenøs L-arginin senker lungekarmotstand hos PAH pasienter i en kortidsstudie. Peroral L-arginin



gav moderat effekt på kliniske og hemodynamiske parametre etter en uke i en liten randomisert kontrollert studie (59) Vi kjenner ikke beskrivelser av bruk hos barn med hjertefeil.

### **Vasointestinalt peptid**

Vasointestinalt peptid, en potent vasodilatator i systemiske arterier, reduserer lungekarmotstand i rottemodell og hemmer plateaktivering og glatt muskelcellproliferasjon. Nebulisert vasointestinalt peptid er vist å bedre hemodynamiske og kliniske parametre hos 8 pasienter med PPH(60). Fremtidige rolle i behandling er uavklart.

### **Elastasehemmere**

Økt pulmonal blodstrøm gir strekk på lungearterievegg og lekkasje av serumfaktorer gjennom endotelet til det subendoteliale rom. Dette igangsetter kaskader som fører til inflammasjon, vasokonstriksjon, proliferasjon og økt matriksproteindeponering. Aktivering av vevsbundet elastase ser ut til å være en sentral faktor(13). Rotteforsøk viser tilbakegang av selv avanserte karforandringer ved behandling med elastasehemmeren elafin(61). Man så økt apoptose av glatte muskelceller og reduksjon av ekstracellulær matriks, men det ble ikke dannet nye kar. Human utprøving vurderes.

### **Tromboxan-hemmere**

Rasjonale for effekt ligger i at forholdet mellom tromboxan og prostaglandin virker på pulmonal karrtonus og proliferasjon av ulike celler i lungearterievegg. Tromboxan syntetase hemmeren terbogrel er i en studie vist effektivt ved primær pulmonal hypertensjon men har ikke-tolererbare bivirkninger(62).

### **Endotelin converting enzyme (ECE) inhibitorer**

Reduserer utvikling av PAH i dyreforsøk(63), men er ikke prøvd på mennesker.

## **Administrasjonsformer og medikamentvalg**

Valg av behandling er fortsatt vanskelig og spesielt ved hjertefeil på grunn av lite spesifikk dokumentasjon. Best dokumentert hos pasienter uten vasodilatorrespons er stadig den mest tungvinte behandlingen intravenøs prostasyklin. Dette gjelder også barn med hjertefeil. Dokumentasjon for effekt av peroral behandling med ulike medikamentgrupper og pasientgrupper øker. Praktiske forhold og risiko ved avbrudd i intravenøs behandling med epoprostenol gjør at mange vil velge å prøve peroral medikasjon først der symptomene tillater det.

Ettersom de patologiske forandringene sitter i lungene virker det tiltalende å gi medikamenter via luftveiene, som forstøvning. Inhalerte partikler av for eksempel iloprost på ca 4 mikrometer er effektivt. Ultralydforstøvning er raskest(64). Ved inhalasjon blir ofte dosene mindre og dermed avtar også uønskede systemiske effekter, som for eksempel hypotensjon. Medikamenter vil ved inhalasjon nå de best ventilerte områdene av lungene der man også ønsker økt perfusjon slik at V/Q mismatch teoretisk blir minst mulig. Dette argumentet holder i en akutt situasjon for NO som inaktiveres raskt av hemoglobin i

lungeblod. Hvorvidt dette er relevant for andre medikamenter og over lengre tid er usikkert ettersom hvilke områder av lungene som ventileres kan endres og medikamentene ikke nødvendigvis inaktiveres i lungene. For Eisenmengerpasienter er det viktig at behandlingen ikke gir for stort fall i systemisk karmotstand. Medikamenter med minimal innvirkning på denne eller med administrasjonsformer som gir liten systemisk effekt vil være å foretrekke.

## Kombinasjonsbehandling

Medikamentene nevnt over påvirker patofysiologien via ulike mekanismer (figur 1) og kombinasjonsbehandling kan forsvares etter individuell vurdering der tilstanden er alvorlig og ikke svarer eller der den progredierer på monoterapi. Eksperimentelt er det vist bedre effekt av kombinasjon av endotelin reseptor A antagonist og prostacyklinanalog peroralt enn for hvert medikament alene(65). Enkeltpasienter, også barn, er behandlet uten problematiske interaksjoner, både med kombinasjon av bosentan og epoprostenol (66) og kombinasjon sildenafil og bosentan (S.Maiya, M Vogel, SG Haworth, foredrag, AEPC 2003). Sildenafil og iloprost synes å virke synergistisk i en studie av 30 voksne(67). Fra behandling av voksne PPH-pasienter er det beskrevet tilfeller der man har kunnet seponere intravenøs epoprostenolbehandling etter start av bosentan.

## KIRURGISK BEHANDLING

### *Atrioseptostomi*

En atrial shunt hjelper til å bevare hjertets minuttvolum og hindre synkope i perioder med forbigående økt lungekarmotstand. Blod shuntes fra høyre til venstre atrium og reduserer fylningen av høyre ventrikel slik at den ikke hindrer fylningen av venstre. Dette kan være kritisk for å opprettholde cardiac output og coronar perfusjon. Fall i perifer oksygenmetning følger(68). Atrioseptostomi bedrer funksjonsnivået ved alvorlig PPH men er risikabelt.(68) Inngrepet vurderes ved diagnostisk kateterisering hos PPH-pasienter med synkoper, også barn(2).

### *Hjerte-lungetransplantasjon*

Tilbudet avgrenses av tilgang på organer og alder på pasienten. Rikshospitalet har aldersgrense på ca 10 år. Levetid på organer har vært beklagelig kort hos de få barna som er transplantert.

## FREMTIDSASPEKTER

Fremtidig behandling av lungekarsykdom vil forhåpentligvis innebære økt differensiering både i diagnostikk og stadier i sykdomsutviklingen. Det er usikkert hvilke medikamenter som er best egnet på hvilket stadium for barn med PAH og hjertefeil nå. BREATHE-5-studien vil antakelig være den første studien som sier noe om sikkerhet og effekt ved Eisenmenger.

Operabilitet for flere er fra barnekardiologisk synsvinkel den mest fristende implikasjonen av medikamentell påvirkning av lungekar. Dette representerer et uferdig kunnskapsområde der det kun er publisert enkeltkasuistikker(69).

Ved Eisenmenger syndrom vil et fall i lungkarmotstand øke lungeflow, eventuelt snu nettoshunten tilbake til venstre til høyre shunt og øke perifer O<sub>2</sub>-metning så fremt ikke perifer vasodilatasjon veier opp for dette. Flow og mekanisk strekk på lungekarene vil øke så lenge

shunten består. Pasienten kan teoretisk utvikle hjertesvikt. Når skal eventuelt shunten lukkes ? Svaret er ikke gitt. Flere varianter har vært forsøkt, fra først å lukke shunten hos høyrisikopasienter med påfølgende intensiv vasodilatorbehandling, via lukning av defekter i flere stadier uten spesifikk lungekarbehandling(70), til først behandle medikamentelt og så lukke shunten(18).

Eksternt regulerbart pulmonalarteriebandingsutstyr for kirurgisk implantasjon finnes for barn opp til ca 6 kg og er underveis for større barn(71;72). Slikt utstyr vil kunne være egnet i en periode med økende lungeblodstrøm som følge av medikamentell behandling, før eventuell reparativ kirurgi.

Fremtidige retningslinjer vil kunne inneholde både preoperativ ”priming” og behandling ved PAH etter for eksempel VSD-lukning. Kanskje vil alle høyrisikopasienter få et medikament i preoperativ ventetid.

## Genterapi

Ekspresjonsøkning i lunge av NO- og prostasyklin 1- syntetase samt serin elastase hemmer PAH-utvikling hos gnagere.(73) Transfeksjon kan gjøres selektivt via luftveiene eller via lungearteriekateter.

## HVILKE HJERTEBARN SKAL BEHANDLES OG NÅR ?

### Opererte pasienter

Det finnes ingen etablerte retningslinjer for lungekarbehandling hos barn i forbindelse med kirurgi for medfødt hjertefeil. Rabinovitch har vist at reparasjon før 9 måneders alder for de fleste resulterer i normal lungekarmotstand ett år senere, mens barn som repareres etter fylte to år nok kan få et fall i lungekarmotstand men vanligvis ikke til normalt nivå(74). Klinisk betydning av gjenværende lavgradig lungekarpatologi etter reparasjon er usikker. Forventede studier av kombinasjon kirurgi og medikamentell behandling vil sannsynlig utvide indikasjonen for medikamentell behandling. Inntil videre synes det rimelig å vurdere medikamentelle tiltak ved PAH som persisterer utover 3 mnd etter operasjon. Symptomer og progresjon styrker indikasjonen.

### Eisenmengerpasienter

Dette er en pasientgruppe med stor oppsamlet frustrasjon over manglende behandlingstilbud. Påtrykk fra pasienter og pårørende bør imidlertid ikke føre til usystematisk individuell utprøving av nye medikamenter ettersom dette ikke akkumulerer kunnskap. Mangelfullt dokumentert effekt og muligheter for uoppdagede bivirkninger tilsier en viss tilbakeholdenhet med behandling før pasientene er symptomatiske i påvente av konklusive studier. Det er imidlertid grunn til å anta at behandlingen vil være mer effektiv jo tidligere den settes inn. I Norge tilbys Eisenmengerbarn i NYHA klasse 1-3 medikamentell behandling med endotelinreseptorhemmeren bosentan. Behandlingseffekten evalueres ved hjertekateterisering eller noninvasivt med oksygensaturasjon, tredemølltest, ekkomål, lungefunksjonsundersøkelser og blodprøver. Ved manglende effekt av bosentan vil man vurdere tillegg av fosfodiesterasehemmer eller hos de sykeste en prostasyklinanalog. Hos symptomatiske og cyanotiske har man i utgangspunktet lagt opp til ikke-invasive effektmål. Hos asymptomatiske og normoksemiske barn vil ny hjertekateterisering være aktuelt for

revurdering også med hensyn på operabilitet etter for eksempel ett års behandling. Gjentatt hjertekateterisering er også aktuelt der man er usikker på om redusert perifer karmotstand kamuflerer fall i lungekarmotstand.

## Fontanpasienter

Lungekarforandringer som likner dem man finner ved PAH finnes også hos pasienter med univentrikulære hjerter(75). Nylig er det publisert et lite materiale der prostasyklinanalogen beraprost senket høy lungekarmotstand før Fontanoperasjon (21). Fontanpasienter med komplikasjoner relatert til lett økt lungekarmotstand utgjør muligens en fremtidig utvidelse av indkasjonsområdet for antiproliferativ behandling.

## Konklusjoner

Pulmonal hypertensjon hos barn dreier seg vesentlig om subgruppen pulmonal arteriell hypertensjon. Medfødte shunter med systemisk til pulmonal blodstrøm dominerer som årsak ved kroniske former. Patofysiologi og histopatologi likner det vi ser ved primær pulmonal hypertensjon. Åpenstående shunt vanskeliggjør invasiv kartlegging av lungekarmotstand. Non-invasive mål som er aktuelle for monitorering av sykdommen inkluderer ekkokardiografi, tester av fysisk yteevne og oksygensaturasjonsmåling. Evaluering av sykdomsgrad krever bred tilnærming både ved utredning og under behandling ettersom ingen enkeltparametre er tilstrekkelige alene.

Behandling av kronisk pulmonal hypertensjon sikter mot en antatt remodelerende effekt på lungekar snarere enn vasodilasjon. Aktuelle medikamentgrupper ved pulmonal arteriell hypertensjon hos barn **uten** vasodilatorrespons er :

1. Prostasyklinanaloger
  2. Endotelinreseptorantagonister
  3. Fosfodiesterasehemmere
- Kombinasjoner av medikamenter og administrasjonsformer er aktuelt i situasjoner der effekt av ett medikament er utilstrekkelig.
  - Behandlingsprinsippene ved primær PAH prøves nå ut ved PAH sekundært til medfødt hjertefeil.
  - Viktige fallgruber ved behandling av Eisenmengerpasienter er situasjoner som gir systemisk hypotensjon, økt cyanose og redusert oksygentransport til myocard.
  - Det er foreløpig uklart hva tidlig diagnostikk og behandling av PAH ved hjertefeil betyr for operabilitet og prognose og det gjenstår å se om flere pasienter kan korrigeres for sin hjertefeil som følge av nye medikamenter.

Behandlingen av PAH ved medfødt hjertefeil er fortsatt på et utprøvende stadium. Monitorering er multimodal. På grunn av dette bør utredning og behandling foreløpig gjøres ved større sentra.

## Referanser

- (1) Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Annals of Internal Medicine* 1987; 107(2):216-223.
- (2) Haworth SG. Pulmonary hypertension in the young. [Review] [21 refs]. *Heart (British Cardiac Society)* 2002; 88(6):658-664.
- (3) Executive Summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension 1998.: World Health Organization, 1998.
- (4) Friedman WF. Proceedings of National Heart, Lung, and Blood Institute pediatric cardiology workshop: pulmonary hypertension. *Pediatric Research* 1986; 20(9):811-824.
- (5) Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *American Journal of Human Genetics* 2000; 67(3):737-744.
- (6) Mandegar M, Remillard CV, Yuan JX. Ion channels in pulmonary arterial hypertension. [Review] [156 refs]. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2002; 45(2):81-114.
- (7) Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108(15):1839-1844.
- (8) Blanpain C, Le Poul E, Parma J, Knoop C, Detheux M, Parmentier M et al. Serotonin 5-HT(2B) receptor loss of function mutation in a patient with fenfluramine-associated primary pulmonary hypertension. *Cardiovascular Research* 60(3):518-28, 2003.
- (9) Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(6):500-509.
- (10) Haworth SG. Pathobiology of pulmonary hypertension in infants and children. *Progress in Pediatric Cardiology* 2001; 12(3):249-269.
- (11) Rabinovitch M, Haworth SG, Castaneda AR, Nadas AS, Reid LM. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation* 1978; 58(6):1107-1122.
- (12) Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive vascular disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 18, 533-547. 1958.  
Ref Type: Generic
- (13) Rabinovitch M. Pathology of pulmonary hypertension. *Progress in Pediatric Cardiology* 2001; 12(3):223-247.
- (14) Barst RJ. Diagnosis and assessment of pulmonary hypertension in infants and children. *Progress in Pediatric Cardiology* 2001; 12(3):279-288.

- (15) Jeffery TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. [Review] [293 refs]. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2002; 45(3):173-202.
- (16) Rhodes J, Barst RJ, Garofano RP, Thoele DG, Gersony WM. Hemodynamic correlates of exercise function in patients with primary pulmonary hypertension.[comment]. *Journal of the American College of Cardiology* 1991; 18(7):1738-1744.
- (17) Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *European Heart Journal* 1998; 19(12):1845-1855.
- (18) Wessel DL. Current and future strategies in the treatment of childhood pulmonary hypertension. *Progress in Pediatric Cardiology* 2001; 12(3):289-318.
- (19) Tulloh RM, Hislop AA, Boels PJ, Deutsch J, Haworth SG. Chronic hypoxia inhibits postnatal maturation of porcine intrapulmonary artery relaxation. *American Journal of Physiology* 1997; 272(5:Pt 2):t-45.
- (20) Travadi JN, Patole SK. Phosphodiesterase inhibitors for persistent pulmonary hypertension of the newborn: A review. *Pediatric Pulmonology* 36(6):529-35, 2003.
- (21) Fugelseth D. [Persistent pulmonary hypertension in newborn infants]. [Review] [50 refs] [Norwegian]. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening* 2001; 121(26):3074-3078.
- (22) Shehata SM, Tibboel D, Sharma HS, Mooi WJ. Impaired structural remodelling of pulmonary arteries in newborns with congenital diaphragmatic hernia: a histological study of 29 cases. *Journal of Pathology* 1999; 189(1):112-118.
- (23) Shehata SM, Mooi WJ, Okazaki T, El Banna I, Sharma HS, Tibboel D. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in lungs of newborn infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54(5):427-431.
- (24) Schwartz IP, Bernbaum JC, Rychik J, Grunstein M, D'Agostino J, Polin RA. Pulmonary hypertension in children following extracorporeal membrane oxygenation therapy and repair of congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Perinatology* 1999; 19(3):220-226.
- (25) Morris CD, Magilke D, Reller M. Down's syndrome affects results of surgical correction of complete atrioventricular canal. *Pediatric Cardiology* 1992; 13(2):80-84.
- (26) Lindberg L, Olsson AK, Jogi P, Jonmarker C. How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2002; 123(6):1155-1163.
- (27) Al Hay AA, MacNeill SJ, Yacoub M, Shore DF, Shinebourne EA. Complete atrioventricular septal defect, Down syndrome, and surgical outcome: risk factors. *Annals of Thoracic Surgery* 2003; 75(2):412-421.
- (28) Reller MD, Morris CD. Is Down syndrome a risk factor for poor outcome after repair of congenital heart defects? *Journal of Pediatrics* 1998; 132(4):738-741.

- (29) Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *Journal of Heart & Lung Transplantation* 1996; 15(1:Pt 1):t-5.
- (30) Hopkins WE, Waggoner AD. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *American Journal of Cardiology* 2002; 89(1):34-38.
- (31) Berner M, Beghetti M, Spahr-Schopfer I, Oberhansli I, Friedli B. Inhaled nitric oxide to test the vasodilator capacity of the pulmonary vascular bed in children with long-standing pulmonary hypertension and congenital heart disease. *American Journal of Cardiology* 1996; 77(7):532-535.
- (32) Berman EB, Barst RJ. Eisenmenger's syndrome: current management. [Review] [36 refs]. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2002; 45(2):129-138.
- (33) Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. [see comments.]. *Circulation* 1997; 95(6):1479-1486.
- (34) Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41(8):1380-1386.
- (35) Moustapha A, Lim M, Saikia S, Kaushik V, Kang SH, Barasch E. Interrogation of the tricuspid annulus by Doppler tissue imaging in patients with chronic pulmonary hypertension: implications for the assessment of right-ventricular systolic and diastolic function. *Cardiology* 2001; 95(2):101-104.
- (36) Murday HK, Hack G, Hermanns E, Rudolph A. [Hemodynamic effects of an etomidate-flunitrazepam or midazolam-fentanyl combination for induction of anesthesia in patients with heart valve diseases]. [German]. *Anesthesie, Intensivtherapie, Notfallmedizin* 1985; 20(4):175-178.
- (37) Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *Journal of the American College of Cardiology* 41(6):1021-7, 2003.
- (38) Shandas R, Weinberg C, Ivy DD, Nicol E, DeGroot CG, Hertzberg J et al. Development of a noninvasive ultrasound color M-mode means of estimating pulmonary vascular resistance in pediatric pulmonary hypertension: mathematical analysis, in vitro validation, and preliminary clinical studies. *Circulation* 2001; 104(8):908-913.
- (39) Fredriksen PM, Ingjer F, Nystad W, Thaulow E. Aerobic endurance testing of children and adolescents--a comparison of two treadmill-protocols. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 1998; 8(4):203-207.

- (40) Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 41(6):1028-35, 2003.
- (41) Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102(8):865-870.
- (42) Rabinovitch M, Andrew M, Thom H, Trusler GA, Williams WG, Rowe RD et al. Abnormal endothelial factor VIII associated with pulmonary hypertension and congenital heart defects. *Circulation* 1987; 76(5):1043-1052.
- (43) Veyradier A, Nishikubo T, Humbert M, Wolf M, Sitbon O, Simonneau G et al. Improvement of von Willebrand factor proteolysis after prostacyclin infusion in severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2000; 102(20):2460-2462.
- (44) Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108(7):844-848.
- (45) Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, Shinebourne EA. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *British Heart Journal* 1986; 55(4):385-390.
- (46) Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2001; 164(9):1682-1687.
- (47) Gatzoulis M. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*. 2003.
- (48) Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114(3):787-792.
- (49) Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. [Review] [115 refs]. *European Respiratory Journal* 2003; 21(1):155-176.
- (50) Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99(14):1858-1865.
- (51) Mikhail GW, Prasad SK, Li W, Rogers P, Chester AH, Bayne S et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and mid-term effects. *European Heart Journal* 25(5):431-6, 2004.
- (52) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. [see comments.] [erratum appears in *N Engl J Med* 2002 Apr 18;346(16):1258.]. *New England Journal of Medicine* 2002; 346(12):896-903.
- (53) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary



- hypertension: a randomised placebo-controlled study. [see comments.]. *Lancet* 2001; 358(9288):1119-1123.
- (54) Jeffery TK, Wanstall JC. Perindopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in pulmonary hypertensive rats: comparative effects on pulmonary vascular structure and function. *British Journal of Pharmacology* 1999; 128(7):1407-1418.
- (55) Alpert MA, Pressly TA, Mukerji V, Lambert CR, Mukerji B. Short- and long-term hemodynamic effects of captopril in patients with pulmonary hypertension and selected connective tissue disease. *Chest* 1992; 102(5):1407-1412.
- (56) Leier CV, Bambach D, Nelson S, Hermiller JB, Huss P, Magorien RD et al. Captopril in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1983; 67(1):155-161.
- (57) Hopkins WE, Kelly DP. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults with cyanotic congenital heart disease. *American Journal of Cardiology* 1996; 77(5):439-440.
- (58) Mitani Y, Maruyama K, Sakurai M. Prolonged administration of L-arginine ameliorates chronic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats.[comment]. *Circulation* 1997; 96(2):689-697.
- (59) Nagaya N, Uematsu M, Oya H, Sato N, Sakamaki F, Kyotani S et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2001; 163(4):887-891.
- (60) Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, Raderer M, Stiebellehner L, Vonbank K et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *Journal of Clinical Investigation* 2003; 111(9):1339-1346.
- (61) Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, Lam C, Ito S, Rabinovitch M. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor. *Nature Medicine* 2000; 6(6):698-702.
- (62) Langleben D, Christman BW, Barst RJ, Dias VC, Galie N, Higenbottam TW et al. Effects of the thromboxane synthetase inhibitor and receptor antagonist terbogrel in patients with primary pulmonary hypertension. *American Heart Journal* 2002; 143(5):E4.
- (63) Takahashi T, Kanda T, Inoue M, Sumino H, Kobayashi I, Iwamoto A et al. Endothelin converting enzyme inhibitor protects development of right ventricular overload and medial thickening of pulmonary arteries in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Life Sciences* 1998; 63(10):L137-L143.
- (64) Gessler T, Schmehl T, Hoepfer MM, Rose F, Ghofrani HA, Olschewski H et al. Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2001; 17(1):14-19.
- (65) Ueno M, Miyauchi T, Sakai S, Yamauchi-Kohno R, Goto K, Yamaguchi I. A combination of oral endothelin-A receptor antagonist and oral prostacyclin analogue is superior to each drug alone in ameliorating pulmonary hypertension in rats. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40(1):175-181.

- (66) Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2003; 73(4):372-382.
- (67) Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. [summary for patients in .]. *Annals of Internal Medicine* 2002; 136(7):515-522.
- (68) Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. [Review] [29 refs]. *Clinics in Chest Medicine* 2001; 22(3):547-560.
- (69) Karatza AA, Bush A, Magee AG. Images in congenital heart disease. Reversal of shunting in pulmonary hypertension after treatment with oral Sildenafil. *Cardiology in the Young* 2002; 12(6):561-562.
- (70) Batista RJ, Santos JL, Takeshita N, Eocchino L, Lima PN, Goehr M et al. Successful reversal of pulmonary hypertension in Eisenmenger complex. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1997; 68(4):279-280.
- (71) Corno AF, Sekarski N, Bernath MA, Payot M, Tozzi P, von Segesser LK. Pulmonary artery banding: long-term telemetric adjustment. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2003; 23(3):317-322.
- (72) Corno AF, Sekarski N, von Segesser LK. Remote control of pulmonary blood flow: a dream comes true. [Review] [5 refs]. *Swiss Medical Weekly* 2002; 132(29-30):423-424.
- (73) Nagaya N, Yokoyama C, Kyotani S, Shimonishi M, Morishita R, Uematsu M et al. Gene transfer of human prostacyclin synthase ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circulation* 2000; 102(16):2005-2010.
- (74) Rabinovitch M, Keane JF, Norwood WI, Castaneda AR, Reid L. Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic findings after repair of congenital heart defects. *Circulation* 1984; 69(4):655-667.
- (75) Levy M, Danel C, Tamisier D, Vouhe P, Leca F. Histomorphometric analysis of pulmonary vessels in single ventricle for better selection of patients for the Fontan operation. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2002; 123(2):263-270.

# Lungerelatert hjerteforskningsprosjekt på Barneklubnikken, Rikshospitalet

## Lungefunksjon-Hjertesyke barn

### Iren Matthews, stipendiat/overlege, Barneklubnikken, Rikshospitalet

Respirasjonsorganene og sirkulasjonsorganene er nært knyttet sammen og har gjensidig innvirkning på hverandre. Det er godt kjent at ved tilstander som f.eks. hjertesvikt får pasientene respirasjonssymptomer i form av hoste og andpustenhet. Medfødt hjertefeil kan påvirke respirasjonen på flere måter. Hjertefeil kan være assosiert med misdannelser i luftveiene. I tillegg kan endring i lungens blodgjennomstrømning påvirke bronkiene, da særlig økt blodgjennomstrømning som kan gi peribronkialt og interstitielt ødem og dermed obstruksjon av de små luftveiene og redusert elastisitet (compliance). Kirurgisk behandling kan også påvirke lungefunksjonen ved at det oppstår komplikasjoner som f.eks. diafragma-parese eller pleuravæske. Hovedhensikten med prosjektet er å evaluere hvordan lungesirkulasjonen og endring av denne, påvirker lungefunksjonen.

### Prosjektdeltakere:

Prosjektene er et samarbeid mellom mange parter. Undertegnede er prosjektleder, mens overlege Morten Grønn på nyfødtseksjonen er prosjektansvarlig. Ved Barnehjerteseksjonen er både overlege Per Bjørnstad og seksjonsoverlege Erik Thaulow involvert. Fysioterapeut Per Morten Fredriksen er ansvarlig for belastningstestene og prosjektsykepleier Runa Kaldestad er involvert i testingen av spedbarn og småbarn, mens sykepleiere fra Seksjonen for Allergi og lungesykdommer utfører lungetesting på de større barna.

### Finansiering:

Undertegnede stipendiatlønn er fra Helse og Rehabilitering via Norske Kvinners Sanitets Forening og det er en prosjektsykepleier i halv stilling som er lønnet internt. Utgifter til utstyr har bl.a. blitt dekket fra flere fond.

Prosjekter består av flere delprosjekter; og det gis en kort redegjørelse av disse.

- 1 Longitudinell oppfølging av nyfødte med univentrikulært hjerte
- 2 Tverrsnitt undersøkelse av barn med Fontan sirkulasjon i alder 8-16 år
- 3 Lungefunksjon under kateterveiledet lukning av ASD (atrie septum defekt)

### 1 Longitudinell oppfølging av nyfødte med univentrikulært hjerte

#### Bakgrunn

Barn med univentrikulært hjerte har en unormal lungesirkulasjon både før og etter kirurgi. Dette kan antas å påvirke lungenes funksjon og utvikling. Univentrikulære hjerter er av de mest alvorlige former for medfødt hjertefeil og disse pasientene får svært avansert kirurgisk og medisinsk behandling. Det er viktig å studere hvilken effekt denne avanserte behandlingen og grunnsykdommen har på lungene. Det vil bedre diagnostiseringen og oppfølgingen av disse pasientenes dersom vi kjenner til den naturlige utviklingen av sykdommen.

#### Pasienter og metoder

Spontanpustende nyfødte barn med univentrikulært hjerte uten andre misdannelser og med normal vekt, ble spurt om å delta i studien. Friske nyfødte fra barselavdelingen er blitt inkludert som kontroller. Under naturlig søvn måler vi tideflowvolum kurver og single occlusion test (SOT). Målinger gjentas i forbindelse med at barn kommer til kontroll på

Rikshospitalet. De siste 6 månedene har vi også inkludert måling av funksjonell residual kapasitet.

#### Resultater

Kun undersøkelser gjort før første operasjon er foreløpig analysert. Disse viser at barn med univentrikulært hjerte har signifikant lavere tidevolumer og compliance enn friske barn.

#### Konklusjon

Sammenlignet med friske kontroller har nyfødte med univentrikulære hjerte nedsatt lungefunksjon. Dette skyldes mest sannsynlig økt pulmonal blodgjennomstrømming. Det er mulig at denne nedsatte lungefunksjonen kan ha betydning for barnets postoperative forløp, slik at kunnskap om et barns lungefunksjon kan være til hjelp i behandlingen av barnets postoperative respirasjons problemer

## **2 Tverrsnitts undersøkelse av barn med Fontan sirkulasjon i alder 8-16 år**

#### Bakgrunn

Barn med univentrikulære hjerter trenger en total cavopulmonal forbindelse (TCPC, total cavopulmonary connection/Fontan). Det venøse blodet føres fra v. cava til lungene uten å pumpes av høyre ventrikkel.

#### Pasienter og metoder

Alle norske barn født mellom 1985-1995 med univentrikulært hjerte, identifisert gjennom dataprogrammet Berte og kirurgenes registreringer, er spurt om å delta. Barn med andre sykdommer eller som ikke er i stand til å samarbeide er ekskludert. Av 39 aktuelle barn har 32 deltatt så langt og 34 har sagt ja til å delta. Barna utfører spirometri, diffusjonsmåling, helkropppletysmografi, kardiologisk undersøkelse med ekkokardiografi og tredemølle belastningstest.

#### Resultater

Preliminære data viser nedsatt forsert vital kapasitet (85 % av forventet), nedsatt diffusjon kapasitet (67 % av forventet) og nedsatt VO<sub>2</sub>peak (maksimalt oksygen opptak), (71 % av forventet).

#### Konklusjon:

Barn med Fontan sirkulasjon har nedsatt lungefunksjon og dette er til en viss grad korrelert med nedsatt oksygenopptak.

## **3 Lungefunksjon under kateterveiledet lukning av atrie septum defekt**

#### Bakgrunn

Voksne pasienter med ASD har redusert lungefunksjon. Etter lukning av ASD tilkommer det en gradvis bedring i lungefunksjonen hos de fleste pasienter, men ikke alle forandringer er reversible. Lite er kjent om lungefunksjonen til barn med ASD, men man ville hos denne gruppen forvente en normalisering av lungefunksjonen etter lukning og muligens ville denne forbedringen komme raskere jo yngre barnet er ved tidspunkt for lukning. Det er gjort en studie på lungefunksjonsmåling hos større barn før og etter operasjon, men ikke relatert til kateterveiledet lukning. Vi er interessert i å se om det skjer en akutt endring under lukningen av ASD'en og om lungefunksjonen og eventuelle endringer av denne er relatert til kateter funn.

### Pasienter og metoder

Tjue pasienter innlagt til kateterveiledet lukning av ASD er rekruttert. Under kateteriseringen måles lungefunksjonen kontinuerlig og det tas arterielle blodgasser før og etter lukning bl.a. for utregning av lungenes dødsvolum.

### Resultater og konklusjon

Dataene er i ferd med å analyseres.



