



Das Neugeborene mit schwerer pulmonalarterieller Hypertonie

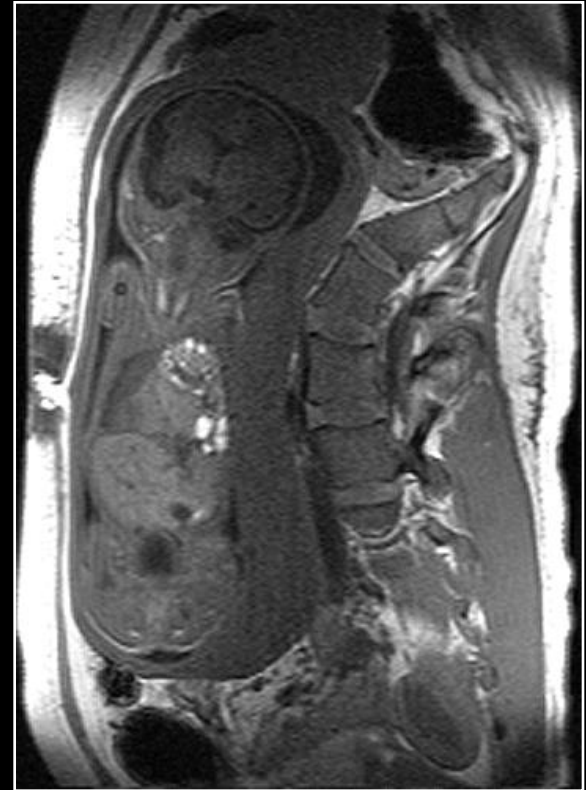
Prof. Dr. med. Thomas M. Berger
Chefarzt NeoIPS
Kinderspital Luzern

Inhaltsübersicht

- Fetale Physiologie und normale Adaptation
- Formen der PHN
 - Epidemiologie
 - Risikofaktoren
 - Formen der PPHN (primär vs sekundär)
 - Klinik
- Behandlung der PPHN

Fallbeispiel

- Mutter
 - 28-jährige G2/P2
 - 1999 gesunder Sohn
- Schwangerschaft
 - Serologien negativ
 - 21. SSW: Diagnose einer linksseitigen Zwerchfellhernie



Fallbeispiel

- Geburt
 - Elektive Sectio mit 37 6/7 SSW
- Kind: Lorena
 - NS-pH_{art/ven} 7.28/7.35, Apgar Score 6/7/7
 - Unterstützung der Spontanatmung mit Ambu-Beutel
 - NVK: Morphin, Atracurium
 - Nasotracheale Intubation im Alter von 5 Minuten
 - TcSaO₂ 50% mit einem FiO₂ von 1.0

Fallbeispiel

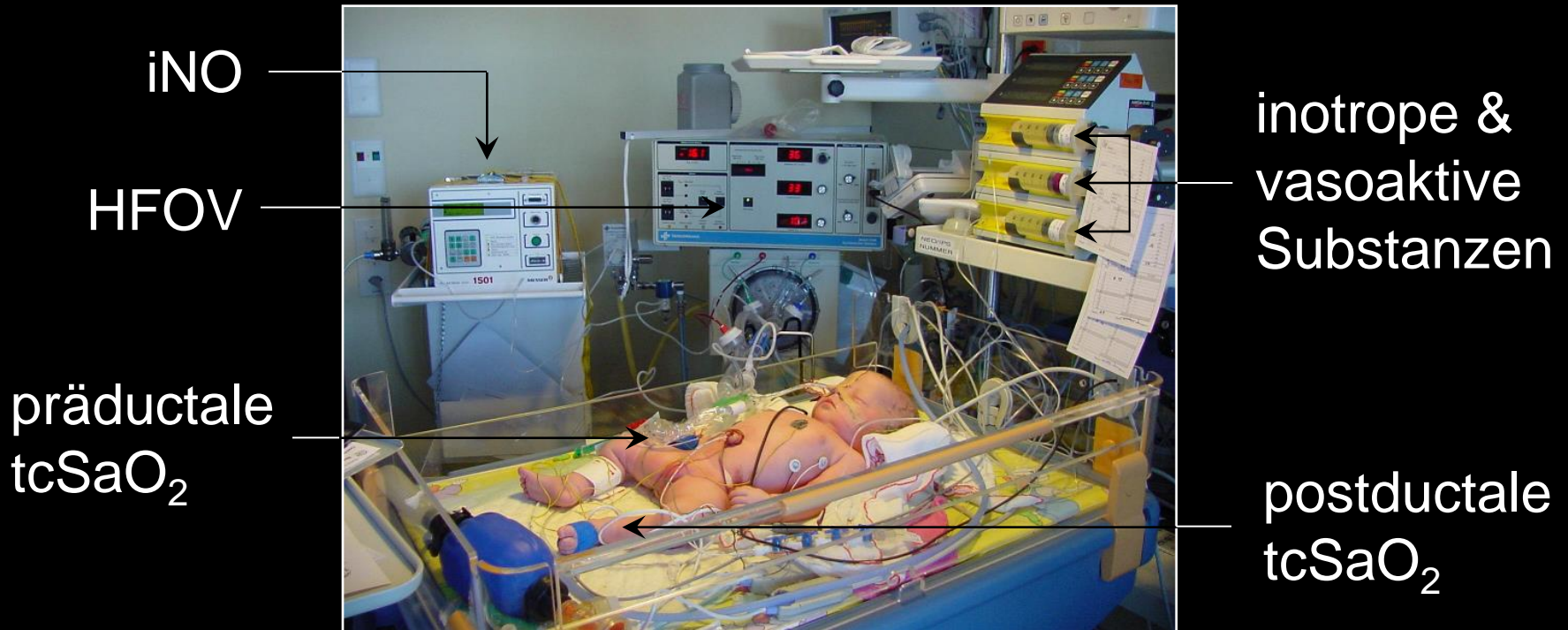
- HFOV
 - 10 Hz
 - Amplitude 32 cmH₂O
 - MAP 17 cmH₂O
 - FiO₂ 1.0

$OI = MAP \cdot FiO_2 / p_aO_2$
Bei Eintritt: 29



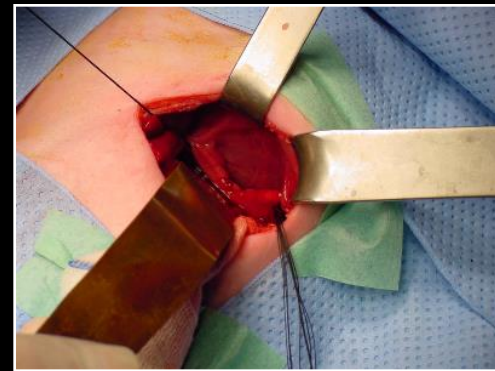
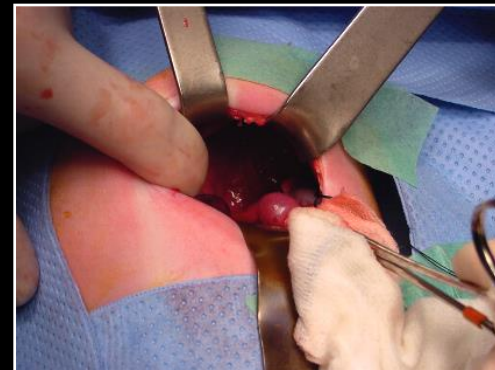
Fallbeispiel

Erste Priorität: präoperative Stabilisierung

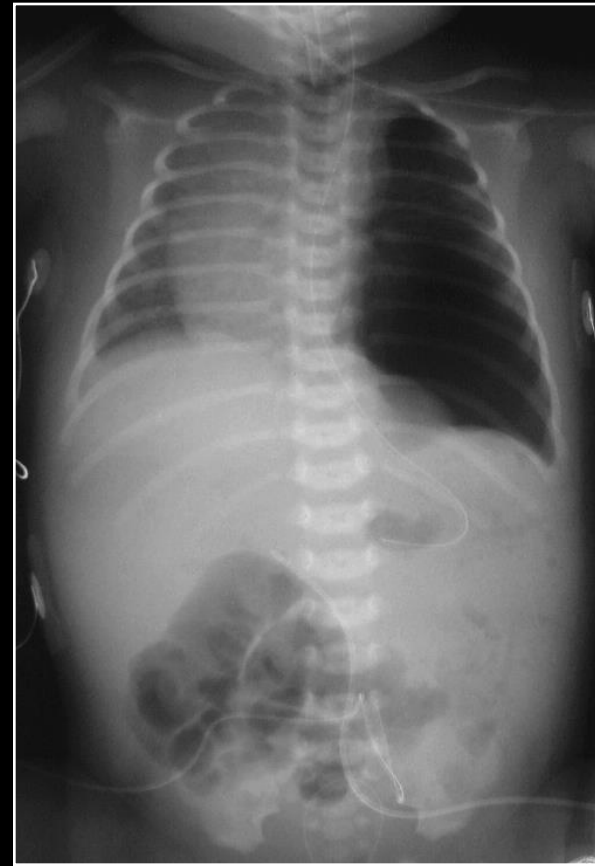


Fallbeispiel

Sekundär: chirurgische Korrektur



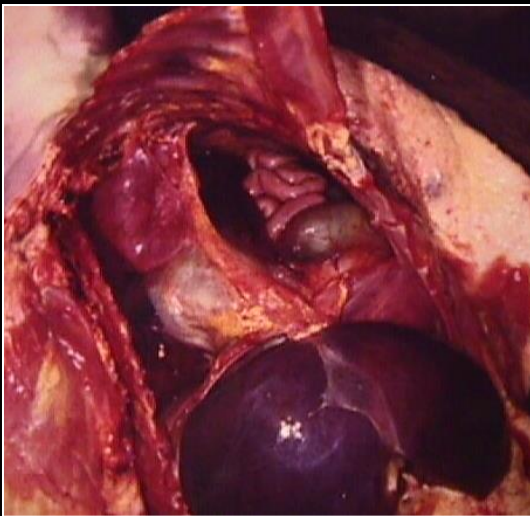
Fallbeispiel



Prognose der CDH

Mortalitätsrate 20-50%

- Ausmass der Lungenhypoplasie



- Frühe Entdeckung der CHD (< 25 SSW)
- Magen und Leber im Thorax
- Tiefe lung to head ratio (< 1.4)

Mortalitätsrate 80%

Fetale Chirurgie

- PLUG: plug the lung until it grows
- FETENDO: fetal endoscopy

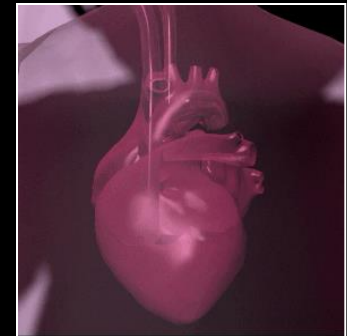
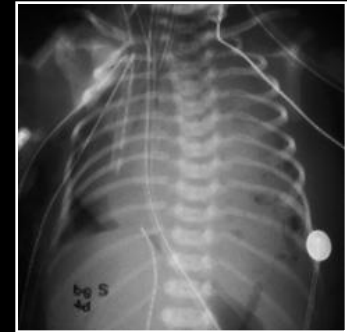
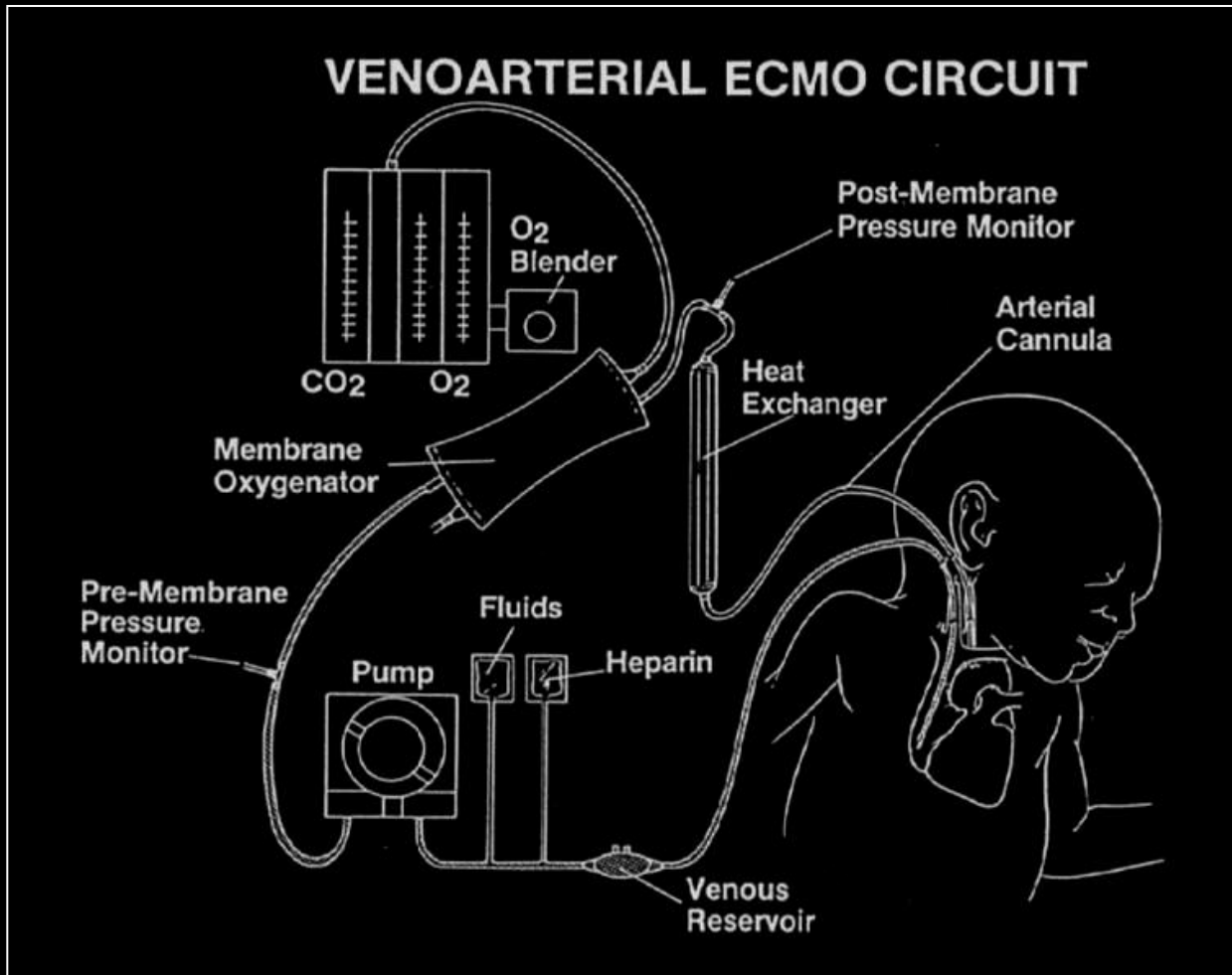


Fetale Chirurgie

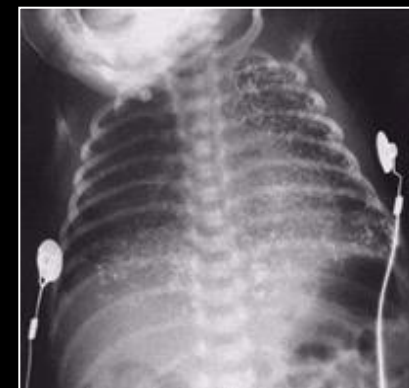
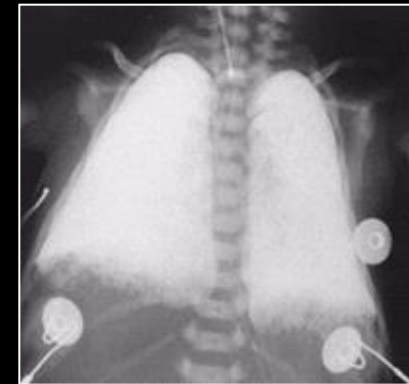
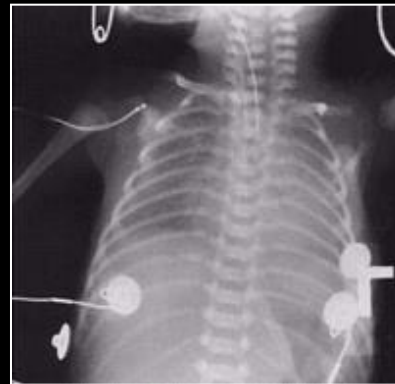
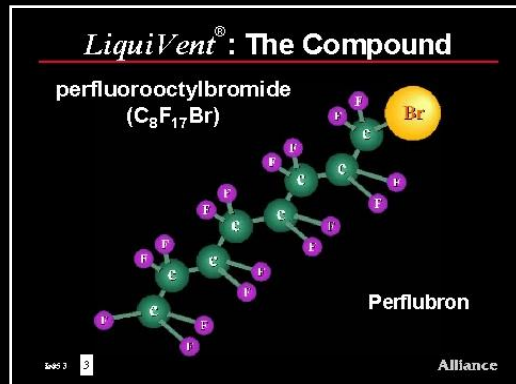
- EXIT: *ex utero intrapartum* treatment



ECMO



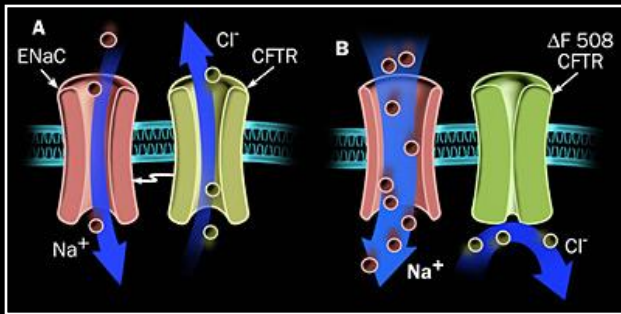
Liquid Ventilation



Fetale Physiologie



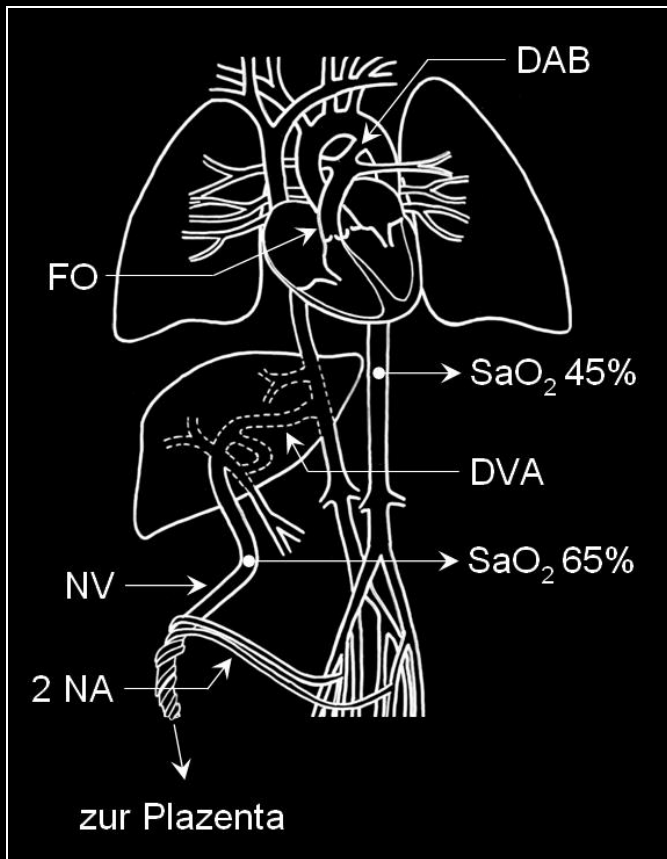
Fetale Physiologie



Fetale Lungenflüssigkeit

- Epitheliale Cl⁻-Kanäle (ECI-C): Sekretion
- Epitheliale Na⁺-Kanäle (ENa⁺C): Absorption
- Wehen: Ausschüttung von Cortison, Adrenalin, Thyroxin

Fetale Physiologie



Fetaler KL

- Fetale shunts
- Pulmonale Perfusion 10% des HMV
- Placentare Perfusion 50% des komb. HMV
- Tiefe O₂-Sättigung

Parallele Kreisläufe

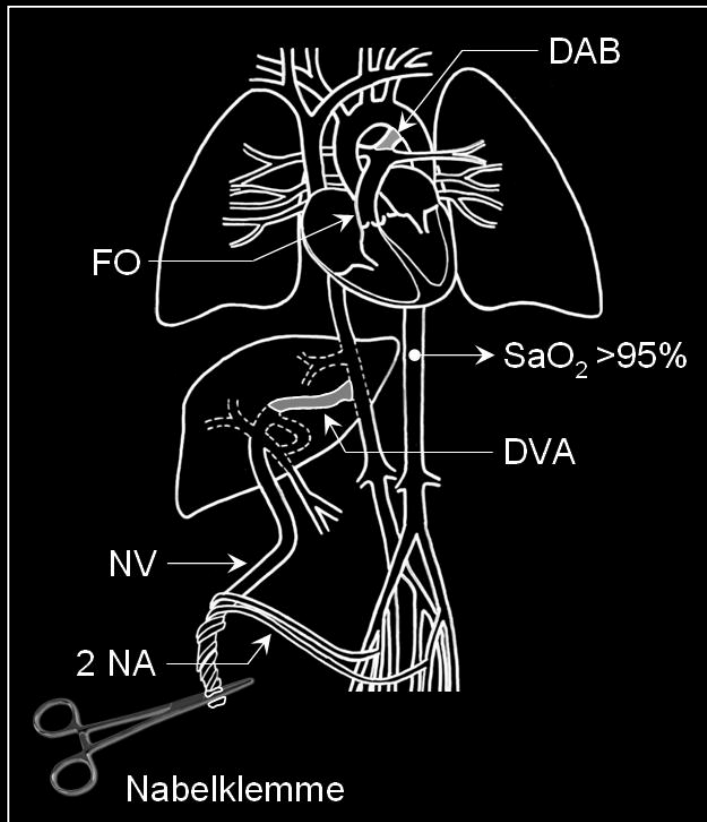
Normale Adaptation



Normale Adaptation

- Resorption der fetalen Lungenflüssigkeit
- Einsetzen der Atmung
 - etabliert FRC
 - Senkt den pulmonalen Gefäßwiderstand
 - Erhöht den pulmonalen Blutfluss
 - Erhöht den linksatrialen Druck
 - Funktioneller Verschluss des Foramen ovale
- HR > 100/min, SaO₂ steigt innerhalb von 10 min von 65% auf > 90%

Neonatale Physiologie



Neonataler KL

- Ausschluss der Plazenta
- Verschluss der fetalen Shunt-Verbindungen
- Lungenperfusion erhöht sich auf 100% des HMV
- Hohe O₂-Sättigung

Serielle Kreisläufe

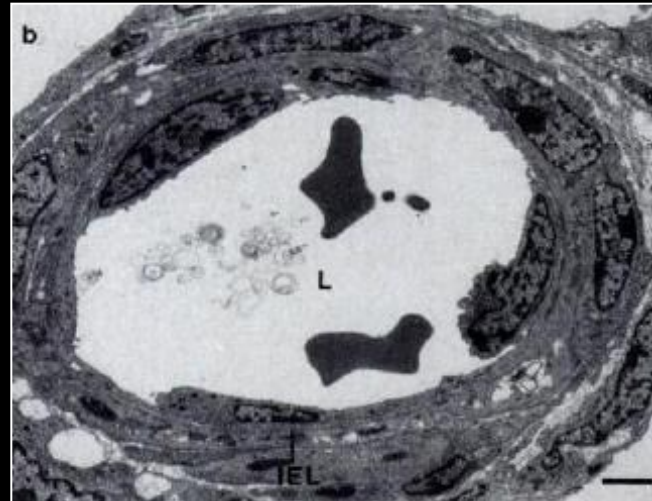
Normale Adaptation



Haworth SG.
Pulmonary vascular remodeling in neonatal
pulmonary hypertension. State of the art.
Chest 1988;93:133S-138S



A) Stillborn piglet



B) Live-born piglet (sacrificed at 5 minutes)

Epidemiologie der PPHN

- Inzidenz: 1-6/1000 Lebendgeborene
 - CH: 75-450 Patienten/Jahr
- Mortalität 10-20%
 - CH: 8-45 Patienten/Jahr



Termingeborene

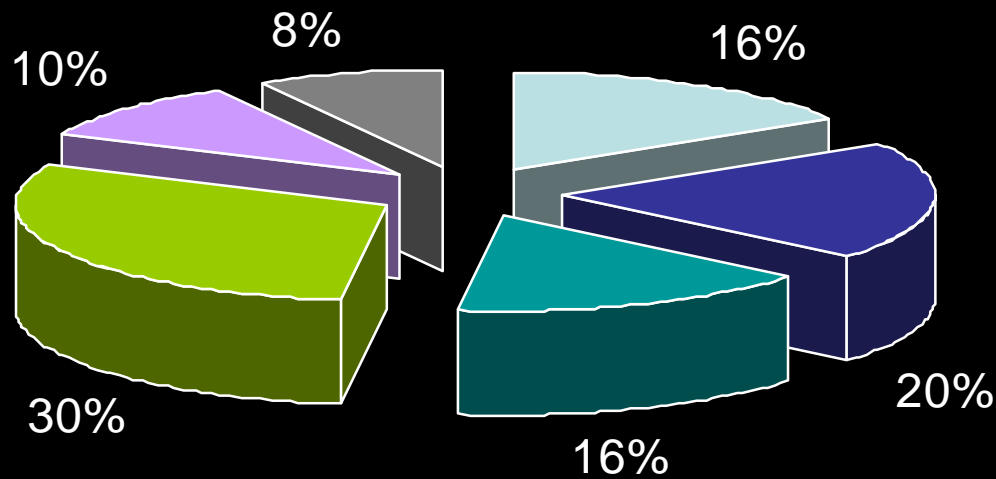


Frühgeborene

Formen der PPHN

- Primäre PPHN
- Sekundäre PPHN
 - Assoziiert mit Lungenerkrankungen
 - HMK (primärer Surfactant-Mangel)
 - MAS (Mekonium-Aspirations-Syndrom)
 - Kongenitale Pneumonie
 - Assoziiert mit einer Lungenhypoplasie
 - Oligohydramnion Sequenz
 - CDH (kongenitale Zwerchfellhernie)

Formen der PPHN

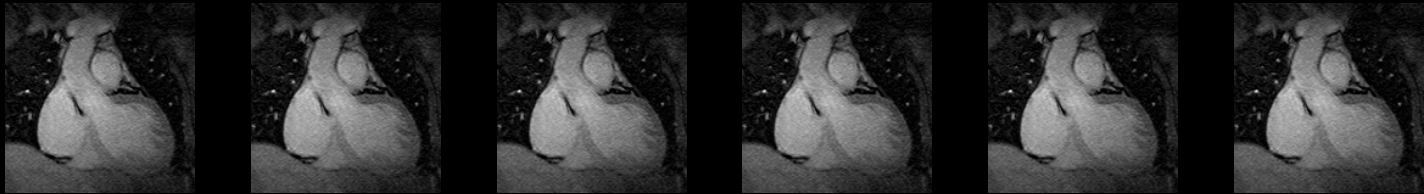


- PPHN
- HMK
- CDH
- MAS
- Pneumonie
- andere

Klinik der PPHN

- Kardinalsymptom: Oxygenierungsstörung
- Untersuchungen
 - Prä-/postduktale Sättigungsdifferenz
 - Fehlen einer Differenz schliesst PPHN nicht aus
 - Echokardiographie
 - Trikuspidalinsuffizienz
 - Abgeflachtes interventrikuläres Septum
 - Re-Li Shunt (Foramen ovale, Ductus arteriosus)

DDx der PPHN



Zyanotische angeborene Herzfehler

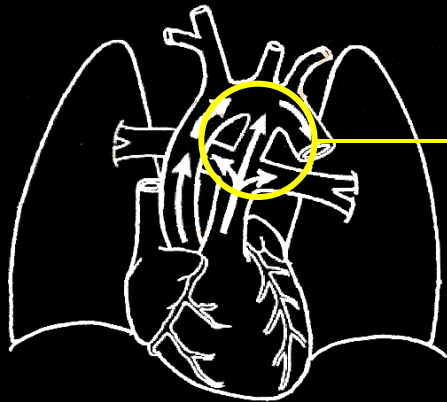
- Duct-abhängige Systemperfusion
 - Hypoplastisches Linksherzsyndrom
 - AIS
 - Unterbrochener Aortenbogen

Behandlung der PPHN

- Therapieziele
 - Verbesserung der Lungenperfusion
 - Verminderung des Rechts-Links-Shunts
 - **selektive pulmonale Vasodilatation**
 - Verbesserung des V/Q matching
 - Optimieren des Lungenvolumens
 - Inhalative Medikamente
 - Minimieren der VALI
 - Angepasste Therapieziele

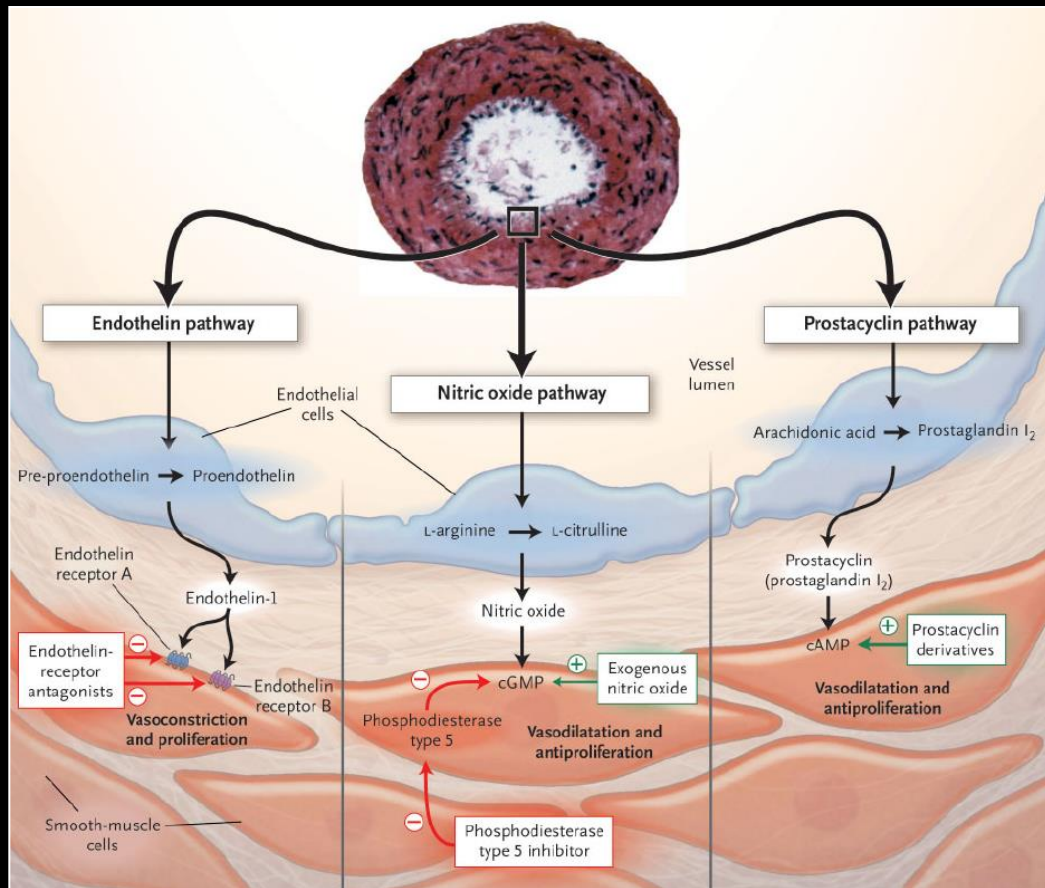
Behandlung der PPHN

- Nicht-selektive pulmonale Vasodilatation
 - Historisch: Tolazolin (Priscol[®])
 - α -Blocker
 - pulmonaler Vasodilatator
 - Systemischer Vasodilatator



Vermehrter duktaler Shunt

Behandlung der PPHN



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Humbert M et al.
Treatment of pulmonary arterial
hypertension.
N Engl J Med 2004;351:1425-1435

3 Pathways

- NO
- Endothelin
- Prostacyclin

Behandlung der PPHN

1. NO pathway (I): cGMP Synthese

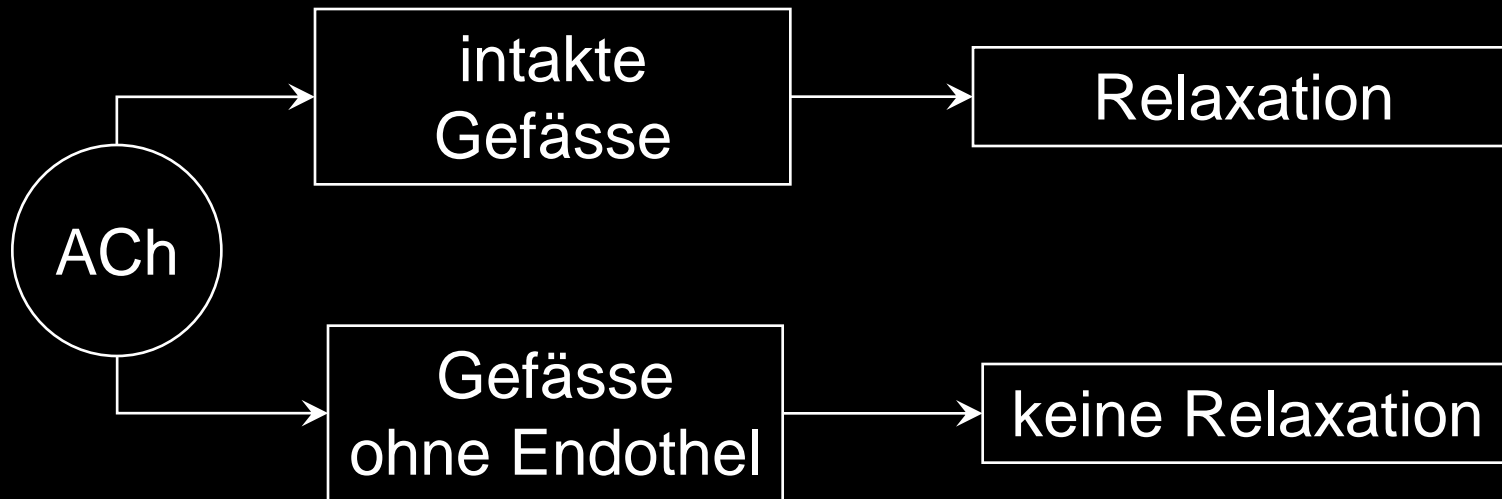


Inhalatives NO

- Farbloses, giftiges Gas
- Freier O₂-Radikal
- Entdeckt als messenger molecule in den 1980er

Entdeckung von NO

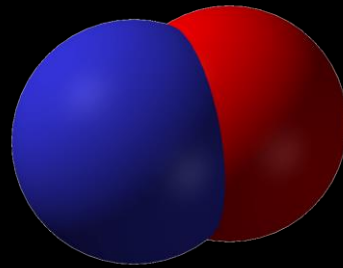
1980 Furchgott et al



EDRF: endothelium derived relaxing factor

1987 Ignarro, Furchgott, Palmer: EDRF = NO

Entdeckung von NO



1992

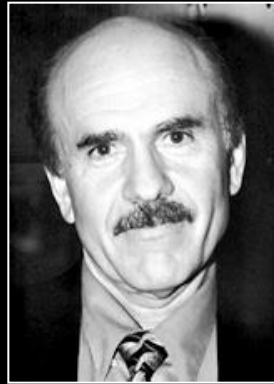
Science

NO: Molekül des Jahres

Entdeckung von NO



Furchgott



Ignarro



Murad

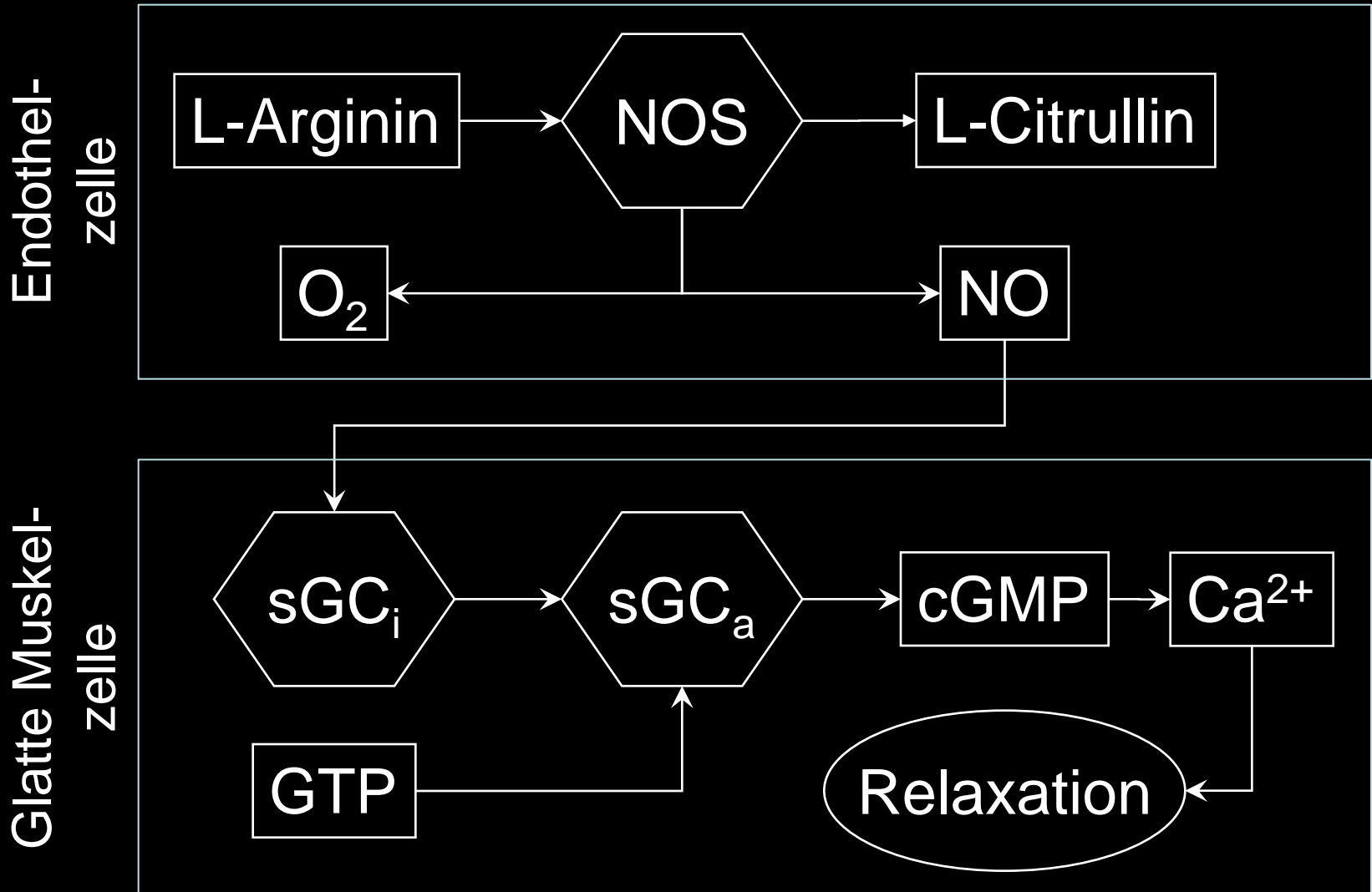


1998

Nobel-Preis für Medizin

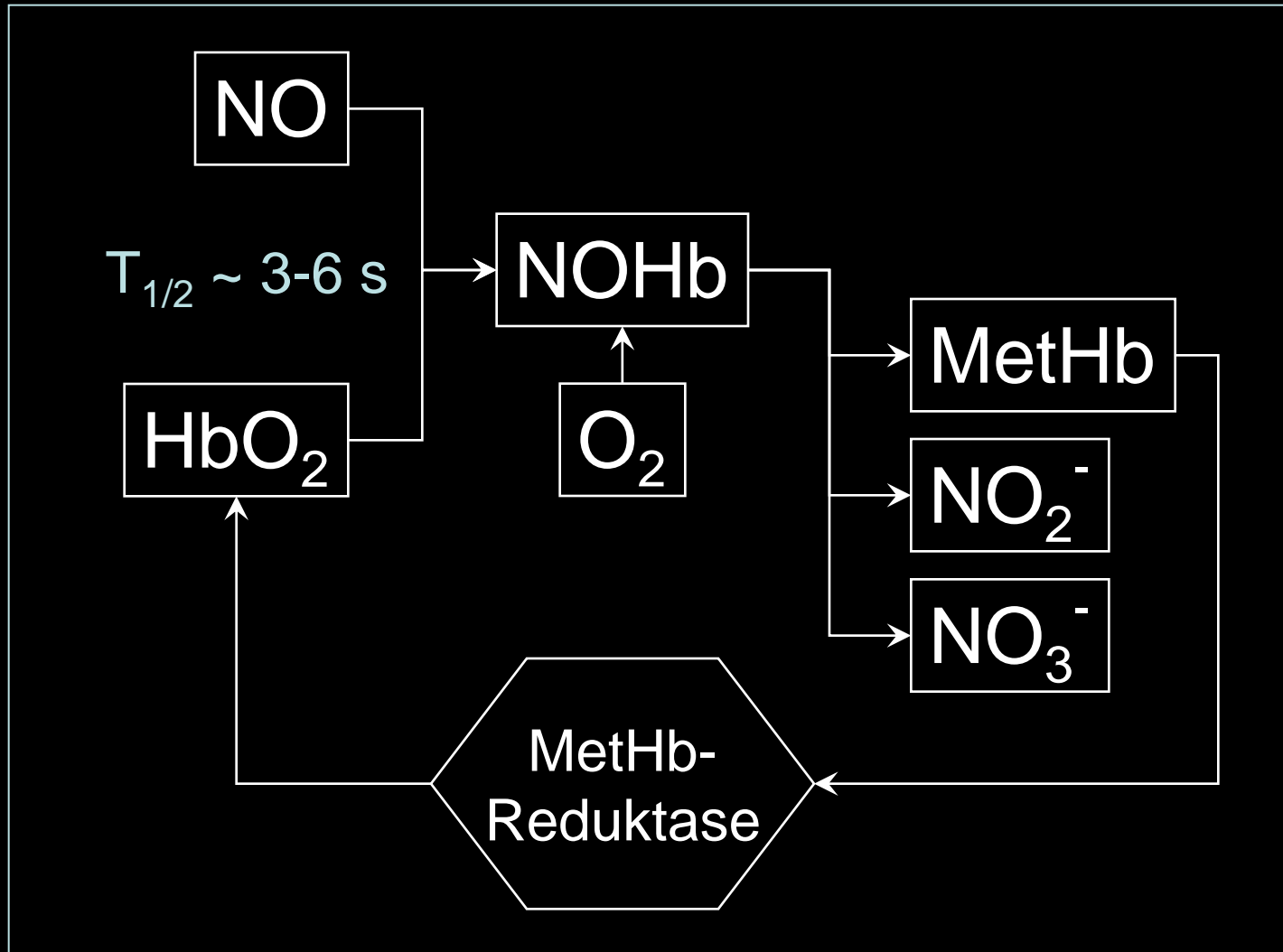
Nitric oxide as a signalling molecule
in the cardiovascular system

Wirkungsmechanismus von NO



Wirkungsmechanismus von NO

Erythrozyt



Wirkungsmechanismus von NO

- NO senkt den pulmonalarteriellen Druck
 - Primäre Form der PPHN
 - CHD perioperativ
 - Lungenhypoplasie (CDH, PPRM)
- NO verbessert das V/Q matching
 - MAS
 - GBS Sepsis
 - ALI/ARDS

Wirkungsmechanismus von NO

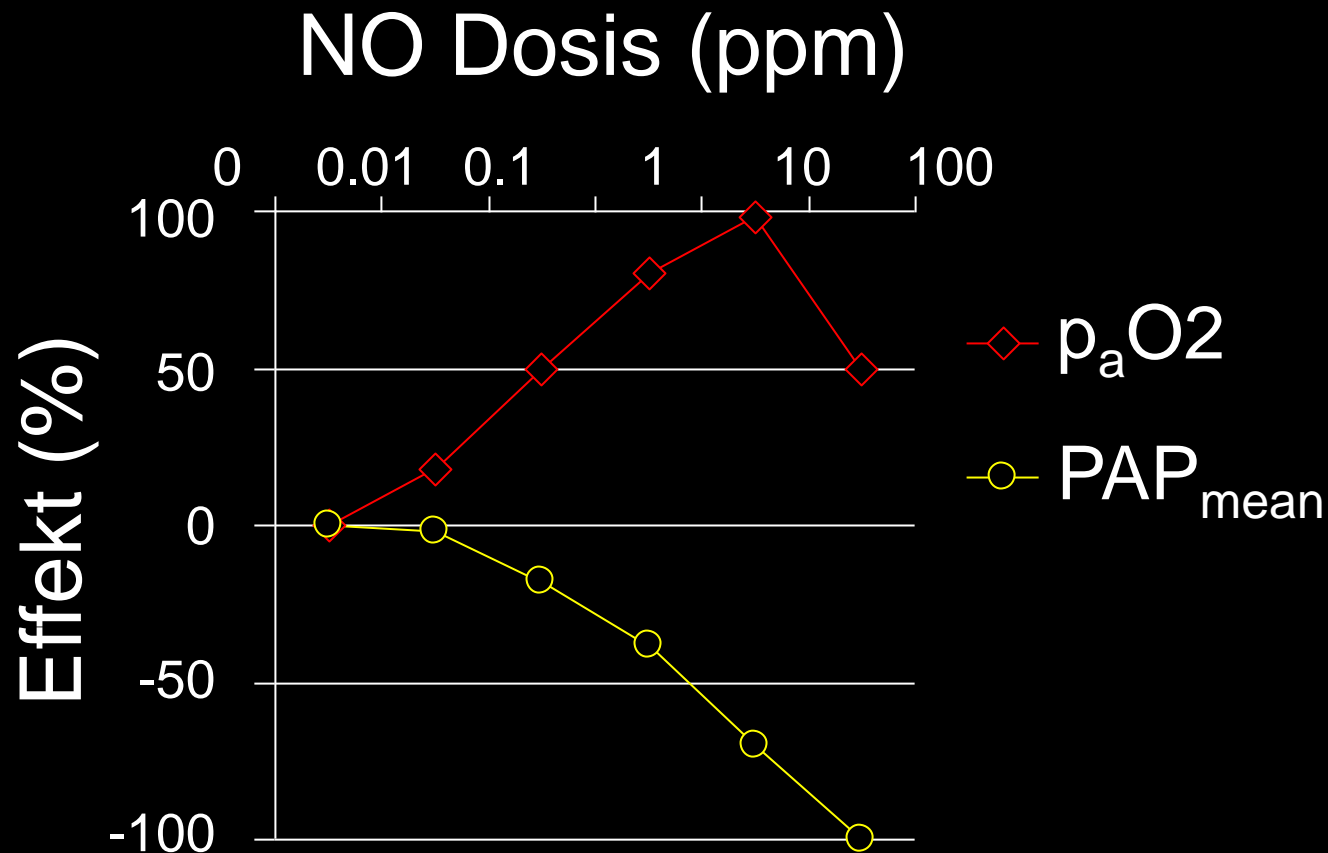
European Journal of
Clinical Investigation

Gerlach et al.

Eur J Clin Invest 1993;23:499-502

Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with ARDS

Wirkungsmechanismus von NO



Wirkungsmechanismus von NO

Hauptursache der Oxygenierungsstörung

1. Hoher PVR mit Rechts-Links-Shunt über das Foramen ovale und/oder den PDA?

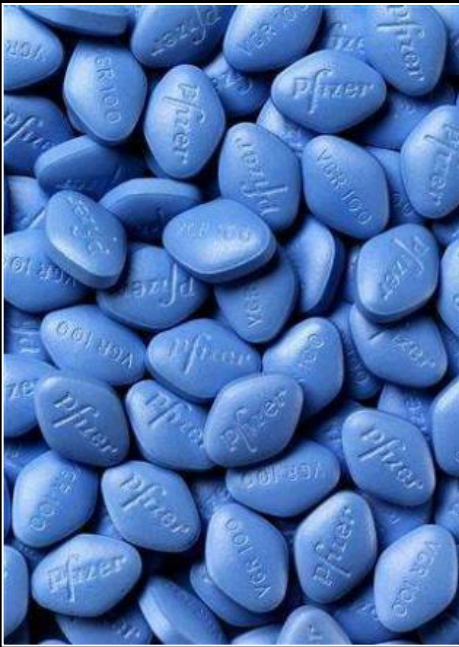
 verwende 5-20 (40) ppm

2. V/Q-mismatch?

 verwende 1-5 (10) ppm

Behandlung der PPHN

1. NO pathway (II): cGMP Hydrolyse

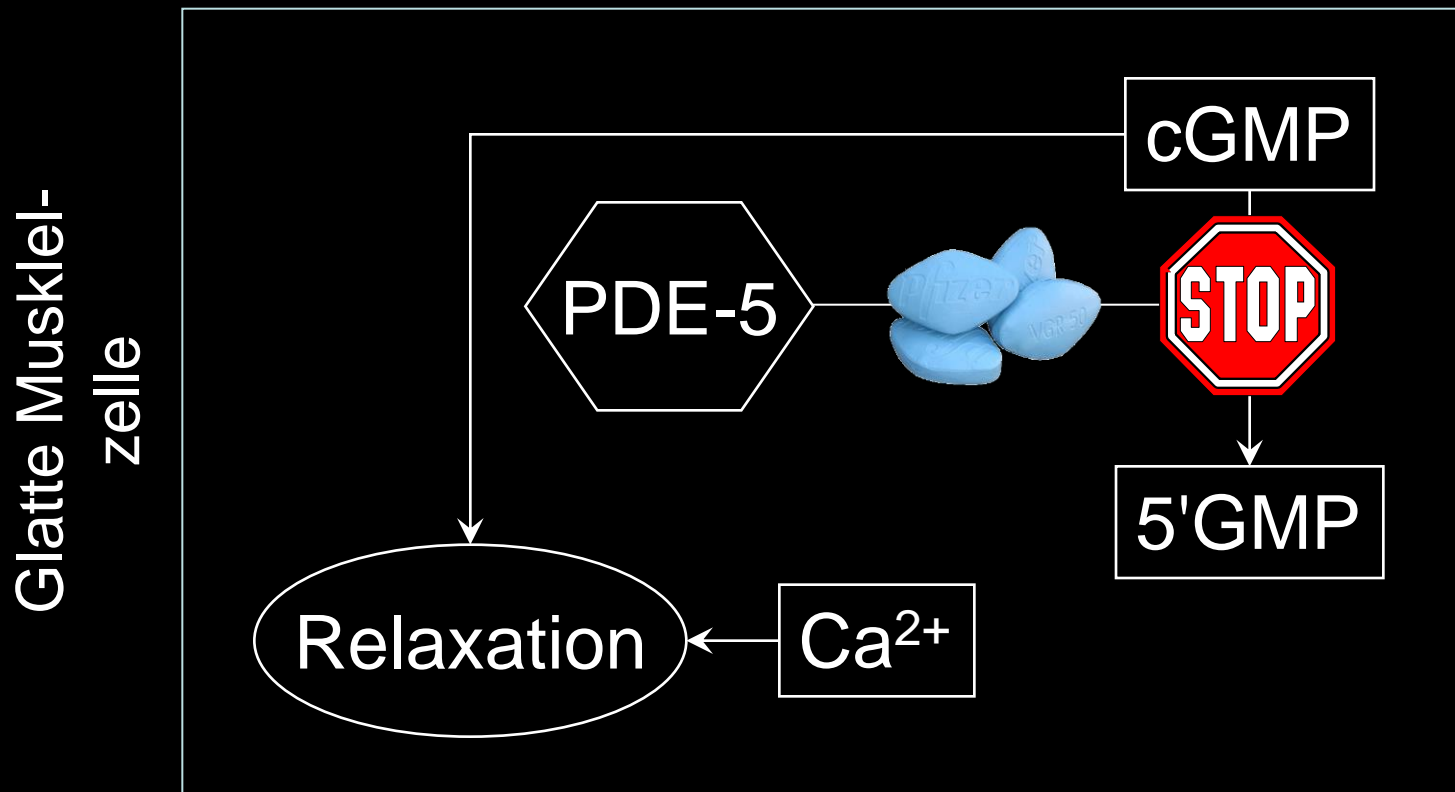


PDE-5 Inhibitoren

- Dipyridamol (Persantin®)
- Sildenafil (Viagra®)
- Taladafil (Cialis®)
- Vardenafil (Levitra®)

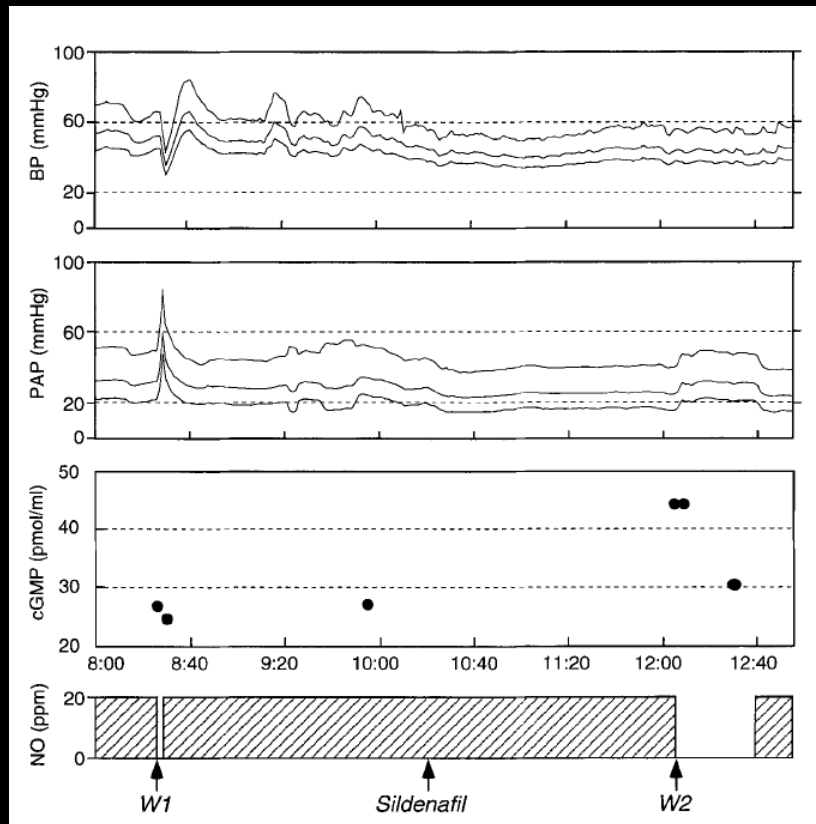
Behandlung der PPHN

1. NO pathway (II): cGMP Hydrolyse



Behandlung der PPHN

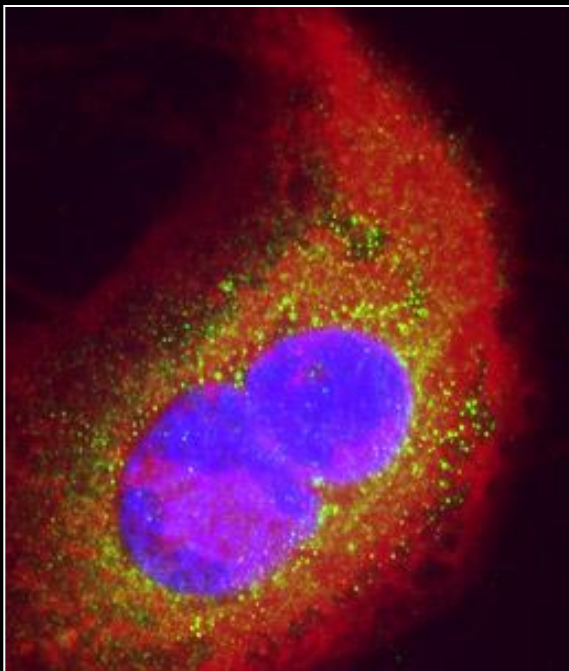
1. NO pathway (II): cGMP Hydrolyse



Atz AM et al.
Sildenafil ameliorates effects of
nitric oxide withdrawal.
Anesthesiology 1999;91:307-310

Behandlung der PPHN

2. Endothelin pathway



- ET_A Rezeptor
 - Vasokonstriktion
 - Proliferation glatter Muskelzellen
- ET_B Rezeptor
 - Endothelin-1 clearance
 - verstärkte NO- und Prostacyclin-Produktion

Behandlung der PPHN

2. Endothelin pathway

ET_A und ET_B Antagonisten

- Bosentan (Tracleer[®])
- Tezosentan (Veletri[®])

ET_A Antagonisten

- Sitaxsentan (Thelin[®])
- Ambrisentan (Violibris[®])

Treatment of PPHN

3. Prostacyclin (PG I₂) pathway



- cAMP-mediert
- Vasodilatation
- Antiproliferation

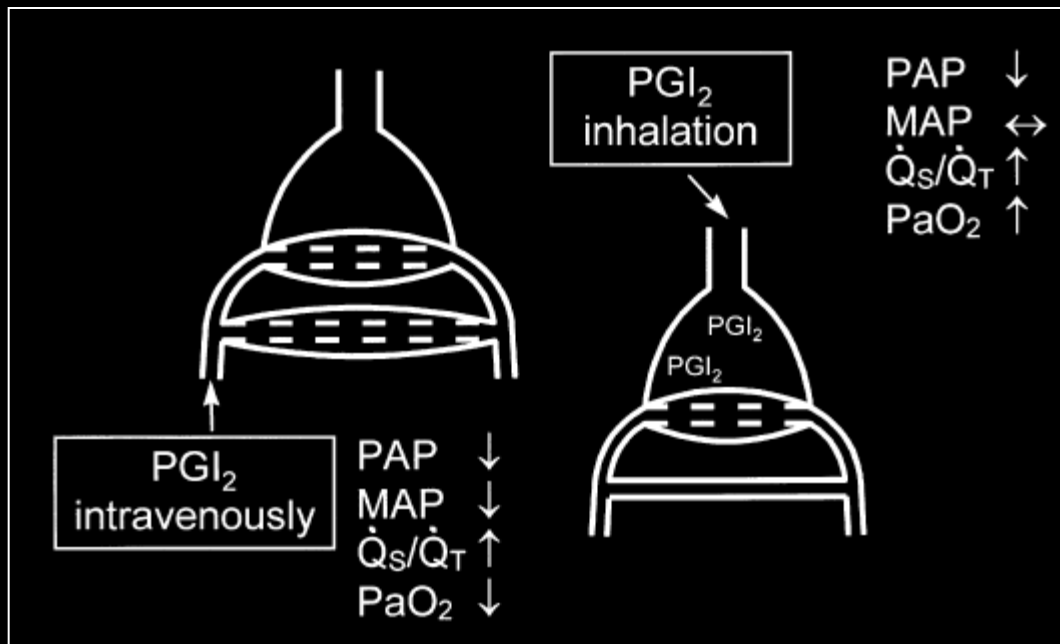
Behandlung der PPHN

3. Prostacyclin (PG I₂) pathway

- Intravenös
 - Epoprostenol (Flolan[®])
 - Iloprost (Ilomedin[®])
- Subcutan
 - Treprostinil (Remodulin[®])
- Oral
 - Beraprost (Dorner[®])
- Inhalativ
 - Iloprost (Ventavis[®])

Behandlung der PPHN

3. Prostacyclin (PG I₂) pathway



Max M et al.
Inhaled prostacyclin in the
treatment of pulmonary
hypertension.
Eur J Pediatr 1999;158:S23-S26

Take Home Messages



- Die normale postnatale Adaptation basiert auf drei wichtigen Ereignissen:
 - Clearance der fetalen Lungenflüssigkeit
 - Einsetzen der Atmung
 - Transition vom fetalen (parallelen) zum neonatalen (seriellen) Kreislauf

Take Home Messages



- Primäre versus sekundäre PPHN
 - Bei der sekundären PPHN muss die Therapie auch die zugrunde liegende Lungenerkrankung behandeln
 - Neugeborene mit strukturellen Gefäßveränderungen haben eine schlechtere Prognose

Take Home Messages



- **Behandlungsziele**
 - Verbesserung der Lungendurchblutung
 - Verminderung des Rechts-Links-Shunts
 - Verbesserung des V/Q matching
 - Optimieren des Lungenvolumens
 - Inhalative Medikamente
 - Minimieren der (zusätzlichen) Lungenschädigung
 - Angepasste Therapieziele

Take Home Messages



- Verschiedene pharmakologische Ansätze
 - NO pathway
 - iNO
 - PDE-5 Inhibitoren
 - Endothelin pathway
 - Nicht-selektive und selektive Antagonisten
 - Prostacyclin pathway
 - Inhalativ, intravenös, oral



Besten Dank

Prof. Dr. med. Thomas M. Berger
Neonatologische und Pädiatrische
Intensivstation
Kinderspital Luzern