

Neonatal polycythaemia: clinical symptoms, and disturbances in blood flow velocity and haemorheology

Citation for published version (APA):

Maertzdorf, W. J. (1993). *Neonatal polycythaemia: clinical symptoms, and disturbances in blood flow velocity and haemorheology*. Rijksuniversiteit Limburg.

Document status and date:

Published: 01/01/1993

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Haemorheology is an interdisciplinary field in which basic knowledge on the biophysical behaviour of the constituents of blood and their interaction with the vascular system has been applied to elucidate the pathophysiology of clinical disorders and to provide a rational basis for therapy. In newborn infants the red cell mass is the most important determinant of whole blood viscosity and, hence, plays a major role in organ perfusion. Impaired organ perfusion can result in clinical manifestations and may be associated with permanent neurological sequelae.

Neonatal polycythaemia is usually defined as a peripheral venous haematocrit of more than 65%. Several investigators have studied the problem of neonatal polycythaemia, but at present it is still a matter of debate whether or not polycythaemia requires treatment with haemodilution. In this thesis we studied the influence of polycythaemia and the treatment with haemodilution on some haemodynamic and haemorheological parameters in preterm, small- and appropriate-for-gestational age term polycythaemic newborn infants (chapter 1).

Chapter 2 reviews the current knowledge regarding the neonatal hyperviscosity syndrome and its management. This chapter also summarises the basic principles of haemorheology and describes the different determinants of the flow properties of the blood: red cell mass, plasma viscosity, red cell aggregation and red cell deformability.

Chapter 3 describes the assessments and methods used in this thesis. Peripheral venous blood was used for haematocrit determination. Blood flow velocities and red cell transport in cerebral arteries, and in brachial and femoral arteries were determined by means of the Continuous Wave Doppler ultrasound technique. Plasma viscosity was measured by means of a capillary tube viscometer. All measurements were performed before and after haemodilution. Haemodilution was achieved by means of a partial plasma exchange transfusion with an albumin 5% solution.

Cerebral blood flow velocity in polycythaemic newborn infants was significantly lower than in matched controls (chapter 4). It normalized after partial plasma exchange transfusion and clinical symptoms subsided in all infants. The favourable effect of haemodilution on cerebral blood flow velocity lasted for at least 24 hours.

Chapter 5 demonstrates that, although haemodilution did influence blood flow velocities in cerebral arteries, this was not the case in peripheral arteries. We suggest that the different effects of haemodilution on blood flow velocity in different organ systems indicate that changes in flow velocity are not simply caused by changes in blood viscosity or oxygen content, but that vasomotor-activities also may play an important role. Moreover, we found that normocythaemic appropriate-for-gestational age term infants had a significantly lower peripheral blood flow velocity than normocythaemic preterm or small-for-gestational age infants. We hypothesize that gestational age and level of maturity are important determinants for the capacity to regulate blood flow.

Chapter 6 describes a method which makes it possible to calculate the circulating volume of a polycythaemic newborn infant who has undergone a partial plasma exchange transfusion. The method is based on repetitive haematocrit determinations after every exchange step. Using a regression line between the number of exchange steps and the haematocrit values before the procedure and after each exchange step, we found that the average relative circulating volume in appropriate-for-gestational age polycythaemic infants was 86 ml/kg, whereas it was 106 ml/kg in small-for-gestational age polycythaemic infants. We speculate that increased erythropoiesis or redistributions of the placental-fetal blood volume are responsible for the increased circulating volume in growth retarded infants.

Since plasma viscosity is a major determinant in blood flow at micro-circulatory level, we investigated the relation between plasma viscosity and haematocrit in preterm, small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age term infants. Data presented in **chapter 7** demonstrate that plasma viscosity increased with gestational age and that polycythaemic infants had significantly lower plasma viscosity values than normocythaemic infants in all subgroups. Within the group of infants with polycythaemia no relation was found between plasma viscosity and haematocrit levels.

Chapter 8 demonstrates that the incidence of clinical symptoms in polycythaemic newborn infants increased with gestational age. Blood flow velocity and oxygen supply did not correlate with the presence or absence of clinical manifestations. However, flow velocities and red cell transport in large arteries do not obviously correlate with organ perfusion at micro-circulatory level. Plasma viscosity was found to be higher in low birth weight infants with clinical symptoms than in infants without symptoms. However, whether a low plasma viscosity might protect polycythaemic infants against developing clinical symptoms leaves room for speculation. We speculate that plasma viscosity might be a causative factor of flow disturbances in the micro-circulation, but another explanation might be that plasma viscosity is a reflection of abnormal constituents which influence red cell aggregation. Albumin 5% is recommended as exchange solution, since plasma obtained from adult donors may lead to an increase in plasma viscosity and so reverse the effects of haemodilution.

In the closing **chapter 9** we recommend a partial plasma exchange transfusion in all newborn infants with clinical symptoms. Studying all factors which influence the micro-circulation is necessary to find an answer to the question whether polycythaemia in newborn infants might result in impaired organ perfusion with possibly permanent sequelae.



Haemorheologie houdt zich bezig met het bestuderen van het stroomgedrag van bloed en met de interacties tussen het bloed en de vaatwand. Samenwerking tussen basiswetenschappers en klinici heeft er toe geleid dat de pathofysiologie van haemorheologische ziektebeelden beter begrepen wordt en dat er therapeutische oplossingen voor deze ziektebeelden gevonden kunnen worden.

Bij pasgeborenen is de haematocriet de belangrijkste parameter voor de viscositeit van het bloed en is daarom mede verantwoordelijk voor de doorstroming van de weefsels. Ischaemie van de diverse orgaansystemen kan de oorzaak zijn van ziekteverschijnselen met eventueel blijvende schade. In de dagelijkse praktijk worden pasgeborenen met een haematocriet hoger dan 65% beschouwd als polycythaemisch. Tot op heden bestaat er nog geen duidelijkheid over de behandeling van neonatale polycythaemie. Wij bestudeerden de invloed van polycythaemie en van een haemodilutie op enkele haemodynamische en haemorheologische aspecten bij premature, en in hun groei geretardeerde en normaal geproportioneerde voldragen polycythaemische pasgeborenen (**hoofdstuk 1**).

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de huidige inzichten over het “neonatale hyperviscositeits syndroom” en verwijst naar de diverse ideeën omtrent de behandeling. Dit hoofdstuk bevat tevens een korte samenvatting van de basisprincipes in de haemorheologie en een bespreking van de invloeden van de haematocriet, de plasma viscositeit, de erythrocyten aggregatie en de deformabiliteit van de erythrocyten op de volbloed viscositeit.

Hoofdstuk 3 beschrijft de meet- en behandelingsmethoden die in deze studie zijn gebruikt. De haematocriet werd bepaald in het perifeer veneuze bloed. Bloedstroomsnelheden in cerebrale en perifere arteriën zijn gemeten middels Continuous Wave Doppler ultrageluid. Het erythrocyten transport is berekend uit de gemiddelde stroomsnelheid en de haematocriet. De plasma viscositeit werd gemeten via een tube viscometer. Alle metingen zijn uitgevoerd vóór en na een isovolaemische partiële wisseltransfusie met een colloïdale oplossing bestaande uit albumine 5%.

De stroomsnelheid in cerebrale vaten was in pasgeborenen met een polycythaemie significant lager dan in een controlegroep (**hoofdstuk 4**). Premature pasgeborenen met een polycythaemie hadden bovendien een significant nóg lagere stroomsnelheid dan voldragen pasgeborenen. Een haemodilutie normaliseerde de cerebrale stroomsnelheid en de eventueel aanwezige klinische verschijnselen verdwenen bij alle kinderen. Het gunstige effect van een haemodilutie bleef bestaan tot 24 uur na de geboorte.

Hoofdstuk 5 laat zien dat een haemodilutie geen invloed had op de stroomsnelheid en het erythrocyten transport in perifere vaten - dit in tegenstelling tot de cerebrale vaten. Omdat de effecten van een haemodilutie verschillend waren in diverse orgaansystemen is de veronderstelling, dat veranderingen in stroomsnelheid niet alleen veroorzaakt worden door veranderingen in de viscositeit of het zuurstofgehalte van het bloed, maar dat

aanpassingen van de vaatwand - met als gevolg veranderingen in de diameter van het vat - ook van belang zijn. Normaal voldragen pasgeborenen zonder polycythaemie hadden een significant lagere perifere stroomsnelheid dan premature of dysmature pasgeborenen. We suggereren dat het o.a. van de rijpheid van een pasgeborene afhangt in hoeverre het autoregulatiemechanisme betreffend de weefselperfusie actief is.

Hoofdstuk 6 beschrijft een mathematisch model voor de berekening van het circulerend volume tijdens het uitvoeren van een partiële wisseltransfusie bij polycythaemische pasgeborenen. Het relatief circulerend volume in dysmature pasgeborenen (106 ml/kg) was significant hoger dan in normaal geproportioneerde pasgeborenen (86 ml/kg). De oorzaak hiervan kan zijn een toename van de erythropoïese tijdens groeiretardatie of van redistributies van het foeto-placentair bloed volume ten gunste van de foetus.

Omdat de plasma viscositeit in belangrijke mate de stroomsnelheid in de micro-circulatie bepaalt, is een onderzoek gedaan naar de relatie tussen polycythaemie en plasma viscositeit bij premature pasgeborenen en bij groeigeretardeerde en normaal geproportioneerde voldragen pasgeborenen. **Hoofdstuk 7** toont aan dat de plasma viscositeit toenam met de zwangerschapsduur en dat pasgeborenen met een polycythaemie een significant lagere plasma viscositeit hadden dan de diverse controle groepen. In de groep polycythaemische pasgeborenen werd echter geen correlatie gevonden tussen de haematocriet en de plasma viscositeit.

In **hoofdstuk 8** is beschreven dat de incidentie van klinische symptomen bij polycythaemische pasgeborenen toenam met de duur van de zwangerschap. Bloedstroomsnelheid en zuurstof-transporterend vermogen waren niet gecorreleerd aan het optreden van klinische symptomen. Het is echter van belang zich hierbij te realiseren dat stroomsnelheid en zuurstoftransport in grote arteriën niet automatisch correleren met de doorstroming op het niveau van de micro-circulatie. Polycythaemische pasgeborenen met een hoge plasma viscositeit hadden een significant hogere incidentie van klinische symptomen dan pasgeborenen met een lage plasma viscositeit. Het is echter speculatief om te veronderstellen dat dit het directe gevolg is van invloed van de plasma viscositeit op de micro-circulatie. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat de stoornissen in de micro-circulatie het gevolg zijn van abnormale eiwit-componenten in het bloed. Deze componenten kunnen een toename van de erythrocyten aggregatie tot gevolg hebben en de verhoogde plasma viscositeit is dan slechts een weerspiegeling van de abnormale eiwitsamenstelling. Omdat plasma verkregen uit het bloed van volwassen donoren een van pasgeborenen afwijkende samenstelling heeft, tot uiting komende in de hogere plasma viscositeit en de hogere erythrocytenaggregatie bij volwassenen, wordt geadviseerd om bij het uitvoeren van een partiële wisseltransfusie bij polycythaemische pasgeborenen gebruik te maken van een albumine 5% oplossing.

Hoofdstuk 9 gaat in op de vraag wanneer bij polycythaemische pasgeborenen een haemodilutie geïndiceerd is. Het advies gebaseerd op deze studie is om bij alle polycythaemische pasgeborenen met klinische symptomen

een partiële wisseltransfusie te verrichten. Om een antwoord te vinden op de vraag via welk mechanisme de micro-circulatie bij polycythaemische pasgeborenen in gevaar komt en in hoeverre dat blijvende gevolgen kan hebben, is het noodzakelijk om verder onderzoek te doen naar alle factoren die een rol spelen bij de regulatie van de bloeddorstroming en om vervolgonderzoek te doen bij alle pasgeborenen met stoornissen in de weefselperfusie.