

Diplomarbeit

**Lungenfunktionsmessungen bei der Erstversorgung von
Frühgeborenen mit pulmonalen Blähmanövern
(„*Sustained Lung Inflation*“)**

eingereicht von

Lukas Schober

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik für

Kinder- und Jugendheilkunde Graz

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Bernhard Schwabegger

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Berndt Urlesberger

Graz, am 11.2.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 11.2.2018

Lukas Schober eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen, die mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit begleitet haben, herzlich bedanken.

Besonderer Dank gilt jedoch meinen zwei Diplomarbeitbetreuern.

Bei Univ.-Prof.Dr.med.univ. Berndt Urlesberger möchte ich mich bedanken, dass er mir ein so spannendes Thema für die Erstellung meiner Diplomarbeit ermöglicht hat. Ebenso möchte ich mich für seine Denkanstöße sowie seine Expertise und seine Zeit, die er in das Projekt eingebracht hat, bedanken.

Ganz spezieller Dank gilt jedoch Dr.med.univ. Bernhard Schwabegger. Danke für deine großartige Unterstützung, dein Engagement, deine Geduld und das Einbringen deiner Expertise. Danke auch für die viele Zeit die du nicht nur in die Betreuung meiner Diplomarbeit sondern weit darüber hinaus investiert hast.

Zusammenfassung

Einleitung

Pulmonale Blähmanöver, sogenannte Sustained Lung Inlations (SLI), stellen bei der Erstversorgung Frühgeborener eine Beatmungsstrategie dar. Hierbei wird unmittelbar nach der Geburt ein definierter Beatmungsdruck über eine definierte Zeitdauer (> 5 s) mittels einer Beatmungsmaske gehalten. In Tierstudien konnte bei intubierten Kaninchen gezeigt werden, dass durch SLI direkt nach der Geburt die Lungenbelüftung verbessert und die funktionelle Residualkapazität rasch etabliert werden kann. In manchen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass das pulmonale Kurzzeitoutcome bei Frühgeborenen durch die Anwendung von SLI verbessert werden kann. Bei der Durchführung von SLI gibt es unterschiedliche Strategien hinsichtlich des Beatmungsdrucks (15-30 cmH₂O) und der Dauer des Blähmanövers (5-20 s). Derzeit ist unklar welche Strategie angewendet werden soll, und ob SLI sowohl bei spontan atmenden Frühgeborenen als auch bei Frühgeborenen mit Apnoe effektiv durchgeführt werden können. Es wird postuliert, dass bei Frühgeborenen postnatal ein Glottisschluss häufig zu Atemwegsobstruktion führt und eine Beatmung (z.B. mittels SLI) unter diesen Umständen ineffektiv sein könnte.

Lungenfunktionsmessungen mittels sogenannten Respiratory Function Monitoring während der Erstversorgung Frühgeborener ermöglichen das Aufzeichnen wichtiger Beatmungsparameter wie Beatmungsdruck, Tidalvolumen und Gas-Flow und können bei der Beurteilung helfen, wie effektiv SLI durchgeführt wurden.

Methoden

Für diese Diplomarbeit wurden Lungenfunktionsdaten von zwei voneinander unabhängig durchgeführten, randomisiert kontrollierten Studien analysiert, in welchen Frühgeborene in der Interventionsgruppe mit einem Gestationsalter von 23⁺⁰ bis 34⁺⁰ Schwangerschaftswochen mit SLI behandelt wurden. Die StudienteilnehmerInnen erhielten 1 bis 3 SLI gefolgt von positive pressure ventilation (PPV) bzw. continuous positive airway pressure (CPAP), verabreicht mittels T-Piece Device via einer Gesichtsmaske. Es wurden Gruppenunterschiede hinsichtlich des ersten detektierbaren endtidalen Kohlendioxids (etCO₂), des expiratorischen Tidalvolumens (V_{te}) und des inspiratorischen Tidalvolumens (V_{ti}) während und eine Minute nach der initialen SLI bei Neugeborenen mit und ohne Spontanatmung anhand von Lungenfunktionskurven erhoben.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 13 Frühgeborene aus Graz mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 31,7 (28,6-33,7) Wochen (mean {range}) und einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 1624 (307) Gramm (mean {SD}) analysiert. Die Lungenfunktionsmessungen der 13 Frühgeborenen ergaben eine durchschnittliche SLI-Dauer von 15,0 (1,0) Sekunden (mean {SD}) mit einem maximalen Inspirationsdruck (P max) von 29,9 (1,5) cmH₂O (mean {SD}) und einem mittleren Inspirationsdruck (P mean) von 26,4 (1,2) cmH₂O (mean {SD}). 9 (69) (n {%}) Neugeborene zeigten während des Blähmanövers eine Spontanatmung. Es gab keine relevanten, statistisch signifikanten Unterschiede in den demographischen und klinischen Daten sowie den Ventilationsparametern im Gruppenvergleich der Frühgeborenen mit und ohne Spontanatmung.

In Kanada konnten 27 Frühgeborene mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 28 Wochen (range 23-32) und einem mittleren Geburtsgewicht von 1210 (455) Gramm (mean {SD}) inkludiert werden. Die mittlere Dauer der SLI war 21,1 (7,2) Sekunden (mean {SD}), der maximale Inspirationsdruck (P max) betrug 33,0 (3,3) cmH₂O (mean {SD}) und der mittlere Inspirationsdruck (P mean) betrug 25,2 (1,4) cmH₂O (mean {SD}). Bei Neugeborenen mit (n=17) und ohne (n=10) Spontanatmung während der SLI konnten nach 6,2 (9,1) Sekunden (median {IQR}) bzw. nach 20,3 (21,5) Sekunden (median {IQR}) erste etCO₂-Werte aufgezeichnet werden (p = 0,018). etCO₂-Werte > 20 mmHg konnten nach 23,1 (92,6) Sekunden (median {IQR}) bzw. nach 111,0 (163,2) Sekunden (median {IQR}) detektiert werden (p = 0,023). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne Spontanatmung während der SLI, beim Vergleich des kumulativen V_{ti} und V_{te} während bzw. des ersten V_{te} am Ende des ersten Blähmanövers, sowie des V_{ti} und V_{te} in der ersten Minute nach SLI.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen von Frühgeborenen mit Gestationsalter < 28 vs. ≥ 28 Schwangerschaftswochen hinsichtlich des V_{te} am Ende der initialen SLI, dem maximalen etCO₂ nach SLI-Expiration, der Zeit bis zum ersten detektierbaren etCO₂ bzw. der Dauer, bis das etCO₂ erstmals > 20 mmHg detektiert wurde, sowie der Ventilationsparameter V_{te} und V_{ti} in der ersten Minute nach Ende der initialen SLI, gefunden werden.

Schlussfolgerung

Frühgeborene, die während der SLI eine Spontanatmung zeigten, wiesen früher etCO_2 -Werte auf als jene ohne Spontanatmung. Dies lässt vermuten, dass bei spontanatmenden Frühgeborenen, welche eine SLI erhielten, die Lunge besser rekrutiert werden konnte und somit mehr Areale belüftet sind und am Gasaustausch teilnehmen. Eine vorhandene Spontanatmung führte jedoch weder zu einer Zunahme des V_{te} am Ende der SLI noch zu einer Steigerung des maximalen etCO_2 nach SLI Expiration.

Abstract

Background

Sustained Lung Inflations (SLI) represents a ventilation strategy in the initial care of premature infants. Immediately after birth a defined ventilation pressure over a defined period of time (> 5 s) is applied via a face mask. Animal studies of intubated rabbits have shown that SLI immediately after birth improves pulmonary ventilation and that the functional residual capacity could be established rapidly. Some clinical studies have shown that the use of SLI can improve the pulmonary short-term outcome in premature infants. When performing SLI, there are different strategies regarding the ventilation pressure (15-30 cmH₂O) and the duration of the maneuver (5-20 s). So far it is unclear which strategy should be used and whether SLI can be effectively performed in both, spontaneously breathing preterm infants and preterm infants with apnea. It is postulated, that in premature infants postnatal glottic closure often leads to airway obstruction and ventilation (e.g., by SLI) may be ineffective under these circumstances. Respiratory function monitoring during postnatal stabilization of preterm infants enable the recording of important ventilation parameters such as ventilation pressure, tidal volume, and gas flow and can help to assess how effectively SLI have been performed.

Methods

For this diploma thesis, lung function data were analyzed from two independent, randomized controlled trials in which preterm infants in the intervention group with gestational age of 23⁺⁰ to 34⁺⁰ gestational weeks were treated with SLI. Study participants received 1 to 3 SLI followed by positive pressure ventilation (PPV) or continuous positive airway pressure (CPAP) administered with a T-piece device via a face mask. Group differences were observed in the first detectable end-tidal carbon dioxide (ETCO₂), expiratory tidal volume (V_{te}) and inspiratory tidal volume (V_{ti}) during and one minute after the initial SLI in neonates with and without spontaneous breathing using respiratory function monitoring.

Results

A total of 13 preterm infants from Graz with an average gestational age of 31.7 (28.6-33.7) weeks (mean {range}) and an average birth weight of 1624 (307) grams (mean {SD}) were analyzed. These 13 preterm infants received an average SLI duration of 15.0 (1.0) seconds

(mean {SD}) with a maximum inspiratory pressure (P max) of 29.9 (1.5) cmH₂O (mean {SD}) and a mean inspiratory pressure (P mean) of 26.4 (1.2) cmH₂O (mean {SD}). 9 (69) (n {%}) neonates were breathing spontaneously during the maneuver. There were no relevant, statistically significant differences in the demographic and clinical data as well as in the ventilation parameters in the group comparison of premature infants with and without spontaneous breathing.

In Canada 27 preterm infants with an average gestational age of 28 weeks (range 23-32) and a mean birth weight of 1210 (455) grams (mean {SD}) were included. The mean duration of the SLI was 21.1 (7.2) seconds (mean {SD}), the maximum inspiratory pressure (P max) was 33.0 (3.3) cmH₂O (mean {SD}) and the mean inspiratory pressure (P mean) was 25.2 (1.4) cmH₂O (mean {SD}).

In neonates with (n = 17) and without (n = 10) spontaneous breathing during SLI, first etCO₂ were observed after 6.2 (9.1) seconds (median {IQR}) and 20.3 (21.5) seconds (median {IQR}) respectively (p = 0.018). ETCO₂ values > 20 mmHg could be detected after 23.1 (92.6) seconds (median {IQR}) and respectively after 111.0 (163.2) seconds (median {IQR}) (p = 0.023). There were no significant differences between children with and without spontaneous breathing during SLI, when comparing the cumulative V_{ti} and V_{te} during as well as the first V_{te} at the end of the first SLI and the V_{ti} and V_{te} in the first minute after SLI.

There were no significant differences in the groups of preterm infants with gestational age <28 vs. ≥ 28 weeks in terms of the V_{te} at the end of the initial SLI, the maximum etCO₂ after SLI expiration, the time to the first detectable ETCO₂ or the time until the etCO₂ > 20 mmHg was first detected, and the ventilation parameters V_{te} and V_{ti} in the first minute after the end of the initial SLI.

Conclusion

Preterm infants who spontaneously breathe during SLI showed earlier ETCO₂ compared to apneic infants. This suggests that SLI in spontaneously breathing premature infants promote lung recruitment and therefore more areas are ventilated and participate in gas exchange. Spontaneous breathing, however, did not increase the V_{te} at the end of the SLI nor did it increase the maximum ETCO₂ after SLI expiration.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xii
Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung	14
2 Material und Methodik	19
2.1 SLI Studie Graz	19
2.1.1 Studienpopulation und Randomisierung	20
2.1.2 Interventionen.....	20
2.2 SLI Studie Edmonton (Kanada).....	23
2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien	23
2.2.2 Einverständnis	24
2.2.3 Randomisierung und Verblindung	24
2.2.4 Datensicherheit	24
2.2.5 Interventionen.....	25
2.2.6 SLI Gruppe	26
2.2.7 PPV Gruppe.....	26
2.2.8 Stichprobengröße.....	27
2.2.9 Datenerhebung.....	28
2.3 Post hoc-Analyse der Lungenfunktionsdaten beider Studien (Graz, Edmonton).	28
2.3.1 Lungenfunktionsparameter während SLI	29
2.3.2 Lungenfunktionsparameter nach SLI	30
2.3.3 Demographische Daten.....	30
2.3.4 Statistische Analyse	31
3 Ergebnisse.....	32
3.1 Beispiele von charakteristischen Lungenfunktionskurven während SLI	32
3.2 Ergebnisse SLI Studie Graz	34
3.2.1 Ventilationsparameter während der initialen SLI.....	34
3.2.2 Ventilationsparameter nach Ende der initialen SLI.....	35

3.3	Ergebnisse SLI Studie Edmonton	39
3.3.1	Ventilationsparameter während der initialen SLI.....	39
3.3.2	Ventilationsparameter nach Ende der initialen SLI.....	40
3.3.3	Hypothese 1: Frühgeborene mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI	41
3.3.4	Hypothese 2: Frühgeborene mit Gestationsalter < 28 vs. ≥ 28 Wochen	45
4	Diskussion	47
4.1	Limitationen.....	48
4.2	Zusammenfassung	49
5	Literaturverzeichnis	50

Glossar und Abkürzungen

BPD... bronchopulmonale Dysplasie
CBV... cerebral blood volume
 Δ CBV... Änderungen des zerebralen Blutvolumens
cmH₂O... Zentimeter Wassersäule
CO₂... Kohlendioxid
CPAP... continuous positive airway pressure
crSO₂... zerebrale regionale Sauerstoffsättigung
ERC... European Resuscitation Council
etCO₂... endtidales Kohlendioxid
FiO₂... Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffes
FRC... funktionelle Residualkapazität
g... Gramm
HR... Herzfrequenz
Hz... Hertz
IQR... interquartile range
IVH... intraventricular hemorrhage
kg... Kilogramm
mg... Milligramm
min... Minute
mmHg... Millimeter Quecksilbersäule
NapH... Nabelarterien-pH
NIRS... Nah-Infrarot-Spektroskopie
NRP... Neonatal Resuscitation Program
O₂... Sauerstoff
P max... maximaler Inspirationsdruck
P mean... mittlerer Inspirationsdruck
PDA... persistierender Ductus Arteriosus
PEEP... positive end-expiratory pressure
PIP... peak inspiratory pressure
PPV... positive pressure ventilation
PVL... periventriculäre Leukomalazie
RAH... Royal Alexandra Hospital

RFM... respiratory function monitoring
RR... Atemfrequenz
RST... Neonatal Resuscitation-Stabilization –Triage
s... Sekunden
SD... Standardabweichung
SLI... Sustained Lung Inflation
SpO₂... Sauerstoffsättigung
Vt... Tidalvolumen
Vte... expiratorisches Tidalvolumen
Vti... inspiratorisches Tidalvolumen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der respiratorischen Erstversorgung von Frühgeborenen der Interventions- und Kontrollgruppe im Rahmen der Grazer SLI Studie (15).....	21
Abbildung 2: Flussdiagramm der respiratorischen Erstversorgung von Frühgeborenen der Interventions- und Kontrollgruppe im Rahmen der kanadischen SLI Studie (18).....	27
Abbildung 3: Exemplarische Darstellung von Ventilationsparametern: Gas-Flow (blau), Beatmungsdruck (rot), etCO ₂ (grün), V _{ti} (violett), V _{te} (violett) und Plethysmographie (blau) während SLI bei Frühgeborenen (A) mit Spontanatmung und (B) ohne Spontanatmung	33
Abbildung 4: Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren etCO ₂ bei Frühgeborenen mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI	43
Abbildung 5: Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren etCO ₂ > 20 mmHg etCO ₂ bei Frühgeborenen mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten des analysierten Kollektivs der SLI Studie in Graz	34
Tabelle 2: Ventilationsparameter während der initialen SLI des analysierten Kollektivs der SLI Studie in Graz	35
Tabelle 3: Ventilationsparameter nach Ende der initialen SLI des analysierten Kollektivs der SLI Studie in Graz	36
Tabelle 4: Demographische und klinische Daten der Frühgeborenen der SLI Studie in Graz mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI	36
Tabelle 5: Ausgewählte Ventilationsparameter während der initialen SLI bei Frühgeborenen der SLI Studie in Graz mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI	37
Tabelle 6: Ausgewählte Ventilationsparameter Sekunde 1-60 sowie klinische Daten Sekunde 55-60 nach Ende der initialen SLI bei Frühgeborenen der SLI Studie in Graz mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI	38
Tabelle 7: Demographische und klinische Daten des analysierten Kollektivs der SLI Studie in Edmonton (Kanada).....	39
Tabelle 8: Ventilationsparameter während der initialen SLI des analysierten Kollektivs der SLI Studie in Edmonton (Kanada)	40
Tabelle 9: Ventilationsparameter nach Ende der initialen SLI des analysierten Kollektivs der SLI Studie in Edmonton (Kanada)	41
Tabelle 10: Demographische und klinische Daten der Gruppen von Frühgeborenen mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI	42
Tabelle 11: Ausgewählte Ventilationsparameter während der initialen SLI bei Frühgeborenen mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI	43
Tabelle 12: Ausgewählte Ventilationsparameter Sekunde 1-60 nach Ende der initialen SLI bei Frühgeborenen mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI	44
Tabelle 13: Demographische und klinische Daten der Gruppen von Frühgeborenen mit Gestationsalter < 28 vs. ≥ 28 Wochen.....	45
Tabelle 14: Ausgewählte Ventilationsparameter nach Ende der initialen SLI bei Frühgeborenen mit Gestationsalter < 28 vs. ≥ 28 Wochen	46
Tabelle 15: Ventilationsparameter Sekunde 1-60 nach SLI bei Spontanatmung im Vergleich zum Gestationsalter	46

1 Einleitung

Bei der Geburt ergeben sich beim Übergang von der Fetalperiode zum extrauterinen Leben physiologische Veränderungen, die das kardiopulmonale System entscheidend beeinflussen. Beim Fötus ist die Lunge flüssigkeitsgefüllt und der Gasaustausch von Sauerstoff (O_2) und Kohlenstoffdioxid (CO_2) findet über die Plazenta statt. Sobald jedoch die Nabelschnur abgeklemmt wird, fällt diese Aufgabe der Lunge zu. Gesunde Neugeborene eliminieren bei den ersten Atemzügen große Mengen an Flüssigkeit aus der Lunge und ermöglichen so das Entfalten der Alveolen. Bei der ersten Inspiration entsteht ein Druckgradient, der die Flüssigkeit nach distal, zuerst in die Alveolen und anschließend ins Interstitium, verdrängt. Auf diese Weise wird die Lungenbelüftung nach der Geburt kontinuierlich gesteigert und die funktionelle Residualkapazität (FRC) aufgebaut.

Manche Reifgeborene, aber vor allem auch unreife Frühgeborene, zeigen Probleme in der postnatalen Adaptationsphase, verfügen zunächst über keine suffiziente Eigenatmung und benötigen somit eine lebensnotwendige Atemunterstützung bzw. Beatmung.

Bei fehlender oder unzureichender Spontanatmung nach der Geburt führt die insuffiziente Etablierung der FRC zu weitreichenden Konsequenzen, die sich auf die gesamte Lungenfunktion auswirken. Bei fehlender oder mangelhafter Entfaltung der Alveolen ist die Totraumfraktion der Beatmung oder Spontanatmung deutlich erhöht. Zusätzlich steigt der intrapleurale und intrapulmonale Druck. Dadurch steigt auch der gravitationsabhängige Gradient des transpulmonalen Druckes in Rückenlage. Die ungünstige Dissoziation von Ventilation (nach ventral) und Perfusion (nach dorsal) wird verstärkt. Der Verschluss von kleinen Atemwegen in der Expiration und Atelektasen nehmen zu (sog. Atelektotrauma).(1)

Die Kombination aus Scherkräften, großem Inspirationsvolumen, hohem Beatmungsdruck und hohen Sauerstoffkonzentrationen schädigt das respiratorische Epithel. Es kommt dabei zu einem Austritt von Proteinen in die Atemwege. Dies mindert die Funktion von Surfactant und es kommt zu einer Infiltration von Entzündungszellen. Zusätzlich kann eine mechanische Beatmung eine systemische Entzündungsreaktion über eine Aktivierung von Makrophagen, CD4 und CD8 Zellen auslösen.(2,3)

Bekanntere direkt schädigende Mechanismen, die mit maschineller Beatmung assoziiert werden, sind Barotrauma, Volutrauma, Atelektotrauma und Biotrauma. Ein Barotrauma tritt bei hohen Beatmungsdrücken auf und erhöht das Risiko für das Auftreten eines

interstitiellen Emphysems, eines Pneumothorax und eines Pneumomediastinums, was wiederum die Entzündungskaskade aktiviert. Manche Tierstudien konnten zeigen, dass Lungenschäden eher auf Grund einer Volumsänderung als durch den generierten Druck in den Atemwegen entstehen. (2,4)

Ein Volutrauma entsteht durch eine inadäquate Lungenbelüftung, verursacht durch lokale oder generalisierte Hyperexpansion des Lungenparenchyms. Die Lunge nimmt Schaden, wenn das applizierte Volumen größer als die totale Lungenkapazität ist. Hierbei wird die Struktur des Lungengewebes durch übermäßige Dehnung, der Migration von Leukozyten, der Zunahme der kapillären Permeabilität und dem Auftreten eines interstitiellem und alveolären Ödems, geschädigt. Des Weiteren führt die Überdehnung zur Ausschüttung von Cytokinen wie IL-6 und IL-8. (2,5)

Ein Atelektotrauma wird verursacht durch verminderte regionale oder totale Expansion des Lungenparenchyms. Pulmonale Verletzungen sind assoziiert mit alveolärer Instabilität. Das sukzessive Kollabieren und Wiedereröffnen der Alveolen führt zur Auflösung von strukturellen Elementen des Interstitium und triggert lokale und systemische Entzündungsreaktionen. (2,6)

Der pulmonale Gefäßwiderstand steigt durch die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion in hypoventilierten Arealen (Euler-Liljestrand-Reflex). Der zunehmende intrapulmonale Rechts-Links-Shunt vergrößert die alveolo-arterielle O_2 -Partialdruckdifferenz. Die Compliance nimmt ab. Die alveolären Gaskonzentrationen gleichen sich schneller an die inspiratorischen Gaskonzentrationen an. Es kommt zu stärkeren Schwankungen des alveolären O_2 - und CO_2 -Partialdrucks während des Atemzyklus. Bei geringem alveolären Volumen nähert sich der alveoläre O_2 -Partialdruck dem gemischtvenösen O_2 -Partialdruck an.

Um diesen pathophysiologischen Prozessen entgegen zu wirken, wird bei der Erstversorgung respiratorisch insuffizienter Neugeborener eine optimale Beatmungsstrategie angestrebt. Grundsätzlich wird die Beatmung von Neugeborenen durch eine erhöhte Resistance, erniedrigte Compliance, und die Möglichkeit eines Glottisschlusses erschwert. Bei Frühgeborenen sind aufgrund der anatomischen sowie physiologischen Besonderheiten der Atmungsorgane die Strömungswiderstände wesentlich höher. Die Dehnbarkeit der Lunge ist bei Neugeborenen sehr gering und nimmt erst mit steigendem Alter langsam zu.

Übliche konventionelle Beatmungsstrategien bei der Erstversorgung von Frühgeborenen sind die Applikation eines kontinuierlichen Druckniveaus (*continuous positive airway pressure*, CPAP) oder druckkontrollierte einzelne, kurze Atemhübe (*positive pressure ventilation*, PPV) mittels Beutel-Masken-Beatmung, mittels Maske und T-Stück, oder nach Intubation über einen endotrachealen Tubus. Auch bei der PPV-Beatmung wird ein positiver endexpiratorischer Druck (*positive end-expiratory pressure*, PEEP) verwendet.

In der Literatur werden neue Strategien, die von der üblichen konventionellen Beatmung direkt nach der Geburt abweichen, beschrieben.

Pulmonale Blähmanöver, sog. *Sustained Lung Inflations* (SLI), stellen bei der Erstversorgung Frühgeborener eine mögliche Beatmungsstrategie dar. Hierbei wird unmittelbar nach der Geburt ein definierter Beatmungsdruck (15-30 cmH₂O) über eine definierte Zeitdauer (5-20 s) via Beatmungsmaske oder seltener via Nasopharyngealtubus appliziert.

Es wird postuliert, dass sich pulmonale Blähmanöver – besonders in Verbindung mit der konsekutiven Applikation eines PEEP – positiv auf die Entfaltung der Lunge auswirken. In Tierstudien konnte bei intubierten Kaninchen gezeigt werden, dass durch SLI direkt nach der Geburt die Lungenbelüftung verbessert und die funktionelle Residualkapazität rasch etabliert werden kann.

Te Pas et al. zeigten im Tiermodell, dass eine Beatmung mit SLI und konsekutiver Applikation eines PEEP die Lunge homogen belüftet und das Tidalvolumen (V_t) sowie die FRC bereits bei der ersten Inflation etabliert werden konnten. Bei Beatmung ohne SLI jedoch mit PEEP konnten V_t und FRC nach und nach mit jedem Beatmungshub rekrutiert werden, die Belüftung der Lunge war jedoch inhomogen. Bei Beatmung ohne SLI und ohne PEEP konnte zwar das V_t erreicht werden, die FRC jedoch nicht. Wenn mit SLI und ohne PEEP beatmet wurde, wurde die Lunge homogen belüftet, ein adäquates V_t erreicht, die FRC konnte jedoch nicht ausreichend etabliert werden. Die Effekte von SLI und PEEP waren somit additiv. Es konnte ebenso gezeigt werden, dass mit zunehmender Länge der initialen SLI das Inspirationsvolumen sowie die FRC zunahmen und die Lunge homogener belüftet wurde. (7,8)

Manche klinische Studien konnten Vorteile von SLI bezüglich des respiratorischen Outcomes bei Frühgeborenen zeigen, in anderen Studien konnten wiederum keine Vorteile gegenüber einer konventionellen Beatmung gefunden werden. Lista et al. fanden heraus,

dass die Kombination aus SLI und konsekutivem nasalem CPAP die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung in den ersten 72 Stunden im Vergleich zur alleinigen CPAP-Therapie reduziert. Die Inzidenz von bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) konnte jedoch nicht gesenkt werden.(9) Te Pas et al. konnten im Vergleich zur konventionellen Standardtherapie einen reduzierten Bedarf an mechanischer Beatmung in den ersten 72 Stunden nach der Geburt und eine verminderte Inzidenz an BPD bei Frühgeborenen, die mit wiederholten SLI behandelt wurden, zeigen.(10) Im Gegensatz dazu konnten Lindner et al. keine Vorzüge hinsichtlich des respiratorischen Outcomes von Frühgeborenen, die bei der Erstversorgung mit SLI behandelt wurden, finden.(11) El-Chimi et al. fanden heraus, dass SLI die Intubationsrate bei der Erstversorgung senkte, die Toleranz für alleinigen Nasen-CPAP stieg und die Zeit für respiratorische Unterstützung, während des Aufenthaltes auf der neonatalen Intensivstation verkürzt werden konnte. Es trat seltener eine Azidose auf und der 5 Minuten Apgar Wert konnte durch SLI verbessert werden. Die Notwendigkeit von mechanischer Beatmung in den ersten 72 Lebensstunden konnte nicht signifikant reduziert werden, ebenso wie das Auftreten von BPD.(12) Eine Metaanalyse zeigte einen verminderten Bedarf an mechanischer Beatmung innerhalb der ersten 72 Lebensstunden, wenn mittels SLI beatmet wurde. Vorteile hinsichtlich des Auftretens einer BPD und/oder in der Mortalität, ergaben sich nicht.(13) Bruschetti et al. konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität während der Hospitalisation, der Intubationsrate in den ersten drei Lebenstagen oder dem Auftreten von chronischen Lungenerkrankungen zwischen Neugeborenen, die mittels SLI oder jenen die mit der Standardbeatmung behandelt wurden, feststellen.(14)

Während sich die meisten Studien auf das respiratorische Outcome konzentrieren, wurde der Einfluss von SLI auf das sich entwickelnde Gehirn noch nicht eingehend erforscht. Bei der Verwendung eines hohen Inspirationsdrucks über mehrere Sekunden, können SLI den intrathorakalen Druck steigern und somit den venösen Rückfluss zum Herzen mindern. Dies könnte zu einem Anstieg des zerebral-venösen Drucks und somit zu einer Beeinflussung der zerebralen Perfusion führen. Schwaberg et al. demonstrierten, dass sich das zerebrale Blutvolumen (CBV, *cerebral blood volume*) bei Frühgeborenen, die mit SLI behandelt wurden, signifikant anders verhielt, als bei Frühgeborenen, die initial mit CPAP und/oder PPV behandelt wurden. Die AutorInnen stellten die Hypothese auf, dass nach SLI ein verminderter venöser Rückfluss zum Herzen mit einer zerebral venösen Stase und Änderungen des CBV einhergehen.(15)

Die vorliegenden, durchaus kontroversiellen Studien ermöglichen daher derzeit keine Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz von SLI. Zu diesem Schluss kommen auch die aktuellen ERC Leitlinien zur Versorgung und Reanimation von Neugeborenen:(16) Eine generelle Empfehlung für SLI direkt nach der Geburt wird nicht ausgesprochen, der Einsatz von SLI sollte derzeit nur als Einzelfallentscheidung oder im Rahmen von Studien erwogen werden.

Bei der Durchführung von SLI gibt es unterschiedliche Strategien hinsichtlich des Beatmungsdrucks und der Dauer des Blähmanövers. Derzeit ist unklar welche Strategie angewendet werden soll, und ob SLI bei spontan atmenden Frühgeborenen und bei Frühgeborenen mit Apnoe gleichermaßen effektiv durchgeführt werden können. Es wird postuliert, dass bei Frühgeborenen postnatal ein Glottisschluss häufig zu Atemwegsobstruktion führt und eine Beatmung (z.B. mittels SLI) unter diesen Umständen ineffektiv sein könnte.(17) Es ist bekannt, dass die fetale Glottis intrauterin geschlossen ist um dem Verlust von Lungenwasser vorzubeugen und so das Lungenwachstum zu fördern. Ob sich dieses Phänomen postnatal auch zeigt bzw. ob ein Glottisschluss auch zwischen den Atemzügen eines spontan atmenden Kindes auftritt, ist noch nicht genau geklärt. Des Weiteren kann die Durchführung von SLI durch Leckagen an der Beatmungsmaske erschwert werden.(17)

Neben dem üblichen Monitoring der kardio-respiratorischen Parameter ermöglicht der Einsatz von sog. *Respiratory Function Monitoring* (RFM) kontinuierliche Lungenfunktionsmessungen während der Erstversorgung Frühgeborener und die Aufzeichnung wichtiger Beatmungsparameter wie Beatmungsdruck, Tidalvolumen sowie Gas-Flow könnten bei der Beurteilung helfen, wie effektiv SLI durchgeführt wurden. Durch den Einsatz von RFM könnten etwaige Unterschiede in der Effektivität von SLI hinsichtlich Beatmungsdauer, Beatmungsdruck, Vorliegen einer Spontanatmung und demographischer Daten der PatientInnen evaluiert werden.(17)

Die Zielsetzung der Diplomarbeit war es, folgende zwei Hypothesen zu überprüfen:

- Hypothese 1: Neugeborene, die während der SLI eine Spontanatmung aufweisen, zeigen eine bessere Rekrutierung der Lunge als jene ohne Spontanatmung.
- Hypothese 2: Die Effektivität der SLI, in Bezug auf die Rekrutierung der Lunge, ist Gestationsalter abhängig. Neugeborene < 28 Schwangerschaftswochen zeigen eine schlechtere Rekrutierung als jene \geq 28 Schwangerschaftswochen.

2 Material und Methodik

Für diese Diplomarbeit werden Lungenfunktionsdaten von zwei voneinander unabhängig durchgeführten randomisiert kontrollierten Studien analysiert, in welchen jeweils die PatientInnen der Interventionsgruppe mit SLI behandelt wurden. Die Studie „Do Sustained Lung Inflations during Neonatal Resuscitation Affect Cerebral Blood Volume in Preterm Infants? A Randomized Controlled Pilot Study“(15) wurde an der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt, die Studie „Using exhaled CO₂ to guide initial respiratory support at birth: a randomised controlled trial“(18) an der Division of Neonatology der University of Alberta in Edmonton, Kanada. In der Folge werden zunächst die Materialien und Methodik der Grazer und der Kanadischen Studie zusammengefasst. Im Anschluss wird die Methodik der im Rahmen der Diplomarbeit durchgeführten post hoc-Analyse aufgeführt.

2.1 SLI Studie Graz

Für dieses Kapitel erfolgt eine Zusammenfassung und Übersetzung der Methodik der Publikation „Do Sustained Lung Inflations during Neonatal Resuscitation Affect Cerebral Blood Volume in Preterm Infants? A Randomized Controlled Pilot Study“ von Schwabegger B. et al. PloS one 2015, 10(9): e0138964.(15)

Diese randomisierte kontrollierte Pilotstudie wurde an der Klinischen Abteilung für Neonatologie an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Zwischen April 2012 und Dezember 2013 wurden Frühgeborene in diese Studie eingeschlossen, vorausgesetzt es gab eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern bereits vor der Geburt. Daten zum Outcome der PatientInnen wurden bis Juni 2014 gesammelt. Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigte das Studienprotokoll (No. 23–302 ex 10/11). Diese Studie wurde im Deutschen Register klinischer Studien (DRKS00005161) im Juli 2013 registriert. Die Universal Trial Number (UNT) ist U1111-1145-8147. Die Publikation wurde gemäß den CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Richtlinien 2010 verfasst. (19)

2.1.1 Studienpopulation und Randomisierung

Inkludiert wurden Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 28⁺⁰ bis 33⁺⁶ Schwangerschaftswochen, die mittels Kaiserschnitt entbunden wurden, und Zeichen einer insuffizienten Atmung [Herzfrequenz (HR) < 100 Schlägen pro Minute oder unregelmäßige Atmung] und/oder eine Atemnotsymptomatik (Raunzen, Tachypnoe und gesteigerte Atemarbeit) zeigten. Ausschlusskriterien waren schwerwiegende kongenitale Malformationen, angeborene Stoffwechselstörungen und die Notwendigkeit zur primären Intubation in den ersten 15 Minuten nach der Geburt. Kriterien zur endotrachealen Intubation waren ein nicht zufriedenstellendes Ansprechen auf nicht-invasive Beatmung definiert als fehlender oder insuffizienter Anstieg der Herzfrequenz (HR) und/oder der präduktalen Sauerstoffsättigung (SpO₂) trotz zusätzlicher Sauerstoffgabe.

Für diese randomisiert kontrollierte Pilotstudie wurde eine Anzahl von 40 Kindern willkürlich ausgewählt und von dem lokalen Ethikkomitee autorisiert. Diese Pilotstudie wurde durchgeführt, um Daten zur Ermittlung der Probengröße für eine nachfolgende Hauptstudie zu generieren.

Basierend auf einer computergenerierten Randomisierung wurden die inkludierten Frühgeborenen zufällig einer Behandlungsgruppe (SLI oder Kontrollgruppe) im Verhältnis 1:1 zugewiesen. Es wurde eine geblockte Randomisierung mit einer Blockgröße von 8 durchgeführt.

2.1.2 Interventionen

Die Erstversorgungen der Frühgeborenen im Rahmen der Studie wurden von NeonatologInnen oder AssistenzärztInnen für Kinder- und Jugendheilkunde durchgeführt. Bei allen Kindern wurde die Nabelschnur ca. 30 Sekunden nach der Geburt geklemmt, wie es zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie an der Abteilung üblich war. Sofort nach dem Abnabeln wurden die Neugeborenen von der Hebamme unter eine Wärmelampe gelegt. Bei schwerwiegenden Obstruktionen der oberen Atemwege wurde der Oropharynx sofort abgesaugt. Frühgeborene, welche die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten eine sofortige Atemunterstützung mittels ‚Neopuff Infant T- Piece Resuscitator‘ (Perivent, Fisher & Paykel Healthcare; Neuseeland) und einer runden Gesichtsmaske in der

passenden Größe (LSR Silicon mask no. 0/0 or 0/1, Laerdal; Norwegen) gemäß dem Studienprotokoll in Abhängigkeit von ihrer Gruppenzuordnung. (Abbildung 1)

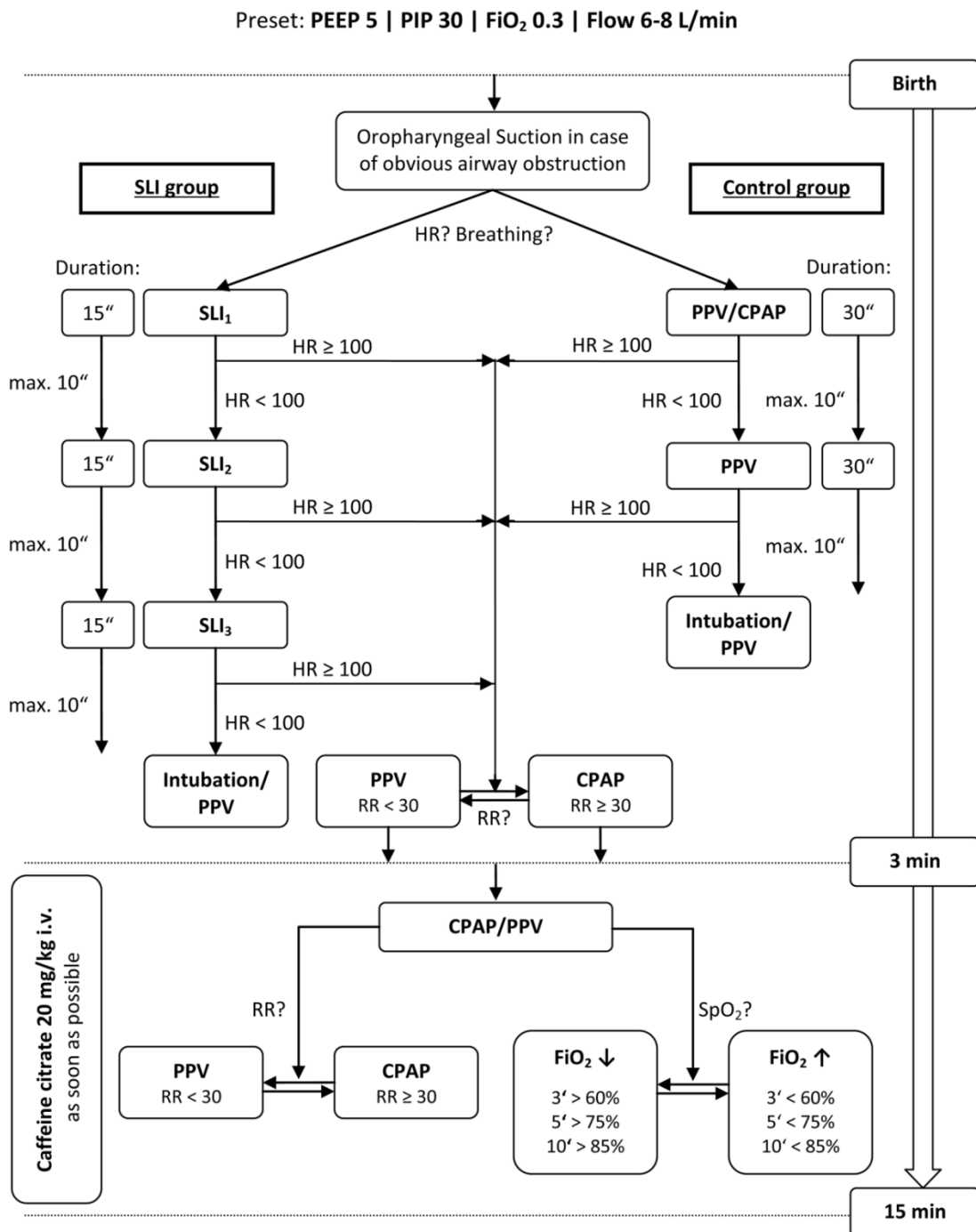


Abbildung 1: Flussdiagramm der respiratorischen Erstversorgung von Frühgeborenen der Interventions- und Kontrollgruppe im Rahmen der Grazer SLI Studie (15)

CPAP, continuous positive airway pressure; FiO₂, Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffes; HR, Herzfrequenz (Schläge pro Minute); PEEP, positive end-expiratory pressure (cmH₂O); PIP, peak inspiratory pressure (cmH₂O); PPV, positive pressure ventilation; RR, Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute); SLI, sustained lung inflations.

In der Interventionsgruppe („SLI- Gruppe“) wurde ein pulmonales Blähmanöver mit einer Länge von 15 Sekunden und einem inspiratorischen Spitzendruck (PIP) von 30 cmH₂O über eine Gesichtsmaske appliziert. Blieb die HR < 100 Schläge pro Minute, wurden ein zweites und bei anhaltender Bradykardie ein drittes SLI-Manöver durchgeführt.

Neugeborene mit einer HR > 100 Schläge pro Minute wurden mit PPV mit 30 cmH₂O PIP oder CPAP mit einem PEEP von 5 cmH₂O in Abhängigkeit von der Atemfrequenz unterstützt.

In der Kontrollgruppe erfolgte die Atemunterstützung gemäß den aktuellen Leitlinien (20) mittels CPAP (5 cmH₂O PEEP) bzw. bei insuffizienten Atembemühungen (HR < 100 Schläge pro Minute, Atemfrequenz < 30 pro Minute oder unregelmäßiges Atemmuster) mittels PPV mit 30 cmH₂O PIP über eine Gesichtsmaske.

Die initiale inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂) von 0,3 wurde adaptiert um definierte Sauerstoffsättigungsziele (3': > 60%; 5': > 75%; 10': > 85%) entlang der 10. Perzentile für Frühgeborene der 32. bis 36. Gestationswoche zu erreichen. (21)

Sobald ein intravenöser Zugang etabliert werden konnte, wurde ein Bolus mit Koffeinzitrat (20 mg/kg Körpergewicht) verabreicht.

Zusätzlich erfolgte ein Monitoring mittels Pulsoxymetrie am rechten Handgelenk (präduktale SpO₂ und HR) und eine oszillometrische Blutdruckmessung am linken Oberarm nach 10 Lebensminuten (,IntelliVue MP30/X2 Monitor', Philips; Niederlande). Mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) wurde rechts frontal die zerebrale regionale Sauerstoffsättigung (crSO₂) und Änderungen des zerebralen Blutvolumens (Δ CBV) (,NIRO 200-NX' tissue oxygenation monitor, Hamamatsu; Japan) kontinuierlich gemessen. Ein ,Florian Neonatal Respiratory Function Monitor' (Acutronic Medical Systems; Schweiz) zeichnete Ventilationsvariablen auf. Für die spätere Analyse wurden alle Parameter und die ebenfalls durchgeführten Videoaufzeichnungen mittels des Multichannel-Systems ,alpha-trace digital MM' (BEST Medical Systems; Austria) gespeichert. 15 Minuten postpartal wurde außerdem eine kapilläre Blutprobe an der Ferse gewonnen, um Blutgase, Säure-Basen-Haushalt und die Hämoglobinkonzentration zu ermitteln.

2.2 SLI Studie Edmonton (Kanada)

Für dieses Kapitel erfolgt eine Zusammenfassung und Übersetzung der Methodik der Publikation „Using exhaled CO₂ to guide initial respiratory support at birth: a randomised controlled trial“ von Ngan A et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017 Jun 8.(18)

Die Studie wurde im Royal Alexandra Hospital (RAH) in Edmonton durchgeführt, einem tertiären Perinatal-Zentrum, wo jährlich ungefähr 360 Frühgeborene < 33 Schwangerschaftswochen versorgt werden. Das RAH Forschungskomitee und der Ethikausschuss der Universität von Alberta (Pro00034524) genehmigten die Studie. Es erfolgte eine Registrierung unter clinicaltrials.gov (NCT01739114). Zwischen Juni 2013 und August 2014 wurde die Erstversorgung von Frühgeborenen < 33 Schwangerschaftswochen durch das sog. “Neonatal Resuscitation-Stabilization –Triage (RST)-Team“ (üblicherweise bestehend aus *nurse, respiratory therapist, nurse practitioner* und *fellow* und/oder *consultant*) durchgeführt und von einem Forschungsteam begleitet. Die Forschungsgruppe war nicht in die klinische Betreuung der Säuglinge involviert.

2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden Frühgeborene, welche zwischen der 23⁺⁰ und der 32⁺⁶ Schwangerschaftswoche geboren wurden, und eine PPV Beatmung zur Unterstützung in den ersten Minuten nach der Geburt benötigten.

Exkludiert wurden Neugeborene mit antenatal bekannten kongenitalen Fehlbildungen oder bei Befunden, welche postnatal ungünstige Auswirkungen auf die Atmung und Beatmung haben könnten (z.B. Zwerchfellhernien oder angeborene Herzerkrankungen). Des Weiteren wurden Kinder bei fehlender Einverständniserklärung der Eltern ausgeschlossen.

2.2.2 Einverständnis

Vor Durchführung der Studie wurden im RAH PPV und SLI bereits routinemäßig in der ersten Beatmungsphase bei der Erstversorgung Neugeborener verwendet. Nachdem sowohl beide Interventionen, als auch ein RFM routinemäßig im RAH verwendet wurden, gab der Ethikausschuss der Universität von Alberta einer verzögerten Einverständniserklärung („deferred consent“) statt. Eine schriftliche Zustimmung der Eltern wurde so schnell wie möglich nach der Geburt der Kinder eingeholt.

2.2.3 Randomisierung und Verblindung

Eine computergenerierte Randomisierung wurde verwendet, um die StudienteilnehmerInnen den verschiedenen Studiengruppen (SLI- oder PPV Gruppe) im Verhältnis 1:1 zuzuordnen. Die Randomisierung wurde in verschiedene Gruppen nach Gestationsalter (von 23⁺⁰ bis 27⁺⁶ Schwangerschaftswochen und von 28⁺⁰ bis 32⁺⁶ Schwangerschaftswochen) gestaffelt. Eine fortlaufende Nummer wurde in einem geschlossenen Kuvert, mit einer der zwei Studiengruppen als Identifikationsnummer verwendet. Zwillinge und/oder Drillinge bekamen jeweils eine eigene Identifikationsnummer.

Das RST Team konnte aufgrund des Studiendesigns nicht verblindet werden. Allerdings wurde das klinische Team nach Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation nicht über die Gruppenzuteilung während der Erstversorgung informiert. Des Weiteren wurde die/der Verantwortliche für Datenerfassung und Auswertung der Studie über die Zuteilung zu den verschiedenen Gruppen nicht in Kenntnis gesetzt.

2.2.4 Datensicherheit

Ein externes Komitee prüfte die erfassten Daten nach 25%, 50% und 75% Fortschritt der Studie. Es wurde die Weiterführung empfohlen.

2.2.5 Interventionen

Ein Mitglied des RST-Teams fungierte als TeamleiterIn. Die TeamleiterIn war zuständig für die Protokollierung, die Führung der Interventionen und für die Beobachtung von Änderungen im etCO_2 um Adaptationen am applizierten Atemwegsdruck vorzunehmen und bestimmte die Länge der zweiten SLI (Abbildung 2). Alle anderen durchzuführenden Maßnahmen (z.B. Verwendung von zusätzlichem Sauerstoff) waren im Ermessen des klinischen Teams, geführt durch die TeamleiterIn, gemäß den damals gültigen Richtlinien zur Neugeborenen-Wiederbelebung 2010.(20) Erstversorgungen wurden bei Neugeborenen > 29 Schwangerschaftswochen mit Luft gestartet und mit 30% Sauerstoff bei < 29 Schwangerschaftswochen. Die Beatmung erfolgte mit passenden Silikon-Masken (Fisher & Paykel Healthcare, New Zealand oder Laerdal, Norwegen) und einem T-Piece Device (Giraffe Warmer; GE Health Care, Kanada). Bei der Applikation von PPV und SLI waren die Standardeinstellungen für den Gas-Flow 8 L/min, ein PIP von 24 cmH_2O und ein PEEP von 6 cmH_2O . MitarbeiterInnen, welche bei der Geburt anwesend waren, wurden auf die Geräte eingeschult und waren mit beiden Gesichtsmasken vertraut. Während der PPV war die angestrebte Beatmungsfrequenz 40-60/min. Bei Neugeborenen, die anfangs mittels CPAP unterstützt wurden, war der Standarddruck ein PEEP von 6 cmH_2O . Das klinische Team konnte den PEEP zwischen 6 und 8 cmH_2O variieren. Intubationskriterien wurden definiert a priori als (1) Herzfrequenz < 100/min trotz adäquater PPV für 60 s (2) Herzfrequenz < 60/min trotz adäquater PPV für 30 s (in welchem Fall Thoraxkompressionen und 100% Sauerstoff verwendet wurden); (3) anhaltende oder signifikante Apnoe, welche kontinuierliche PPV für mehr als 10 min nötig machten oder (4) anhaltender Sauerstoffbedarf > 40%, trotz einem PEEP von 8 cmH_2O oder > 10 Minuten nach der Geburt (Kriterium zur Surfactant-Gabe).

Die Intubationskriterien (A), die Surfactant-Gabe (B), die mechanische Beatmung (C) und die Extubationskriterien (D) wurden gemäß den internen Richtlinien definiert: (A) Intubationskriterien: (1) Anhaltender $\text{FiO}_2 > 40\%$ bei maximaler nicht-invasiver Atemunterstützung, (2) mehr als sechs Apnoen, die eine Stimulation benötigen über einen Zeitraum von sechs Stunden oder (3) eine Apnoe, die eine Maskenbeatmung erfordert. (B) Surfactant-Gabe (BLES, BLES Biochemicals bei 5 mg/kg) als Notfallmaßnahme bei $\text{FiO}_2 > 40\%$. (C) Arten der mechanischen Beatmung waren entweder Assist Control + Volumengarantie oder druckunterstützte Beatmung + Volumengarantie. (D) Die Extubation war möglich, wenn alle folgenden Voraussetzungen erfüllt waren: (1) Frequenz

vom Beatmungsgerät $\leq 40/\text{min}$, (2) mittlerer Atemwegsdruck $\leq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ und (3) $\text{FiO}_2 \leq 30\%$.

2.2.6 SLI Gruppe

Frühgeborene der SLI Gruppe erhielten eine initiale SLI mit einem PIP von $24 \text{ cmH}_2\text{O}$ über einen Zeitraum von 20 Sekunden. Die zweite SLI wurde durch die Konzentration des etCO_2 gesteuert. Wenn $\text{etCO}_2 \leq 20 \text{ mmHg}$ war, wurde eine zweite SLI von 20 s durchgeführt. Wenn das $\text{etCO}_2 > 20 \text{ mmHg}$ war, war die Länge der zweiten SLI 10 s. Die etCO_2 -Grenze $> 20 \text{ mmHg}$ basierte auf früheren Studien bei Neugeborenen, welche einen ungefähren etCO_2 Gehalt von 20 mmHg nach 10-20 Atemzügen zeigten. Nach zwei SLI erhielten die Säuglinge entweder CPAP, falls eine angemessene Spontanatmung vorhanden war, oder im Falle eines Atemstillstands oder bei erhöhter Atemarbeit, PPV mit einer Frequenz von $40\text{-}60/\text{min}$ (Abbildung 2). Falls die Neugeborenen während der SLI spontan zu atmen begannen, wurde die SLI bis zur Evaluierung des etCO_2 fortgesetzt (z.B. 20 s bei der ersten SLI). Sobald die Neugeborenen eine Spontanatmung zeigten, wurden diese auf eine CPAP-Therapie umgestellt.

2.2.7 PPV Gruppe

Säuglinge in der PPV-Gruppe erhielten PPV mit einer Maske und einer Ventilationsrate von $40\text{-}60/\text{min}$ (Abbildung 2). Sobald diese spontan atmeten, wurden sie auf CPAP umgestellt.

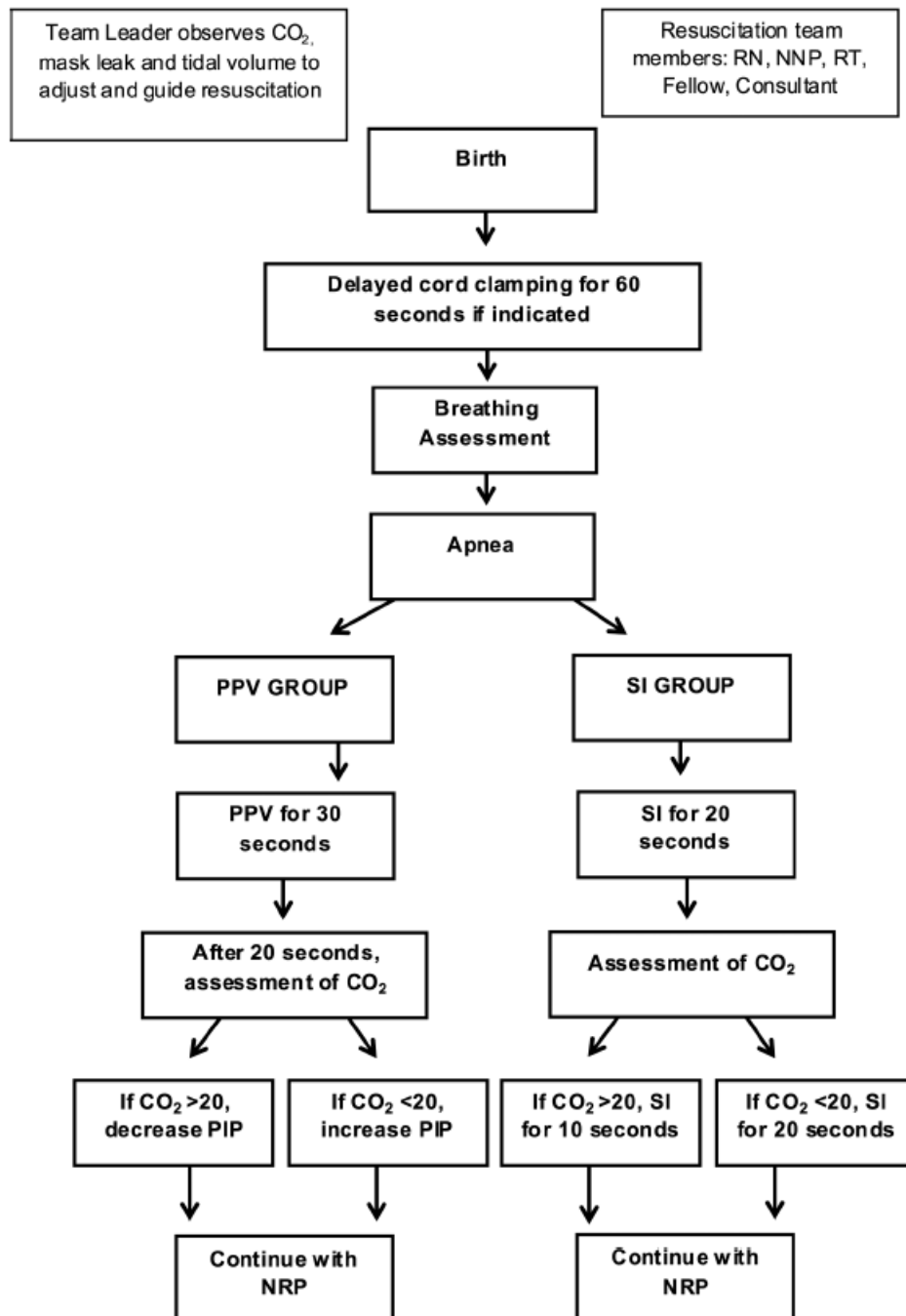


Abbildung 2: Flussdiagramm der respiratorischen Erstversorgung von Frühgeborenen der Interventions- und Kontrollgruppe im Rahmen der kanadischen SLI Studie (18)

NRP, Neonatal Resuscitation Program; *PIP*, peak inspiratory pressure (cmH₂O); *PPV*, positive pressure ventilation; *SI*, sustained inflation.

2.2.8 Stichprobengröße

Die primäre Messgröße für das Resultat war die Verringerung der BPD, definiert in Notwendigkeit einer Atemunterstützung oder Sauerstofftherapie im korrigierten

Gestationsalter von 36 Schwangerschaftswochen. Es wurde angenommen, dass die Rate von BPD in der SLI-Gruppe reduziert werden kann. Eine Stichprobengröße von 93 (in jeder Gruppe) würde ausreichen, um eine klinisch bedeutsame Reduktion in BPD von 40% zu erfassen, zum Beispiel 50% gegenüber 30%, mit 80% Leistung und einem Alpha-Fehler von 0,05. Die Häufigkeit von BPD in der Population am RAH zum Zeitpunkt der Versuchsanordnung lag bei 49%.

2.2.9 Datenerhebung

Ein Respiratory Profile Monitor (NM3; Philips Healthcare, Kanada) wurde zur kontinuierlichen Messung von V_t , Atemwegsdruck, Gas-Flow und $etCO_2$ verwendet. Atemwegsdruck und Gas-Flow wurden mittels Pneumotachometer gemessen. V_t wurde durch Integration des Flowsignals berechnet. Das $etCO_2$ wurde unter Verwendung von nicht-dispersiver Infrarottechnologie gemessen. Nach Angaben des Herstellers beträgt die Genauigkeit für den Gas-Flow $\pm 0,125$ L/min und für $etCO_2 \pm 2$ mmHg. Alle Variablen wurden kontinuierlich mit Hilfe von "Alpha Trace Digital MM" (B.E.S.T. Medical Systems, Österreich) für die Auswertung gespeichert. Gas-Flow, V_t , Atemwegsdruck und $etCO_2$ wurden bei 200 Hz aufgezeichnet. Alle Patienteninformationen wurden in eine Datenbank zur späteren Analyse eingegeben. Folgende sekundäre klinische Outcome-Parameter wurden erhoben: Rate der endotrachealen Intubation bei der Erstversorgung und auf der NICU, Dauer der mechanischen Beatmung und der nicht-invasiven Beatmung, Luftlecks, therapiebedürftiger persistierender Ductus Arteriosus (PDA), nekrotisierende Enterokolitis, Frühgeborenen-Retinopathie, periventrikuläre Leukomalazie, abnorme kraniale Ultraschalluntersuchung einschließlich intraventrikuläre Blutung, Parenchymverletzungen und Ventrikulomegalie, Surfactant-Applikation, Gabe postnataler Steroide, Atemunterstützung oder Sauerstoffbedarf für 28 Tage und Mortalität.

2.3 Post hoc-Analyse der Lungenfunktionsdaten beider Studien (Graz, Edmonton)

Im Rahmen der Diplomarbeit erfolgt eine post hoc-Analyse der Lungenfunktionsdaten der beiden unabhängig durchgeführten randomisiert kontrollierten Studien in Graz und

Edmonton, Kanada. Die Aufzeichnung der Lungenfunktionsdaten erfolgte – wie bereits erwähnt – in Graz mittels Florian Neonatal Respiratory Function Monitor (Acutronic Medical Systems; Schweiz) und in Edmonton mittels Respiratory Profile Monitor (NM3; Philips Healthcare, Kanada). Aufgrund der zwei unterschiedlichen Monitore konnten bei beiden Studien nicht exakt dieselben Lungenfunktionsparameter aufgezeichnet werden. In der Folge werden nun jene Parameter aufgelistet, die während und nach den pulmonalen Blähmanövern aufgezeichnet wurden und nun für die vorliegende post hoc-Analyse untersucht wurden. Nicht alle Parameter konnten für beide Studien gleichermaßen ausgewertet werden. Insbesondere wurden Messungen des etCO_2 nur in Kanada durchgeführt. Zusätzlich wurden die demographischen Daten der PatientInnen erhoben.

Für die Überprüfung der eingangs erwähnten zwei Hypothesen wurden in den Studienkollektiven von Graz und Edmonton Gruppen gebildet.

Die StudienteilnehmerInnen aus Graz wurden für die Überprüfung der Hypothese 1 hinsichtlich einer während des initial durchgeführten SLI-Manövers vorhandenen Spontanatmung in zwei Gruppen geteilt. Aufgrund der Tatsache, dass bei der Grazer SLI-Studie extrem kleine Frühgeborene (<28 Schwangerschaftswochen) nicht inkludiert wurden, wurde auf eine Gruppenbildung hinsichtlich des Gestationsalters zur Überprüfung der Hypothese 2 im Grazer Kollektiv verzichtet.

Das zu analysierende Kollektiv aus Edmonton wurde für die Auswertung der Lungenfunktionsdaten in verschiedene Gruppen unterteilt. Einerseits wurden für die Analyse Gruppen hinsichtlich einer während des initial durchgeführten SLI-Manövers vorhandenen Spontanatmung (Überprüfung der Hypothese 1) und andererseits hinsichtlich des Gestationsalters gebildet (Überprüfung der Hypothese 2).

2.3.1 Lungenfunktionsparameter während SLI

Während der SLI wurden folgende Parameter erhoben: Dauer der SLI in Sekunden, Spitzendruck in cmH_2O , mittleres Druckniveau in cmH_2O , ob eine Spontanatmung vorhanden war, das inspiratorische Tidalvolumen (V_{ti}) in ml, das expiratorische Tidalvolumen (V_{te}) in ml und das Leck: $(V_{ti}-V_{te})/V_{ti}$ in % (inkl. Spontanatmung)

Zusätzlich konnten in Edmonton noch folgende Parameter erhoben werden: Bei vorhandener Spontanatmung die Anzahl der Atemzüge (Inspirationen und Expirationen auf der Flowkurve) während des SLI ohne etCO₂, die Anzahl der Spontanatmungen (Inspirationen und Expirationen auf der Flowkurve) während des SLI mit etCO₂, die Anzahl der Spontanatmungen ohne etCO₂ nach vorheriger bereits effektiver Spontanatmung mit etCO₂, die Zeit in Sekunden ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren etCO₂, die Zeit in Sekunden ab SLI-Beginn bei der das etCO₂ erstmals > 20 mmHg war und das maximale etCO₂ nach SLI Exspiration in mmHg.

2.3.2 Lungenfunktionsparameter nach SLI

Nachfolgend auf eine SLI wurden folgende Parameter erhoben: Die Anzahl der Atemhübe bei Spontanatmung in den ersten 60 Sekunden nach SLI, die Anzahl der Atemhübe bei mechanischer Beatmung in den ersten 60 Sekunden nach SLI und die Anzahl der zusätzlichen SLI in den ersten 60 Sekunden.

Zusätzlich konnten in Graz folgende Parameter erhoben werden: Das mittlere V_{te} in ml bei Spontanatmung in den ersten 60 Sekunden, das mittlere V_{te} in ml bei mechanischer Beatmung in den ersten 60 Sekunden, die Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffes (FiO₂), die Herzfrequenz in Schläge pro Minute und die Sauerstoffsättigung (SpO₂) in %.

Im Unterschied dazu wurden in Edmonton folgende Parameter erhoben: Die Dauer der zusätzlichen SLI, das mittlere V_{ti} und V_{te} in ml bei Spontanatmung in den ersten 60 Sekunden (in 20 Sekunden Intervallen: 1-20 s, 21-40 s, 41-60 s), das mittlere V_{ti} und V_{te} in ml bei mechanischer Beatmung in den ersten 60 Sekunden (in 20 Sekunden Intervallen: 1-20 s, 21-40 s, 41-60 s), das Leck: (V_{ti}-V_{te})/V_{ti} in % (in 20 Sekunden Intervallen: 1-20 s, 21-40 s, 41-60 s) sowie der mittlere PEEP cmH₂O(1-60 s).

2.3.3 Demographische Daten

Bei den demographischen Daten wurden folgende Parameter erhoben: Das Gestationsalter in Schwangerschaftswochen, das Gewicht in g, das Geschlecht (w/m) und der Nabelarterien-pH.

Zusätzlich wurden in Kanada noch folgende Parameter erhoben: Wurde eine Intubation während der Erstversorgung durchgeführt (ja/nein), gab es eine Intubation in den ersten 72 Stunden (ja/nein), der Apgar Score (1, 5 und 10 Minuten) und wurden pränatale Steroide verabreicht (ja/nein).

2.3.4 Statistische Analyse

Die Datenauswertung für die post-hoc Analyse wurde mit SPSS (IBM, Version 21, 2012, Armonk, NY, USA) ausgewertet. Die Ergebnisse sind für normalverteilte Variablen mit mean (SD) und für nicht normalverteilte Variablen mit median (IQR oder range) angeführt. Ausgewertet wurde mittels T-Test bei unabhängigen Stichproben, Mann-Whitney-U-Test sowie Chi-Quadrat-Test jeweils probat zu den Testvoraussetzungen.

3 Ergebnisse

3.1 Beispiele von charakteristischen Lungenfunktionskurven während SLI

Mit folgenden Beispielen von charakteristischen Lungenfunktionskurven bei Frühgeborenen mit Spontanatmung (Abbildung 3A) sowie ohne Spontanatmung (Abbildung 3B) können die SLI unter den jeweiligen Umständen veranschaulicht werden.

Die Lungenfunktionskurven in Abbildung 3A zeigen eine SLI bei einem Frühgeborenen mit Spontanatmung. Repetitiv positive Gas-Flows und adäquate V_{ti} mit Abfall des Beatmungsdruckes, gefolgt von negativen Gas-Flows und prompter Kapnographie sowie adäquate V_{te} indizieren eine Spontanatmung während der initialen SLI (Abbildung 3A).

Die Lungenfunktionskurven in Abbildung 3B zeigen eine SLI bei einem Frühgeborenen ohne Spontanatmung. Zwei Mal lässt sich ein positiver Gas-Flow gefolgt von einer geringen Zunahme des V_{ti} aufzeichnen. Ein negativer Gas-Flow, ein Zunahme des V_{te} sowie Änderungen in der Kapnographie im Sinne einer Expiration, konnten nicht aufgezeichnet werden (Abbildung 3B). Diese inspiratorischen Flüsse ohne nachfolgender Expiration könnte man als Anstieg der funktionellen Residualkapazität, als Maskenleck oder als Magenblähung interpretieren.

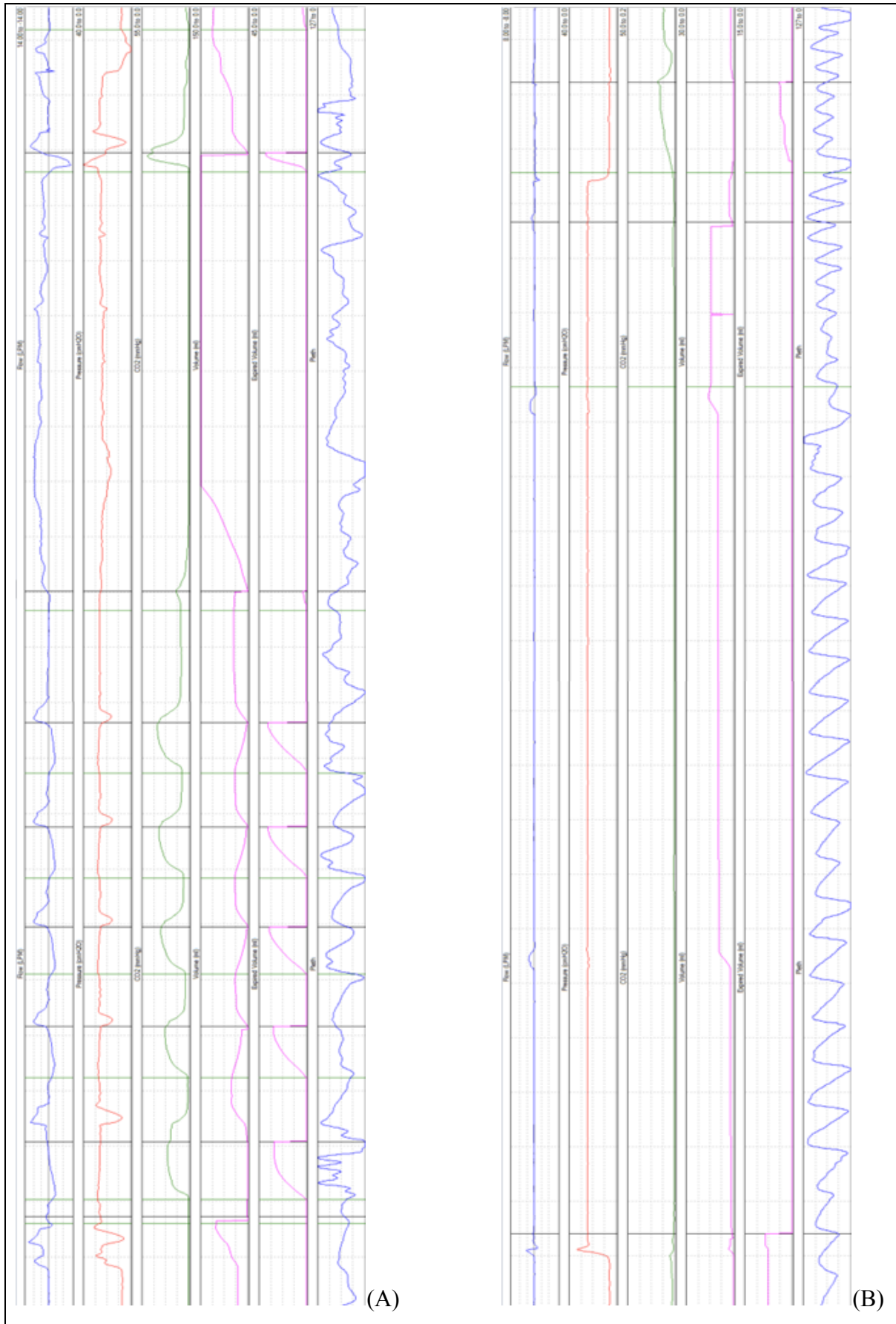


Abbildung 3: Exemplarische Darstellung von Ventilationsparametern: Gas-Flow (blau), Beatmungsdruck (rot), etCO₂ (grün), V_t (violett), V_e (violett) und Plethysmographie (blau) während SLI bei Frühgeborenen (A) mit Spontanatmung und (B) ohne Spontanatmung

3.2 Ergebnisse SLI Studie Graz

Vom Gesamtkollektiv der 20 Grazer PatientInnen konnten für diese Diplomarbeit Lungenfunktionsdaten von 13 StudienteilnehmerInnen, die alle unmittelbar nach der Geburt mittels SLI als initiale Beatmungsstrategie versorgt wurden, analysiert werden. 7 StudienteilnehmerInnen des Gesamtkollektives mussten exkludiert werden, da die Datenqualität der Lungenfunktionsparameter für eine Analyse nicht ausreichend gut war bzw. gar keine Daten vorhanden waren. Die durchgeführte Analyse erfolgte somit an 13 Frühgeborenen mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 31,7 (28,6-33,7) Wochen (mean {range}) und einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 1624 (307) Gramm (mean {SD}). Unter den inkludierten Frühgeborenen gab es 7 weibliche Patientinnen und 6 männliche Patienten. Die untersuchten Frühgeborenen zeigten mediane Apgar-Werte von 8 (bei Minute 1), 9 (bei Minute 5) und 9 (bei Minute 10) sowie einen Nabelarterien-pH von 7,30 (0,04) (mean {SD}) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten des analysierten Kollektivs der SLI Studie in Graz

	n=13
Gestationsalter (Wochen), mean (range)	31,7 (28,6 – 33,7)
Geburtsgewicht (g), mean (SD)	1624 (307)
Weibliches Geschlecht, n (%)	7 (54)
Apgar 1, median (range)	8 (5-8)
Apgar 5, median (range)	9 (8-9)
Apgar 10, median (range)	9 (8-10)
Nabelarterien-pH, mean (SD)	7,30 (0,04)

3.2.1 Ventilationsparameter während der initialen SLI

Die Lungenfunktionsmessungen der 13 Frühgeborenen ergaben eine durchschnittliche SLI-Dauer von 15,0 (1,0) Sekunden (mean {SD}) mit einem maximalen Inspirationsdruck (P max) von 29,9 (1,5) cmH₂O (mean {SD}) und einem mittleren Inspirationsdruck (P mean) von 26,4 (1,2) cmH₂O (mean {SD}). 9 (69) (n {%}) Neugeborene zeigten während des Blähmanövers eine Spontanatmung. Die Anzahl der Spontanatmungen betrug 2 (3) (median {IQR}).

Das kumulative Vte über die gesamte SLI betrug 8,7 (14,0) ml/kg (median {IQR}).

Außerdem wurde ein großes Leck von 85,6 (41,0) % (median {IQR}) aufgezeichnet. Es

bleibt hierbei jedoch unklar, zu welchen Teilen das Leck aufgrund von Undichtigkeit der Beatmungsmaske oder Magenblähung während des Manövers entstanden ist, oder durch die Etablierung einer FRC begründet werden kann (Tabelle 2).

Tabelle 2: Ventilationsparameter während der initialen SLI des analysierten Kollektivs der SLI Studie in Graz

	n = 13
Dauer (s), mean (SD)	15,0 (1,0)
P max (cmH ₂ O), mean (SD)	29,9 (1,5)
P mean (cmH ₂ O), mean (SD)	26,4 (1,2)
Spontanatmung, n (%)	9 (69)
Anzahl der Spontanatmungen, median (IQR)	2 (3)
Leck (%), median (IQR)	86 (41)
Kumulatives Vte über das gesamte SLI (ml/kg), median (IQR)	8,7 (14,0)

P max... maximaler Inspirationsdruck
P mean... mittlerer Inspirationsdruck
Vte... expiratorisches Tidalvolumen

3.2.2 Ventilationsparameter nach Ende der initialen SLI

Abgesehen von einem einzigen Frühgeborenen wurde bei allen anderen Frühgeborenen nach der initialen keine weitere SLI mehr durchgeführt.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 3) werden die Ventilationsparameter mittleres Vte und die Anzahl der Atemhübe in der ersten Minute nach SLI dargestellt. Es wurde differenziert ob das Neugeborene die Atemhübe spontan generieren konnte, oder ob sie mechanisch appliziert werden mussten. Des Weiteren wurden die Parameter FiO₂ 0,31 (0,04) (median {IQR}), SpO₂ 75 (11) % (mean {SD}) und Herzfrequenz 134 (30) Schläge pro Minute (mean {SD}) in der Zeitspanne 55-60 Sekunden nach SLI ausgewertet.

Tabelle 3: Ventilationsparameter nach Ende der initialen SLI des analysierten Kollektivs der SLI Studie in Graz

	n = 13
Anzahl der Atemhübe bei Spontanatmung in den ersten 60 Sek., median (IQR)	19 (30)
Anzahl der Atemhübe bei mechanischer Beatmung in den ersten 60 Sek., median (IQR)	0 (18)
Anzahl der zusätzlichen SLI in den ersten 60 Sek., median (IQR)	0 (0)
Mittleres Vte bei Spontanatmung in den ersten 60 Sekunden (ml/kg), mean (SD)	6,0 (3,1)
Mittleres Vte bei mechanischer Beatmung in den ersten 60 Sekunden (ml/kg), mean (SD)	3,1 (1,0)
FiO ₂ Sek. 55-60, median (IQR)	0,31 (0,4)
SpO ₂ Sek. 55-60 (%), mean (SD)	75 (11)
Herzfrequenz Sek. 55-60 (bpm), mean (SD)	134 (30)

Vte... expiratorisches Tidalvolumen
 FiO₂... Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffes
 SpO₂... pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
 bpm... Schläge pro Minute

Die StudienpatientInnen aus Graz wurden für die weitere Analyse der Lungenfunktionsdaten hinsichtlich einer während des initial durchgeführten SLI-Manövers vorhandenen Spontanatmung in zwei Gruppen geteilt. Die demographischen und klinischen Daten der beiden Gruppen werden in Tabelle 4 dargestellt. Hinsichtlich Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Nabelarterien-pH und den Apgar-Werten in Minute 1, 5 und 10 gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 4).

Tabelle 4: Demographische und klinische Daten der Frühgeborenen der SLI Studie in Graz mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI

	mit Spontanatmung n=9	ohne Spontanatmung n=4	p-Wert
Gestationsalter (Wochen), mean (SD)	31,7 (1,8)	31,8 (0,6)	,986
Geburtsgewicht (g), mean (SD)	1549 (284)	1795 (326)	,194
Weibliches Geschlecht, n (%)	5 (56)	2 (50)	,853
Apgar 1, median (range)	8 (5-8)	7,5 (5-8)	,344
Apgar 5, median (range)	9 (8-9)	9 (8-9)	,916
Apgar 10, median (range)	9 (8-9)	9 (9-10)	,141
Nabelarterien-pH, mean (SD)	7,30 (0,05)	7,30 (0,04)	,952

Bei der Analyse der initialen SLI gab es keine Gruppenunterschiede hinsichtlich Dauer, maximalem Inspirationsdruck oder mittleren Inspirationsdruck. Es zeigte sich jedoch ein Unterschied im detektierten Maskenleck (67 (70) versus >95 (0) %) mit einem signifikant höheren Maskenleck bei Frühgeborenen ohne Spontanatmung während der initialen SLI (p

= 0,010). Aufgrund des hohen Lecks konnte bei den Frühgeborenen mit Apnoe auch keine adäquate Messung des kumulativen Vte über die gesamte SLI erfolgen. Ein Gruppenvergleich dieses Ventilationsparameters ist daher nicht zulässig (Tabelle 5).

Tabelle 5: Ausgewählte Ventilationsparameter während der initialen SLI bei Frühgeborenen der SLI Studie in Graz mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI

	mit Spontanatmung n = 9	ohne Spontanatmung n = 4	p-Wert
Dauer (s), mean (SD)	15,2 (1,1)	14,9 (0,7)	,594
P max (cmH ₂ O), mean (SD)	29,9 (1,8)	29,9 (0,9)	,980
P mean (cmH ₂ O), mean (SD)	26,4 (1,2)	26,8 (0,3)	,340
Leck (%), median (IQR)	67 (20)	> 95 (n.b.)	,010*
Kumulatives Vte über das gesamte SLI (ml/kg), mean (SD)	10,69 (8,56)	x	x

P max... maximaler Inspirationsdruck

P mean... mittleren Inspirationsdruck

Vte... expiratorisches Tidalvolumen

x... fehlende Daten

n.b.... nicht berechenbar

*p < 0,05

Tabelle 6 zeigt ausgewählte Ventilationsparameter sowie klinische Daten in der ersten Minute nach Ende der initialen SLI bei Frühgeborenen mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI. Auffallend ist, dass eine der initialen SLI nachfolgende mechanische Beatmung in Abwesenheit von Spontanatmung bei jenen Frühgeborenen, die auch während der SLI keine Spontanatmung zeigten, signifikant häufiger durchgeführt wurde (0 (7) vs. 34 (x), p = 0.029). Bei allen weiteren Ventilationsparametern und klinischen Daten konnten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 6: Ausgewählte Ventilationsparameter Sekunde 1-60 sowie klinische Daten Sekunde 55-60 nach Ende der initialen SLI bei Frühgeborenen der SLI Studie in Graz mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI

	mit Spontanatmung n = 9	ohne Spontanatmung n = 4	p-Wert
Anzahl der Atemhübe bei Spontanatmung in den ersten 60 Sek., median (IQR)	25 (31)	7 (18)	,118
Anzahl der Atemhübe bei mechanischer Beatmung in den ersten 60 Sek., median (IQR)	0 (7)	34 (n.b.)	,029*
Anzahl der zusätzlichen SLI in den ersten 60 Sek., median (IQR)	0 (0)	0 (1)	,134
Mittleres Vte bei Spontanatmung in den ersten 60 Sekunden (ml/kg), mean (SD)	6,6 (3,3)	4,0 (1,8)	,339
Mittleres Vte bei mechanischer Beatmung in den ersten 60 Sekunden (ml/kg), mean (SD)	x	3,6 (0,9)	x
FiO ₂ Sek. 55-60, median (IQR)	0,31 (0,02)	0,34 (0,10)	,176
SpO ₂ Sek. 55-60 (%), mean (SD)	77,3 (11,4)	69,4 (9,3)	,315
Herzfrequenz Sek. 55-60 (bpm), mean (SD)	131,1 (31)	139,4 (33,7)	,724

Vte... expiratorisches Tidalvolumen

FiO₂... Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffes

SpO₂... pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung

bpm... Schläge pro Minute

x... fehlende Daten

n.b.... nicht berechenbar

*p < 0,05

3.3 Ergebnisse SLI Studie Edmonton

Vom Gesamtkollektiv der PatientInnen, die in die Kanadische SLI Studie inkludiert wurden, konnten für diese Diplomarbeit die Lungenfunktionsdaten von 27 StudienteilnehmerInnen, die alle mittels SLI als initiale Beatmungsstrategie versorgt wurden, analysiert werden. Die durchgeführte Analyse erfolgte an 27 Frühgeborenen mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 28 (23-32) Wochen (mean {range}) und einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 1209,6 (455,4) Gramm (mean {SD}). Unter den inkludierten Frühgeborenen gab es 12 weibliche Patientinnen und 15 männliche Patienten. Mit Ausnahme von einem Fall wurden allen Müttern antenatal Steroide zur fetalen Lungenreifeung verabreicht. Die untersuchten Frühgeborenen zeigten mit medianen Apgar-Werten von 3 (bei Minute 1), 6 (bei Minute 5) und 8 (bei Minute 10) sowie einem Nabelarterien-pH von 7,15 (0,15) (mean {SD}) postnatal die Notwendigkeit einer Atemunterstützung und zum Teil weiterer medizinischer Maßnahmen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Demographische und klinische Daten des analysierten Kollektivs der SLI Studie in Edmonton (Kanada)

	n=27
Gestationsalter (Wochen), mean (range)	28 (23-32)
Geburtsgewicht (g), mean (SD)	1209,6 (455,4)
Weibliches Geschlecht, n (%)	12 (44)
Apgar 1, median (range)	3 (1-9)
Apgar 5, median (range)	6 (5-10)
Apgar 10, median (range)	8 (5-10)
Nabelarterien-pH, mean (SD)	7,15 (0,15)
Antenatale Steroide zur Lungenreifeung, n (%)	26 (96)
Intubation während Erstversorgung, n (%)	8 (32)
Intubation in den ersten 72 Lebensstunden, n (%)	7 (26)

3.3.1 Ventilationsparameter während der initialen SLI

Die Lungenfunktionsmessungen der 27 Frühgeborenen ergaben eine durchschnittliche SLI-Dauer von 21,1 (7,2) Sekunden (mean {SD}) mit einem maximalen Inspirationsdruck (P max) von 33,0 (3,3) cmH₂O (mean {SD}) und einem mittleren Inspirationsdruck (P mean) von 25,2 (1,4) cmH₂O (mean {SD}). 17 (63) (n {%}) Neugeborene zeigten während des Blähmanövers eine Spontanatmung. Es dauerte 9,7 (17,7) Sekunden (median {IQR}) ab SLI-Beginn bis erstmals ein etCO₂ detektiert werden konnte. Des Weiteren vergingen 41,6 (117,4) Sekunden (median {IQR}) bis das etCO₂ erstmals > 20 mmHg war. Das maximale

etCO₂ nach SLI-Expiration betrug 10,9 (16,8) mmHg (median {IQR}) und das Vte am Ende der SLI betrug 3,9 (7,4) ml/kg (median {IQR}). Außerdem konnte ein großes Leck von 80,3 (42,4) % (median {IQR}) aufgezeichnet werden. Es bleibt hierbei jedoch unklar, zu welchen Teilen das Leck auf Grund von Undichtigkeit der Beatmungsmaske oder Magenblähung während des Manövers entstanden ist, oder durch die Etablierung einer FRC begründet werden kann (Tabelle 8).

Tabelle 8: Ventilationsparameter während der initialen SLI des analysierten Kollektivs der SLI Studie in Edmonton (Kanada)

	n = 27
Dauer (s), mean (SD)	21,1 (7,2)
P max (cmH ₂ O), mean (SD)	33,0 (3,3)
P mean (cmH ₂ O), mean (SD)	25,2 (1,4)
Spontanatmung, n (%)	17 (63)
Anzahl der Spontanatmungen ohne etCO ₂ , median (IQR)	0 (1)
Anzahl der Spontanatmungen mit etCO ₂ , median (IQR)	1 (4)
Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren etCO ₂ (s), median (IQR)	9,7 (17,7)
Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren etCO ₂ > 20mmHg (s), median (IQR)	41,6 (117,4)
Max. etCO ₂ nach SLI Expiration (mmHg), median (IQR)	10,9 (16,8)
Vte am Ende des SLI (ml/kg), median (IQR)	3,9 (7,4)
Leck (%), median (IQR)	80,3 (42,4)

P max... maximaler Inspirationsdruck

P mean... mittleren Inspirationsdruck

etCO₂... endtidales Kohlendioxid

Vte... expiratorisches Tidalvolumen

3.3.2 Ventilationsparameter nach Ende der initialen SLI

Im Median folgte jeder initialen SLI ein weiteres, zusätzliches Blähmanöver, welches 16,5 (5,8) Sekunden (mean {SD}) dauerte. Der nach der SLI applizierte PEEP betrug 8 (3,4) cmH₂O (mean {SD}). In der folgenden Tabelle (Tabelle 3) werden die Ventilationsparameter Vti, Vte und Leck der ersten Minute nach SLI in 20 Sekunden-Intervallen dargestellt. Es wurde differenziert ob das Neugeborene die Atemhübe spontan generieren konnte, oder ob jene mechanisch appliziert werden mussten. Erwähnenswert erscheint, dass Vti und Vte tendenziell in den ersten 60 Sekunden über die Zeit abnehmen (bei mechanischer Beatmung und Spontanatmung), und dass bei mechanischer Beatmung deutlich höhere Vti und Vte gemessen wurden als unter Spontanatmung (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ventilationsparameter nach Ende der initialen SLI des analysierten Kollektivs der SLI Studie in Edmonton (Kanada)

	n = 27
Anzahl der Atemhübe bei Spontanatmung in den ersten 60 Sek., median (IQR)	1 (8)
Anzahl der Atemhübe bei mechanischer Beatmung in den ersten 60 Sek., median (IQR)	15 (21)
Anzahl der zusätzlichen SLI in den ersten 60 Sek., median (IQR)	1 (0)
Dauer der nachfolgenden SLI (s), mean (SD)	16,5 (5,8)
PEEP (cmH ₂ O), mean (SD)	8,0 (3,4)
Mittleres Vti Sek. 1-20 bei Spontanatmung (ml/kg), mean (SD)	13,4 (15,0)
Mittleres Vti Sek. 21-40 bei Spontanatmung (ml/kg), mean (SD)	7,1 (2,2)
Mittleres Vti Sek. 41-60 bei Spontanatmung (ml/kg), mean (SD)	6,9 (1,2)
Mittleres Vte Sek. 1-20 bei Spontanatmung (ml/kg), mean (SD)	3,4 (2,3)
Mittleres Vte Sek. 21-40 bei Spontanatmung (ml/kg), mean (SD)	4,1 (2,6)
Mittleres Vte Sek. 41-60 bei Spontanatmung (ml/kg), mean (SD)	2,6 (2,4)
Mittleres Leck bei Spontanatmung Sek. 1-20 (%), mean (SD)	68,6 (24,1)
Mittleres Leck bei Spontanatmung Sek. 21-40 (%), mean (SD)	41,4 (32,9)
Mittleres Leck bei Spontanatmung Sek. 41-60 (%), mean (SD)	65,8 (30,5)
Mittleres Vti Sek. 1-20 bei mechanischer Beatmung (ml/kg), mean (SD)	16,1 (3,1)
Mittleres Vti Sek. 21-40 bei mechanischer Beatmung (ml/kg), mean (SD)	18,5 (10,4)
Mittleres Vti Sek. 41-60 bei mechanischer Beatmung (ml/kg), mean (SD)	8,6 (3,1)
Mittleres Vte Sek. 1-20 bei mechanischer Beatmung (ml/kg), mean (SD)	13,1 (9,4)
Mittleres Vte Sek. 21-40 bei mechanischer Beatmung (ml/kg), mean (SD)	8,4 (2,6)
Mittleres Vte Sek. 41-60 bei mechanischer Beatmung (ml/kg), mean (SD)	7,6 (3,1)
Mittleres Leck bei mechanischer Beatmung Sek. 1-20 (%), mean (SD)	11,2 (75,5)
Mittleres Leck bei mechanischer Beatmung Sek. 21-40 (%), mean (SD)	41,7 (46,7)
Mittleres Leck bei mechanischer Beatmung Sek. 41-60 (%), mean (SD)	12,5 (4,0)

etCO₂... endtidales Kohlendioxid
Vte... expiratorisches Tidalvolumen
Vti... inspiratorisches Tidalvolumen

3.3.3 Hypothese 1: Frühgeborene mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI

Die StudienpatientInnen aus Edmonton wurden für die weitere Analyse der Lungenfunktionsdaten hinsichtlich einer während des initial durchgeführten SLI-Manövers vorhandenen Spontanatmung in zwei Gruppen geteilt. Die demographischen und klinischen Daten der beiden Gruppen werden in Tabelle 10 dargestellt. Hinsichtlich Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, antenatale Steroide, Nabelarterien-pH und Intubationsraten bei Erstversorgung und innerhalb der ersten 72 Lebensstunden gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede. Im Unterschied dazu fanden sich signifikant

niedrigere Apgar-Werte bei Minute 1, 5 und 10 in der Gruppe von Frühgeborenen ohne Spontanatmung während des initialen Blähmanövers.

Tabelle 10: Demographische und klinische Daten der Gruppen von Frühgeborenen mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI

	mit Spontanatmung n=17	ohne Spontanatmung n=10	p-Wert
Gestationsalter (Wochen), mean (SD)	28,9 (2,5)	27,3 (2,9)	,141
Geburtsgewicht (g), mean (SD)	1281,2 (436,3)	1088 (484,3)	,183
Weibliches Geschlecht, n (%)	8 (47)	4 (40)	,726
Apgar 1, median (range)	5 (1-9)	3 (1-4)	,034*
Apgar 5, median (range)	7 (5-10)	6 (5-7)	,022*
Apgar 10, median (range)	8,5 (7-10)	8 (5-9)	,049*
Nabelarterien-pH, mean (SD)	7,14 (0,12)	7,15 (0,17)	,885
Antenatale Steroide zur Lungenreifung, n (%)	16 (94)	10 (100)	,443
Intubation während Erstversorgung, n (%)	4 (25)	4 (44)	,327
Intubation in den ersten 72 Lebensstunden, n (%)	4 (24)	3 (30)	,716

*p < 0,05

Besonderes Augenmerk wurde bei der Auswertung auf mögliche Unterschiede in den untersuchten Gruppen bezüglich des Vte am Ende der initialen SLI, dem maximalen etCO₂ nach SLI-Expiration, der Zeit bis zum ersten detektierbaren etCO₂ bzw. der Dauer, bis das etCO₂ erstmals > 20 mmHg detektiert wurde, gelegt. Hier zeigten sich eine signifikant kürzere Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren etCO₂ und auch eine signifikant kürzere Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren etCO₂ > 20 mmHg in der Gruppe jener Frühgeborenen, die während der SLI Spontanatmung zeigten, im Vergleich zu der Gruppe ohne Spontanatmung (Tabelle 11, Abbildung 4-5).

Tabelle 11: Ausgewählte Ventilationsparameter während der initialen SLI bei Frühgeborenen mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI

	mit Spontanatmung n=17	ohne Spontanatmung n=10	p-Wert
Vte am Ende SLI (ml/kg), median (IQR)	3,9 (8,3)	3,6 (6,5)	,537
Max. etCO ₂ nach SLI Expiration (mmHg), median (IQR)	11,8 (19,0)	5,2 (16,5)	,243
Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren etCO ₂ (s), median (IQR)	6,2 (9,1)	20,3 (21,5)	,018*
Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren etCO ₂ > 20 mmHg (s), median (IQR)	23,1 (92,6)	111,0 (163,2)	,023*

etCO₂... endtidales Kohlendioxid
Vte... expiratorisches Tidalvolumen
*p < 0,05

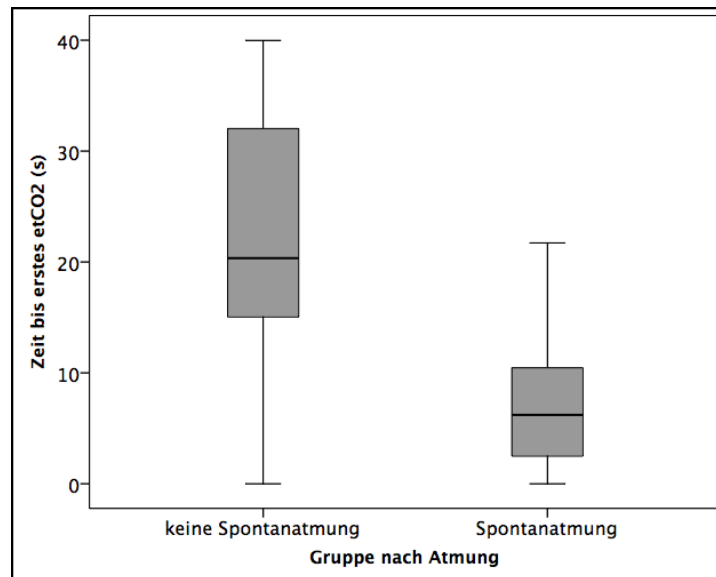


Abbildung 4: Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren etCO₂ bei Frühgeborenen mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI

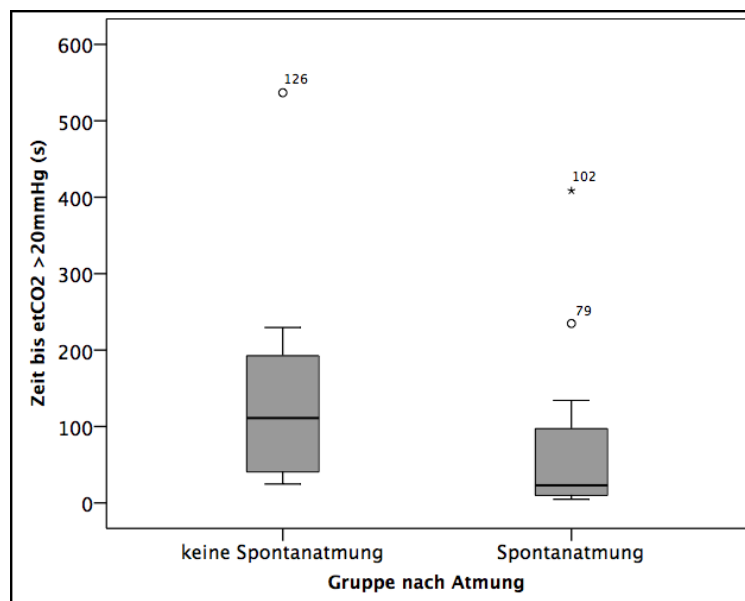


Abbildung 5: Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren etCO₂ > 20 mmHg etCO₂ bei Frühgeborenen mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI

Hinsichtlich der Ventilationsparameter V_{te} und V_{ti} in der ersten Minute nach Ende der initialen SLI konnten keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen von Frühgeborenen mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI aufgezeigt werden (Tabelle 12).

Tabelle 12: Ausgewählte Ventilationsparameter Sekunde 1-60 nach Ende der initialen SLI bei Frühgeborenen mit vs. ohne Spontanatmung während der initialen SLI

	mit Spontanatmung n=17	ohne Spontanatmung n=10	p-Wert
V _{te} bei Spontanatmung (ml/kg), mean (SD)			
Sekunde 1-20	5,2 (3,4)	2,6 (4,2)	,282
Sekunde 21-40	4,0 (2,1)	5,8 (3,1)	,376
Sekunde 41-60	3,2 (2,2)	x	x
V _{te} bei mechanischer Beatmung (ml/kg), mean (SD)			
Sekunde 1-20	10,4 (8,2)	x	x
Sekunde 21-40	6,5 (5,6)	3,8 (1,7)	,404
Sekunde 41-60	5,0 (2,7)	3,9 (2,3)	,600

V_{te}... expiratorisches Tidalvolumen

x... fehlende Daten

*p < 0,05

3.3.4 Hypothese 2: Frühgeborene mit Gestationsalter < 28 vs. ≥ 28 Wochen

Die StudienpatientInnen aus Edmonton wurden für eine weitere Analyse der Lungenfunktionsdaten hinsichtlich des Gestationsalters (< 28 vs. ≥ 28 Schwangerschaftswochen) in zwei Gruppen geteilt. Die demographischen und klinischen Daten der beiden Gruppen werden in Tabelle 13 dargestellt. Hinsichtlich Gestationsalter und Geburtsgewicht ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede, die sich durch die Gruppenzuteilung einfach erklären lassen. Außerdem wurden Neugeborene mit einem Gestationsalter < 28 Wochen statistisch signifikant häufiger während der Erstversorgung intubiert. Bezüglich Apgar-Score, antenatale Steroide, Nabelarterien-pH und Intubationsraten innerhalb der ersten 72 Lebensstunden gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 13)

Tabelle 13: Demographische und klinische Daten der Gruppen von Frühgeborenen mit Gestationsalter < 28 vs. ≥ 28 Wochen

	Gestationsalter < 28 Wochen n=12	Gestationsalter ≥ 28 Wochen n=15	p-Wert
Gestationsalter (Wochen), mean (SD)	25,8 (1,5)	30,4 (1,4)	< ,001*
Geburtsgewicht (g), mean (SD)	846,7 (162,8)	1500,0 (401,3)	< ,001*
Weibliches Geschlecht, n (%)	7 (58,3)	5 (33,3)	,194
Apgar 1, median (range)	3 (1-5)	3 (1-9)	,882
Apgar 5, median (range)	6 (5-8)	6 (5-10)	,342
Apgar 10, median (range)	8 (5-9)	8 (7-10)	,378
Nabelarterien-pH, mean (SD)	7,13 (0,17)	7,17 (0,11)	,660
Antenatale Steroide zur Lungenreifung, n (%)	11 (91,7)	15 (100)	,255
Intubation während Erstversorgung, n (%)	6 (50)	2 (14,3)	,032*
Intubation in den ersten 72 Lebensstunden, n (%)	5 (41,7)	2 (13,3)	,095

*p < 0,05

Besonderes Augenmerk wurde auch bei dieser Analyse auf mögliche Unterschiede in den untersuchten Gruppen bezüglich des Vte am Ende der initialen SLI, dem maximalen etCO₂ nach SLI-Exspiration, der Zeit bis zum ersten detektierbaren etCO₂ bzw. der Dauer, bis das etCO₂ erstmals > 20 mmHg detektiert wurde, gelegt. Hier zeigten sich beim Vergleich der

Gruppen von Frühgeborenen mit Gestationsalter < 28 vs. ≥ 28 Wochen keine signifikanten Unterschiede in den erwähnten Parametern (Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausgewählte Ventilationsparameter nach Ende der initialen SLI bei Frühgeborenen mit Gestationsalter < 28 vs. ≥ 28 Wochen

	Gestationsalter < 28 Wochen n=12	Gestationsalter ≥ 28 Wochen n=15	p-Wert
Vte am Ende SLI (ml/kg), median (IQR)	5,9 (6,7)	3,0 (7,7)	,505
Max. etCO ₂ nach SLI Expiration (mmHg), median (IQR)	5,2 (15,4)	12,6 (18,3)	,157
Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren etCO ₂ (s), median (IQR)	12,8 (20,1)	9,3 (15,8)	,981
Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren etCO ₂ > 20 mmHg (s), median (IQR)	76,5 (143,9)	23,2 (120,5)	,143

etCO₂... endtidales Kohlendioxid

Vte... expiratorisches Tidalvolumen

*p < 0,05

Hinsichtlich der Ventilationsparameter Vte und Vti in der ersten Minute nach Ende der initialen SLI konnten keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen von Frühgeborenen mit Gestationsalter < 28 vs. ≥ 28 Wochen aufgezeigt werden (Tabelle 15).

Tabelle 15: Ventilationsparameter Sekunde 1-60 nach SLI bei Spontanatmung im Vergleich zum Gestationsalter

	Gestationsalter < 28 Wochen n=12	Gestationsalter ≥ 28 Wochen n=15	p-Wert
Vte bei Spontanatmung (ml/kg), mean (SD)			
Sekunde 1-20	6,7 (4,6)	3,5 (2,8)	,234
Sekunde 21-40	4,6 (3,2)	4,4 (1,8)	,855
Sekunde 41-60	2,9 (3,5)	2,4 (2,2)	,564
Vte bei mechanischer Beatmung (ml/kg), mean (SD)			
Sekunde 1-20	x	5,7 (1,1)	x
Sekunde 21-40	6,8 (6,4)	4,3 (2,4)	,441
Sekunde 41-60	4,5 (2,9)	4,5 (2,2)	1,000

Vte... expiratorisches Tidalvolumen

x... fehlende Daten

*p < 0,05

4 Diskussion

Bei dieser Studie konnten einige wichtige Ventilationsparameter sowie klinische Daten während der Erstversorgung von Frühgeborenen, die eine oder mehrere SLI als initiale Beatmungsstrategie erhielten, aufgezeichnet und analysiert werden. Ziel war es Unterschiede in der Effektivität von SLI hinsichtlich einer vorliegenden Spontanatmung während der initialen SLI und hinsichtlich des Gestationsalters des Frühgeborenen zu demonstrieren.

Van Vonderen et al. fanden heraus, dass ein Blähmanöver von 10 Sekunden Dauer mit einem Beatmungsdruck von 25 cmH₂O postnatal bei Frühgeborenen nicht wirksam war, es sei denn, die Neugeborenen atmeten. Ein großes Maskenleck machte ungefähr ein Drittel der Fehler aus. Zu einer Zunahme der FRC kam es nur bei vorhandener Spontanatmung. So wird spekuliert, dass ein möglicher Glottisschluss für die meisten Fehler verantwortlich sein könnte.(17)

Lista et al. demonstrierten, dass Neugeborene, die während einer SLI spontan atmeten, eine höhere Zunahme des Lungenvolumens zeigten als jene ohne Spontanatmung. Des Weiteren scheint eine vorhandene Spontanatmung während der SLI mit dem Gestationsalter zu korrelieren. Frühgeborene mit einem niedrigen Gestationsalter zeigten seltener eine Spontanatmung während des Blähmanövers.(22)

Besonderes Augenmerk wurde bei der Auswertung auf das V_te sowie das etCO₂ am Ende der SLI gelegt, da jene Parameter am besten geeignet sind um Rückschlüsse auf die Rekrutierung der Lunge zu ziehen. Diese Diplomarbeit ist die erste Arbeit die Lungenfunktionsmessungen mit Kapnometrie bei Frühgeborenen mit SLI kombiniert, und präsentiert daher Daten in Ergänzung zu den vorliegenden Studien von Van Vonderen et al. sowie Lista et al., die weitere Aussagen zur Lungenrekrutierung unter SLI ermöglichen.

Die vorliegende Diplomarbeit zeigt, dass bei jenen Frühgeborenen, welche eine Spontanatmung aufwiesen, signifikant früher etCO₂-Werte detektiert werden konnten und die Zeit signifikant kürzer war, bis das etCO₂ Werte über 20 mmHg erreichte, als bei jenen, die keine Spontanatmung hatten.

Dies lässt vermuten, dass bei spontanatmenden Frühgeborenen, welche eine oder mehrere SLI erhielten, die Lunge besser rekrutiert werden konnte und somit mehr Areale am Gasaustausch teilnehmen. Hypothese 1 konnte somit bestätigt werden.

Des Weiteren zeigen spontanatmende Neugeborene signifikant höhere Apgar-Werte zu allen Messzeitpunkten (1, 5, 10 Minuten). Es lässt sich vermuten, dass aufgrund der besseren respiratorischen Situation bei Spontanatmung diese PatientInnen in den ersten 10 Lebensminuten vitaler sind, als jene ohne Spontanatmung.

Eine vorhandene Spontanatmung führt jedoch weder zu einer Zunahme des V_{te} am Ende der SLI noch zu einer Steigerung des maximalen $etCO_2$ nach SLI Expiration. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den jeweiligen Vergleichsgruppen.

Die 2. Hypothese postuliert, dass die Effektivität von SLI vom Gestationsalter abhängig ist. Es lässt vermuten, dass Kinder mit einem Gestationsalter < 28 Schwangerschaftswochen während des Blähmanövers eine schlechtere Rekrutierung der Lunge zeigen. Lista et al zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Vorhandensein einer Spontanatmung.(22) Bei der nun vorliegenden Arbeit ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des V_{te} am Ende der SLI, des max. $etCO_2$ nach SLI Expiration, der Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren $etCO_2$ und der Zeit ab SLI-Beginn bis zum ersten detektierbaren $etCO_2 > 20$ mmHg. Auffallend war, dass Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 28 Wochen häufiger intubiert werden mussten. Hierbei spielt sicherlich die Unreife der Lunge eine entscheidende Rolle.

Die Aufzeichnungen der Grazer Studie zeigen, dass das Leck während der SLI in der Gruppe der Spontanatmenden signifikant niedriger war als bei jenen ohne Spontanatmung. Dies lässt sich möglicherweise auf eine geschlossene Glottis bei apnoischen Neugeborenen zurückführen.

4.1 Limitationen

Zu den Limitationen zählen die insgesamt kleine Gruppengröße trotz Einschluss von StudienpatientInnen aus zwei klinischen Studien in zwei Ländern sowie das Fehlen einiger Datenwerte. Insbesondere auch das hohe Leck bei vielen SLI Anwendungen erschwert die

Auswertung der Daten und die richtige Interpretation hinsichtlich der Effektivität einer SLI.

4.2 Zusammenfassung

Frühgeborene, die während einer SLI spontan atmeten, zeigten früher sowie höhere etCO_2 -Werte verglichen mit apnoischen Kindern. Dies lässt eine verbesserte alveoläre Rekrutierung sowie einen verbesserten Gasaustausch vermuten. Es gab allerdings keine signifikanten Unterschiede in den durchschnittlichen Tidalvolumina während und nach der SLI in beiden Gruppen. Das Gestationsalter scheint keinen Einfluss auf die Effektivität von SLI zu haben.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Oczenski W. *Atmen - Atemhilfen*. 8., überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
- (2) Carvalho CG, Silveira RC, Procianoy RS. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013 Oct-Dec;25(4):319-326.
- (3) Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci* 2013 May 21;7:79.
- (4) Auten RL, Vozzelli M, Clark RH. Volutrauma. What is it, and how do we avoid it? *Clin Perinatol* 2001 Sep;28(3):505-515.
- (5) Wallace MJ, Probyn ME, Zahra VA, Crossley K, Cole TJ, Davis PG, et al. Early biomarkers and potential mediators of ventilation-induced lung injury in very preterm lambs. *Respir Res* 2009 Mar 10;10:19-9921-10-19.
- (6) Froese AB, McCulloch PR, Sugiura M, Vaclavik S, Possmayer F, Moller F. Optimizing alveolar expansion prolongs the effectiveness of exogenous surfactant therapy in the adult rabbit. *Am Rev Respir Dis* 1993 Sep;148(3):569-577.
- (7) te Pas AB, Siew M, Wallace MJ, Kitchen MJ, Fouras A, Lewis RA, et al. Establishing functional residual capacity at birth: the effect of sustained inflation and positive end-expiratory pressure in a preterm rabbit model. *Pediatr Res* 2009 May;65(5):537-541.
- (8) te Pas AB, Siew M, Wallace MJ, Kitchen MJ, Fouras A, Lewis RA, et al. Effect of sustained inflation length on establishing functional residual capacity at birth in ventilated premature rabbits. *Pediatr Res* 2009 Sep;66(3):295-300.
- (9) Lista G, Boni L, Scopesi F, Mosca F, Trevisanuto D, Messner H, et al. Sustained lung inflation at birth for preterm infants: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2015 Feb;135(2):e457-64.

- (10) te Pas AB, Walther FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics* 2007 Aug;120(2):322-329.
- (11) Lindner W, Hogel J, Pohlandt F. Sustained pressure-controlled inflation or intermittent mandatory ventilation in preterm infants in the delivery room? A randomized, controlled trial on initial respiratory support via nasopharyngeal tube. *Acta Paediatr* 2005 Mar;94(3):303-309.
- (12) El-Chimi MS, Awad HA, El-Gammasy TM, El-Farghali OG, Sallam MT, Shinkar DM. Sustained versus intermittent lung inflation for resuscitation of preterm infants: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016 Aug 02:1-6.
- (13) Schmolzer GM, Kumar M, Aziz K, Pichler G, O'Reilly M, Lista G, et al. Sustained inflation versus positive pressure ventilation at birth: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015 Jul;100(4):F361-8.
- (14) Bruschetti M, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ, Moja L, Zappettini S, et al. Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jul 14;7:CD004953.
- (15) Schwabegger B, Pichler G, Avian A, Binder-Heschl C, Baik N, Urlesberger B. Do Sustained Lung Inflations during Neonatal Resuscitation Affect Cerebral Blood Volume in Preterm Infants? A Randomized Controlled Pilot Study. *PLoS One* 2015 Sep 25;10(9):e0138964.
- (16) Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rudiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 2015 Oct;95:249-263.
- (17) van Vonderen JJ, Hooper SB, Hummler HD, Lopriore E, te Pas AB. Effects of a sustained inflation in preterm infants at birth. *J Pediatr* 2014 Nov;165(5):903-8.e1.
- (18) Ngan AY, Cheung PY, Hudson-Mason A, O'Reilly M, van Os S, Kumar M, et al. Using exhaled CO₂ to guide initial respiratory support at birth: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017 Nov;102(6):F525-F531.

(19) Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010 Mar 23;340:c332.

(20) Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S909-19.

(21) Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010 Jun;125(6):e1340-7.

(22) Lista G, Cavigioli F, La Verde PA, Castoldi F, Bresesti I, Morley CJ. Effects of Breathing and Apnoea during Sustained Inflations in Resuscitation of Preterm Infants. *Neonatology* 2017;111(4):360-366.