

Diplomarbeit

**Mekoniumaspirationssyndrom: Epidemiologie,
Risikofaktoren, Therapie und Verlauf während der
letzten 20 Jahre**

eingereicht von

Katharina Jank

Geb.Dat.: 29.10.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) 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

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch

Ass. Dr. Nora Hofer

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 17.12.2013

Katharina Jank

Danksagungen

Für meine Diplomarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank. Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Professor Resch bedanken, der meiner Zweitbetreuerin Dr.in Nora Hofer und mir viel Vertrauen geschenkt und uns die Freiheit zugestanden hat, selbständig arbeiten zu dürfen. Besonders danken möchte ich ihm dafür, dass er mir gerade in Momenten des Scheiterns den Rücken gestärkt und mich motiviert hat, weiter zu machen und das Scheitern als Chance zu sehen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Zweitbetreuerin Dr.in Nora Hofer, die mich immer unterstützt und mir sehr viel Geduld entgegen gebracht hat. Sie ließ mich an ihrer Erfahrung teilhaben, brachte mir konstruktive Kritik entgegen und gab mir Ratschläge, wenn ich nicht mehr weiter wusste. Ich weiß, dass es nicht selbstverständlich ist, dass sie jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte. Durch ihre Unterstützung ist meine Arbeit zu dem geworden, was sie ist. Ich bin mir meines Glückes bewusst, sie als Betreuerin gehabt zu haben.

Meine Arbeit möchte ich meinen Eltern widmen. Ihr habt mich zu dem gemacht, was ich bin. Ihr habt mich in jeder Hinsicht unterstützt und seid immer hinter mir gestanden. Danke

Zusammenfassung

Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit war es den Verlauf des Krankheitsbildes Mekoniumaspirationssyndrom (MAS) während der letzten zwei Dekaden darzustellen und Risikofaktoren zu identifizieren, die bereits prä-und perinatal einen schweren Verlauf der Erkrankung mit vorhersagen. Weiteres Ziel war die Analyse des Verlaufs des C-reaktiven Proteins (CRP), der Leukozyten, der neutrophilen Granulozyten und der immature-to-total neutrophil ratio (IT-Ratio) bei Neugeborenen mit MAS innerhalb der ersten Lebenswoche.

Methoden: Retrospektive Analyse mit Einschluss aller Neugeborenen, die an der Neugeborenenintensivstation der Medizinischen Universität Graz von 1990 bis 2010 mit MAS stationär waren. Das schwere MAS wurde definiert als invasive Beatmung ≥ 7 Tage, Bedarf von Hochfrequenzbeatmung oder extrakorporaler Membranoxygenierung.

Ergebnisse: Von 205 inkludierten Neugeborenen mit MAS hatten 55 (27%) ein schweres MAS. Die absolute Anzahl der MAS-Fälle sowie die Anzahl schwerer Fälle pro Jahr sank über den Beobachtungszeitraum ($p < 0.001$ und $p = 0.001$). Über den Untersuchungszeitraum kam es zu einer Verkürzung der Dauer der invasiven Beatmung ($p < 0,001$), der respiratorischen Unterstützung ($p = 0.02$) und Hospitalisierung ($p = 0.036$) und zu einer Zunahme der Verabreichung von Surfactant im Kreissaal ($p < 0.001$).

Assoziiert mit schwerem MAS fanden wir Tokolyse, pathologisches CTG (beide $p < 0.001$), schwere oder mittelgradige Asphyxie ($p < 0.001$ bzw. $p = 0.002$), Intubation im Kreissaal ($p = 0.001$) und jegliche respiratorische Unterstützung im Kreissaal ($p = 0.019$). CRP und hämatologische Parameter zeigten bei Kindern mit MAS einen Verlauf ähnlich einer Sepsis. Alle vier untersuchten Parameter unterschieden innerhalb der ersten zwei Lebenstage signifikant zwischen schwerem und nicht schwerem MAS.

Zusammenfassung: Die absolute Anzahl der MAS-Fälle und Beatmungs- und Spitalsaufenthaltsdauer nahmen während der letzten 21 Jahre signifikant ab. CRP, Leukozyten, neutrophile Granulozyten und IT-Ratio unterschieden bereits während der ersten zwei Lebenstage zwischen schwerem und nicht-schwerem MAS. Somit könnten diese Parameter in der frühen Identifizierung von Kindern mit einem hohen Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf hilfreich sein.

Abstract

Aims: Aim of this study was to analyze meconium aspiration syndrome (MAS) in our unit during the last two decades and to identify factors that are associated with a severe course of the disease. Furthermore, we aimed to analyze the course of the inflammatory markers c-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), absolute neutrophil count (ANC), and IT-ratio in severe and non-severe MAS.

Methods: Retrospective analysis including all neonates hospitalized at our neonatal intensive care unit with MAS from 1990 to 2010. Severe MAS was defined as need for invasive mechanical ventilation for ≥ 7 days or high frequency oscillation or extracorporeal membrane oxygenation.

Results: 205 neonates had MAS, 55 of them had severe MAS (27%). Absolute number of cases per year and rates of outborn neonates significantly decreased over the study period ($p < 0,001$). Similarly, duration of mechanical ventilation, duration of any respiratory support, and length of hospital stay decreased ($p < 0.001$, $p = 0.02$, and $p = 0.036$, respectively). Absolute number of severe MAS cases per year decreased significantly ($p = 0.001$), though the percentage of neonates with severe MAS did not change over time. Perinatal risk factors for a severe MAS were tocolysis and fetal distress ($p < 0.001$ for both), severe and moderate asphyxia ($p < 0.001$ and $p = 0.002$, respectively), and need for intubation and need for any respiratory support in the delivery room ($p = 0,001$ and $0,019$, respectively). CRP and hematological parameters significantly differed between severe and non-severe MAS starting from the first two days of life.

Conclusion: Absolute number of MAS-cases per year and duration of respiratory support and length of stay significantly decreased over the last two decades. CRP, WBC, ANC, and IT-ratio significantly differed between severe and non-severe MAS already during the first two days of life. Thus, these parameters might provide additional information on early assessment of disease severity in neonates with MAS.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	10
1.1 Definition des Mekoniumaspirationssyndroms	10
1.2 Risikofaktoren und Pathogenese.....	10
1.2.1 Risikofaktoren	10
1.2.2 Pathogenese	11
1.3 Epidemiologie.....	13
1.4 Klinische Zeichen und Differentialdiagnosen	14
1.4.1 Klinische Symptome beim MAS.....	14
1.4.2 Differentialdiagnosen	14
1.5 Diagnostik.....	15
1.5.1 Präpartale Risikofaktoren und intrapartale Zeichen	15
1.5.2 Röntgen.....	15
1.6 Therapie	16
1.6.1 Unmittelbar postpartales Management.....	16
1.6.2 Beatmung.....	17
1.6.3 Medikamentöse Therapie	18
1.7 Komplikationen	20
1.8 Outcome und Prognose	21
1.8.1 Morbidität	21
1.8.2 Mortalität	21
2 Fragestellung und Zielsetzung.....	22
3 Material und Methoden	23
3.1 Statistische Analyse	24
4 Ergebnisse – Resultate.....	26

4.1	Schweres MAS	28
4.2	Zwanzig Jahre MAS	32
4.3	MAS und Inflammationsmarker	37
5	Diskussion	43
5.1	Zwanzig Jahre MAS und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf.....	43
5.2	MAS und Inflammationsmarker	46
5.3	Schlussfolgerung.....	48
6	Literaturverzeichnis	49

Glossar und Abkürzungen

ANC – absolute neutrophil count = Zahl der neutrophilen Granulozyten

CI – Konfidenzintervall

CPAP – continuous positive airway pressure

CRP – c-reaktives Protein

ECMO – extrakorporale Membranoxygenierung

HFO – high frequency oscillation

GA - Gestationsalter

IL- Interleukin

IRDS – infant respiratory distress syndrome

IT-Ratio – Immature-to-total-neutrophil Ratio

MAS – Mekoniumaspirationssyndrom

MASF – Meconium-stained amniotic fluid

OR – Odds Ratio

PPHN – persistierender pulmonaler Hypertonus

SSW - Schwangerschaftswochen

WBC – white blood cell count = Leukozytenzahl

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese des Mekoniumaspirationsyndroms adaptiert nach Wiswell et al. (9)	12
Abbildung 2: Beatmungsdaten im Kreissaal und in der ersten Lebenswoche	28
Abbildung 3: Verlauf perinataler Daten bei Kindern mit MAS über den Untersuchungszeitraum	32
Abbildung 4: Atemunterstützung im Kreissaal über den Untersuchungszeitraum	33
Abbildung 5: Atemunterstützung während des gesamten stationären Aufenthaltes über den Untersuchungszeitraum	34
Abbildung 6: Dauer der Atemunterstützung im Verlauf des Untersuchungszeitraums	34
Abbildung 7: Schweres MAS, HFO und ECMO im Verlauf des Untersuchungszeitraums	35
Abbildung 8: Hospitalisierungsdauer und Dauer der antibiotischen Therapie über den Untersuchungszeitraum	36
Abbildung 9: CRP bei schwerem und nicht schwerem MAS während der ersten 7 Lebenstage	38
Abbildung 10: Leukozyten bei schwerem und nicht schwerem MAS während der ersten 7 Lebenstage	39
Abbildung 11: Neutrophile Granulozyten bei schwerem und nicht schwerem MAS während der ersten 7 Lebenstage	40
Abbildung 12: IT-Ratio bei schwerem und nicht schwerem MAS während der ersten 7 Lebenstage	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Perinatale Daten der Studienpopulation	26
Tabelle 2: Präpartale Risikofaktoren für ein schweres MAS	29
Tabelle 3: Intrapartale Risikofaktoren für ein schweres MAS	30
Tabelle 4: Postpartale Faktoren, die mit schwerem MAS assoziiert waren	31
Tabelle 5: Diagnostische Genauigkeit der Inflammationsmarker in der Vorhersage von schwerem MAS während der ersten zwei Lebenstage	42

1 Einleitung

1.1 Definition des Mekoniumaspirationssyndroms

In der Literatur werden unterschiedliche Definitionen des Mekoniumaspirationssyndroms (MAS) angegeben:

Agrawal et al. (1) nannten als klassische Zeichen einer respiratorischen Erkrankung beim Neugeborenen Tachypnoe (mehr als 60 Atemzüge pro Minute), Einziehungen, Raunzen, Nasenflügeln und Zyanose. Sie definierten Mekonium im Fruchtwasser und Zeichen einer Mekoniumaspiration im Thoraxröntgen als ‚minimal diagnostic criteria‘ für ein MAS.

Als allgemein anerkannte Definition gilt Atemnot bei einem Kind, das unter missfärbigem Fruchtwasser geboren wurde, dazu passende röntgenologische Befunde (zum Beispiel: grobe, irreguläre Infiltrate, Hyperinfiltration und/oder selektive oder lobäre Atelektasen) und Symptome, die nicht anderweitig erklärbar waren. (2, 3)

1.2 Risikofaktoren und Pathogenese

1.2.1 Risikofaktoren

MAS wird hauptsächlich bei reifgeborenen und übertragenen Kindern beobachtet. Peripartale Asphyxie ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor. Weitere Risikofaktoren sind Nabelschnurkomplikationen (Umschlingung, Knoten, Abriss) oder andere Faktoren, die Einfluss auf die utero-plazentare-Zirkulation haben. (4, 5)

Espinheira et al. (6) stellten fest, dass ein Apgar Score <7 und fetaler Stress während der Geburt mit MAS assoziiert sind.

In einer anderen Studie wurden weitere Risikofaktoren untersucht und es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen MAS und der Konsistenz des Mekonium-haltigen Fruchtwassers. Je dicker die Konsistenz des Mekonium-haltigen Fruchtwassers war, desto höher war das Risiko ein MAS oder eine andere respiratorische Erkrankung zu entwickeln.

Weiters zeigte sich ein signifikant höheres Risiko bei Kindern, die mittels Kaiserschnittes geboren wurden im Vergleich zu Kindern, die vaginal geboren wurden. (odds ratio [OR]: 1.89; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1,10-3,22) Dabei gab es jedoch keinen Unterschied zwischen jenen, die elektiv durch Kaiserschnitt entbunden wurden und jenen, die mittels Not-Sectio entbunden wurden. Auch Kinder, deren Mütter < 5 pränatale Untersuchungen hatten, hatten gegenüber jenen, deren Mütter ≥ 5 pränatale Untersuchungen hatten, ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines MAS. Weitere Risikofaktoren waren: kein oropharyngeales Absaugen nach Entwicklung der Schultern bei der Geburt, das nicht-Verwenden von fetal heart rate (FHR)-Monitoring bzw. abnormales FHR-Monitoring wenn verwendet, Apgar-Werte <6 bei Minute 1 und 5, das Vorliegen eines Oligohydramnions, sowie Vorhandensein von Mekonium in der Trachea. (2)

Schon 6 Jahre zuvor hatten Malik et al. (7) berichtet, dass das Risiko an MAS zu erkranken doppelt so hoch ist, wenn Mekonium in der Trachea festgestellt werden kann. Jedoch können auch Kinder, die kein Mekonium im Oropharynx haben, ein MAS entwickeln.

1.2.2 Pathogenese

Es ist nach wie vor nicht restlos geklärt welche Umstände zum Absetzen von Mekonium in utero führen. Diskutiert werden Hypoxie, Kompression des Kopfes oder der Nabelschnur und mütterliche Risikofaktoren, die zu einer utero-plazentaren Insuffizienz führen (Hypertonie, Präeklampsie/Eklampsie, chronische Lungen- und Herzerkrankungen, Diabetes mellitus, intrauterine Wachstumsretardierung, starker Nikotinabusus und Übertragenheit).

Durch die fetale Asphyxie kommt es zur verstärkten Durchblutung von Herz und Gehirn und zur Minderdurchblutung anderer Organe einschließlich des Darms. Dabei kommt es zu intestinaler Hyperperistaltik und zum Erschlaffen des rektalen Sphinkters. Unter physiologischen Umständen ist die fetale Respiration mit der Abgabe von Flüssigkeit von den Atemwegen in das Fruchtwasser assoziiert. Fetaler Stress kann zu Atembewegungen in utero führen. Dies wiederum kann dazu führen, dass Fruchtwasser, welches in diesem Fall auch Mekonium enthält, in die Atemwege gelangt. Das Mekonium kann in weiterer Folge bei der Geburt in der Trachea und den größeren Bronchien präsent sein. Sobald nach der Geburt weitere Atembewegungen einsetzen kommt es zur weiteren Migration des

Mekoniums in die distalen Atemwege. Besonders eine keuchende Atmung erschwert die Situation zusätzlich. (8)

In weiterer Folge kommt es durch das Mekonium in den Atemwegen zu Atemwegsobstruktionen, die ihrerseits zu Atelektasen, Dysteletasen und durch den Ventilmechanismus bei inkompletter Obstruktion zu fokalen Überblähungen führen. (8) Dieser Vorgang wird auch „Ball-Valve Mechanism“ genannt und führt zu erhöhter expiratorischer pulmonaler Resistance und erhöhter funktioneller Residualkapazität.

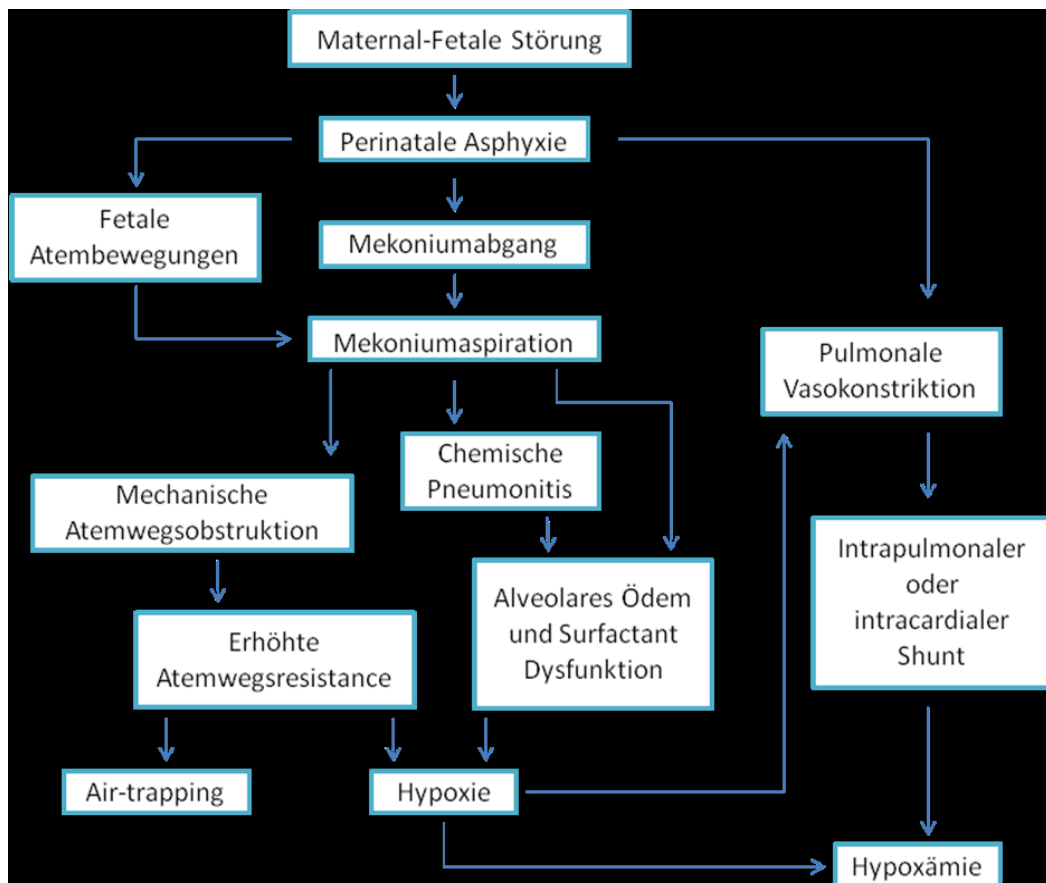


Abbildung 1: Pathogenese des Mekoniumaspirationsyndroms adaptiert nach Wiswell et al. (9)

Auf dem Boden der Mekoniumaspiration wird ein chemisch-entzündlicher Prozess in Gang gesetzt, der in weiterer Folge zu einer Pneumonitis führen kann.(8)

Des Weiteren konnte in Studien mit Tiermodellen ein Einwandern von Entzündungszellen und Proteinen, sowie eine Inaktivierung und reversible Abnahme der Konzentration von Surfactant aufgezeigt werden. (10, 11)

Diese Störung von Surfactant trägt wiederum zur Entstehung von Atelektasen, erniedrigter Compliance und resultierender Hypoxie bei. Daraus wiederum resultiert eine pulmonale Vasokonstriktion mit pulmonaler Hypertension (persistierender pulmonaler Hypertonus (PPHN)) mit Rechts-Links-Shunt, was die Hypoxie weiter aggraviert.

Gelangt Mekonium in die Bronchien kann es zum Ventilmechanismus kommen, sodass bei der Inspiration Luft am Mekonium in den Atemwegen vorbei in die Alveolen gelangt, diese aber bei der Expiration nicht mehr entweichen kann. So kommt es zu fokal überblähten Arealen. Bei weiterer Aggravierung dieser Situation können bestimmte Areale auch soweit überbläht werden, dass es zum Riss in der Alveolarwand, somit zum Austreten von Luft in den Pleuraspalt und zur Entwicklung eines Pneumothorax kommt. (8)

Abbildung 1 zeigt die wichtigsten Schritte in der Pathogenese des MAS.

1.3 Epidemiologie

Missfärbiges Fruchtwasser durch Mekoniumkontamination tritt bei 8% bis 20% (durchschnittlich 12%) aller Geburten auf. (12, 13) Bei 4% aller Lebendgeborenen und bei 35% aller Lebendgeborenen mit missfärbigem Fruchtwasser findet sich Mekonium unterhalb der Stimmbandebene. Espinheira et al. (6) ermittelten, dass 5% aller Kinder die in MASF geboren werden ein MAS entwickeln.

1.4 Klinische Zeichen und Differentialdiagnosen

1.4.1 Klinische Symptome beim MAS

Die Auswirkungen einer Mekoniumaspiration sind abhängig von der Konsistenz des mekoniumhaltigen Fruchtwassers, welche wiederum von der Quantität des Mekoniums abhängig ist. Dabei kann sich die Konsistenz von flüssig und grünlich-tingiertem, über leicht mekoniumgefärbten bis zu dickem, erbsbreiartigem Fruchtwasser erstrecken. (8)

Mekonium im Fruchtwasser kann die Nabelschnur, die Plazenta und die Haut des Feten selbst verfärben. Die Eindringtiefe der Mekoniumpigmente in die Membranen, sowie die anschließende Aufnahme der Pigmente in die Makrophagen sind Parameter zum Abmessen der Zeitspanne zwischen Mekoniumabgang in das Fruchtwasser und der Geburt. Auch grünlich imbibierte Finger- und Zehennägel sind Zeichen des intrauterinen Abgangs von Mekonium.

Innerhalb der ersten 24 Lebensstunden, meist aber direkt nach der Geburt stehen respiratorische Symptome als Antwort auf die hypoxische Phase im Vordergrund. Zu den Zeichen von Atemnot zählen Zyanose, Tachypnoe, Nasenflügeln, interkostale, juguläre und sternale Einziehungen sowie ausgeprägte Tachykardie. Durch die Überblähung wirkt der Brustkorb typischerweise übermäßig aufgeblasen. Bei der Auskultation kann man Rasselgeräusche vernehmen. (8)

1.4.2 Differentialdiagnosen

Eine ganze Reihe pulmonaler, aber auch nicht primär pulmonaler Krankheitsbilder können respiratorische Symptome wie beim MAS hervorrufen. Dazu zählen das idiopathische respiratory distress syndrome (IRDS), transiente Tachypnoe des Neugeborenen, Atelektasen, Aspirationspneumonie, Pneumothorax, Pneumomediastinum, Sepsis und Pneumonie, zentrale Regulationsstörung durch Hypoxie oder Hämorrhagien, kongenitale Fehlbildungen wie tracheoösophageale Fisteln, Choanalatresie, Lungenhypoplasie und Zwerchfellhernien, angeborene Herzfehler, Arrhythmien, Hypothermie, Hypoglykämie, sowie das Drogenentzugssyndrom.

1.5 Diagnostik

1.5.1 Präpartale Risikofaktoren und intrapartale Zeichen

Neugeborene mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile, übertragene sowie asphyktische Kinder haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines MAS.

Das Auftreten von missfärbigem Fruchtwasser unter der Geburt ist das erste Zeichen eines drohenden MAS. Diese Kinder müssen postpartal auf klinische Zeichen untersucht werden. Diese können bereits unmittelbar postpartal auftreten oder erst mit einer Latenz von Stunden. Typische klinische Zeichen sind – wie bereits oben erwähnt – alle Zeichen von Atemnot (Nasenflügeln, Tachypnoe, Raunzen, Einziehungen, Zyanose, usw.)

1.5.2 Röntgen

Im Thoraxröntgen zeigen sich bei Vorliegen eines MAS derbe, irreguläre pulmonale Verdichtungen mit Minderbelüftungsarealen. (8)

Teilweise sind Gebiete irregulärer Infiltrate zu erkennen, teilweise Gebiete mit Hyperinflationen oder pleuralen Effusionen. Eine Retention von Lungenflüssigkeit würde sich anfangs auf die gleiche Weise wie ein MAS im Thoraxröntgen präsentieren, diese wäre jedoch nach 24 bis 48 Stunden post partum wieder verschwunden. Eine Pneumonie zeigt sich im Thorax-Röntgen in Form linearer Streifung. (8)

Abnormale Thoraxröntgenbefunde sind bei mehr als der Hälfte der Kinder mit Mekonium unterhalb der Stimmbänder zu finden, jedoch zeigen weniger als 50% der Kinder mit einem abnormalen Thoraxröntgenbefund auch eine signifikante Atemnotsymptomatik. Dies wirft die Überlegung auf, dass die Schwere des Thoraxröntgens nicht mit der Schwere der klinischen Symptome korreliert. (14, 15)

1.6 Therapie

Das Vorliegen eines MASF setzt nicht automatisch ein deprimiertes Kind voraus, obwohl dem Abgang des Mekoniums eine Periode der Minderversorgung des Feten in utero vorausgegangen sein kann. Trotz alledem ist das Vorliegen eines MASF ein alarmierendes Warnzeichen, das eine genaue Supervision der Laborwerte, sowie ein Monitoring des Neugeborenen zur Folge haben sollte um eventuelle Folgen einer stattgehabten Minderversorgung frühzeitig zu erkennen. (8)

Die Invasivität und Intensität der Therapie richtet sich nach den klinischen Symptomen und der Beeinträchtigung des Kindes.

Die Therapieplanung beginnt schon während der Geburt. Sobald der Geburtshelfer verfärbtes Fruchtwasser sieht, sollte er auf eine mögliche Notfallsituation vorbereitet sein und dafür sorgen, dass zur Neugeborenenreanimation ausgebildetes Personal bereitgestellt ist. (8)

1.6.1 Unmittelbar postpartales Management

Das unmittelbare postpartale Management richtet sich danach ob das Kind vital ist oder nicht. Vitalitätszeichen sind eine Herzfrequenz über 100/Minute, ein guter Muskeltonus und kräftige Atembewegungen.

Lange Zeit galt bei missfärbigem Fruchtwasser die Empfehlung direkt nach der Entwicklung des kindlichen Kopfes und noch vor Geburt der Schultern die Nase und den Rachen des Kindes gründlich abzusaugen. Zusätzlich wurden alle Kinder unmittelbar postpartal intubiert und endotracheal abgesaugt. Diese Praxis hielt sich seit den 1970er-Jahren für fast 30 Jahre. In einer Reihe groß angelegter Studien konnte schließlich gezeigt werden, dass eine Routine-Intubation bei vitalen Neugeborenen, die in missfärbigem Fruchtwasser geboren wurden, keine Verbesserung des Outcomes brachte und auch die Entwicklung eines MAS nicht verhindern konnte. (2, 16, 17)

In der Vergangenheit wurden auch mehrere andere Praktiken benutzt um der Entwicklung eines MAS bei missfärbigem Fruchtwasser vorzubeugen. So wurden eine Zeit lang Amnioninfusionen durchgeführt mit dem Ziel, das Mekonium-haltige Fruchtwasser zu

verdünnen solange das Kind noch in utero ist. (18-20) Aufgrund der zwiespältigen Datenlage wird aber auch diese Praxis heute weitgehend nicht mehr durchgeführt.

1.6.2 Beatmung

Die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff ist der erste Schritt in der Therapie des MAS und in einem großen Teil der weniger schweren Fälle die einzig notwendige Therapie. (21)

1.6.2.1 CPAP-Beatmung

Von allen Kindern, an die im Rahmen eines MAS eine mechanische Atemunterstützung verabreicht wird, ist bei ca. 10-15% eine nicht-invasive Beatmung mittels continuous positive airway pressure (CPAP) allein ausreichend. Zusätzlich benötigt ca. ein Viertel der Kinder, bei denen im Verlauf eine Intubation und invasive Beatmung notwendig ist entweder vor oder nach der invasiven Beatmung eine CPAP-Beatmung. (2, 3, 21)

Die nicht-invasive CPAP-Beatmung wird typischerweise über eine Nasenbrille appliziert, der kontinuierliche Atemwegsdruck wird meist auf 5-8 cmH₂O eingestellt. (22)

1.6.2.2 Invasive Mechanische Ventilation

Assistierte mechanische Ventilation ist bei drohendem respiratorischem Versagen, pulmonaler Hypertension und kardiozirkulatorischer Beeinträchtigung indiziert und kann auch über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. (22) Der arterielle Sauerstoffpartialdruck sollte im oberen Bereich der empfohlenen Levels zwischen 80 und 90 mmHg gehalten werden um das Risiko der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion zu senken. Meist ist eine dauerhafte Sedierung notwendig, und um die mögliche Gegenatmung zu minimieren kann ein Muskelrelaxans (z.B. Pancuronium) verabreicht werden. Dies kann zu einer drastischen Verbesserung der Oxygenierung führen. (8)

PPHN wird mit zurückhaltender Hyperventilation therapiert, bei der man versucht den pH zwischen 7,4 und 7,5 zu halten. Zur pulmonalen Vasodilatation kommen Tolazoline und inhalatives NO in Frage um eine hartnäckige Hypoxämie zu bekämpfen. (8)

1.6.2.3 HFO

Vor allem bei Auftreten von Atelektasen und fokaler Überblähung kann die HFO-Beatmung hilfreich sein. Dabei erfolgt die invasiv mechanische Beatmung mit einer hohen Frequenz von bis zu 3000/Minute und mit geringen inspiratorischen Druckspitzen. Die HFO-Beatmung ist auch besonders effektiv in der CO₂-Elimination, auch bleiben Lungenvolumina und mittlerer Atemwegsdruck relativ konstant, was zu einer homogeneren Belüftung der Lungen führt. In mehreren Studien konnte der Benefit einer HFO-Beatmung sowohl im Tiermodell als auch im klinischen Setting bei Kindern mit MAS nachgewiesen werden. (22-25)

1.6.2.4 ECMO

1976 wurde das erste Neugeborene mit schwerem MAS mit der ECMO therapiert und MAS ist die häufigste Indikation zur ECMO im Neugeborenenalter. (26, 27) Zu den Indikationen zählt die anhaltende Hypoxämie trotz Ausschöpfung aller konservativer Therapien (inkl. HFO-Beatmung, Surfactantgabe und NO-Inhalation). Dank neuer Therapieansätze geht die Zahl der Neugeborenen mit MAS die eine ECMO benötigen zurück, die Überlebensrate für Kinder an der ECMO bleibt aber mit 95% sehr hoch. (22)

1.6.3 Medikamentöse Therapie

1.6.3.1 Surfactant

Wie in Kapitel 1.4.1 aufgezeigt, hat Mekonium eine inhibierende Wirkung auf die Funktion des endogenen Surfactants. (8) In mehreren Multicenter Studien mit reifgeborenen Kindern mit MAS zeigte sich, dass sich bei Kindern, die Surfactant statt eines Placebo erhielten, der Bedarf einer ECMO deutlich gesenkt werden konnte, nicht aber die Beatmungsdauer und das pulmonologische Outcome. (22, 28, 29)

Heute wird Surfactant bei ca. 30-50% der Kinder mit MAS appliziert, hauptsächlich bei Kindern mit einer schweren Verlaufsform. In diesen Fällen sind auch wiederholte Gaben sinnvoll.

1.6.3.2 Inhalatives NO

Inhalatives NO (iNO) ist von Nutzen bei Kindern mit einem pulmonalen Hypertonus und bewirkte in Studien eine Reduktion des ECMO-Bedarfs und ein verbessertes Outcome. iNO kann während jeder Form der invasiven Beatmung, auch während der HFO-Beatmung appliziert werden. Heute wird iNO an ca. 20-30% der invasiv mechanisch beatmeten Kinder mit MAS verabreicht. (22)

1.6.3.3 Antibiotische Therapie

Missfärbiges Fruchtwasser ist assoziiert mit einer mikrobiellen Invasion der Amnionhöhle. (30) Trotzdem konnte gezeigt werden, dass Neugeborene, die unter missfärbigem Fruchtwasser geboren wurden kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer early onset Sepsis haben. (31) Ähnliches wurde ebenso für Neugeborene gezeigt, die auch klinisch ein mildes MAS entwickelten: Lin et al. (32) untersuchten 259 Kinder mit mildem MAS (ohne Beatmungsbedarf). In dieser Population kam es zu keinem einzigen Fall einer Sepsis. Die Verabreichung einer antibiotischen Therapie hatte keinen Einfluss auf die Dauer der Tachypnoe, des Sauerstoffbedarfs, der CPAP-Therapie und der Pneumothorax-Raten. Auch in weiteren Untersuchungen zeigte die Verabreichung einer antibiotischen Therapie (auch die mütterliche Antibiotikatherapie) keinen Benefit auf die Dauer des Sauerstoffbedarfs, der Hospitalisierung, sowie auf das Auftreten einer early onset Sepsis bei Neugeborenen mit klinisch manifestem MAS. (33, 34) Derzeit können jedoch noch keine klaren Empfehlungen zur antibiotischen Therapie bei Kindern mit MAS abgegeben werden, da große randomisierte Studien fehlen.

1.6.3.4 Kortikosteroide

Die Verwendung von Hydrocortison und anderen Corticosteroiden hat keine positiven Auswirkungen in der Therapie des MAS gezeigt. (35, 36)

1.7 Komplikationen

Bei etwa 30% der Kinder mit MAS treten pleurale Effusionen auf. Bei ca. 25% der Kinder mit schweren Verlaufsformen kommt es zum Auftreten eines Pneumothorax oder eines Pneumomediastinums. Ursache hierfür ist zumeist eine subtotale bronchiale Obstruktion durch Mekonium. In weiterer Folge kommt es aufgrund eines Ventilmechanismus zur fortschreitenden fokalen Überblähung und schließlich zum Einreißen der alveolären Membran. (37, 38)

Eine weitere Komplikation des MAS ist die PPHN. Die PPHN ist häufig bei Neugeborenen mit schwerem MAS und letalem Ausgang. (39, 40) Bei der PPHN kommt es zur pulmonalen Vasokonstriktion aufgrund von Hypoxie, lokaler Inflammation, Surfactant-Inaktivierung usw. Diskutiert wird auch ein abnormaler Aufbau der pulmonalarteriellen Gefäßmuskulatur. Entsprechende Veränderungen der Gefäße wurden in histologischen Untersuchungen gefunden, als Ursache ist aber ein akut hypoxisches Ereignis wie die Mekoniumaspiration unwahrscheinlich. Diese Veränderungen sind vielmehr auf eine chronische Hypoxie in utero zurückzuführen. Die Schwierigkeiten im Management der PPHN und des MAS werden von Wiswell und Bent wie folgt beschrieben: „Was auch immer die Ursache der PPHN ist, die im Rahmen eines MAS auftritt, der fatale Kreis aus Shunt, Hypoxämie und Azidose kann zu einer weiteren pulmonalen Hypertension führen, die schwer therapierbar oder gar therapierefraktär sein kann.“ (9) Trotz aller Erkenntnisse ist die Pathophysiologie der PPHN noch nicht vollständig erklärbar. Man nimmt an, dass sowohl die prä- als auch die perinatale Maladaptation der pulmonalen Zirkulation zur Entwicklung einer PPHN führen. (8)

Immer wieder wird auch ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Kindern mit MAS diskutiert. Die aktuelle Datenlage lässt diesbezüglich zwar noch keine eindeutigen Schlüsse zu, insgesamt

scheint das MAS aber keinen Risikofaktor für die Entstehung einer early onset Sepsis darzustellen. (31-33) Sehr wohl stellt aber der stationäre Aufenthalt und invasive Maßnahmen wie Beatmung, periphere oder zentralvenöse Katheter, usw. einen Risikofaktor für die Entwicklung nosokomialer Infektionen dar.

Als weitere Komplikationen des MAS gaben Wiswell et al. Bradykardie, Heiserkeit oder Stridor, Laryngospasmus, Apnoen, Blutung an den Stimmbändern und Zyanose an. Die meisten dieser Komplikationen waren transient und zwischen 15 bis 60 Sekunden andauernd. Die Heiserkeit und der Stridor hielten zwischen 2 Minuten und 12 Stunden an. (2)

1.8 Outcome und Prognose

1.8.1 Morbidität

Im Rahmen eines MAS kann es akut zu ausgeprägter pulmonaler Beeinträchtigung bis hin zum akuten Lungenversagen mit Einsatz der ECMO als Lungenersatztherapie kommen. Bei schweren Verlaufsformen kann es zur Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie kommen.

Nicht alle Kinder entwickeln nach neonatalem MAS eine Langzeitbeeinträchtigung der Lungenfunktion. Insgesamt stellt MAS aber einen Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines hyperreaktiven Bronchialsystems dar. (41, 42)

1.8.2 Mortalität

In verschiedenen Untersuchungen zeigte sich eine Mortalität von 2,5 bis 37%. Diese große Spannweite spiegelt unterschiedliche Einschlusskriterien und Schweregrade wieder. (3, 14, 43)

2 Fragestellung und Zielsetzung

Das Mekoniumaspirationssyndrom (MAS) ist eine ernste, potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, die vorwiegend annähernd reife, reife, und übertragene Neugeborene betrifft. Das MAS ist mit beträchtlicher respiratorischer Morbidität assoziiert, und bei etwa einem Drittel der betroffenen Neugeborenen ist eine invasive mechanische Beatmung notwendig. In schweren Fällen kann die Verabreichung von inhalativem Stickoxid (iNO), die Beatmung mittels Hochfrequenzoszillation (HFO) oder die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) notwendig sein. In der Tat ist das MAS eine der häufigsten Indikationen für den Einsatz einer ECMO. Bei 20-50% der Neugeborenen, bei denen eine ECMO erforderlich ist, liegt als Ursache ein MAS vor. (27, 44, 45) Die Mortalität bei MAS beträgt 2,5 bis 37% (3, 14, 43). Es gibt kaum Untersuchungen zu Faktoren, die in der Lage sind schwere Verläufe vorherzusagen.

Inflammation spielt in der Pathogenese des MAS eine wichtige Rolle. (46, 47) Meconium enthält verschiedene Zytokine. (48) Im Tiermodell konnten in der Bronchiallavage verschiedene proinflammatorische Interleukine, sowie Entzündungszellen wie neutrophile Granulozyten nachgewiesen werden. Beim Menschen gibt es Beschreibungen erhöhter Zytokinspiegel im Trachealsekret und im Serum bei Neugeborenen mit MAS. (49, 50) Dabei gibt es aber kaum Daten zum Verlauf von hämatologischen Parametern und c-reaktivem Protein bei Kindern mit MAS.

Ziel dieser Arbeit war es 1) über unsere Erfahrung mit MAS während des Zeitraums von 1990 bis 2010 mit Angaben über pränatale und geburtshilfliche Faktoren, Management im Kreissaal und den postnatalen Verlauf der Kinder zu berichten, 2) Risikofaktoren zu bestimmen, die bereits peripartal einen schweren Verlauf der Erkrankung vorhersagen können und 3) den Verlauf der Inflammationsmarker CRP, Leukozyten, neutrophile Granulozyten und IT-Ratio bei Neugeborenen mit MAS zu beschreiben sowie deren Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung zu untersuchen.

3 Material und Methoden

Wir führten eine retrospektive Analyse an der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz durch. Die Abteilung hat ein Einzugsgebiet von 8000 - 10000 Geburten pro Jahr (davon ca. 2500 - 3000 an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz).

Einschlusskriterien waren Geburt am Universitätsklinikum Graz oder Transfer an die Abteilung für Neonatologie innerhalb der ersten 48 Lebensstunden zwischen 1.1.1990 und 31.12.2010 und MAS definiert als: missfärbiges Fruchtwasser unter der Geburt und respiratorische Probleme in den ersten 12 Lebensstunden mit Symptomen (Hypoxie, Tachypnoe, keuchende Atmung und Einziehungen) und typischen Veränderungen im Thoraxröntgen mit Überblähung der Lungen und großflächigen, derben Infiltraten. (3)

Anhand einer präexistenten Datenbank identifizierten wir alle Kinder, die von 1990 bis 2010 mit der Diagnose „Mekoniumaspirationssyndrom“ oder „Mekoniumaspiration“ in unserem Haus stationär waren. Ausschlusskriterien waren Nicht-Erfüllen der MAS-Definition oder unzureichende Informationen bezüglich der klinischen, labortechnischen oder radiologischen Daten.

Die Daten wurden aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem „MEDOCS“ erhoben. Dieses enthält mütterliche Informationen, Daten über den perinatalen und postnatalen kindlichen Verlauf, klinische Informationen, zum Teil Beatmungsprotokolle und Laborbefunde.

Das CRP wurde mittels einer immunoturbidometrischen Methode bestimmt (Tina-quant CRP kit, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland). Das Detektionslimit lag bei 1 mg/L. Leukozyten und neutrophile Granulozyten wurden in einem automatischen Counter bestimmt (Sysmex XE-2100, Sysmex Corporation, Kobe, Japan) oder manuell in einer Zählkammer. Die IT-Ratio wurde als Summe der unreifen neutrophilen Granulozyten (Stabkernige und unreifere Vorstufen) dividiert durch die Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten berechnet.

Die Kinder wurden in schweres MAS (definiert als invasiv mechanische Beatmung für ≥ 7 Tage und/oder HFO-Beatmung und/oder ECMO) und nicht-schweres MAS (alle anderen Kinder) eingeteilt.

3.1 Statistische Analyse

Die Statistische Analyse wurde unter Verwendung von SPSS Version 20 (IBM Corporation, 2011) und Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, 2007) durchgeführt. Wir analysierten den Zusammenhang der laborchemischen Parametern CRP, Leukozyten, Neutrophile Granulozyten und IT-Ratio und den klinischen Risikofaktoren mit schwerem MAS.

Folgende Faktoren wurden als Risikofaktoren für ein schweres MAS untersucht:

- Präpartale Faktoren: Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit (< 37 SSW), Übertragung (> 42 SSW), Geburt in einem peripheren Krankenhaus, Mehrlingsschwangerschaft, Tokolyse, pathologisches CTG, vorzeitiger Blasensprung, Chorioamnionitis
- Intrapartale Faktoren: Sectio caesarea, assistierte vaginale Entbindung (Vakuumentzug, Forceps), Beckenendlage, Apgar 1, Apgar 5, Apgar 10, schwere Asphyxie (Apgar 1: 0-3), moderate Asphyxie (Apgar 1: 4-6)
- Intervention im Kreissaal: Gabe von zusätzlichem Sauerstoff, Intubation, Gabe von Surfactant, bronchoalveoläre Lavage, jegliche Atemunterstützung.

Zusätzlich wurde der Zusammenhang folgender Faktoren mit einem schweren MAS untersucht: PPHN, Arterielle Hypotension, Bronchopulmonale Dysplasie, Mortalität, MAS bedingte Mortalität, Invasiv mechanische Beatmung (Tage), Jegliche Atemunterstützung (Tage), Hospitalisierungsdauer (Tage), Antibiotische Therapie (Tage).

Es wurde der Verlauf folgender Parameter über den Untersuchungszeitraum untersucht:

- Präpartale Faktoren: Geschlecht, Geburtsgewicht, Gestationsalter, Übertragenheit (GA > 42 SSW), Geburtsort (peripheres Krankenhaus (KH) vs. Univ.-Klinikum Graz)
- Interventionen im Kreissaal: Jegliche Atemunterstützung, Intubation, Surfactantgabe, CPAP-Beatmung

- Atemunterstützung während des gesamten stationären Aufenthaltes: Invasiv mechanische Beatmung, CPAP-Beatmung, jegliche Atemunterstützung, Surfactantgabe
- Schwere MAS-Fälle: Anteil schwerer MAS-Fälle, HFO-Beatmung, ECMO
- Hospitalisierungsdauer und Dauer der antibiotischen Therapie

Unterschiede zwischen Gruppen wurden mit Fisher's Exact Test oder dem Mann-Whitney-U Test ausgewertet. Zusammenhänge wurden anhand des Spearman Korrelationskoeffizienten, der partiellen Korrelation und der Regressionsanalyse ausgewertet.

Zusätzlich wurde die Fähigkeit der Inflammationsmarker während der ersten zwei Lebenstage zwischen schwerem und nicht schwerem MAS zu unterscheiden untersucht. Dazu wurde für jeden Inflammationsmarker die „area under the receiver operating characteristics curve“ berechnet. Zusätzlich wurde für jeden Inflammationsmarker der optimale Cut-Off-Wert bestimmt. Dazu wurde der Wert bestimmt, bei dem die höchste Summe aus Sensitivität und Spezifität resultierte. Mit den so berechneten Cut-Off-Werten wurden Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert in der Diagnostik eines schweren MAS, sowie Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall (95% CI) berechnet.

Die Studie wurde von der Ethik Kommission genehmigt (25-235 ex 12/13).

4 Ergebnisse – Resultate

Eine Datenbanksuche ergab 279 Kinder mit der zugehörigen Diagnose „Mekoniumaspiration“ oder „Mekoniumaspirationssyndrom“. Dreiundfünfzig Kinder wurden ausgeschlossen, da sie die Kriterien für das Mekoniumaspirationssyndrom nicht erfüllten. Einundzwanzig wurden aufgrund unzureichender klinischer Informationen ausgeschlossen. Somit enthielt die Studie 205 Kinder mit einem medianen Gestationsalter von 40 Wochen und einem medianen Geburtsgewicht von 3410g. Acht Kinder waren unreif geboren – vor 37 SSW (4%), 167 waren reifgeboren (81%), 30 waren übertragen (15%). Weitere perinatale Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

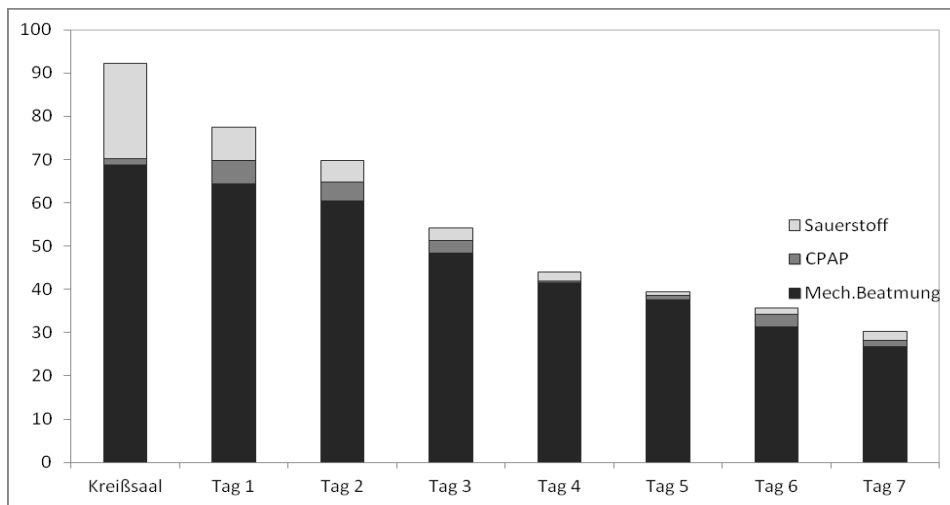
Tabelle 1: Perinatale Daten der Studienpopulation

	Anzahl (%)	Median (Wertebereich)
Alle	205 (100)	
Geschlecht (männlich:weiblich)	107:98 (52:48)	
Geburtsgewicht (g)		3410 (1175-5020)
Gestationsalter (Wochen)		40 (30-43)
Geburtsort: peripheres Krankenhaus:LKH	122:83 (60:40)	
Mütterliches Alter (Jahre)		28 (17-43)
Pathologisches CTG	90 (44,3)	
Geburtsmodus (vaginal:Sectio)	123:81 (60:40)	
Small for dateness	15 (7,3)	
Vakuum Extraktion	10 (4,9)	
Beckenendlage	11 (5,4)	
Nabelschnurkomplikationen (Knoten, Umschlingung, Abriss)	56 (27,7)	
Apgar 1		7 (0-9)
Apgar 5		8 (1-10)
Apgar 10		9 (3-10)
Nabelarterien-pH		7,175 (6,29-7,43)
Schwere Asphyxie (Apgar 1<=3)	34 (18,2)	

Mittelgradige Asphyxie (Apgar 1 4-6)	65 (34,8)	
Tage invasive mechanische Beatmung		4 (1-38)
Tage nicht-invasive mechanische Beatmung		1 (1-17)
Schweres MAS	55 (26,8)	
HFO-Beatmung	17 (8,3)	
HFO Tage		4 (1-16)
ECMO	12 (5,9)	
ECMO Tage		5,5 (3-31)
Early Onset Sepsis (Blutkultur positiv)	1 (0,5)	
Gesamtmortalität	2 (1)	
MAS-bedingte Mortalität	1 (0,5)	
Stationärer Aufenthalt (Tage)		12,5 (1-144)

Die ersten Symptome traten bei 191 Kindern (93%) direkt nach der Geburt noch während des Aufenthaltes im Kreißsaal auf. Eine Intubation im Kreißsaal wurde an 90 Kindern (44%) vorgenommen. Im Laufe des ersten Lebenstages wurden 155 Kinder (76%) invasiv mechanisch beatmet, 40 Kinder erhielten CPAP-Beatmung (31 davon vor oder nach der invasiv mechanischen Beatmung). Am Ende der ersten Lebenswoche mussten 58 Kinder noch immer invasiv oder nicht-invasiv mechanisch beatmet werden (28%), 4 benötigten Sauerstoffsupplementierung (2%) und 143 waren in Raumluft (70%, siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Beatmungsdaten im Kreissaal und in der ersten Lebenswoche



Die mediane stationäre Aufenthaltsdauer betrug 13 Tage (Wertebereich 1-144). Zwei Kinder starben: Eines hatte ein schweres Mekoniumaspirationssyndrom mit respiratorischer Insuffizienz innerhalb des ersten Lebenstages und erhielt ECMO bis es am 31. Tag verstarb. Eines hatte einen komplexen kongenitalen Herzfehler mit Transposition der großen Herzerterien, Pulmonalatresie und schwerem ventrikulären und atrialen Septumdefekt mit schwerem MAS und verstarb nach 38 Tagen an Herz-Kreislaufversagen. Demnach lag die MAS-assoziierte Mortalität in unserer Kohorte bei 0,49%.

4.1 Schweres MAS

Ein schweres MAS wurde bei 55 Kindern diagnostiziert. Zwölf Neugeborene benötigten ECMO für eine mittlere Dauer von 6 Tagen (Wertebereich 3-31 Tage). Die ECMO wurde im Mittel an Tag 2 (Tag 1-4) begonnen und an Tag 7 (Tag 4-31) eingestellt. Siebzehn Neugeborene benötigten HFO-Beatmung für eine mittlere Dauer von 4 Tagen (1-16 Tage). Die HFO wurde im Mittel an Tag 4 (1-16) begonnen und an Tag 5 eingestellt (1-31). Vierundfünfzig Neugeborene wurden für ≥ 7 Tage (26%) invasiv mechanisch beatmet.

Als präpartale Risikofaktoren für schweres MAS wurden Tokolyse und ein pathologisches CTG identifiziert (beide $p < 0,001$).

Tabelle 2: Präpartale Risikofaktoren für ein schweres MAS

	OR (95% CI) für schweres MAS)	Median bei schwerem MAS	p
Schweres MAS	55 (26,8)		
Männliches Geschlecht	0,76 (0,41-1,42)		ns
Geburtsgewicht (g)		3467,5	ns
Gestationsalter (SSW)		40	ns
Gestationsalter <37 SSW	1,67 (0,39-7,25)		ns
Gestationsalter \geq 42 SSW	0,81 (0,32-2)		ns
Geburt im peripheren KH	1,27 (0,67-2,4)		ns
Mehrlingsschwangerschaft	5,62 (0,5-63,29)		ns
Tokolyse	18,24 (2,14-155,31)		<0,001
Pathologisches CTG	3,37 (1,76-6,44)		<0,001
Vorzeitiger Blasensprung	0,81 (0,21-3,05)		ns
Chorioamnionitis	1,85 (0,3-11,37)		ns

Abkürzungen: ns=nicht signifikant

Als intrapartale Risikofaktoren für ein schweres MAS wurden niedrige 1-, 5-, und 10-Minuten Apgar-Werte ($p < 0,001$ für alle) sowie schwere und mittelgradige Asphyxie unter der Geburt ($p < 0,001$ und $p = 0,002$) identifiziert.

Tabelle 3: Intrapartale Risikofaktoren für ein schweres MAS

	OR (95% CI) für Median schweres MAS)	bei schwerem MAS	p
Sectio caesarea	1,4 (0,75-2,61)		ns
Assistierte vaginale Geburt ^a	0,67 (0,14-3,26)		ns
Beckenendlage	1,02 (0,26-4,01)		ns
Apgar 1		5	<0,001
Apgar 5		7	<0,001
Apgar 10		8	<0,001
Schwere Asphyxie ^b	4,43 (2,03-9,66)		<0,001
Moderate Asphyxie ^c	2,87 (1,46-5,62)		0,002

^aVakuumentextraktion, Forcepsentbindung

^bApgar 1 ≤ 3

^cApgar 1: 4-6

Abkürzungen: ns=nicht signifikant

Kinder mit schwerem MAS zeigten häufiger eine PPHN ($p < 0,001$), einen länger andauernden Bedarf an Atemunterstützung ($p < 0,001$), eine längere Hospitalisationsdauer ($p < 0,001$) und eine höhere Mortalität ($p = 0,019$).

Tabelle 4: Postpartale Faktoren, die mit schwerem MAS assoziiert waren

	OR (95% CI) für schweres MAS)	Median bei schwerem MAS	p
Interventionen im Kreissaal			
Gabe von Sauerstoff	6,95 (0,9-53,57)		0,032
Intubation	4,2 (1,78-9,92)		0,001
Gabe von Surfactant	3,43 (1,66-7,11)		0,001
BAL	2,21 (1,18-4,14)		0,013
Jegliche Atemunterstützung	Alle hatten ein schweres MAS– OR nb*		0,019
PPHN	36 (8-162,09)		<0,001
Arterielle Hypotension	21,48 (9,83-46,92)		<0,001
Bronchopulmonale Dysplasie	Alle hatten ein schweres MAS– OR nb*		<0,001
Mortalität	Alle hatten ein schweres MAS– OR nb*		0,019
MAS bedingte Mortalität	MAS– OR nb*		ns
Invasiv mechanische Beatmung (Tage)		10	<0,001
Jegliche Atemunterstützung (Tage)		13	<0,001
Hospitalisationsdauer (Tage)		24	<0,001
Antibiotische Therapie (Tage)		12	<0,001

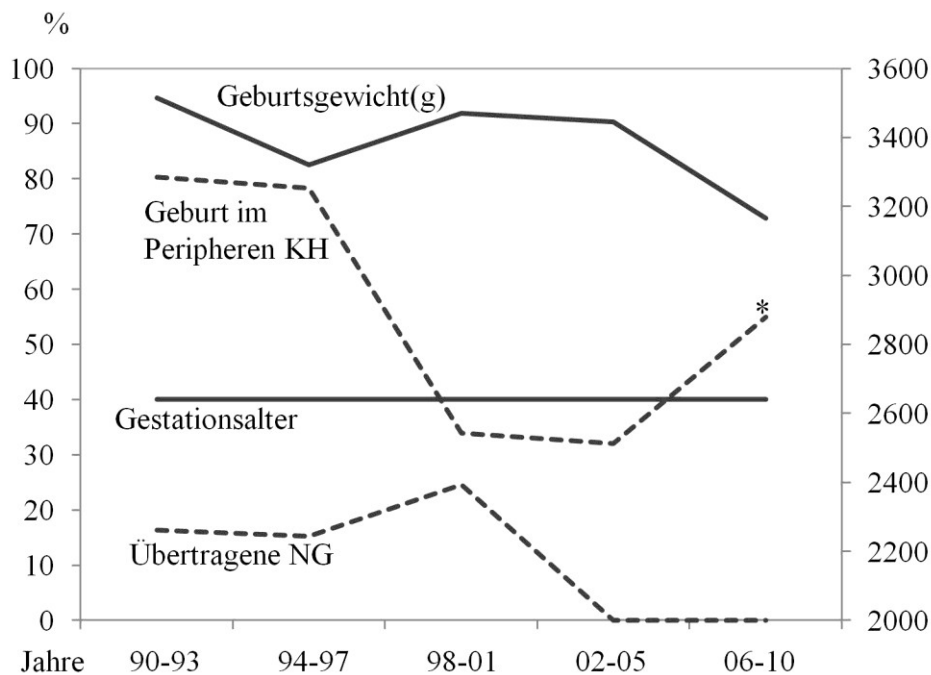
*OR nb: nicht berechenbar

Abkürzungen: ns=nicht signifikant

4.2 Zwanzig Jahre MAS

Von den 205 MAS-Fällen der Kohorte traten 57% zwischen 1990 und 1999 und 43% zwischen 2000 und 2010 auf. Die meisten Fälle traten im Jahr 2001 (20 Fälle) die wenigsten Fälle im Jahr 2006 (0 Fälle) auf. Insgesamt sank die Anzahl der Fälle pro Jahr während des 21-jährigen Untersuchungszeitraums. Von der ersten auf die zweite Dekade sank die mittlere Anzahl an Fällen pro Jahr von 12,5 auf 7 ($p < 0,001$). Der Anteil an Kindern, die im LKH geboren wurden, stieg während der Studienperiode von 20% in der ersten Dekade auf 68% in der zweiten Dekade an ($p < 0,001$). Während des Untersuchungszeitraums gab es keine Veränderungen bezüglich Gestationsalter oder Geburtsgewicht, Apgar Scores, Nabelarterien-pH, Asphyxie-Raten oder Entbindungsmodus. Die absolute Zahl, nicht aber der prozentuelle Anteil schwerer MAS-Fälle sank über den Untersuchungszeitraum ($p = 0,001$).

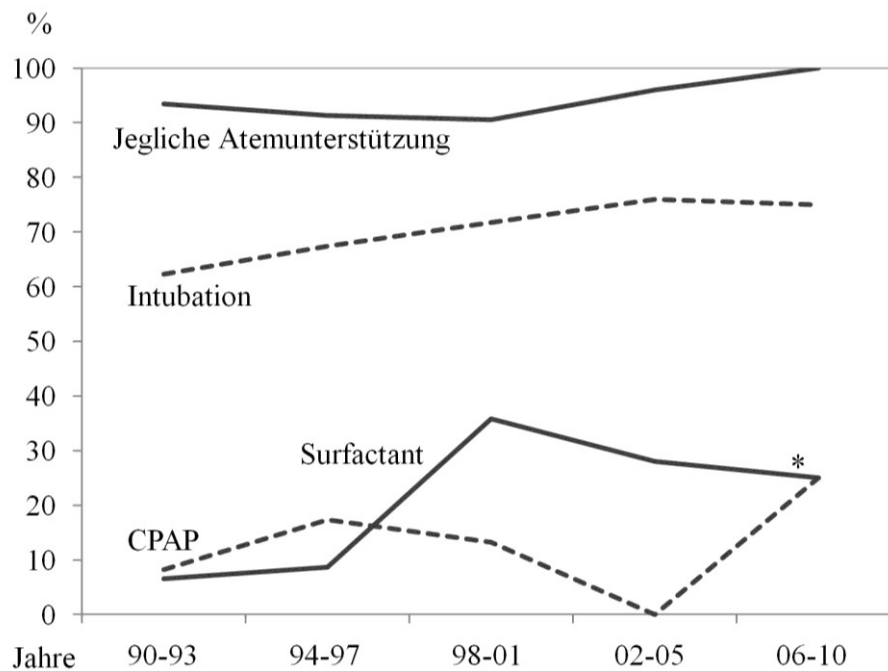
Abbildung 3: Verlauf perinataler Daten bei Kindern mit MAS über den Untersuchungszeitraum



* = signifikante Änderung über den Untersuchungszeitraum

Postnatale Interventionen im Kreißsaal wurden in der ersten Hälfte der Studienperiode an 92% der Neugeborenen und in der zweiten Studienperiode an 95% der Neugeborenen vorgenommen. Die Rate von Intubationen oder CPAP-Beatmung im Kreißsaal änderte sich nicht. Die Rate der im Kreißsaal mit Surfactant therapierten Kinder stieg signifikant von 17% während der ersten Dekade auf 44% während der zweiten ($p < 0,001$).

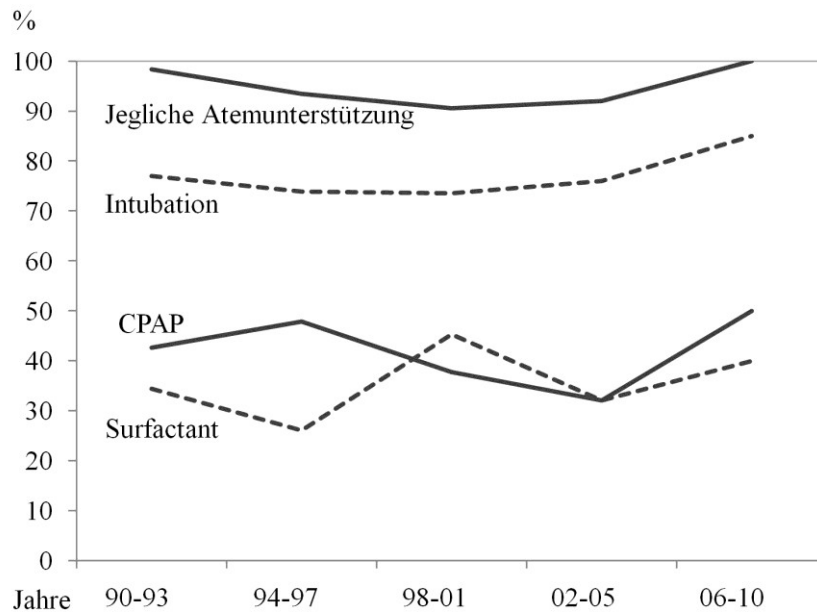
Abbildung 4: Atemunterstützung im Kreißsaal über den Untersuchungszeitraum



* = signifikante Änderung über den Untersuchungszeitraum

Die Anteile invasiv und nicht-invasiv mechanisch beatmeter Kinder während des gesamten Spitalsaufenthaltes sowie die Rate der mit Surfactant therapierten Kinder änderten sich nicht über die Zeit.

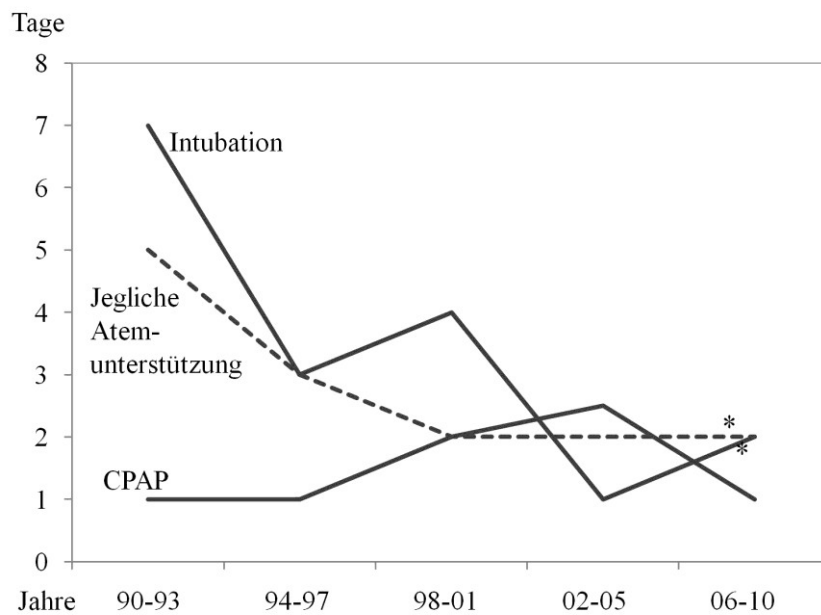
Abbildung 5: Atemunterstützung während des gesamten stationären Aufenthaltes über den Untersuchungszeitraum



* = signifikante Änderung über den Untersuchungszeitraum

Die Dauer der invasiven Beatmung und die Dauer jeglicher Atemunterstützung nahmen über den Untersuchungszeitraum signifikant ab ($p < 0,001$ und $p = 0,020$).

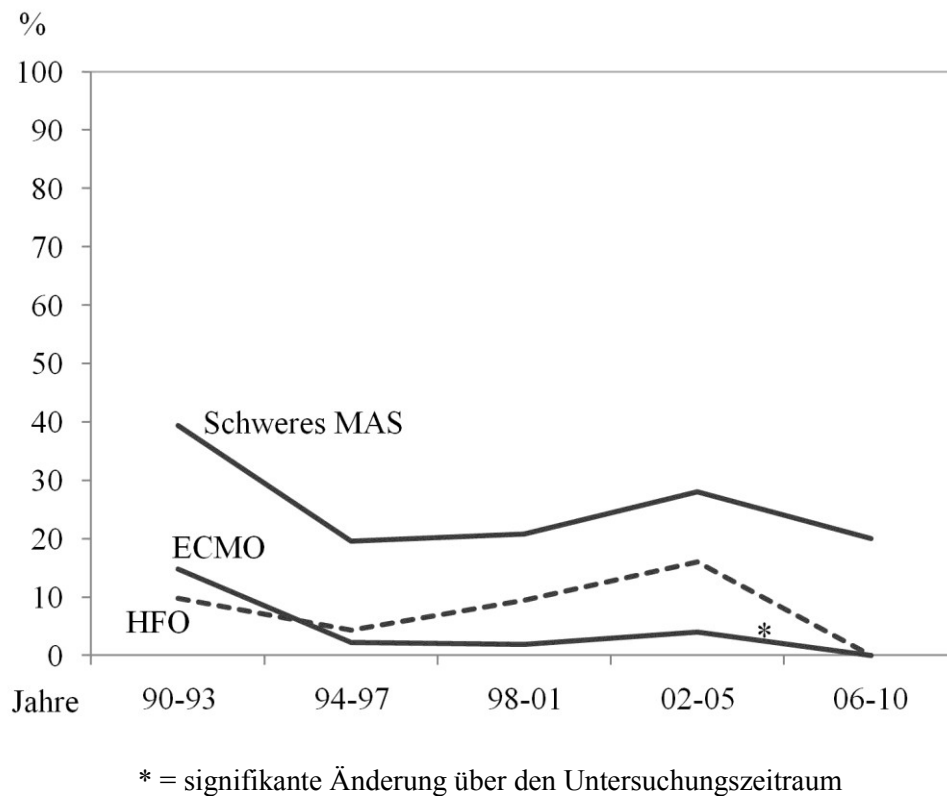
Abbildung 6: Dauer der Atemunterstützung im Verlauf des Untersuchungszeitraums



* = signifikante Änderung über den Untersuchungszeitraum

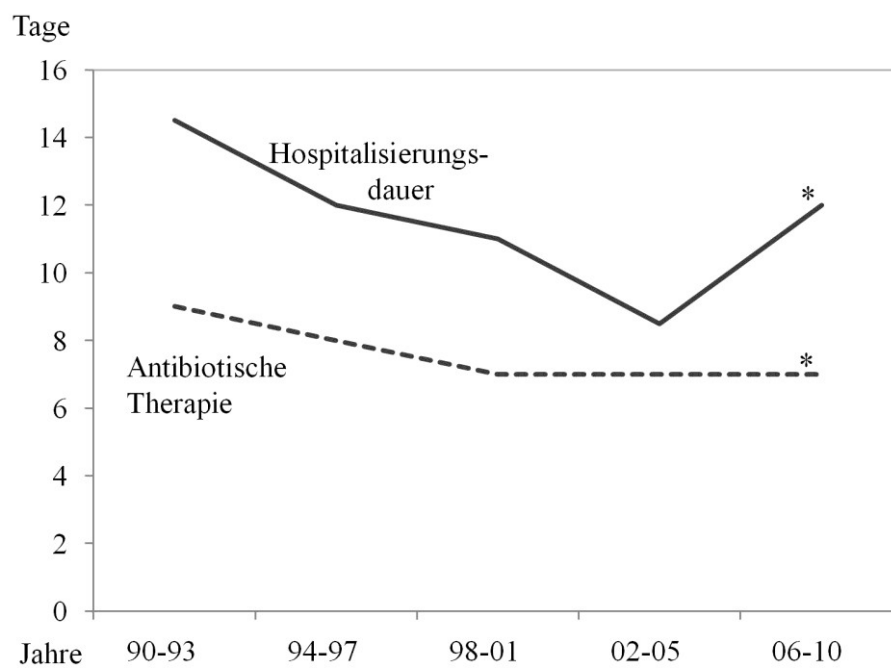
Die prozentuellen Anteile von schweren MAS-Fällen und die Anzahl von HFO-Beatmungen änderten sich nicht über die Zeit, die Zahl der mit ECMO therapierten Kinder sank ($p=0,021$).

Abbildung 7: Schweres MAS, HFO und ECMO im Verlauf des Untersuchungszeitraums



Die Hospitalisierungsdauer sowie die Dauer der antibiotischen Therapie nahmen über den Untersuchungszeitraum signifikant ab.

Abbildung 8: Hospitalisierungsdauer und Dauer der antibiotischen Therapie über den Untersuchungszeitraum



* = signifikante Änderung über den Untersuchungszeitraum

4.3 MAS und Inflammationsmarker

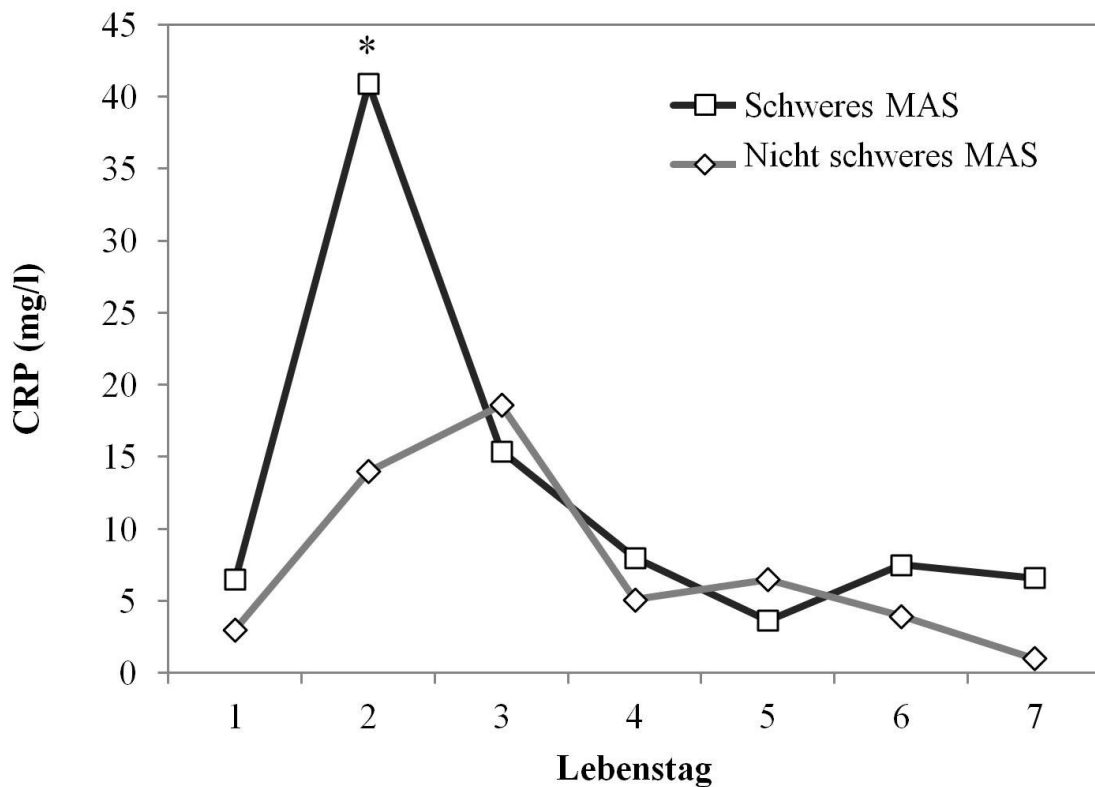
Für diese Analyse wurden weitere 36 Neugeborene aus der Kohorte ausgeschlossen, für die keine Labordaten verfügbar waren sowie ein weiteres Neugeborenes mit einer Blutkultur positiven early onset Sepsis (Streptokokken der Gruppe B). Somit wurden 168 Kinder in diesen Teil der Studie eingeschlossen. Das mediane Gestationsalter betrug 40 Wochen (Wertebereich 30-43) und das mediane Geburtsgewicht 3350g (1175-4810). Fünfundvierzig Kinder hatten ein schweres MAS (27%): 14 hatten HFO-Beatmung (8%), bei 11 war eine ECMO notwendig (7%) und 44 wurden für ≥ 7 Tage invasiv mechanisch beatmet (26%).

Pränatale infektiologische Risikofaktoren (vorzeitiger Blasensprung, Chorioamnionitis, mütterliches Fieber, mütterliche antibiotische Therapie, bakterielle Vaginose, vaginale Kolonisierung mit Streptokokken der Gruppe B) hatten keinen Einfluss auf CRP, Leukozyten, neutrophile Granulozyten und IT-Ratio während der ersten Lebenswoche ($p > 0,05$ für den Zusammenhang jedes einzelnen Risikofaktors mit jedem einzelnen Laborparameter).

Die Kinder mit MAS zeigten eine Erhöhung der Konzentration des Serum-CRP während der ersten Lebenstage. Der mediane CRP stieg von 5,2 mg/l an Tag 1 (95. Perzentile 70,2 mg/l) auf 18,0 mg/l an Tag 2 (95. Perzentile 93,5 mg/l) um dann stetig auf 2.4 mg/l an Tag 7 (95. Perzentile 22.0 mg/l) abzusinken.

Bei den schweren MAS-Fällen war die CRP-Erhöpfung mit mittleren Werten von 6,5 mg/l an Tag 1 (95. Perzentile 89,0 mg/l) und 40,9 mg/l an Tag 2 (95th. Perzentile 152,7 mg/l) um einiges ausgeprägter. Die CRP-Konzentration an Tag 2 sowie die maximale Konzentration während der ersten Woche waren bei schwerem MAS signifikant höher als bei nicht schwerem MAS. ($p=0,008$ und $0,002$).

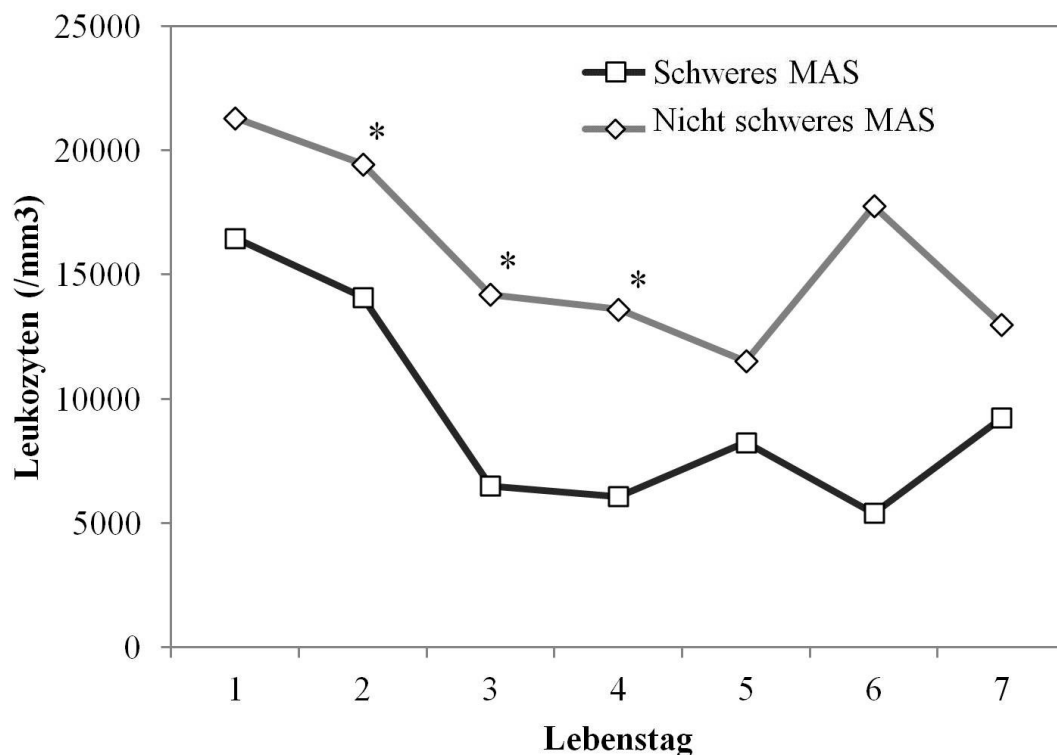
Abbildung 9: CRP bei schwerem und nicht schwerem MAS während der ersten 7 Lebenstage



* = signifikanter Unterschied der Werte zwischen schwerem und nicht schwerem MAS

Die Anzahl der weißen Blutkörperchen sank innerhalb der ersten Lebenstage beginnend bei 21113/ μl an Tag 1 über 18290/ μl an Tag 2 bis hinunter auf 11680 an Tag 7. An Tag 1 unterschieden sich die schweren MAS-Fälle bezüglich der Leukozytenwerte nicht von den nicht-schweren Fällen, an Tag 2 bis 4 waren die Werte aber signifikant niedriger ($p=0,017$, $0,011$ und $0,034$). Ebenso waren die mittleren Leukozytenwerte während der gesamten ersten Lebenswoche niedriger bei Kindern mit schwerem MAS im Vergleich zu Kindern ohne schweres MAS (13850 vs.18570/ μl , $p=0,022$).

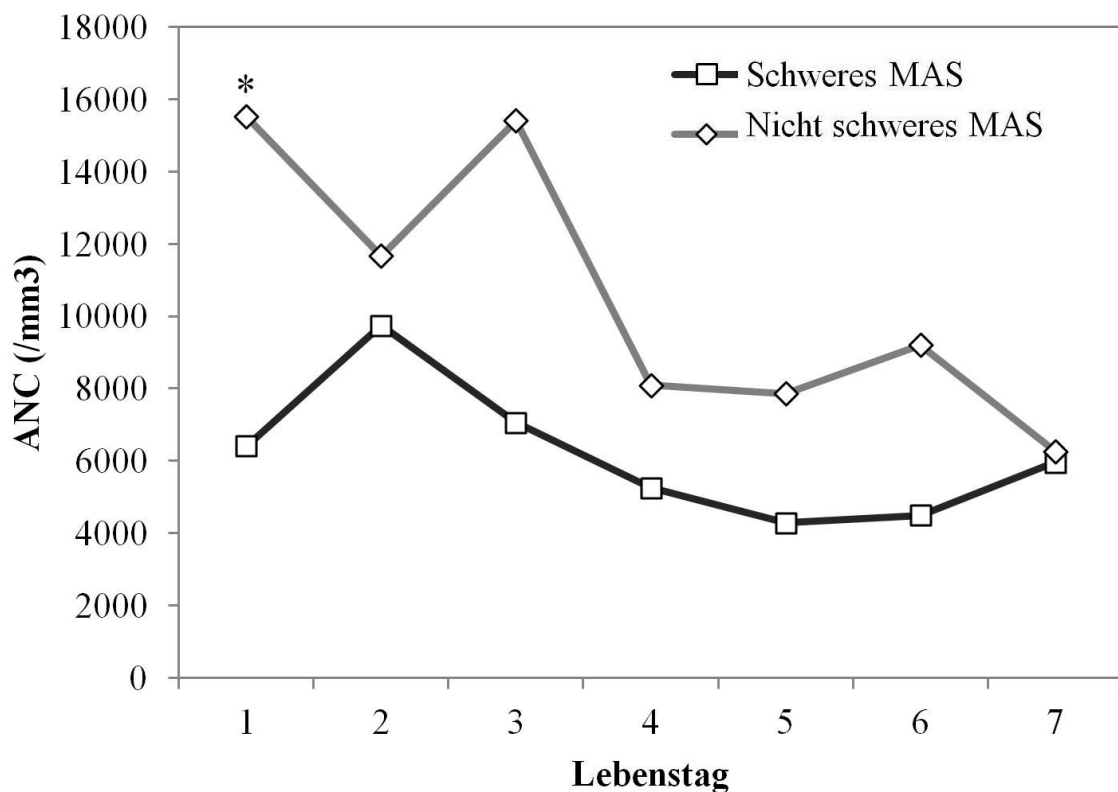
Abbildung 10: Leukozyten bei schwerem und nicht schwerem MAS während der ersten 7 Lebenstage



* = signifikanter Unterschied der Werte zwischen schwerem und nicht schwerem MAS

Die absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten sank in der ersten Lebenswoche beginnend bei 13032/ μl an Tag 1 über 11367/ μl an Tag 2 bis 6224 an Tag 7. In den Fällen von schwerem MAS war die absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten signifikant niedriger an Tag 1 (6416/ μl vs. 15517/ μl , $p=0,023$), jedoch ohne signifikante Unterschiede an den einzelnen folgenden Tagen. Ebenso war die mittlere Anzahl neutrophiler Granulozyten während der gesamten ersten Lebenswoche niedriger bei Kindern mit schwerem MAS im Vergleich zu Kindern ohne schweres MAS (6460 vs. 12155/ μl , $p=0,011$).

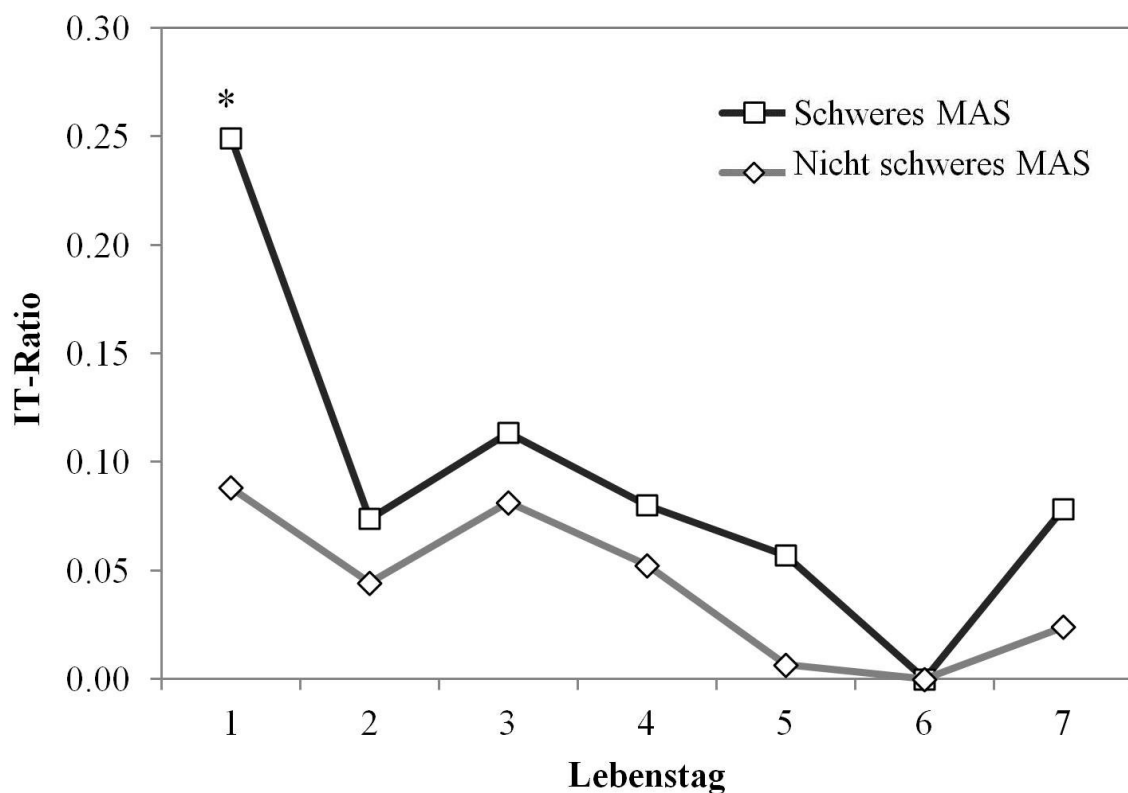
Abbildung 11: Neutrophile Granulozyten bei schwerem und nicht schwerem MAS während der ersten 7 Lebenstage



* = signifikanter Unterschied der Werte zwischen schwerem und nicht schwerem MAS

Die mittlere IT-Ratio sank in den ersten Lebenstagen beginnend bei 0,09 an Tag 1, über 0,06 an Tag 2 bis 0,04 an Tag 7. In den Fällen von schwerem MAS war die IT-Ratio signifikant höher an Tag 1 (0.25 vs. 0.09, $p=0,020$), jedoch ohne signifikante Unterschiede während der folgenden Tagen.

Abbildung 12: IT-Ratio bei schwerem und nicht schwerem MAS während der ersten 7 Lebenstage



* = signifikanter Unterschied der Werte zwischen schwerem und nicht schwerem MAS

Die diagnostische Genauigkeit der Inflammationsmarker in der Unterscheidung zwischen schwerem und nicht schwerem MAS während der ersten zwei Lebenstage ist in der folgenden Tabelle aufgezeigt. Bei einem Cut-off von $<11.000/\mu\text{l}$ hatte die Zahl der neutrophilen Granulozyten die höchste Sensitivität (83%), IT-Ratio $>0,20$ hatte die höchste Spezifität (84%).

Tabelle 5: Diagnostische Genauigkeit der Inflammationsmarker in der Vorhersage von schwerem MAS während der ersten zwei Lebenstage

	Cut-off*	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	OR, p-value
CRP	$>20.0 \text{ mg/l}$	53	75	46	80	3,4 (1,5-7,7), 0,002
WBC	$<15500/\text{mm}^3$	50	71	38	80	2,5 (1,1-5,6), 0,031
ANC	$<11000/\text{mm}^3$	83	69	29	96	11,3 (1,2-107,0), 0,013
IT-ratio	>0.20	45	84	45	84	4,4 (1,0-19,4), 0,038

*Wert mit der höchsten Summe an Sensitivität und Spezifität

Werte in Klammern zeigen das 95% Konfidenzintervall.

Abkürzungen: ANC, Neutrophile Granulozyten; AUC, area under the receiver operating characteristics curve; NPW, negativ prädiktiver Wert; OR, Odds Ratio; PPW, positiv prädiktiver Wert; WBC, Leukozyten.

5 Diskussion

5.1 Zwanzig Jahre MAS und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

Wir berichten von unserer Erfahrung mit Mekoniumaspirationssyndrom in unserem neonatologischen Zentrum über einen Zeitraum von 21 Jahren. Die Gesamtzahl der MAS-Fälle sank während des Untersuchungszeitraumes von anfänglich 11 pro Jahr während der ersten Dekade auf 7 pro Jahr während der zweiten Dekade. Seit 2005 liegt die durchschnittliche Anzahl der MAS-Fälle bei 5 pro Jahr. Das Studiendesign erlaubte uns keine Berechnungen der absoluten Inzidenzwerte von MAS, allerdings stimmt der Abfall mit Beobachtungen anderer Untersuchungen überein, die während oder vor unserer Studienperiode stattgefunden haben. (3, 22, 51)

Wiswell et al. (22) evaluierten das MAS bei mehr als 150.000 Neugeborenen, die zwischen 1973 und 1987 geboren wurden und berichteten von einer Inzidenz von 6,5 pro 1000 Lebendgeburten. In einer aktuelleren Studie, die an nationalen US-Geburtskohorten von 1995 bis 2001 durchgeführt wurde, bewegten sich die Inzidenzraten zwischen 1,01 und 3,13 pro 1000 Einlings-Lebendgeburten. (52) Die wahrscheinlichste Erklärung für die Reduktion der MAS-Fälle während der Studienperiode sind die Fortschritte in geburtshilflichen Verfahren, eine bessere Diagnostik von fetalen Anomalien anhand von Ultraschall und intrapartal anhand des CTGs, die höheren Frequenz von Sectio-Entbindungen bei bestimmten Risikofaktoren, sowie eine signifikante Abnahme von übertragenen Kindern. (51) Diese Fortschritte tragen dazu bei, die Kettenreaktion, die schlussendlich zum intrauterinen Abgang und Inhalation von Mekonium führt, zu unterbrechen. (3)

Mehrere Autoren berichten von einer abnehmenden Inzidenz von peripartaler Asphyxie und Übertragung, (51, 53, 54) welche zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines MAS zählen.

Die absoluten Häufigkeiten von Asphyxie und Übertragung änderten sich über die Studienlaufzeit in unserer MAS-Population nicht signifikant. Wieder erlaubte uns unser Studiendesign aber keine Gesamtbeurteilung der Gesamtinzidenz.

Weiters stellten wir über den Studienzeitraum eine beeindruckende Verlagerung von in peripheren Häusern entbundenen zu zentral im LKH entbundenen Kindern fest. Während in den frühen 90ern noch drei Viertel der MAS-Fälle aus peripheren Krankenhäusern transferiert wurden, werden nun mehr als die Hälfte der Fälle in unserem Krankenhaus geboren. Dies reflektiert die zunehmend verbreitete Herangehensweise Risikoschwangerschaften möglichst früh zu identifizieren und die Patientinnen somit möglichst frühzeitig in ein spezialisiertes Zentrum zu transferieren. Dieses Vorgehen findet Anwendung bei drohender Frühgeburtlichkeit, fetalen Fehlbildungen, bekannten Plazenta-Anomalien und anderen pränatal bekannten Risikofaktoren und ist in diesen Fällen mit einem verbesserten neonatalen Outcome assoziiert. (55, 56)

Weiters zeigte sich in unserer Untersuchung eine eindrucksvolle Abnahme der Dauer der invasiven Beatmung, jedoch ohne Veränderung der Intubationshäufigkeit. Dies spiegelt den generellen Trend in der Neonatologie wieder, die invasive mechanische Beatmung auf das Nötigste zu reduzieren. Darüber hinaus geht die Abnahme der Beatmungstage mit einer signifikanten Abnahme des Einsatzes der ECMO und einer signifikanten Steigerung der Surfactantapplikation im Kreissaal einher.

Die zwei aktuellsten Meta-Analysen über Surfactant und Surfactant-Lavage bei MAS deuten darauf hin, dass der Einsatz von Surfactant bei MAS zu einer Senkung des Bedarfs an ECMO und einer teilweise erniedrigten Mortalitätsrate führt. Die Ergebnisse bezüglich Beatmungsdauer, Dauer der Sauerstoffgabe und der Hospitalisierungsdauer sind nicht einheitlich. (37, 57)

Trotz der Quantität der Studien zum Thema MAS ist noch immer nicht klar, welche Beatmungsform die Beste in der Therapie des MAS darstellt. Die Verabreichung von zusätzlichem Sauerstoff ist die Hauptsäule der Therapie und ist bei leichten Fällen häufig als einzige Therapie ausreichend. (21)

Von allen Kindern, die aufgrund eines MAS eine mechanische Atemunterstützung benötigen, werden schätzungsweise 10-20% mit konstant positivem Atemdruck (CPAP) allein behandelt (3, 21) und ein weiteres Viertel der Kinder, die einer Intubation bedürfen erhalten CPAP vor und/oder nach der Beatmungsperiode. (21) Ungefähr 30% der Kinder mit MAS benötigen eine invasive mechanische Beatmung. (34)

Wir definierten ein schweres MAS als invasive mechanische Beatmung für sieben oder mehr Tage, oder HFO-Beatmung oder ECMO. Im internationalen Vergleich gibt es keine einheitliche Definition eines schweren MAS, zum Teil wird der Bedarf einer invasiven mechanischen Beatmung als Kriterium für ein schweres MAS herangezogen (58, 59), andere Autoren verwendeten auch den alleinigen Bedarf einer nicht invasiven CPAP-Beatmung als Kriterium für ein schweres MAS. (60) Bei uns hätten diese Definitionen auf die überwiegende Mehrheit der Kinder (76% bzw. 80%) zugetroffen und wir wählten eine restriktivere Definition.

5.2 MAS und Inflammationsmarker

Mekonium besteht zum größten Teil aus Wasser, das intestinale Epithelzellen, Lanugo, Lipide, Polysaccharide, sowie auch Sekrete wie Gallensäuren enthält. Des Weiteren enthält es verschiedene Zytokine wie IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α . (48) Mekonium ist ein potenter Auslöser einer chemischen Pneumonitis. (37)

Das Eindringen von Mekonium in die unteren Atemwege bewirkt das Einwandern von Entzündungszellen einschließlich neutrophiler Granulozyten und Makrophagen. Diese konnten bei MAS in den Alveolen, den größeren Atemwegen und dem Lungenparenchym gefunden werden. (5, 37, 61) Darüber hinaus berichteten Castellheim et al. (62) von einem progressiven systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) mit einer Aktivierung der Granulozyten und Freisetzung von IL-6 und IL-8 bei neugeborenen Ferkeln mit MAS.

Okazaki et al. bestimmten 17 verschiedene Zytokine und Chemokine in Seren von Neugeborenen mit Mekoniumaspiration und in Seren von Neugeborenen mit Mekoniumaspirationssyndrom. Sie zogen den Schluss, dass die Konzentration der proinflammatorischen Zytokine und Chemokine in den Seren der Neugeborenen mit MAS höher waren als in jenen ohne MAS. Diese Erkenntnis unterstützte die Annahme, dass erhöhte Zytokinwerte in der Pathogenese des MAS eine Rolle spielen. (50) Cayabyab et al. untersuchten die Zellzahl sowie Zytokine im Trachealsekret intubierter Kinder mit MAS und berichteten von einer Zunahme der Zellzahl sowie der proinflammatorischen Zytokine IL-1b, IL-6 und IL-8. Die Zytokine sanken im Verlauf nach ca. 96 Stunden wieder signifikant ab. Die Schwankungen der Zytokine im Trachealsekret korrelierten auch mit den Schwankungen des Beatmungsdruckes und des Oxygenierungsindex. (47)

Wie zuvor von Hofer et al. beschrieben (63), beobachteten wir in den ersten Lebenstagen einen Anstieg der CRP-Werte über den physiologischen Bereich hinaus (64).

In vorausgegangenen Studien wurde eine CRP-Erhöhung bei klinisch stummer Mekoniumaspiration und bei klinisch manifestem MAS festgestellt. (63, 65-69)

Ainbender et al. (65) waren 1982 die ersten, die erhöhte CRP-Werte >20 mg/L bei vier Neugeborenen mit MAS beschrieben. Seither berichteten verschiedene andere Autoren über erhöhte CRP-Werte bei Kindern mit MAS, ohne jedoch einen statistisch signifikanten Zusammenhang zu liefern. (66-70) 2011 beschrieben Hofer et al. (63) einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten über 8 mg/L und MAS in einer Kohorte von 499 Kindern ohne Hinweis auf bakterielle Infektion. In Übereinstimmung mit diesen bisherigen Studien waren auch in unserer MAS-Kohorte die CRP-Werte im Mittel erhöht, mehr als die Hälfte der Kinder hatten Werte über 20 mg/L. Leukozyten und neutrophile Granulozyten waren bei schweren MAS-Fällen niedriger als bisher beschriebene Normalwerte (mediane Leukozyten an Tag 1 16500 bei schwerem MAS in unserer Kohorte vs. 24100/mm³ im Alter von vier Stunden bei reifgeborenen, gesunden Neugeborenen, ANC 6400 vs. 15600/mm³), die IT-Ratio bei schwerem MAS war höher als die bisher beschriebenen Normalwerte bei reifen Neugeborenen (0.25 vs. 0.16). (71) Somit ähneln Veränderungen hämatologischer Infektionsmarker und CRP speziell bei schwerem MAS denen bei einer bakteriellen Infektion. (72-74)

Der Anstieg der CRP-Werte während der ersten Lebenstag war bei Kindern mit schwereren MAS-Verläufen ausgeprägter und wurde von signifikanten Änderungen der Leukozytenzahl, der Zahl der neutrophilen Granulozyten und der IT-Ratio begleitet. Da die Höhe der Inflammationsmarker bereits während der ersten zwei Lebenstage mit dem Schweregrad des MAS assoziiert sind, könnten sie unserer Meinung nach zusätzliche Parameter zur Bewertung des Risikos eines schweren MAS-Verlaufs darstellen.

5.3 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigte sich ein Rückgang der absoluten Häufigkeit von MAS über den Beobachtungszeitraum sowie eine abnehmende Zahl von aus peripheren Krankenhäusern transferierten Kindern, eine kürzere Dauer invasiv mechanischer Beatmung sowie jeglicher Atemunterstützung, sowie eine kürzere Hospitalisierungsdauer. Die absolute Anzahl, nicht aber der prozentuelle Anteil schwerer MAS-Fälle, nahm über den Beobachtungszeitraum ab.

Prä- und perinatale Risikofaktoren für einen schweren Verlauf waren Tokolyse, ein pathologisches CTG, peripartale Asphyxie und sowie die Notwendigkeit einer Atemunterstützung im Kreissaal.

Die laborchemischen Inflammationsmarker CRP, Leukozytenzahl, Zahl der neutrophilen Granulozyten und IT-Ratio unterschieden bereits innerhalb der ersten zwei Lebenstage zwischen schwerem und nicht schwerem MAS. Somit könnten sie hilfreich in der frühen Identifikation von Kindern mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Agrawal V, David RJ, Harris VJ. Classification of acute respiratory disorders of all newborns in a tertiary care center. *Journal of the National Medical Association*. 2003;95(7):585-95.
2. Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, Goldsmith L, Szyld E, Weiss K, et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):1-7.
3. Dargaville PA, Copnell B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics*. 2006;117(5):1712-21.
4. Lee JS SA. Meconium aspiration. In: Cloherty JP RE, Stark AR, editor. *Manual of neonatal care*. 5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 402-6.
5. Gelfand SL, Fanaroff JM, Walsh MC. Controversies in the treatment of meconium aspiration syndrome. *Clinics in perinatology*. 2004;31(3):445-52.
6. Espinheira MC, Grilo M, Rocha G, Guedes B, Guimaraes H. Meconium aspiration syndrome - the experience of a tertiary center. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2011;17(2):71-6.
7. Malik AS, Hillman D. Meconium aspiration syndrome and neonatal outcome in a developing country. *Annals of tropical paediatrics*. 1994;14(1):47-51.
8. Martha J. Miller AAF, Richard J.Martin. Respiratory Disorders in Preterm and Term Infants. In: Avroy A.Fanaroff RJM, editor. *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. Two. St. Louise: Mosby; 2001. p. 1732.
9. Wiswell TE, Bent RC. Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. Unresolved issues. *Pediatric clinics of North America*. 1993;40(5):955-81.
10. Sun B, Curstedt T, Robertson B. Surfactant inhibition in experimental meconium aspiration. *Acta Paediatr*. 1993;82(2):182-9.
11. de Beaufort AJ, Pelikan DM, Elferink JG, Berger HM. Effect of interleukin 8 in meconium on in-vitro neutrophil chemotaxis. *Lancet*. 1998;352(9122):102-5.
12. Oyelese Y, Culin A, Ananth CV, Kaminsky LM, Vintzileos A, Smulian JC. Meconium-stained amniotic fluid across gestation and neonatal acid-base status. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108(2):345-9.

13. Ahanya SN, Lakshmanan J, Morgan BL, Ross MG. Meconium passage in utero: mechanisms, consequences, and management. *Obstetrical & gynecological survey*. 2005;60(1):45-56; quiz 73-4.
14. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. *Pediatric clinics of North America*. 1998;45(3):511-29.
15. Valencia P SR, Wyble L, Arriaza C, et al. . Accuracy of admission chest x-ray (CXR) in the prediction of sickness severity in infants with meconium aspiration syndrome (MAS). *Clin Res*. 1993(41):736.
16. Halliday HL. Endotracheal intubation at birth for preventing morbidity and mortality in vigorous, meconium-stained infants born at term. *Cochrane database of systematic reviews*. 2001(1):CD000500.
17. Wiswell TE. Advances in the treatment of the meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr Suppl*. 2001;90(436):28-30.
18. Velaphi S, Vidyasagar D. Intrapartum and postdelivery management of infants born to mothers with meconium-stained amniotic fluid: evidence-based recommendations. *Clinics in perinatology*. 2006;33(1):29-42, v-vi.
19. Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour. *Cochrane database of systematic reviews*. 2002(1):CD000014.
20. Hofmeyr GJ, Xu H. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1):CD000014.
21. Singh BS, Clark RH, Powers RJ, Spitzer AR. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2009;29(7):497-503.
22. Dargaville PA. Respiratory support in meconium aspiration syndrome: a practical guide. *International journal of pediatrics*. 2012;2012:965159.
23. Keszler M, Molina B, Butterfield AB, Subramanian KN. Combined high-frequency jet ventilation in a meconium aspiration model. *Crit Care Med*. 1986;14(1):34-8.
24. Davis JM, Richter SE, Kendig JW, Notter RH. High-frequency jet ventilation and surfactant treatment of newborns with severe respiratory failure. *Pediatric pulmonology*. 1992;13(2):108-12.
25. Wiswell TE, Foster NH, Slayter MV, Hachey WE. Management of a piglet model of the meconium aspiration syndrome with high-frequency or conventional ventilation. *Am J Dis Child*. 1992;146(11):1287-93.

26. Tiruvoipati R, Pandya H, Manktelow B, Smith J, Dodkins I, Elbourne D, et al. Referral pattern of neonates with severe respiratory failure for extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(2):F104-7.
27. Schaible T, Hermle D, Loersch F, Demirakca S, Reinshagen K, Varnholt V. A 20-year experience on neonatal extracorporeal membrane oxygenation in a referral center. *Intensive Care Med.* 2010;36(7):1229-34.
28. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics.* 1996;97(1):48-52.
29. El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. *Cochrane database of systematic reviews.* 2007(3):CD002054.
30. Romero R, Hanaoka S, Mazor M, Athanassiadis AP, Callahan R, Hsu YC, et al. Meconium-stained amniotic fluid: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(3):859-62.
31. Wiswell TE, Henley MA. Intratracheal suctioning, systemic infection, and the meconium aspiration syndrome. *Pediatrics.* 1992;89(2):203-6.
32. Lin HC, Su BH, Tsai CH, Lin TW, Yeh TF. Role of antibiotics in management of non-ventilated cases of meconium aspiration syndrome without risk factors for infection. *Biol Neonate.* 2005;87(1):51-5.
33. Basu S, Kumar A, Bhatia BD. Role of antibiotics in meconium aspiration syndrome. *Annals of tropical paediatrics.* 2007;27(2):107-13.
34. Siritwachirachai T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections. *Cochrane database of systematic reviews.* 2010(12):CD007772.
35. Yeh TF, Srinivasan G, Harris V, Pildes RS. Hydrocortisone therapy in meconium aspiration syndrome: a controlled study. *J Pediatr.* 1977;90(1):140-3.
36. Ward M, Sinn J. Steroid therapy for meconium aspiration syndrome in newborn infants. *Cochrane database of systematic reviews.* 2003(4):CD003485.
37. Tyler DC, Murphy J, Cheney FW. Mechanical and chemical damage to lung tissue caused by meconium aspiration. *Pediatrics.* 1978;62(4):454-9.
38. Fanaroff AA. *Neonatal perinatal care: diseases of the fetus and infant.* St.Louis: Mosby; 1997.
39. Abu-Osba YK. Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn: update. *Archives of disease in childhood.* 1991;66(1 Spec No):74-7.

40. Southwell S. Update on the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neonatal network : NN*. 1986;4(5):19-25.
41. Macfarlane PI, Heaf DP. Pulmonary function in children after neonatal meconium aspiration syndrome. *Archives of disease in childhood*. 1988;63(4):368-72.
42. Djemal N, Ben Ammar H, Masmoudi K, Rguaieg R, Trigui L, Ben Hmad A, et al. [Pulmonary function in children after neonatal meconium aspiration syndrome]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2008;15(2):105-10.
43. Wiswell TE, Tuggle JM, Turner BS. Meconium aspiration syndrome: have we made a difference? *Pediatrics*. 1990;85(5):715-21.
44. Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatr*. 1995;84(8):927-32.
45. Yeast JD, Poskin M, Stockbauer JW, Shaffer S. Changing patterns in regionalization of perinatal care and the impact on neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(1 Pt 1):131-5.
46. Zagariya A, Bhat R, Uhal B, Navale S, Freidine M, Vidyasagar D. Cell death and lung cell histology in meconium aspirated newborn rabbit lung. *European journal of pediatrics*. 2000;159(11):819-26.
47. Cayabyab RG, Kwong K, Jones C, Minoos P, Durand M. Lung inflammation and pulmonary function in infants with meconium aspiration syndrome. *Pediatric pulmonology*. 2007;42(10):898-905.
48. A.J. de Beaufort ACB, M.J. van Tol, B.J. Poorthuis, A.J. Schrama, H.M. Berger. Meconium is a source of pro-inflammatory substances and can induce cytokine production in cultured A549 epithelial cells. *Pediatr Res* 54. 2003:491-5.
49. Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, Stotts C, Wong B, Hamdan H, et al. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res*. 1996;39(6):966-75.
50. Okazaki K, Kondo M, Kato M, Kakinuma R, Nishida A, Noda M, et al. Serum cytokine and chemokine profiles in neonates with meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 2008;121(4):e748-53.
51. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *The New England journal of medicine*. 2007;356(21):2165-75.

52. Hernandez C, Little BB, Dax JS, Gilstrap LC, 3rd, Rosenfeld CR. Prediction of the severity of meconium aspiration syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(1):61-70.
53. Mandruzzato G, Alfirovic Z, Chervenak F, Gruenebaum A, Heimstad R, Heinonen S, et al. Guidelines for the management of postterm pregnancy. *J Perinat Med.* 2010;38(2):111-9.
54. Matonhodze BB, Katsoulis LC, Hofmeyr GJ. Labor induction and meconium: in vitro effects of oxytocin, dinoprostone and misoprostol on rat ileum relative to myometrium. *J Perinat Med.* 2002;30(5):405-10.
55. Kaplan B, Goldman GA, Peled Y, Hecht-Resnick R, Neri A, Ovadia J. The outcome of post-term pregnancy. A comparative study. *J Perinat Med.* 1995;23(3):183-9.
56. Manganaro R, Mami C, Palmara A, Paolata A, Gemelli M. Incidence of meconium aspiration syndrome in term meconium-stained babies managed at birth with selective tracheal intubation. *J Perinat Med.* 2001;29(6):465-8.
57. Choi HJ, Hahn S, Lee J, Park BJ, Lee SM, Kim HS, et al. Surfactant lavage therapy for meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2012;101(3):183-91.
58. Rossi EM, Philipson EH, Williams TG, Kalhan SC. Meconium aspiration syndrome: intrapartum and neonatal attributes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(5):1106-10.
59. Bouziri A, Hamdi A, Khaldi A, Bel Hadj S, Menif K, Ben Jaballah N. Management of meconium aspiration syndrome with highfrequency oscillatory ventilation. *La Tunisie medicale.* 2011;89(7):632-7.
60. Fischer C, Rybakowski C, Ferdynus C, Sagot P, Gouyon JB. A Population-Based Study of Meconium Aspiration Syndrome in Neonates Born between 37 and 43 Weeks of Gestation. *International journal of pediatrics.* 2012;2012:321545.
61. Vidyasagar D, Lukkarinen H, Kaapa P, Zagariya A. Inflammatory response and apoptosis in newborn lungs after meconium aspiration. *Biotechnology progress.* 2005;21(1):192-7.
62. Castellheim A, Lindenskov PH, Pharo A, Aamodt G, Saugstad OD, Mollnes TE. Meconium aspiration syndrome induces complement-associated systemic inflammatory response in newborn piglets. *Scandinavian journal of immunology.* 2005;61(3):217-25.
63. Hofer N, Muller W, Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC.* 2011;49(2):297-302.

64. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clinical chemistry*. 2001;47(6):1016-22.
65. Ainbender E, Cabatu EE, Guzman DM, Sweet AY. Serum C-reactive protein and problems of newborn infants. *J Pediatr*. 1982;101(3):438-40.
66. Dyck RF, Bingham W, Tan L, Rogers SL. Serum levels of C-reactive protein in neonatal respiratory distress syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 1984;23(7):381-3.
67. Forest JC, Lariviere F, Dolce P, Masson M, Nadeau L. C-reactive protein as biochemical indicator of bacterial infection in neonates. *Clin Biochem*. 1986;19(3):192-4.
68. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Barrett FF, Jennings W, Lockey T. Acute phase reactants in neonatal bacterial infection. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 1991;11(4):319-25.
69. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics*. 1993;92(3):431-5.
70. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia. *European journal of pediatrics*. 1995;154(2):138-44.
71. Schelonka RL, Yoder BA, desJardins SE, Hall RB, Butler J. Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants. *J Pediatr*. 1994;125(4):603-6.
72. Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36.
73. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010;126(5):903-9.
74. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK, Jr., Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(8):799-802.