



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Spontaneous breathing and respiratory support of preterm infants at birth

Pas, A.B. de

Citation

Pas, A. B. de. (2009, March 5). *Spontaneous breathing and respiratory support of preterm infants at birth*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13595>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13595>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

CHAPTER 14

Samenvatting

Introductie

Premature pasgeborenen kunnen moeite hebben om bij geboorte het vocht in hun longen te klaren en deze luchthoudend te maken (aeratie). De meesten hebben respiratoire ondersteuning nodig gedurende deze overgangsfase, waarbij clinici worden geadviseerd door internationale reanimatie richtlijnen. Er bestaan echter weinig studies waarop deze aanbevelingen zijn gebaseerd. Hoewel de longen van premature pasgeborenen bij geboorte het meest kwetsbaar zijn, wordt er nu in de methode van respiratoire ondersteuning bij geboorte weinig onderscheid gemaakt tussen à terme en premature pasgeborenen. De algemene doelstelling van dit proefschrift was om data te verzamelen die tot een beter begrip van de spontane ademhaling en de respiratoire ondersteuning van premature pasgeborenen bij de geboorte zouden kunnen leiden. Er worden verschillende aspecten van dit onderwerp beschreven, waarbij gebruik gemaakt wordt van data verkregen van reviews, klinische (retrospectief, observationeel en gerandomiseerde gecontroleerde) en experimentele dieren studies.

In **Hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de literatuur over spontane ademhaling van de pasgeborene bij de geboorte. In deze review bespreken we de beschikbare kennis over the eerste spontane ademteugen en het aangenomen ademhalingspatroon van pasgeborenen bij de geboorte. Het is gebleken dat de longen van een pasgeborene zich makkelijker ontplooiën met spontane ademteugen dan wanneer deze ademteugen worden opgelegd (inflaties) door de hulpverlener. Dit kan het meest waarschijnlijk verklaard worden doordat deze inflaties niet adequaat genoeg de eerste spontane ademteugen nabootsen. De transpulmonale druk gegenereerd door een poging tot inademing speelt een cruciale rol in de klaring van vocht in de luchtwegen en aeratie van de long. Er is nog weinig bekend over hoe premature pasgeborenen met zwakke ademhalingspiëren, surfactant deficiëntie, compliante borstkas en onvolledige klaring van het vocht in de longen de luchthoudendheid in hun longen opbouwen en verdedigen.

In **Hoofdstuk 3** beschrijven we de eerste studie over de spontane ademhalingspatronen van zeer prematuur pasgeborenen die onmiddellijk na geboorte ondersteund werden met continue positieve luchtwegdruk (CPAP). We registreerden luchtweg flow en teugvolume, waarbij gebruik gemaakt werd van een flowmeter met verwarmingsdraad die geplaatst werd tussen het T-stuk van het beademingsapparaat en het masker. De opgelegde luchtwegdruk werd proximaal in het CPAP circuit gemeten. Onmiddellijk na de geboorte namen we frequent bij de ademteugen een verlenging van de expiratie waar, grotendeels gekarakteriseerd door het "vasthouden van hun adem". Het afremmen van de expiratie wordt gezien als een poging tot het behouden van longvolume. We speculeren dat het nabootsen van deze techniek de effectiviteit van ventilatie van premature pasgeborenen bij geboorte kan verbeteren.

In **Hoofdstuk 4** beschrijven we de spontane ademhalingspatronen onmiddellijk na de geboorte van premature pasgeborenen die geen enkele respiratoire ondersteuning nodig hadden. Hun ademhalingspatronen zijn vergeleken met die van à terme pasgeborenen. Luchtweegflow werd gemeten door direct na geboorte een open masker, waaraan een flowmeter met verwarmingsdraad was bevestigd, op hun gezicht te plaatsen. Zowel de premature als de à terme pasgeborenen remmen frequent hun expiratie, meestal gekarakteriseerd door een karakteristiek huilpatroon. Dit huilpatroon is nog niet eerder beschreven, maar blijkt een ademhalingsmethode te zijn die gebruik maakt van het afremmen van expiratie en het verwerven van long volume vergemakkelijkt. We hebben aangetoond dat premature pasgeborenen significant vaker hun "adem vasthouden" om hun long volume te behouden dan à terme pasgeborenen.

In **Hoofdstuk 5** wordt een overzicht gegeven van de beschikbare literatuur over beademing van premature pasgeborenen bij de geboorte. Deze review bespreekt niet alleen de beschikbare data waarop de huidige richtlijnen zijn gebaseerd, maar ook de data voor een andere benadering van respiratoire ondersteuning gedurende reanimatie van premature pasgeborenen bij de geboorte. De verschillende aspecten van beademing worden besproken, zoals de hoeveelheid piek inspiratoire druk, initiële verlengde inflatie, het gebruik van positief eind expiratoire druk (PEEP), welk apparaat en interface, het gebruik van CPAP om de spontane ademhaling te ondersteunen, toedienen van surfactant en het gebruik van zuurstof.

In **Hoofdstuk 6** beschrijven we een cohort studie waarin we onderzocht hebben of een verandering van ons beleid leidde tot een afname van intubaties bij premature pasgeborenen in de eerste 3 dagen na de geboorte. Er werd toenemend gebruik gemaakt van vroeg starten van nasale CPAP als respiratoire ondersteuning, naast laagdrempelig intuberen om surfactant toe te dienen. Meerdere cohort studies hebben een afname van intubaties aangetoond na het introduceren van vroege nasale CPAP, maar daarbij werden hoge waarden gehanteerd van zuurstof toediening (> 60-100 %) als criterium voor intubatie en surfactant toediening. Onze studie laat het gebruik van vroege nasale CPAP zien waarbij geïntubeerd werd bij een zuurstof gebruik van meer dan 40%. We toonden aan dat ook bij deze lagere grens het aantal intubaties afnam bij het vroeg toepassen van primair nasale CPAP. Alleen premature pasgeborenen die duidelijke en voortdurende ademhalingsmoeilijkheden vertonen werden geïntubeerd, zelfs wanneer vroege surfactant toediening bleef gegarandeerd.

In **Hoofdstuk 7** beschrijven we een case-control studie waarin we het respiratoire beloop en de gevolgen op korte termijn van premature pasgeborenen met respiratory distress syndrome (RDS), waarbij vroege nasale CPAP mislukte, vergelijken met een gematchte controle groep van prematuren die direct bij geboorte waren geïntubeerd. Beide studie

groepen werden opgenomen gedurende een periode waarin op onze afdeling toenemend gebruik werd gemaakt van vroege nasale CPAP als alternatief voor primaire respiratoire ondersteuning. In deze periode werden 65 % van de pasgeborenen met RDS direct geïntubeerd bij de geboorte en 33% startte primair met vroege nasale CPAP. Bij twee derde van de vroege nasale CPAP groep faalde de therapie en werd uiteindelijk geïntubeerd. We vonden geen verschil in morbiditeit en mortaliteit tussen beide groepen, behalve dat er minder vaak bronchopulmonale dysplasie (BPD) voorkwam in de vroege nasale CPAP groep. De basis variabelen en respiratoire beloop parameters waren niet verschillend tussen de groepen en geen duidelijke intubatie criteria werden gehanteerd in de verloskamers. Een eventuele bias kan hierbij echter niet worden uitgesloten, de pasgeborenen die direct bij de geboorte werden geïntubeerd kunnen de ziekste groep met een ernstiger vorm van RDS representeren. We kunnen daarom alleen concluderen dat in geval van RDS bij geboorte het niet nadelig is en het ook verantwoord is om primair nasale CPAP te proberen.

In **Hoofdstuk 8** beschrijven we een gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin we de conventionele respiratoire benadering van premature pasgeborenen vergelijken met een nieuwe benadering. Deze nieuwe benadering is een combinatie van een aantal technieken welke theoretisch het respiratoire beloop van premature pasgeborenen zouden kunnen verbeteren. We veronderstelden dat een initieel verlengde inflatie, direct gevolgd door nasale CPAP, gebruik makend van een drukbegrensd T-stuk beademingsapparaat, een effectievere respiratoire strategie bij premature pasgeborenen is dan onze conventionele aanpak van repeterende inflaties met een gezichtsmasker en een zelfvullende ballon gevolgd door starten van nasale CPAP bij aankomst op de neonatale intensieve zorg afdeling (NICU). Bij deze nieuwe benadering waren minder intubaties nodig < 72 uur na de geboorte, was er minder mechanische ventilatie nodig tijdens de opname en was er minder vaak BPD. Het toepassen van nasale CPAP bij de geboorte geeft je tijd om te differentiëren tussen RDS en passagère transitie problemen, wat leidt tot een afname van het aantal onnodige intubaties van premature pasgeborenen. Deze studie heeft aangetoond hoe belangrijk het respiratoire management bij de geboorte is voor de pulmonale uitkomst (BPD). Echter meer gerandomiseerde studies, in het bijzonder bij pasgeborenen met een zwangerschapsduur onder de 28 weken, zijn noodzakelijk om een optimale opvang strategie te ontwikkelen.

In **Hoofdstuk 9,10 en 11** beschrijven we experimentele studies waarbij we tevroeggeboren konijnen met een zwangerschapsduur van 28 dagen (overeenkomend met 26-28 weken zwangerschapsduur bij de mens) gebruikten die direct vanaf de geboorte beademd werden. Het longvolume na uitademing (functionele residuale capaciteit (FRC) en het teugvolume werden gemeten met behulp van een plethysmograaf en de uniformiteit van aeratie van de long werd in beeld gebracht door het gebruik van fase-contrast röntgen beeldvorming.

In **Hoofdstuk 9** beschrijven we een studie waarbij we het effect van PEEP op de aeratie van de longen bij geboorte testen. De fase-contrast röntgen beeldvorming liet zien dat bij beademing zonder PEEP lucht tijdens inspiratie alleen naar de distale luchtwegen gaat en dat deze tijdens expiratie collabereren. Metingen met de plethysmograaf toonden aan dat zonder gebruik van PEEP de FRC niet boven de anatomische dode ruimte van de longen kwam. Wanneer echter beademd werd met 5 cmH₂O PEEP was er bij elke opeenvolgende inflatie een geleidelijke toename in luchthoudendheid van de distale luchtwegen en collaberden deze niet bij eindexpiratie. Hierdoor was na 120 inflaties de FRC in pups beademd met PEEP significant groter (19.9 ± 3.2 ml/kg) dan bij pups beademd zonder PEEP (1.0 ± 1.5 ml/kg). De combinatie van fase-contrast röntgen beeldvorming en plethysmografie demonstreerde in premature pasgeboren konijnen, die direct na geboorte beademd werden, dat PEEP een essentiële rol speelt in het bevorderen van aeratie van de longen, de FRC doet toenemen en voorkomt dat de distale luchtwegen bij eindexpiratie collabereren.

In **Hoofdstuk 10** onderzoeken we het effect van PEEP en een initieel verlengde inflatie van 20 seconden (VI) op het spatiele patroon van de aeratie van de longen en het verkrijgen van FRC. We toonden bij premature pasgeboren konijnen aan dat tijdens de eerste 7 minuten na de geboorte een grotere FRC werd gecreëerd en behouden wanneer initieel een VI werd gegeven gevolgd door beademing met PEEP. PEEP had echter een groter effect op de formatie van FRC dan een VI. De effecten waren echter wel additief en het was na een VI mogelijk om al bij de eerste inflatie FRC te creëren en behouden. Van belang is dat een VI eveneens leidde tot een meer uniforme aeratie van de longen voordat werd gestart met mechanische beademing. Indien er geen PEEP werd gegeven, behielden de longen niet hun FRC. Dit benadrukt het belang van het toepassen van PEEP. Wij concludeerden dat premature pasgeborenen die beademd worden bij de geboorte profijt zouden kunnen hebben van de toepassing van PEEP, maar dat een combinatie van de twee technieken (initieel VI + ventilatie met PEEP) mogelijk nog beter zou zijn. Het is dus goed mogelijk dat het combineren van deze twee technieken gedurende de stabilisatie van premature pasgeborenen de kans zal vergroten op het verkrijgen van een effectieve ademhaling, een meer uniforme ventilatie van de longen zal bevorderen en daarmee het aantal noodzakelijke intubaties zal doen afnemen.

In **Hoofdstuk 11** testen we het effect van initiële inflaties van 1, 5, 10 of 20 seconden op het volume van de eerste inflatie en de FRC direct na geboorte. Deze studie liet zien dat het verlengen van de inflatieduur het eerste inflatie volume deed toenemen, volumes namen toe van gemiddeld 0.2 (0.1 - 3.1) ml/kg bij 1 seconde inflatie naar gemiddeld 23.4 (19.3 - 30.4) ml/kg bij 20 seconden inflatie. Bij een inflatie van 20 seconden was aeratie van de longen uniform, zonder tekenen van overexpansie, en waren de FRC en teugvolume volledig gecreëerd nog voor de start van de daaropvolgende beademing. Vergeleken met een initiële inflatie van 1 seconde had een inflatie van 5 seconden geen extra effect op de

FRC, maar een inflatie van 10 seconden resulteerde in een hoger FRC op 7 minuten na de start ventilatie en een inflatie van 20 seconden toonde een hoger FRC direct en 7 minuten na de start van mechanische ventilatie. Gedurende de initiële inflatie was de gemiddelde snelheid van longinflatie langzamer (3.5 ± 3.5 vs. 81.7 ± 32.1 ml/kg/sec), de weerstand tegen inflatie hoger (25.3 ± 29.6 vs. 0.38 ± 0.08 cmH₂O/(ml/kg/sec)) vergeleken met de inflaties erna. De gemiddelde tijd die nodig was om bij de initiële inflatie 90% van de long luchthoudend te maken met een piek inspiratoire druk van 35 cmH₂O, was 14.0 ± 4.1 seconden. We concludeerden dat bij het beademen van te vroeggeboren konijnen met een initiële VI van 10 en 20 seconden de eerste inflatie volume toeneemt en een grotere FRC wordt bereikt in de eerste minuten na de geboorte. Bij een VI van 20 seconden waren de longen ook direct meer uniform luchthoudend, nog voor het starten van de daaropvolgende beademing.

We komen tot de algemene conclusie dat het niveau van bewijs voor de huidige aanbevelingen voor respiratoire ondersteuning van premature pasgeborenen bij de geboorte laag is. De studies die in dit proefschrift zijn beschreven dragen niet alleen bij aan een toename in argumenten voor een andere benadering dan op dit moment wordt aanbevolen, maar vormt ook een basis voor verder onderzoek op dit gebied.

