Universiteit
Leiden
The Netherlands

Physiological measurements of the effect of cord clamping strategies

Brouwer, E.

Citation
Brouwer, E. (2021, September 22). *Physiological measurements of the effect of cord clamping strategies*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3213482

Version:	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/1887/3213482

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

INTRODUCTIE

Het afklemmen en doornemen van de navelstreng, ook wel afnavelen genoemd, is een normale en onontkoombare procedure die plaatsvindt na de geboorte.

Sinds jaar en dag is echter discussie gaande over het juiste moment om deze procedure uit te voeren. Al sinds de tijd van Aristoteles (350 voor Christus) wordt - vanwege de mogelijke voordelen voor de pasgeborenen - gepleit om enkele minuten te wachten met het moment van afnavelen. Alhoewel verlaat afnavelen in theorie beter is voor het pasgeboren kind, werd in de ziekenhuizen al snel gestart met versneld afnavelen om het risico op extra maternaal bloedverlies te verlagen. De laatste decennia is opnieuw interesse ontstaan in verlaat afnavelen en zijn verschillende studies uitgevoerd om de effecten hiervan te onderzoeken. Deze studies lieten zien dat het beter is om verlaat af te navelen, waarna zowel de obstetrische als neonatale richtlijnen zijn aangepast. Volgens de huidige richtlijnen wordt geadviseerd om ten minste 3 minuten te wachten met afnavelen bij gezonde aterme neonaten. Bij premature neonaten, als deze niet direct respiratoire ondersteuning nodig hebben, wordt geadviseerd om 30-60 seconden te wachten. De praktijk leert dat de meeste prematuren wel respiratoire ondersteuning nodig hebben na de geboorte, waarbij de huidige richtlijn dus adviseert direct af te navelen. Inmiddels zijn nieuwe opvangtafels ontwikkeld om zowel de voordelen van verlaat afnavelen als respiratoire ondersteuning aan te kunnen bieden bij premature neonaten. Deze opvangtafels maken het mogelijk om neonaten direct op te vangen en te stabiliseren naast het bed van de moeder, terwijl de navelstreng intact blijft.

De voordelige effecten van het verlaat afnavelen werden voorheen toegeschreven aan het netto bloedvolume, dat zich verplaatst van de placenta naar de neonaat. Dit wordt ook wel placentale transfusie genoemd. Ondanks het feit dat placentale transfusie een algemeen geaccepteerd concept is, blijft het fysiologische mechanisme ervan onduidelijk. Het is mogelijk dat spontane ademhaling van de neonaat de drijvende kracht is achter de placentale transfusie, doordat tijdens de inspiratie intra-thoracaal negatieve druk wordt gecreëerd. Deze negatieve druk heeft mogelijk een aanzuigende werking. Hierdoor ontstaat een toename van de bloedstroom door de navelstreng, hetgeen resulteert in een netto toename van het neonataal bloedvolume. Recent is naast placentale transfusie nog een ander, en wellicht groter, voordeel beschreven van verlaat afnavelen. Wanneer de longen geaereerd worden na de geboorte (door spontane ademhaling of positieve drukbeademing), zorgt dit voor een directe toename van pulmonale bloedstroom. Dit heeft grote impact op de hemodynamische veranderingen, die plaatsvinden tijdens de neonatale transitie direct na de geboorte. Uit experimentele studies is gebleken dat wachten met afnavelen tot nadat de longen geaereerd zijn (fysiologisch afnavelen), leidt tot een meer stabiele hemodynamische transitie

(minder bradycardieën). Daarnaast leidt fysiologisch afnavelen tot een verbeterde perifere en cerebrale oxygenatie na de geboorte. Hoewel deze resultaten en de toegeschreven voordelen in de experimentele setting veelbelovend zijn, zal dit in een klinische setting nog bevestigd moeten worden.

Dit proefschrift beschrijft mijn onderzoek naar de fysiologische veranderingen, die optreden tijdens fysiologisch en verlaat afnavelen. Het onderzoek is met name gericht op de invloed van spontane ademhaling op placentale transfusie en daarnaast op het effect van fysiologisch afnavelen bij prematuren tijdens en direct na de opvang. Het doel is om het optimale moment van afnavelen en de factoren die hierop van invloed zijn te (kunnen) bepalen.

PLACENTALE TRANSFUSIE

Hoofdstuk 1 van dit proefschrift beschrijft het onderzoek naar het effect dat spontane respiratie heeft op de flow in de vena umbilicalis in prematuur geboren lammeren. Als maatstaf voor placentale transfusie werd tijdens dit onderzoek gekeken naar het verschil in gewicht vóór en nà een spontane ademteug. Bij zes zwangere ooien met een zwangerschapsduur van 132-133 dagen werden steriele, foetale operaties uitgevoerd waarbij meetinstrumentaria werden geplaatst. Met deze meetinstrumentaria was het mogelijk om direct na de geboorte, die drie dagen later plaatsvond, zowel de foetaal pulmonale en de cerebrale flow te meten, alsook de vena umbilicalis communis flow. Om spontane ademhaling na de geboorte te stimuleren werd doxapram en coffeïne toegediend. De spontane respiratie werd beoordeeld op basis van intra-pleurale drukverschillen. Tijdens het experiment werden dus gewicht, intra-pleurale druk en pulmonale, cerebrale en umbilicale flow continu gemeten. Veranderingen in lichaamsgewicht werden vervolgens gemeten bij 6 lammeren met in totaal 491 ademteugen, waarbij het gewicht toenam in 46.6% van de teugen en afnam in 47.5% van de teugen. De gemiddelde toename in gewicht per ademteug was 0.02±2.5 g. Daarnaast werd duidelijk dat de respiratie van invloed was op de vena umbilicalis flow. Tijdens de inspiratie nam de flow af - en was soms zelfs volledig afwezig - voordat deze weer normaliseerde tijdens de expiratie.

Dit resultaat staat lijnrecht tegenover de bestaande theorie dat de negatieve intra-thoracale druk tijdens inspiratie een aanzuigende werking heeft op de umbilicale flow. De resultaten toonden een positieve correlatie tussen de afname in flow over de vena umbilicalis en de afname in intra-pleurale druk (ofwel diepte van de inspiratie). Het is mogelijk dat dit effect wordt veroorzaakt door contractie van het diafragma tijdens inspiratie, waarbij de vena cava inferior gedeeltelijk of volledig wordt geobstrueerd.

In het diermodel dat is gebruikt werd geen significant effect gevonden van spontane ademhaling op gewicht en dus geen effect op de placentale transfusie. Wel werd een duidelijk effect geconstateerd van de ademhaling op de vena umbilicalis flow. Aanvullend onderzoek is echter nodig om het exacte effect van spontane respiratie op placentale transfusie te bepalen. Deze kennis zou ertoe kunnen leiden dat nieuwe aanbevelingen moeten worden geformuleerd aangaande het meest optimale moment om af te navelen.

In **hoofdstuk 2** wordt het onderzochte effect van de spontane ademhaling op zowel de veneuze return als op de bloedstroom door de ductus venosus beschreven, bij gezonde aterme neonaten direct na de geboorte. Bij neonaten van 37-42 weken, waarbij sprake was geweest van een ongecompliceerde zwangerschap en *informed consent* van de ouders, werden vóór het afnavelen echografiemetingen verricht. Tijdens deze metingen werd door middel van een subcostale probe positie de overgang van de vena cava inferior naar het rechter atrium in beeld gebracht, samen met de ductus venosus en vena hepatica. Spontane respiratie werd beoordeeld op basis van diafragmabewegingen, welke eveneens zichtbaar waren in de opnames. De metingen werden voortgezet tot het moment van afnavelen; waarbij het moment van afnavelen werd bepaald door de verloskundige. In zowel de ductus venosus als de vena hepatica werd antegrade flow geconstateerd bij respectievelijk 98% en 82% van de metingen. Hierbij was sprake van een toename van flow in 74% van de inspiraties. Retrograde flow in de ductus venosus werd sporadisch geconstateerd en dan enkel tijdens de expiratie. De vena cava inferior collabeerde in de meerderheid van de inspiraties (58%). Deze collaps bevond zich consistent caudaal van de overgang van ductus venosus naar het subdiafragmatisch vestibulum (direct voor het rechter atrium). Deze bevindingen tonen duidelijk een associatie tussen zowel spontane respiratie en collaps van de vena cava inferior, alsook de toename van flow in de ductus venosus en vena hepatica tijdens inspiratie. Deze resultaten wijken af van de resultaten zoals beschreven in **hoofdstuk 1**. Dit kan mogelijk verklaard worden door anatomische verschillen tussen schaap en mens, met name het verschil in systemisch veneuze return. Op basis van de observaties in **hoofdstuk 2** is *waarschijnlijk* sprake van een preferentiële flow van de ductus venosus naar het rechter atrium tijdens inspiratie. Spontane respiratie is derhalve potentieel de drijvende kracht voor placentale transfusie.

Hoofdstuk 3 beschrijft een observationele studie, waarin de mogelijkheid om umbilicale hartslag metingen te verkrijgen middels pulsoximetrie werd onderzocht. Daarnaast werd de betrouwbaarheid van deze metingen geanalyseerd, evenals de snelheid waarmee ze verkregen kunnen worden ten opzichte van preductale pulsoximetrie metingen van de rechterhand. De preductale meting wordt standaard verricht bij pasgeborenen, die ondersteuning nodig hebben na de

geboorte. Tijdens dit onderzoek werd een pulsoximetrie sensor om de navelstreng en rechterhand van de baby geplaatst. De verkregen hartslagmetingen van de eerste tien minuten na de geboorte, op zowel de navelstreng als rechterhand gemeten, werden geanalyseerd en met elkaar vergeleken. Metingen werden beoordeeld als "betrouwbaar" als de 'signal identification and quality' hoger was dan 30% en indien een stabiele '*pulse wave*' werd geobserveerd op het plethysmogram. In totaal werden metingen verzameld van 18 pasgeborenen, die na de geboorte respiratoire ondersteuning nodig hadden. Van alle 18 neonaten werden betrouwbare umbilicale hartslagmetingen verkregen. De tijd tussen het plaatsen van de sensor en het verkrijgen van een betrouwbare meting aan de navelstreng was echter langer ten opzichte van de preductale metingen aan de rechterhand, namelijk 19 [16-55] seconden versus 15 [11-17] seconden; p=0.01). Daarnaast werd consistent een lagere hartslag gemeten aan de navelstreng dan aan de rechterhand (gemiddeld verschil (mean (±SD)) 36 (±22) slagen/min; Intraclass Correlation Coefficient (95% CI): 0.1 (0.03-0.22)). Op basis van deze resultaten werd geconcludeerd dat het mogelijk is om betrouwbare hartslagmetingen te verkrijgen van de navelstreng, maar dat het verkrijgen van deze meting langer duurt in vergelijking met de standaardmeting aan de rechterhand. Verder onderzoek is essentieel om te bepalen of de te meten umbilicale hartslag daadwerkelijk lager is. Het beoordelen van de klinische conditie van een pasgeborene op basis van de umbilicale hartslag, die voelbaar is in de navelstreng, moet op basis van de resultaten mogelijk worden heroverwogen.

FYSIOLOGISCH AFNAVELEN

Hoofdstuk 4 beschrijft een observationele studie waarin wordt geëvalueerd of het toepassen van fysiologisch afnavelen met gebruik van een nieuwe opvangtafel (Concord) veilig is. Pasgeboren neonaten met een zwangerschapsduur van <35 weken, waarvoor antenataal *informed consent* van de ouders was verkregen, werden opgevangen en gestabiliseerd op de Concord opvangtafel. Deze opvangtafel is uitgerust met alle standaardapparatuur die nodig is voor het stabiliseren van een pasgeborene. Pas op het moment dat de pasgeborene stabiel werd geacht, werd de navelstreng doorgenomen. Dit moment werd bepaald op basis van de vooraf vastgestelde criteria (te weten: hartslag > 100 slagen/minuut, spontane ademhaling met continu positieve luchtdruk en een teugvolume van > 4ml/kg, zuurstofsaturatie (SpO_2) ≥ 25ste percentiel van de standaard curve en een fractionele zuurstofconcentratie van ingeademde lucht (FiO_2) van < 0.4). Fysiologisch afnavelen werd succesvol uitgevoerd bij 33 van de 37 pasgeborenen (derhalve 89.2%). De gemiddelde tijd tot afnavelen was 4:23 [3:00–5:11] minuten na de geboorte. Zowel de hartslag- en SpO_2 metingen tijdens de opvang waren beschikbaar voor 26 van de 37 pasgeborenen. De hartslag was 113 [81-143]

slagen/minuut en 144 [129-155] slagen/minuut bij respectievelijk 1 en 5 minuten na de geboorte. Vervolgens was de SpO_2 bij 1 en 5 minuten na de geboorte 58% [49%-60%] en 91% [80%-96%], terwijl de FiO_2 respectievelijk 0.30 [0.30-0.31] en 0.31 [0.25-0.97] was.

Op basis van deze resultaten werd fysiologisch afnavelen bij premature neonaten met gebruik van de Concord opvangtafel beschouwd als een succes, ook gezien de hartslag op het moment van afnavelen stabiel bleef. Fysiologisch afnavelen lijkt op basis van het voorgaande te resulteren in optimale transitie, zowel pulmonaal als cardiovasculair, waardoor fysiologisch afnavelen mogelijk de optimale manier om af te navelen is.

In **hoofdstuk 5** wordt een gerandomiseerde, maar gecontroleerde, non-inferiority studie beschreven. Middels deze studie werd onderzocht of fysiologisch afnavelen bij prematuren minstens zo effectief is als de standaardbenadering, waarbij wordt afgenaveld op een vast tijdstip na de geboorte. Neonaten waren geschikt voor deelname aan de studie indien ze werden geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken en waarvoor uiteraard antenataal toestemming was verkregen van ouders om deel te nemen aan de studie. Bij deelname werden pasgeborenen gerandomiseerd voor fysiologisch afnavelen óf voor standaard afnavelen op basis van een vastgestelde tijd. Wanneer een neonaat was geselecteerd voor fysiologisch afnavelen, werd de neonaat gestabiliseerd met een intacte navelstreng. Deze werd doorgeknipt als de pasgeborene stabiel werd geacht (dat wil zeggen: spontane en regulaire ademhaling, hartslag > 100 slagen/minuut, SpO_2 > 90% met FiO_2 < 0.40). In het geval dat de selectie was gemaakt voor afnavelen op basis van een vast tijdstip, werd afgenaveld tussen de 30 en 60 seconden na de geboorte. Hierna werd de pasgeborene verplaatst naar een standaard opvangtafel voor verdere behandeling en stabilisatie.

Bij deze studie werd de non-inferiority limiet gesteld op 1:15 minuten. In totaal werden 37 neonaten geïncludeerd met een gemiddelde zwangerschapsduur van 29+0 weken. Bij de groep pasgeborenen geselecteerd voor fysiologisch afnavelen gold een gemiddelde tijd van 5:49 ± 2:37minuten voor afnavelen na de geboorte (n=20) en bij de groep pasgeborenen geselecteerd voor afnavelen op basis van tijd gold een gemiddelde tijd van 1:02 ± 0:30 min voor afnavelen na de geboorte (n=17). Het (gemiddelde) verschil in de tijd die nodig was om een pasgeborene te stabiliseren, was -1:19 min, 95% CI (-3:04-0:27) waarbij werd gecorrigeerd op basis van de zwangerschapsduur. Deze resultaten laten zien dat de vooraf vastgestelde non-inferiority limiet van 1:15 minuten buiten het betrouwbaarheidsinterval valt. Concluderend is fysiologisch afnavelen tijdens het stabiliseren van premature neonaten minstens zo effectief als het standaard afnavelen op basis van tijd.

In **hoofdstuk 6** wordt de correlatie tussen de flowratio van de ductus arteriosus en oxygenatie parameters (als maat voor de neonatale transitie) onderzocht. Dit was aanvullend onderzoek op de eerder beschreven onderzoeken naar fysiologisch afnavelen (hoofdstuk 4 en 5; ABC2 en 3 studie). Hiertoe werden een uur na de geboorte echocardiografische metingen verricht bij premature neonaten, die al waren geïncludeerd voor de ABC2 of 3 studie. De flowratio van de ductus arteriosus werd berekend en gecorreleerd aan de FiO_2, SpO_2 en de ratio tussen SpO_2/FiO_2 (SF ratio) van in totaal 16 neonaten. De ductus arteriosus flowratio werd vergeleken van de groepen waarbij fysiologisch afnavelen was toegepast en de groepen waarbij afnavelen op basis van tijd was toegepast. Alle neonaten kregen daarbij continu positieve luchtdruk met 7-8 cmH_2O ten tijde van de metingen, met uitzondering van één neonaat die geen respiratoire ondersteuning kreeg.

De gemeten shunting over de ductus arteriosus van rechts-naar-links was 16 [17-27] ml/kg/min en shunting van links naar rechts was 110 [81 – 124] ml/kg/min. De ductus arteriosus flowratio was 0.18 [0.11-0.28], de SpO_2 was 94 [93-96] %, de FiO_2 was 23 [21-28] % en de SF ratio was 4.1 [3.3-4.5].

Een matige correlatie werd aangetoond tussen de ductus arteriosus flowratio en SpO_2 (correlatiecoëfficiënt (CC) -0.415; p=0.110), FiO_2 (CC 0.384; p=0.142) en SF ratio (CC -0.356; p=0.175). De metingen waren niet verschillend voor de groepen neonaten, die fysiologisch afnavelen danwel afnavelen op basis van een vaste tijd hadden ondergaan. De resultaten van deze pilotstudie tonen aan dat *mogelijk* sprake is van een correlatie tussen ductus arteriosus flowratio en de bijbehorende oxygenatie parameters bij premature neonaten 1 uur na de geboorte. Mogelijk kan de ductus arteriosus flowratio gebruikt worden als maatstaf van de neonatale transitie na de geboorte en kan deze ook dienen als voorspeller voor negatieve gevolgen van premature geboorte.

CONCLUSIE

In de **algemene discussie** evalueren we spontane ademhaling als mogelijk drijvende kracht voor placentale transfusie, het implementeren van fysiologisch afnavelen in een klinische setting en de fysiologische veranderingen tijdens de neonatale transitie bij fysiologisch afnavelen. Hoewel placentale transfusie een algemeen geaccepteerd aspect is bij het wachten met afnavelen, blijft de drijvende kracht, die verantwoordelijk is voor de toename in neonataal bloedvolume, nog onduidelijk. In de literatuur wordt gesuggereerd dat de intra-thoracaal negatieve druk tijdens spontane inspiratie de drijvende kracht is voor placentale transfusie. De resultaten van de studies beschreven in dit proefschrift tonen inderdaad de impact van spontane ademhaling op de umbilicale bloedstroom aan. In de studies

werd met name de inspiratie geassocieerd met een toename van de umbilicale flow. Daarnaast werd een verband tussen de inspiratie en het collaberen van de vena cava inferior waargenomen. Wanneer deze resultaten worden gecombineerd, toont dit mogelijk een preferentiële bloedstroom van de placenta naar het rechter atrium tijdens inspiratie aan. Naast de eerder beschreven effecten op umbilicale en pulmonale flow werd ook een effect op de systemische flow geconstateerd, vooropgesteld dat de ductus arteriosus intact is. De anatomische verschillen tussen mensen en de eerder gebruikte diermodellen van experimentele studies hebben waarschijnlijk als gevolg gehad dat deze verbanden niet eerder zijn aangetoond. Op basis van deze resultaten werd geconcludeerd dat spontane respiratie zeer waarschijnlijk een factor van invloed is op placentale transfusie.

De voordelige effecten van fysiologisch afnavelen zijn duidelijk aangetoond in experimentele onderzoeken. Voor deze benadering zijn het lucht houdend worden van de longen en de bijbehorende toename van pulmonale flow van essentieel belang. Het aereren van de longen is uitermate belangrijk voor het succesvol vertalen van fysiologisch afnavelen naar de klinische setting. Het moment van afnavelen zou daarom niet afhankelijk moeten zijn van een vooraf vastgesteld tijdspunt, maar zou gebaseerd moeten worden op de kliniek van de pasgeborene in kwestie. De resultaten van het onderzoek in dit proefschrift tonen aan dat fysiologisch afnavelen niet alleen veilig en haalbaar is, maar ook dat de effecten ervan vergelijkbaar zijn met hetgeen werd geconstateerd in de experimentele setting. Daarnaast is aangetoond dat het opvangen en stabiliseren van een pasgeborene met een intacte navelstreng minstens zo effectief is, als toepassing van de standaardbenadering. Indien fysiologisch afnavelen wordt toegepast, is het moment van afnavelen meer variabel en vindt het afnavelen met name later plaats in vergelijking met de standaardbenadering.