

Reanimationsmaßnahmen bei einem reifen kompromittierten und asphyktischen Neugeborenen: besser mit intakter Nabelschnur?

Resuscitation of Term Compromised and Asphyctic Newborns: Better with Intact Umbilical Cord?



Autoren

Friederike Ott^{1,2}, Angela Kribs³, Patrick Stelzl⁴, Ioannis Kyvernitakis¹, Michael Ehlen⁵, Susanne Schmidtke⁶, Tamina Rawnaq-Möllers¹, Werner Rath⁷, Richard Berger⁸, Holger Maul^{1,2}

Institute

- 1 Frauenkliniken der Asklepios Kliniken Barmbek, Wandsbek und Nord-Heidberg, Hamburg
- 2 Asklepios Medical School, Hamburg
- 3 Klinik für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Universitätskinderklinik, Köln
- 4 Frauenklinik, Kepler Universitätsklinikum Linz, Linz, Österreich
- 5 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Marienhaus Klinikum Bendorf – Neuwied – Waldbreitbach, Neuwied
- 6 Klinik für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Asklepios Kliniken Barmbek und Nord-Heidberg, Hamburg
- 7 Universitätsfrauenklinik, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Kiel
- 8 Frauenklinik, Marienhaus Klinikum Neuwied, Neuwied

Key words

delayed umbilical cord clamping, asphyxia, resuscitation, neonatal hypoxemia, neonatal hypoxia

Schlüsselwörter

späte Abnabelung, Asphyxie, Reanimation, neonatale Hypoxämie, neonatale Hypoxie

eingereicht 3. 11. 2021
angenommen nach Revision 18. 3. 2022
online publiziert 23. 6. 2022

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 706–718

DOI 10.1055/a-1804-3268

ISSN 0016-5751

© 2022. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Hon.-Prof. Dr. Holger Maul
Frauenkliniken der Asklepios Kliniken Barmbek, Wandsbek
und Nord-Heidberg, Asklepios Kliniken Hamburg
Rübenkamp 203, 22087 Hamburg, Deutschland
h.maul@asklepios.com

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass insbesondere asphyktische, reanimationspflichtige reife Neugeborene nach der Geburt von einer Spätabnabelung (nach mehreren Minuten) profitieren könnten. Dafür sprechen plausible pathophysiologische Zusammenhänge. Die Autoren haben für ihr Review die verfügbaren Studien zusammengetragen. Aufgrund der vorliegenden Daten erscheint es nachteilig, ein asphyktisches Neugeborenes (z. B. nach Schulterdystokie) rasch abzunabeln, obwohl dies in den aktuellen Leitlinien gerade in dieser Situation empfohlen wird. Durch Kompression der Nabelschnur oder des Thorax ist der venöse Rückfluss stärker betroffen als der arterielle Fluss in die Plazenta. Sauerstoffreiches venöses Blut steht so nicht für die Versorgung des Fetus zur Verfügung. Das Neugeborene leidet bei der Geburt oftmals nicht nur unter einer Hypoxämie und konsekutiven Hypoxie, sondern womöglich häufig auch oder vor allem unter einer Hypovolämie. Ein sofortiges Abnabeln, insbesondere wenn diese noch vor Beginn der Atmung stattfindet, könnte die Lage des ohnehin kompromittierten Neugeborenen noch weiter verschärfen. Verzögertes Abnabeln hingegen führt zu einer fetoplazentaren Transfusion sauerstoffreichen venösen Bluts, das eine bestehende Azidose puffern könnte. Zudem wird auf diese Weise das Blutvolumen um bis zu 20% gesteigert, was zu einem Anstieg aller Blutbestandteile führt, z. B. rote und weiße Blutzellen, Thrombozyten, mesenchymale Stammzellen, Immunglobuline, Eisen. Außerdem kommt es zu einer Erhöhung der pulmonalen Perfusion, was zusätzlich zu einem Ausgleich einer bestehenden Hypoxämie oder Hypoxie beitragen könnte. Wird zu früh, vor Eröffnung der Lungenstrombahn, abgenabelt, fehlt dem linken Ventrikel die für einen funktionierenden Kreislauf notwendige Vorlast. Sowohl

tierexperimentelle als auch klinische Studien untermauern diese Auffassung. Die Autoren werfen die Frage auf, ob eine Reanimation kompromittierter Neugeborener bei intakter Nabelschnur günstiger sein könnte. Geburtshilfliche und neonatologische Teams sollten noch enger zusammenarbeiten, um eine Verbesserung des neonatologischen Outcomes zu erreichen.

ABSTRACT

The authors hypothesize that particularly severely compromised and asphyctic term infants in need of resuscitation may benefit from delayed umbilical cord clamping (after several minutes). Although evidence is sparse, the underlying pathophysiological mechanisms support this assumption. For this review the authors have analyzed the available research. Based on these data they conclude that it may be unfavorable to immediately clamp the cord of asphyctic newborns (e.g., after shoulder dystocia) although recommended in current guidelines to provide quick neonatological support. Compression of the umbilical cord or thorax obstructs venous flow to the fetus more than arterial flow to the placenta. The fetus is

consequently cut off from a supply of oxygenated, venous blood. This may cause not only hypoxemia and consecutive hypoxia during delivery but possibly also hypovolemia. Immediate cord clamping may aggravate the situation of the already compromised newborn, particularly if the cord is cut before the lungs are ventilated. By contrast, delayed cord clamping leads to fetoplacental transfusion of oxygenated venous blood, which may buffer an existing acidosis. Furthermore, it may enhance blood volume by up to 20%, leading to higher levels of various blood components, such as red and white blood cells, thrombocytes, mesenchymal stem cells, immunoglobulins, and iron. In addition, the resulting increase in pulmonary perfusion may compensate for an existing hypoxemia or hypoxia. Early cord clamping before lung perfusion reduces the preload of the left ventricle and hinders the establishment of sufficient circulation. Animal models and clinical trials support this opinion. The authors raise the question whether it would be better to resuscitate compromised newborns with intact umbilical cords. Obstetric and neonatal teams need to work even closer together to improve neonatal outcomes.

Einleitung

Weltweit sterben jährlich fast eine Million Neugeborener an den Folgen einer perinatalen Asphyxie [1]. Sie ist somit eine der Hauptursachen globaler Mortalität [1, 2]. Wird sie überlebt, kann sie eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie zur Folge haben, die, wenn sie schwer verläuft, lebenslange gravierende Organschäden verursachen kann [3, 4]. Eine perinatale Asphyxie ist meist Resultat einer Sauerstoffunterversorgung während oder unmittelbar vor der Geburt [5]. Sie kann auf placentare Ursachen (z. B. akute Plazentainsuffizienz bei Plazentalösung [6] oder Uterusruptur [6]), Nabelschnurokklusion [5–7] (z. B. Nabelschnurumschlingung, Nabelschnurknoten oder Nabelschnurkompression bei Beckenendlagegeburt) oder fetale Ursachen (z. B. Thoraxkompression bei Schulterdystokie [5, 7, 8]) zurückgeführt werden und geht mit einer Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose einher [6]. Durch diese Beeinträchtigung kommt es meist zu einem fehlenden, unzureichenden oder verzögerten Einsetzen der Spontanatmung nach der Geburt, wodurch sich Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose verschärfen.

Vor allem deshalb wurde das sofortige Abnabeln in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts zur allgemeinen Praxis in westlichen Ländern, da dadurch eine zeitnahe Therapie der Ateminsuffizienz auf einem für die Versorgung ausgerüsteten Erstversorgungsplatz technisch leicht möglich wird. Mehrere Studien, die an kleinen Patientengruppen durchgeführt wurden und in den 1960er- und 1970er-Jahren veröffentlicht wurden [9, 10], zit. nach [11], empfehlen dies, obwohl groß angelegte Studien fehlten [11]. Jüngere Studien kommen allerdings eindeutig zu dem Ergebnis, dass ein spätes Abnabeln vorteilhaft bei gesunden Neugeborenen ist, weil es die Hämoglobinwerte und die Eisenspeicher erhöht [12–14]. Durch die placentare Transfusion bekommen Neugeborene zusätzlich 40 mg Eisen nach 1 Minute und 50 mg Eisen nach 3 Minu-

ten. Auf diese Weise erhalten sie einen Eisenspeicher von 115–125 mg/kg, was einen Eisenmangel während der ersten 6 Monate verhindert, wahrscheinlich auch bis zum Ende des 1. Lebensjahres [11]. Wird zu früh, vor vollständiger Eröffnung der Lungenstrombahn, abgenabelt, fehlt dem linken Ventrikel die für einen funktionierenden Kreislauf notwendige Vorlast. So wird beim verzögerten Abnabeln der komplexe Übergang vom fetalen auf den postnatalen Kreislauf erleichtert, bis er vollständig abgeschlossen ist. Solange beispielsweise der linke Vorhof bei noch unzureichender Belüftung der Lunge noch einen geringen Bluteinstrom über die Lungenvenen erhält, erfolgt bei verzögertem Abnabeln ein weiterer Zustrom von Blut durch das Foramen ovale, wodurch beim ansonsten gesunden, nicht kompromittierten Kind eine ausreichende linksventrikuläre Vorlast aufrecht erhalten werden kann. Dieser Vorgang wird durch spätes Abnabeln vermutlich beschleunigt (► **Tab. 1**). Aus diesen Gründen ist späteres Abnabeln inzwischen Standard, die aktuelle AWMF-Leitlinie zur Betreuung von Neugeborenen in der Geburtsklinik empfiehlt, ein reifes, vaginal geborenes Neugeborenes frühestens nach 1 bis 3 Minuten abzunabeln [15].

Darüber hinaus könnte auch der Transfer von mesenchymalen Stammzellen eine vorteilhafte Rolle spielen [16], die zum „cellular repair“ beitragen und nach Überzeugung der Autoren insbesondere bei Inflammation, Organdysfunktion und Unreife eine für das Neugeborene vorteilhafte Rolle spielen könnten.

Ausgerechnet asphyktische Kinder (z. B. nach Schulterdystokie), für die die unterschiedlichen Blutbestandteile besonders bedeutsam wären, werden aufgrund des bedrohlichen klinischen Bildes (schlafes, nicht reaktives, bradykardes, eventuell sogar asystolisches Neugeborenes) [7] in der Regel sofort abgenabelt, um sie möglichst schnell der neonatologischen Erstversorgung zuzuführen.

Auch die WHO empfiehlt dies in ihren Leitlinien zur Wiederbelebung von Neugeborenen. Der Konsens für diese schwache Empfehlung stützt sich auf die Abwesenheit von Evidenzen bei reanimationspflichtigen Neugeborenen. Die WHO weist jedoch darauf hin, dass eine Beatmung auch vor dem Abnabeln stattfinden kann, wenn es Erfahrung damit gibt [17]. In seinen aktuellen Leitlinien weist demzufolge auch der European Resuscitation Council darauf hin, dass ausgerechnet bei Neugeborenen der sog. Gruppe 3 (schlaffer Muskeltonus +/- Blässe, insuffizienter Spontanatmung oder Apnoe, Herzfrequenz < 60/min oder nicht nachweisbar) sofort und unmittelbar abgenabelt werden sollte. Der European Resuscitation Council beschreibt auch, dass es inzwischen die Ausrüstung für eine Reanimation bei intakter Nabelschnur gibt und diese laut Studien auch umsetzbar ist, es aber nach wie vor unklar ist, ob dies die optimale Strategie ist [18]. Da sich die Reanimationseinheiten in den meisten deutschen Kliniken aber nicht in unmittelbarer Nähe zur Mutter im Kreißaal befinden, erscheint allein aus diesem Grund ein sofortiges Abnabeln fast immer unumgänglich.

Die Autoren dieses Reviews stellen die Hypothese auf, dass das sofortige Abnabeln insbesondere kompromittierter, reanimationspflichtiger Kinder in Anbetracht der neonatalen Adaptionsprozesse möglicherweise mit negativen Folgen für das Neugeborene einhergeht. Sie fordern daher, zu überlegen, ob es nicht besser wäre, dies zu unterlassen, das Management in Zukunft grundsätzlich zu ändern und im Verlauf zu überprüfen. Eine besondere Ausstattung wäre insbesondere bei reifgeborenen Kindern und auch bei Sectio nicht erforderlich. Nach Erfahrung der Autoren sind auch ohne diese erste Reanimationsmaßnahmen leicht umsetzbar, nämlich Abwarten, Stimulation, Warmhalten, Beurteilen, Öffnen der Atemwege, Maskenbeatmung, unter Umständen Optimierung der Maskenbeatmung. Gegenfalls kann auch mit der Thoraxkompression an der Nabelschnur begonnen werden, sofern dies in einer solchen Situation möglich und sinnvoll erscheint. Die Voraussetzungen sind ► **Tab. 2** zu entnehmen.

Material und Methoden

Für den vorliegenden Review wurde eine systematische PubMed-Suche im Zeitraum zwischen dem 02.03.2021 und dem 23.05.2021 unter der Verwendung folgender Suchbegriffe durchgeführt: „delayed umbilical cord clamping“, „delayed umbilical cord clamping“ NOT „preterm“, „delayed cord clamping“, „delayed cord clamping term“, „asphyxia“ AND „delayed cord clamping“. Darüber hinaus wurde die interaktive Bildungsplattform ClinicalKey des Wissenschaftsverlags Elsevier zur Recherche herangezogen. Suchbegriffe waren hier: „delayed cord clamping“, „umbilical cord clamping“ AND „asystole“, „umbilical cord clamping“ AND „complications“, „neonatal asphyxia“, „umbilical cord clamping“ AND „asphyxia“. Referenzen verwendeter Artikel wurden nach weiteren relevanten Publikationen gesichtet. Die Suche wurde auf Reviews, humane Studien (randomisierte klinische Studien, Beobachtungsstudien, Fallkontrollstudien, Fallstudien und Machbarkeitsstudien) und Tierversuchsexperimente konzentriert. Alle gesichteten und verwendeten Quellen sind in ► **Tab. 3** aufgeführt.

► **Tab. 1** Risiken sortigen Abnabelns und diskutierter potenzieller Nutzen verzögerten Abnabelns.

Risiken sofortigen Abnabelns:

Abbruch des Zuflusses oxygenierten Blutes zum Kind
Abnahme des Transfers plazentaren Blutes zum Kind
→ Hypovolämie, Anämie, verminderter Transfer von Stammzellen
reduzierte linksventrikuläre Vorlast
→ erschwerte Umstellung von fetalem auf postnatalen Kreislauf

diskutierter potenzieller Nutzen verzögerten Abnabelns:

schnellere Verbesserung der Oxygenierung
schnellere Kreislaufstabilisierung
geringere Blutdruckschwankungen
geringerer Transfusionsbedarf
verbesserter Repair potenzieller Schädigungen durch Stammzellwirkungen

► **Tab. 2** Voraussetzungen für verzögertes Abnabeln bei perinatal kompromittierten Kindern und bei perinataler Asphyxie.

- enge Zusammenarbeit von Hebammen, Geburtshelfern und Kinderärzten (Neonatologen)
- Möglichkeiten für Erstversorgung, insbesondere Beatmung, im Kreißaal bzw. Sectio-OP
- Definition und Festlegung von Abläufen und Zuständigkeiten

Übersicht/Review

Studien zum Thema Abnabelung insbesondere bei reifen Neugeborenen sind insgesamt rar, während für Frühgeborene mittlerweile einige Studien vorliegen. Nur in Ausnahmefällen stehen für Reifgeborene prospektiv randomisierte Studien zur Verfügung.

Für das bessere Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge wurden 2 Tierversuchsexperimente an asphyktischen Schafen aus den Jahren 2020 und 2017 herangezogen [19, 20].

Des Weiteren beschreiben die Autoren in der Kategorie Frühgeborene eine randomisierte Studie aus dem Jahr 1988 und ein systematisches Review mit Metaanalyse aus dem Jahr 2018 [21, 22].

Zur späten Abnabelung von kompromittierten Reifgeborenen wurde eine randomisierte klinische Studie aus dem Jahre 2019, eine randomisierte klinische Machbarkeitsstudie aus dem Jahre 2017, eine prospektive Beobachtungsstudie aus dem Jahre 2017, eine Beobachtungsstudie aus dem Jahre 2015, ein Fallbericht aus dem Jahre 2016, eine nicht randomisierte Machbarkeitsstudie an einer Einzelzentrum-Kohorte aus dem Jahre 2018 und eine Beobachtungsstudie aus dem Jahre 2014 analysiert und ausgewertet [23–29]. Ein besonderer Fokus liegt auf der randomisierten klinischen Studie von Andersson et al., die an einem nepalesischen Krankenhaus durchgeführt wurde [23], da sie eine der wenigen klinischen Studien ist, die zu dem Thema existieren. Eine Übersicht der verwendeten Publikationen ist in ► **Tab. 1** dargestellt. Die Autoren haben während der Recherche keine weiteren Stu-

► **Tab. 3** Publikationsübersicht sofortige vs. späte Abnabelung bei Reanimationsbedarf.

Autor und Jahr der Studie	Art der Studie	Anzahl der Tiere/ Teilnehmer	Outcome-Parameter	Ergebnisse/Schlussfolgerungen
Tierversuchsexperimente				
Polglase et al., 2020 [19]	Tierversuch an asphyktischen, asystolen Schafen	28 ¹ (ICC: 12, DCC: 16 [DCC1: 8, DCC10: 8])	Zerebrale Oxygenierung signifikant niedriger bei DCC10 vs. ICC zwischen 80 und 320 s nach Geburt und nach 15 min. Durchschnittlicher Blutdruck signifikant niedriger bei DCC10 vs. ICC zwischen 50 und 160 s nach Geburt, anschließend nicht unterschiedlich, systolischer Blutdruck signifikant niedriger bei DCC10 vs. ICC zwischen 60 und 180 s nach Geburt, anschließend nicht unterschiedlich. Durchschnittlicher pulmonaler Blutfluss signifikant niedriger bei DCC10 vs. ICC zwischen 50 und 200 s nach Geburt und nach 15 min, auch im Vergleich zu DCC1 zwischen 100 und 200 s (p < 0,07). Enddiastolischer pulmonaler Blutfluss signifikant niedriger bei DCC10 vs. ICC zwischen 30 und 270 s nach Geburt und nach 15 min, auch im Vergleich zu DCC1 zwischen 40 und 260 s.	Signifikante Reduktion postasphyktischer Rebound-Hypertension bei DCC10. ICC und DCC1 könnten in zusätzlicher Hirnschädigung resultieren. Möglicherweise werden Schäden der zerebralen Zirkulation durch spätes Abnabeln reduziert.
Polglase et al., 2017 [20]	Tierversuch an asphyktischen Schafen	20 ² (ICC: 7, DCC: 8)	Rückkehr zum präasphyktischen Blutdruck in signifikant kürzerer Zeit bei ICC vs. DCC (ICC: 83,3 s [SD 32,7 s], DCC: 127,1 s [SD 33,5 s]), p = 0,037. Systolischer und diastolischer Druck in A. carotis bei ICC signifikant höher 70 s nach Ventilation. Schnelles, deutliches Überschießen des systemischen arteriellen Drucks bei ICC nach Ventilation vs. DCC (ICC 2 min nach Ventilation [68,4 {SD 6,2} vs. 51,4 {SD 1,9} mmHg]). Signifikant erhöhte Extravasation von Proteinen in weiße (um 86%) und graue Substanz (um 47%) bei ICC vs. DCC (Indikator für Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke, erhöhtes Risiko für Hämorrhagie).	DCC schützt vor postasphyktischer Rebound-Hypertension, weniger zerebrovaskuläre Schädigungen.
Studien an Frühgeborenen				
Hofmeyer et al., 1988 [21]	randomisierte Studie	38	Hirnblutungsrate konnte von 77% auf 35% reduziert werden, wenn frühestens nach 1 min abgenabelt wurde.	Hypothese, dass bei sofortigem Abnabeln der Anstieg im arteriellen Druck eine intra- oder periventriculäre Blutung auslösen könnte.
Fogarty et al., 2018 [30]	systematischer Review und Metaanalyse	2834	18 randomisierte Kontrollstudien wurden verglichen, Ergebnis: DCC reduziert Krankenhausmortalität (Risk Ratio 0,68 [95%-KI 0,52–0,90], Risikodifferenz: –0,03 [95%-KI: –0,05 – –0,01], p = 0,005, Number needed to benefit: 33 [95%-KI: 20–100]), die Analyse von Subgruppen ergab, dass DCC die Inzidenz eines niedrigen Apgar nach 1 min reduziert, aber nicht nach 5 min.	Hochgradige Evidenz dafür, dass verspätetes Abnabeln Krankenhausmortalität von Frühgeborenen reduziert.

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 3** Publikationsübersicht sofortige vs. späte Abnabelung bei Reanimationsbedarf. (Fortsetzung)

Autor und Jahr der Studie	Art der Studie	Anzahl der Tiere/ Teilnehmer	Outcome-Parameter	Ergebnisse/Schlussfolgerungen
Studien an Reifgeborenen				
Andersson et al., 2019 [23]	randomisierte klinische Studie	231 (ICC: 134 ³ , DCC: 97)	Sauerstoffsättigung signifikant höher bei DCC vs. ICC (90,4% vs. 85,4% nach 10 min [Unterschied von 5% in einem KI von 3,5–6,5, $p < 0,001^5$], 83,6% vs. 76,6 nach 5 min [Unterschied von 7% in KI von 5,3–8,7, $p < 0,001^5$], 71,7% vs. 62,4% nach 1 min [Unterschied von 9,1% in KI von 7,3–11, $p < 0,001^5$]). Apgar-Werte signifikant höher bei DCC vs. ICC (9,4 vs. 9,0 nach 10 min [Unterschied von 0,4 in KI von 0,2–0,7, $p = 0,03^5$], 6,8 vs. 6,5 nach 5 min [Unterschied von 0,3 in einem KI von 0,1–0,5, $p = 0,01^5$] und 5,1 vs. 4,3 nach 1 min [Unterschied von 0,8 in KI von 0,5–1,1, $p \leq 0,001^5$]). Puls signifikant niedriger bei DCC vs. ICC (105 vs. 116 nach 1 min [KI – 11 – – 9, $p < 0,001^5$] und 124 vs. 134 nach 5 min [KI – 11 – – 8, $p < 0,001^5$]). Schnelleres Einsetzen der Atmung von DCC vs. ICC (37 s vs. 45 s, $p < 0,001^6$). Schnelleres Einsetzen regelmäßiger Atmung von DCC vs. ICC (78 s vs. 98 s, $p < 0,001^6$).	Keine Sicherheitsbedenken bei Reanimation mit intakter Nabelschnur. Assoziiert mit besserer Genesung als Routine-Wiederbelebung nach Abnabelung. Weitere Studien nötig, um niedrige Überweisung auf Intensivstationen und niedrigere Mortalität bei DCC nachzuweisen und langfristige Neuroentwicklung beobachten zu können.
Katheria et al., 2017 [24]	randomisierte klinische Machbarkeitsstudie	60 (ICC: 30, DCC: 30)	60 Kinder mit intrapartalem Risiko für eine Reanimation wurden in die Gruppen ICC (30) und DCC (30) eingeteilt, in der ICC-Gruppe wurden 19 reanimiert (davon 5 mit aktiver Druckventilation, 1 Intubation), in der DCC-Gruppe wurden 13 reanimiert (2 mit aktiver Druckventilation, 1 Intubation). Outcome nach 12 h: <ul style="list-style-type: none"> höhere Blutdrücke in DCC-Gruppe (53 [Standardabweichung [SD] 13] vs. 47 [SD 7] bei ICC, $p = 0,02$) höhere StO₂-Werte in DCC-Gruppe (82 [SD 5] vs. 79 [SD 7] in ICC-Gruppe, $p = 0,02$) niedrigere FTOE in DCC-Gruppe (0,15 [SD 0,05] vs. 0,18 [SD 0,06] bei ICC, $p = 0,03$) Bessere Apgar-Werte bei DCC-Gruppe (nach 1 min 8 [Q19, Q39] vs. 8 [Q1 8, Q3 8], nach 5 min 9 [Q19, Q39] vs. 8 [Q1 8, Q3 8]).	Trend zu weniger Reanimation bei DCC-Gruppe.
Lefebvre et al., 2017 [25]	prospektive Beobachtungsstudie	40 (ICC: 20, DCC: 20)	pH-Werte im Nabelschnurblut nach 1 h höher bei DCC (7,17 [SD 0,1] vs. 7,08 bei ICC [SD 0,2], $p < 0,05$). Plasma-Laktat-Werte nach 1 h niedriger bei DCC (3,6 mmol/l [SD 2,3] vs. 6,6 mmol/l [SD 4,3] bei ICC, $p < 0,05$). Mittlere Blutdrücke nach 1 h signifikant höher bei DCC (52 mmHg vs. 42 mmHg bei ICC). Mittlere Blutdrücke bei DCC höher (nach 6 h 47 [SD 3,9] vs. 40 [SD 5,6] mmHg und 12 h 44 [SD 2,9] vs. 39 [SD 3,3] mmHg).	Auch bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie ist Reanimation mit intakter Nabelschnur möglich. Kardiorespiratorischer Übergang kann durch DCC unterstützt werden.
Ersdal et al., 2016 [26]	Beobachtungsstudie	1269 (ICC: 1146, DCC: 98)	Alle Studienteilnehmer atmeten nicht und benötigten positive Druckventilation, 18% in der ICC-Gruppe und 14% in der DCC-Gruppe starben oder brauchten neonatale Intensivbetreuung ($p = 0,328$).	Nach logistischer Modellierung kein Zusammenhang zwischen Reanimation vor oder nach Abnabelung und 24-Stunden-Outcome

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 3** Publikationsübersicht sofortige vs. späte Abnabelung bei Reanimationsbedarf. (Fortsetzung)

Autor und Jahr der Studie	Art der Studie	Anzahl der Tiere/ Teilnehmer	Outcome-Parameter	Ergebnisse/Schlussfolgerungen
Menticoglou et al., 2016 [27]	Fallbericht	2	Bei beiden Kindern konnte erst nach Volumengabe die Zirkulation wiederhergestellt werden, sie verstarben im Verlauf.	Misslungene Reanimation womöglich wegen hypovolämischen Schocks, Autoren plädieren aus pathophysiologischen Erwägungen für späteres Abnabeln und frühere Volumengabe.
Blank et al., 2018 [28]	nicht randomisierte Machbarkeitsstudie an Einzelzentrum-Kohorte	44 ⁴	12 Kinder wurden reanimiert (8 benötigten kräftige Stimulation, 1 Kind CPAP-Beatmung, 3 Kinder positive Druckventilation).	Es ist möglich, reife Kinder auch bei Reanimationspflicht erst abzunabeln, wenn es physiologisch sinnvoll ist
Ersdal et al., 2014 [29]	Beobachtungsstudie	15 563 (ICC: 639, DCC: 12 088)	Bei 639 wurde vor Einsetzen der Atmung abgenabelt, 9 von ihnen starben oder kamen auf die Intensivstation (ITS), bei 12 088 wurde nach Einsetzen der Atmung abgenabelt, 38 starben oder kamen auf die ITS (Odds Ratio = 4,53; 95 %-KI: 1,92–9,58, p = 0,0005), 53 Fälle waren ungünstig.	Gefahr, auf Intensivstation zu kommen oder zu sterben ist größer, wenn vor Einsetzen der Atmung abgenabelt wird.

¹ 3 Schafe wurden ausgeschlossen, weil Rückkehr der spontanen Zirkulation (ROSC) nicht erreicht wurde.

² 5 Lämmer mussten unmittelbar nach Geburt wiederbelebt werden und wurden deshalb ausgeschlossen.

³ Von 134 befolgten nur 65 die Vorgaben für den Zeitpunkt des Abnabelns.

⁴ 2 Kinder wurden aufgrund von Komplikationen schneller abgenabelt.

⁵ berechnet nach Unpaired 2-tailed t-test

⁶ berechnet nach Mann-Whitney U-test

ICC: Immediate Cord Clamping (Abnabeln vor Einsetzen der Ventilation); DCC: Delayed Cord Clamping (Abnabeln nach Einsetzen der Ventilation); DCC1 und DCC10: Abnabeln 1 bzw. 10 Minuten nach ROSC.

Anmerkung: Zum Zwecke der Darstellbarkeit wurden alle Gruppen aus den Studien in dieser Übersicht als ICC und DCC bezeichnet, auch wenn sie in den Studien selbst anders benannt wurden.

dien gefunden, welche die Hypothese der Autoren nicht untermauert oder widerlegt hätten.

Tierversuchsexperimente zu später Abnabelung und möglichem Schutz vor Hirnschäden

Zum Thema der neonatalen Adaption existieren zahlreiche Publikationen zu Tierversuchsexperimenten an Schafen. In einem Experiment an Lämmern in Terminnähe verglichen Polglase et al. [19] eine sofortige mit einer verzögerten Abnabelung bei fortgeschrittenen asphyktischen Lämmern. Die fetale Asphyxie wurde bis zum Herzstillstand induziert. Die eine Gruppe (n = 16) wurde vor dem Abnabeln mit Herzdruckmassage wiederbelebt und ventiliert, die andere Gruppe (n = 12) wurde erst abgenabelt und dann ventiliert. Die 1. Gruppe unterteilten die Autoren noch einmal in 8 Lämmer, die 1 Minute, sowie 8 Lämmer, die 10 Minuten nach Wiederkehr der spontanen Zirkulation abgenabelt wurden. Die Asphyxie wurde bei der Gruppe, die vor dem Abnabeln wiederbelebt wurde, induziert, indem die maternale A. iliaca interna abgeklemmt wurde, um den Zufluss zum Uterus zu unterbrechen, ohne die Durchblutung der Nabelschnur zu beeinflussen. Bei der Gruppe, die sofort abgenabelt wurde, wurde die Asphyxie induziert, indem die Nabelschnur abgeklemmt wurde [19].

Im Ergebnis machte es keinen Unterschied, ob die Nabelschnur vor Ventilation der Lunge oder 1 Minute nach Wiederkehr der spontanen Zirkulation abgeklemmt wurde. Allerdings gab es ei-

nen signifikanten Unterschied, wenn nach Wiederkehr der spontanen Zirkulation 10 Minuten mit dem Abnabeln gewartet wurde. Hier konnte eine signifikante Verringerung von postasphyktischer Rebound Hypertension festgestellt werden. Zerebraler Blutfluss und zerebrale Oxygenierung waren außerdem signifikant verbessert (► **Tab. 1**). Darüber hinaus erklären die Autoren, dass ein sofortiges Abnabeln zu einem zusätzlichen Hirnschaden beitragen könnte, wohingegen dieses Risiko durch ein um 10 Minuten verzögertes Abnabeln reduziert werden könnte [19].

Die Autoren bestätigten damit ähnliche Ergebnisse aus einer zuvor publizierten Studie aus dem Jahr 2017 [20]: Hier beobachteten sie eine signifikante postasphyktische Rebound-Tachykardie und -Hypertension bei Lämmern in Terminnähe, die sofort abgenabelt wurden, im Vergleich zu der Gruppe, die erst nach Ventilation abgenabelt wurde. Die Ergebnisse ermittelten sie, indem sie die Lämmer instrumentierten und so die Flüsse und Drücke in Nabelarterie, A. carotis, Pulmonalarterie, Femoralarterie sowie die systemische und zerebrale Oxygenierung maßen. Die sofort abgenabelten Lämmer wiesen erhöhte Raten an Hirnschädigungen in Form einer reduzierten Expression von Blut-Hirn-Schranken-Proteinen und einer gesteigerten Leckage zerebrovaskulärer Proteine in die subkortikale weiße Substanz (um 86%) und graue Substanz (um 47%) auf, was ein Indikator für einen Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke ist [20]. Sie schlussfolgerten, dass sofortiges Abnabeln das Gehirn unmittelbar postasphyktisch größeren Drü-

cken aussetzt, was das Risiko einer zerebrovaskulären Schädigung erhöht. Bei der Gruppe, die nach Ventilation abgenabelt wurde, war das Gehirn vor Schädigung während der Asphyxie hingegen geschützt [20].

Spätes Abnabeln und mögliche Senkung der Mortalität bei Frühgeborenen

Bei Frühgeborenen ist der Vorteil des späten Abnabelns schon länger bekannt, obwohl die Spätabnabelung auch hier erst innerhalb der letzten 5 Jahre als Standard Verbreitung findet. Bereits 1988 publizierten Hofmeyr et al. in einer kleinen randomisierten Studie mit 38 Schwangeren, dass die Hirnblutungsrate von 77% auf 35% reduziert werden kann, wenn Frühgeborene frühestens nach einer Minute abgenabelt werden [21].

Sehr aufschlussreich ist in diesem Zusammenhang ein systematisches Review mit Metaanalyse aus dem Jahre 2018 von Fogarty et al. [30]. Hier verglichen die Autoren die Effekte auf die Krankenhaussterblichkeit von Frühgeborenen, die entweder früh oder spät abgenabelt wurden. Dazu zogen sie insgesamt 18 randomisierte kontrollierte Studien heran, die frühes Abnabeln bei <30 Sekunden definierten und spätes bei >30 Sekunden. Demzufolge reduziert verspätetes Abnabeln die Krankenhausmortalität signifikant um etwa ein Drittel [30]. Die Ergebnisse wurden auch von der deutschen Frühgeburtsleitlinie aufgegriffen, die spätes Abnabeln bei Frühgeborenen empfiehlt [22]. Daten zu längeren Zeitintervallen zwischen Geburt und Abnabeln (z. B. mehr als 5 oder mehr als 10 Minuten bzw. zeitlichen Intervallen, die durch klinische Befunde – z. B. Spontanatmung, Atemfrequenz, pH-Wert, Herzfrequenz, Kollabieren der Nabelschnurgefäße – definiert wurden), existieren nach Kenntnis der Autoren dieses Reviews noch nicht. Umso bedeutsamer erscheint es, dass sich die oben beschriebenen Unterschiede der Sterblichkeit trotz der sehr geringen Unterschiede in den Abnabelungsdauern von <30 Sekunden vs. >30 Sekunden überhaupt bemerkbar machen. Ob dies an der Abnabelungsdauer selbst oder an der nach >30 Sekunden höheren Wahrscheinlichkeit für das Einsetzen einer Spontanatmung liegt, ist nicht zu beantworten. In Anbetracht der Ergebnisse der Tierversuchsexperimente von Polglase et al. [19,20] liegt jedoch die Vermutung nahe, dass längere Abnabelungsdauern auch beim Menschen die perinatale Mortalität und Morbidität senken.

Nepalesische Studie deutet auf raschere Erholung nach Reanimation mit intakter Nabelschnur hin

Bislang gibt es nach Recherchen der Autoren wenige Studien, die eine Reanimation bei intakter Nabelschnur am reifen menschlichen Neugeborenen untersucht haben. Eine schwedisch-nepalesische randomisierte klinische Studie untersuchte kompromittierte Neugeborene, die termingerecht geboren wurden oder zu den späten Frühgeborenen (≥ 33 SSW [Schwangerschaftswochen]) zählten [23]. Eine Gruppe wurde mit intakter Nabelschnur reanimiert (Interventionsgruppe), die andere wurde nach sofortigem Abnabeln reanimiert (Kontrollgruppe). Die Interventionsgruppe sollte frühestens nach 180 Sekunden abgenabelt werden. Alle Kinder waren vaginal entbunden worden. Rekrutiert wurden die Neugeborenen, indem sich 1560 Schwangere, die zum Low-Risk Maternal and Neonatal Service Centre (MNSC) zugelassen wurden,

bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen. 780 Frauen wurden zufällig der Gruppe zugeteilt, deren Kinder sofort nach Geburt abgenabelt werden sollten, die übrigen 780 Frauen wurden der Gruppe zugeteilt, deren Kinder frühestens 3 Minuten nach Erscheinen der Schulter abgenabelt werden sollten. Von allen 1560 Neugeborenen atmeten 1329 selbstständig und wurden damit von der Studie ausgeschlossen. Die übrigen 231 Neugeborenen benötigten Wiederbelebungsmaßnahmen und waren somit Studienteilnehmer. 134 von ihnen befanden sich in der Gruppe, die verzögert abgenabelt werden sollten, 97 fielen auf die Gruppe, die umgehend abgenabelt werden sollte [23].

Die Wissenschaftler hatten zuvor anhand einer Poweranalyse berechnet, dass in jeder Gruppe 99 Teilnehmer sein müssen, damit ein Unterschied von 2% in der Sauerstoffsättigung (SpO_2) zwischen den Gruppen 10 Minuten nach der Geburt feststellbar ist (mit einer statistischen Power von 80% und einer Signifikanz von 0,05). Die Gruppe der umgehend abgenabelten Kinder war mit 97 leicht kleiner und die Gruppe der nach 3 Minuten abgenabelten größer (134) [23].

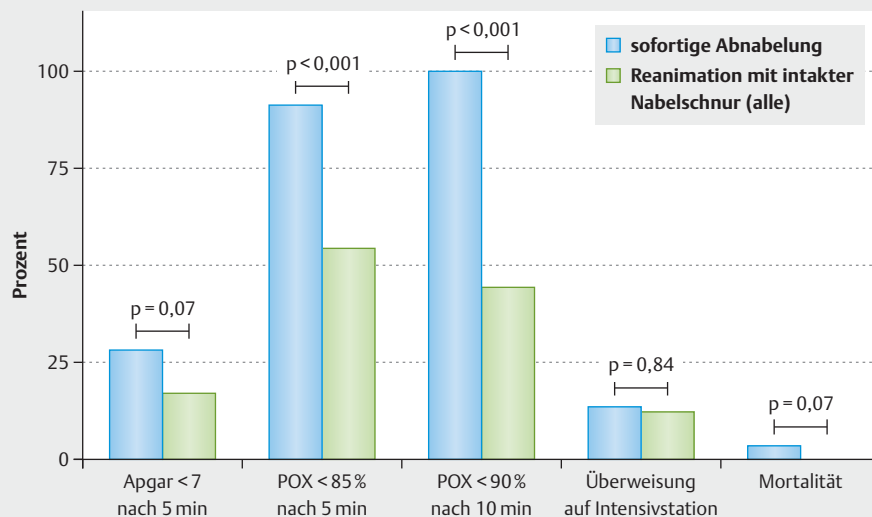
Verlief die Geburt komplikationslos, wurden die Kinder rückwirkend von der Studie ausgeschlossen. Atmeten die Kinder nicht von selbst, wurden sie innerhalb der ersten Minute zur Atmung stimuliert oder bekamen eine positive Druckventilation. Dies wurde zuvor als sogenannter Helping-Babies-Breathe-(HBB-)Algorithmus an der Klinik etabliert. Eine Verblindung war aufgrund der zeitlichen Nähe zu den Ergebnissen nicht möglich [23].

Zehn Minuten nach der Geburt war die Sauerstoffsättigung bei der später abgenabelten Gruppe im Durchschnitt mit 5% (95%-KI 3,5–6,5) signifikant höher im Vergleich zu der sofort abgenabelten Gruppe (90,4% vs. 85,4%, $p < 0,001$) (► **Tab. 3**). In der später abgenabelten Gruppe hatten 57 (44%) eine Sauerstoffsättigung von <90% nach 10 Minuten, in der sofort abgenabelten Gruppe waren es 93 (100%) (► **Abb. 1**). Die absolute Risikoreduktion beträgt 56% (95%-KI 48–56%). Auch der Apgar-Wert war bei den Erstgenannten im Durchschnitt signifikant höher (► **Tab. 3** und **Abb. 1**). Bei der Gruppe, die spät abgenabelt wurde, war außerdem der Puls nach einer und nach 5 Minuten niedriger (► **Tab. 3**). Die Neugeborenen atmeten schneller selbstständig (► **Tab. 3**), und die Sterblichkeit vor Entlassung war bei der Gruppe, die später abgenabelt wurde, niedriger (0 vs. 3) (► **Abb. 1**) [23].

Die Studie hat, wie die Autoren selbst einräumen, einige Limitationen. Dadurch, dass die Rekrutierung erst im Nachhinein stattfinden konnte, waren die Gruppen nicht gleich groß. Außerdem waren in einer Gruppe etwas zu wenig Teilnehmer, um die statische Power und Signifikanz liefern zu können [23].

Darüber hinaus wurden die randomisiert zugeteilten Interventionen häufig nicht umgesetzt. Während in der Gruppe, in der sofort abgenabelt werden sollte, auch alle Kinder sofort abgenabelt wurden (100%), wurde in der anderen Gruppe nur bei 65 (48,6%) Neugeborenen 180 Sekunden mit dem Abnabeln gewartet. Im Median lag die Zeit bei 105 Sekunden (Interquartilsabstand: 30–191). Die Autoren geben selbst zu bedenken, dass die mangelnde Umsetzung der Vorgaben die Generalisierbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigt [23].

Wenn die Autoren nur die Kinder in der Gruppe der später Abgenabelten berücksichtigten, bei der sich an die Vorgaben für das Abnabeln gehalten wurde, ergaben sich ähnliche oder auch bes-



► **Abb. 1** Ergebnisse der Npecord-III-Studie [23]. Kompromittierte Neugeborene, die sofort abgenabelt und anschließend wiederbelebt wurden, zeigten durchweg schlechtere Ergebnisse als Kinder, die mit intakter Nabelschnur reanimiert wurden. Nach 5 Minuten hatten sie häufiger einen Apgar-Wert <7, die Sauerstoffsättigung (SpO₂), die mittels Pulsoxymetrie gemessen wurde, war bei ihnen nach 5 und nach 10 Minuten niedriger. Sie wurden eher auf die Intensivstation aufgenommen und starben häufiger. Der p-Value (p) wurde mit dem exakten Test von Fisher berechnet. POX = Sauerstoffsättigung

sere Ergebnisse im Vergleich zu den sofort Abgenabelten (Sauerstoffsättigung nach 10 Minuten: 98% vs. 85,4% [95%-KI: 11,8–13,3, $p < 0,001$], nach 5 Minuten: 91,4% vs. 76,6% [95%-KI: 13,6–16, $p < 0,001$], nach 1 Minute: 79,8% vs. 62,4% [95%-KI 16,1–18,7, $p < 0,001$]). Auch die Apgar-Werte waren besser (9,6 vs. 9,0 nach 10 Minuten [95%-KI 0,2–1,0, $p = 0,001$], 7,0 vs. 6,6 nach 5 Minuten [95%-KI 0,2–0,7, $p < 0,001$], 5,7 vs. 4,3 nach einer Minute [95%-KI 1,1–1,6, $p < 0,001$]) [23].

Ein weiteres Problem, vor dem die Autoren dieser Studie standen: Nicht alle Interventionen waren gleich schwerwiegend. Bei 15% aller Studienteilnehmer reichte es aus, die Atemwege abzusaugen, um die Kinder zum Atmen zu bringen. 32% brauchten Stimulation zum Atmen und 53% brauchten eine Beatmungsmaske. Wenn bei der Analyse nur die Kinder berücksichtigt wurden, die mit Maske beatmet werden mussten, waren die Ergebnisse ähnlich eindeutig. Die Sauerstoffsättigung betrug in der später abgenabelten Gruppe nach 10 Minuten 91,9% vs. 85,1% (95%-KI 4,4–9,3, $p < 0,001$), nach 5 Minuten 85,6% vs. 76,1% (95%-KI 6,9–12,0, $p < 0,001$), nach 1 Minute 73,7% vs. 62,6% (95%-KI 8,2–13,9, $p < 0,001$) [23].

Die Autoren schlussfolgern, dass Reanimation mit intakter Nabelschnur mit einer rascheren Erholung einhergeht, als wenn diese nach Abnabelung erfolgt. Sie weisen aber darauf hin, dass weitere Studien nötig sind, um eine Empfehlung durch Organisationen wie z. B. das International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) zu erreichen [23].

Möglicherweise weniger Reanimation und bessere Apgar-Werte

Des Weiteren gibt es eine randomisierte klinische Machbarkeitsstudie – auch unter deutscher Beteiligung – von Katheria et al.

[24], in der 60 Neugeborene eingeschlossen wurden, die ein intra-partales Risiko hatten, Reanimationsmaßnahmen bekommen zu müssen (z. B. wiederkehrende fetale Dezelerationen, Tachykardien, Bradykardien, Schulterdystokien oder Saugglocken- bzw. Zangengeburt). Zu den Reanimationmaßnahmen zählten die Wissenschaftler Atemstimulation, Sauerstoffgabe und aktive Druckventilation [24].

Bei Geburt wurden die Kinder zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe ($n = 30$) wurde nach 1 Minute, die andere ($n = 30$) nach 5 Minuten abgenabelt. Bei den spät abgenabelten Kindern waren höhere Blutdrücke, höhere Werte bei der StO₂ („tissue [muscle] oxygen saturation“) und niedrigere Werte bei der FTOE („cerebral tissue oxygen extraction“) nach 12 Lebensstunden feststellbar. Auch wenn die Zahl der erforderlichen Reanimationsmaßnahmen gering war, konnte ein Trend zu weniger Reanimation und besseren Apgar-Werten bei der spät abgenabelten Gruppe festgestellt werden [24].

Auch Lefebvre et al. [25] kommen in einer prospektiven Beobachtungsstudie zu dem Ergebnis, dass eine Reanimation bei intakter Nabelschnur vorteilhaft sein kann. In die Studie wurden 40 Neugeborene mit pränatal diagnostizierten Zwerchfellhernien einbezogen. Eine Gruppe (ICC [immediate cord clamping], $n = 20$) wurde sofort abgenabelt, die andere (ICR [intact cord resuscitation], $n = 20$) nach Beginn von Reanimationsmaßnahmen. Die Neugeborenen aus der ICR-Gruppe hatten nach einer Stunde höhere pH-Werte im Nabelschnurblut, niedrigere Plasma-Laktat-Werte und signifikant höhere Blutdrücke (► **Tab. 3**). Auch nach 6 und nach 12 Stunden waren die Blutdrücke in der spät abgenabelten Gruppe höher. Die Autoren der Studie schlussfolgerten, dass eine Reanimation bei intakter Nabelschnur den kardiorespiratorischen Übergang unterstützen kann [25].

In einer Beobachtungsstudie konnten Ersdal et al. [26] hingegen keinen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Abnabelung und dem Beginn der Atmung respektive dem Beginn von Reanimationsmaßnahmen in Hinblick auf einen 24-Stunden-Outcome finden. In einem tansanischen Krankenhaus wurden 19863 lebend geborene Kinder zwischen November 2009 und Januar 2014 beobachtet. 1269 fingen nicht an, spontan zu atmen und benötigten positive Druckventilation. Bei 1146 wurde die Nabelschnur vor Reanimation durchtrennt. 98 wurden nach Reanimation abgenabelt. 18% der 1. Gruppe starben oder benötigten neonatale Intensivbetreuung, bei der 2. Gruppe waren es 14%. Nach logistischer Modellierung konnten Ersdal et al. keinen Zusammenhang zwischen Reanimation vor oder nach Abnabelung feststellen [26].

In einem Fallbericht schildern Menticoglou et al. [27] 2 Fälle von Schulterdystokien, die innerhalb von 5 Minuten behoben wurden. Beide Kinder kamen asystolisch zur Welt, wurden nach üblicher Praxis sofort abgenabelt und wiederbelebt, jedoch zunächst ohne Erfolg. Erst nach einer Volumengabe gelang es, die Zirkulation wiederherzustellen. Die Kinder starben jedoch im weiteren Verlauf. Die Autoren des Fallberichts erklären die misslungene Reanimation damit, dass die Kinder einen hypovolämischen Schock erlitten hätten. Sie plädieren alleine aufgrund pathophysiologischer Erwägungen dafür, in ähnlichen Fällen entweder später abzunabeln oder schneller Volumen zu geben [27].

Abnabeln nach Einsetzen der Atmung

In einer nicht randomisierten Machbarkeitsstudie an einer Einzelzentrum-Kohorte rekrutierten Blank et al. [28] 44 Schwangere (≥ 32 . SSW). 23 Kinder wurden per Kaiserschnitt geboren (davon 8 ungeplant), 15 vaginal entbunden (davon 6 mit Instrumenten). Die Abnabelung erfolgte nach dem Prinzip Baby-Directed Umbilical Cord Clamping. Wenn das Kind normal atmete, wurde mindestens 2 Minuten mit dem Abnabeln gewartet. Brauchte es Hilfe beim Atmen, wurde mit einem zuvor in der Beatmungsmaske angebrachten CO₂-Detektor ausgeatmetes Kohlendioxid gemessen. War es in einer bestimmten Menge nachweisbar, wurde anschließend noch 60 Sekunden gewartet, bis abgenabelt wurde. So stellten Blank et al. sicher, dass der Gasaustausch in der Lunge vor Abklemmen der Nabelschnur eingesetzt hatte. In 2 der 44 Fälle wurden die Vorgaben wegen aufgetretener Komplikationen nicht eingehalten und früher abgenabelt. 12 der 44 Kinder benötigten Reanimationsmaßnahmen. Bei 8 von ihnen musste die Spontanatmung kräftig stimuliert werden. Ein Kind brauchte eine CPAP-(Continuous-Positive-Airway-Pressure-)Beatmung, 3 Kinder waren apnoisch und benötigten eine positive Druckventilation. Die Autoren der Studie schlussfolgern, dass es möglich ist, den physiologisch besten Zeitpunkt zum Abnabeln festzustellen. Dieser liegt nach dem Einsetzen des pulmonalen Gasaustausches [28].

Eine große Beobachtungsstudie mit mehr als 15 000 Neugeborenen in einem tansanischen Krankenhaus kommt zu dem Ergebnis, dass die Gefahr größer ist, auf die Intensivstation aufgenommen zu werden oder zu sterben, wenn die Kinder vor dem Einsetzen der Atmung abgenabelt wurden [29].

Die Ergebnisse aus den herangezogenen Tierversuchen und Studien an Früh- und Reifgeborenen decken sich mit den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnissen über die physiologischen Pro-

zesse bei der neonatalen Adaption. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit für größere, gut konzipierte weitere Studien, gleichzeitig aber jetzt schon die Berechtigung, deprimierte, asphyktische und/oder asystolische Kinder VOR dem Abnabeln zu reanimieren. Voraussetzung ist, dass die am Neugeborenen durchzuführenden Maßnahmen qualitativ sehr gut durchgeführt werden.

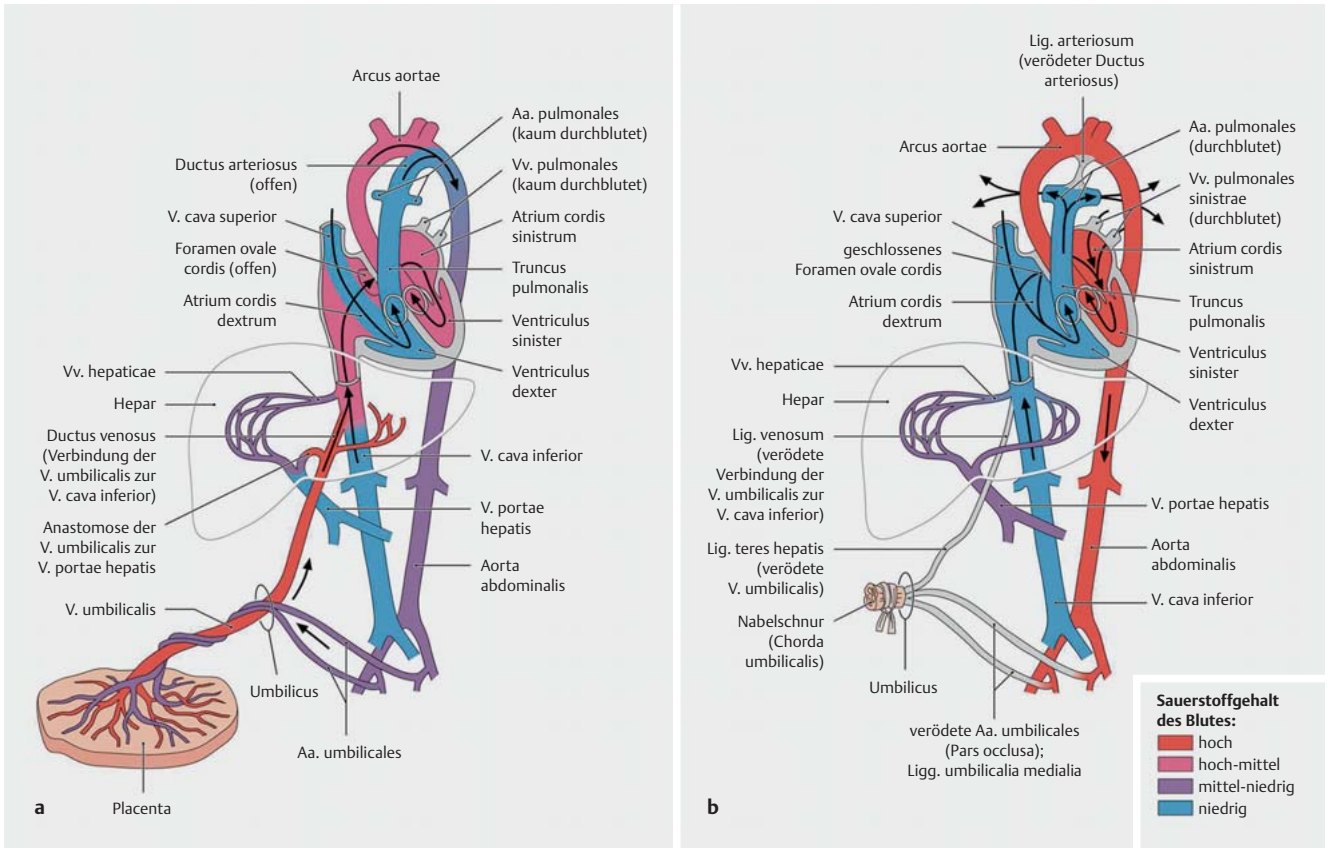
Mögliche Vorteile durch plazentare Transfusion

Ein grundsätzlicher Vorteil des späten Abnabelns ergibt sich allein schon aus der plazentaren Transfusion von Blut unmittelbar nach der Geburt (► **Abb. 2**). Verläuft sie unkompliziert und mit physiologischem Einsetzen der Spontanatmung, findet über die Nabelschnur ein unilateraler Bluttransfer zum Kind statt [31]. Dieser ergibt sich zum einen aus uterinen Kontraktionen um die Plazenta herum [31,32], zum anderen aus der Sogwirkung über den Ductus venosus, die nach Ansicht der Autoren dieses Reviews vor allem während der Systole aus einer Absenkung der AV-Klappen-ebenen resultiert. Auch die Belüftung der Lunge infolge der Inspiration trägt zur Transfusion bei [32]. Wird ein gesundes Kind spät abgenabelt, erhält es auf diese Weise 87% des fetoplazentaren Blutvolumens. Wird hingegen sofort abgenabelt, verbleiben nur 67% des Blutvolumens im Neugeborenen [31]. Obwohl ein gesundes Kind der Erfahrung nach gut mit dem verminderten Blutvolumen zurechtkommt, empfiehlt das ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) aufgrund der physiologischen Vorteile (z.B. bessere Hämoglobinwerte), mindestens eine Minute mit dem Abnabeln zu warten [33]. So einleuchtend diese Empfehlung auch für reanimationspflichtige Kinder erscheinen mag – aus Mangel an Evidenz gilt sie bisher nicht für sie.

Dabei ist es aus pathophysiologischen Erwägungen vor allem für asphyktische Kinder entscheidend, dass beim Einsetzen der Spontanatmung nach Reanimation die umbilikale Verbindung zur Plazenta vorhanden ist. Denn vor der Belüftung der Lunge wird die Vorlast für den linken Ventrikel größtenteils aus der Nabelvene gespeist. Wird diese nun vor der Umstellung auf den pulmonalen Gasaustausch gekappt, fällt auch ein erheblicher Anteil der Vorlast abrupt weg, denn die Lunge ist zu dem Zeitpunkt noch zu schwach durchblutet, als dass sie die fehlende Vorlast kompensieren könnte [34–36].

Lässt sich die Gefahr einer Hypovolämie vermindern?

Gerade bei asphyktischen Neugeborenen ist es zudem durch Komplikationen wie Nabelschnurokklusion oder Thoraxkompressionen (z.B. bei einer Schulterdystokie, vaginaler Beckenendlagegeburt oder langandauernder später Austrittsperiode) bereits vor der Geburt zu Volumenverschiebungen in die Plazenta gekommen [32]. Dieser Effekt erklärt sich dadurch, dass die Nabelarterien, die sauerstoffarmes Blut vom Fetus zur Plazenta transportieren, durch ihre Muskelschicht stabiler als die Nabelvene sind, die den Fetus mit sauerstoffreichem Blut versorgt. Sie bleiben bei einer Kompression länger durchlässig [32] und verfügen zudem über einen höheren Blutdruck [37], auch wenn die Druckunterschiede an der fetalen Seite höher sind als an der plazentaren [38]. In der Folge fließt mehr Blut aus dem Fetus heraus als hineinfließt [7,32]. Zum anderen kann das Herz aus Sicht der Autoren dieses Reviews bei einer Thoraxkompression während der



► **Abb. 2** Kindlicher Blutkreislauf vor (a) und nach (b) der Geburt. Vor der Geburt (a) kommt der überwiegende Teil der Vorlast für den linken Ventrikel aus der placentaren Zirkulation. Das Blut fließt durch den Ductus venosus (Arantii), V. cava inferior und Foramen ovale entweder direkt in den linken Vorhof oder wird über den Ductus arteriosus (Botalli) in die Aorta gepumpt. Nach der Geburt (b) fällt die Vorlast für den linken Ventrikel aus der placentaren Zirkulation weg, die Vorlast wird nun aus den Vv. pulmonales gespeist (Quelle: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. 2.6 Prä- und postnataler Blutkreislauf und die häufigsten angeborenen Herzfehler. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Hrsg. Prometheus LemAtlas – Innere Organe. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018).

Systole nicht die erforderliche Sogwirkung entfalten, um eine ausreichende kardiale Vorlast sicherzustellen. Auch dieser Vorgang führt unweigerlich zur Volumenverschiebung in Richtung Plazenta. Diese Ereignisse können nach Meinung der Autoren zur fetalen und letztlich neonatalen Hypovolämie führen. Wird nun sofort abgenabelt, ist die logische Schlussfolgerung, dass der Zustand der Hypovolämie konserviert bzw. aggraviert wird. Das Kind kann das Blut, das sich in der Plazenta befindet, nicht dazu nutzen, den hypovolämischen Zustand abzumildern.

Bislang ist das Auftreten einer Hypovolämie bei asphyktischen Neugeborenen nicht eindeutig durch Studien bewiesen [27]. Hinweise darauf, dass ein spätes Abnabeln einer Hypovolämie entgegenwirken könnte, ergeben sich aber aus den wenigen Studien zu termingerecht geborenen, asphyktischen Kindern. Sowohl Katheria et al. [24] als auch Lefebvre [25] stellten bei später abgenabelten Kindern höhere Blutdrücke fest. Auch ist den Autoren dieses Reviews aus dem klinischen Alltag bekannt, dass asphyktisch geborene Kinder wegen einer postpartalen Anämie häufiger transfusionspflichtig werden. Darüber hinaus lassen das blassere Aussehen und der fehlende Muskeltonus indirekt einen Volumenmangel vermuten.

Lässt sich das Risiko einer Hypoxie reduzieren?

Tritt zusätzlich zu einer Hypovolämie eine Hypoxie auf, ist dies besonders hinderlich bei der neonatalen Adaption. Genau dieses Szenario droht nach Auffassung der Autoren dieses Reviews jedoch bei den beschriebenen Komplikationen: Durch die verminderte Versorgung mit sauerstoffreichem Blut aus der Plazenta kommt es zunächst zu einer Hypoxämie, die sich nach Erfahrung der Autoren mehr oder weniger rasch entwickeln kann. Konsekutiv entsteht eine Gewebhypoxie, die letztlich zu Organschäden, vor allem des Gehirns, führen kann. Aggraviert wird dieser Zustand, wenn die placentare Blutversorgung unmittelbar nach der Geburt und vor Einsetzen der Atmung durch schnelles Abnabeln gekappt wird. Gestützt wird diese Einschätzung der Autoren dieses Reviews durch die Ergebnisse aus den Tierversuchen von Polglase et al., in denen reife Lämmer, die asphyktisch, bradykard und hypoton waren und mit intakter Nabelschnur reanimiert wurden, eine stabilere zerebrale Durchblutung und weniger zerebrovaskuläre Läsionen zeigten als sofort abgenabelte Tiere [20], auch wenn nicht klar ist, ob diese Ergebnisse auch auf den Menschen übertragbar sind. Jedoch zeigt auch die Studie von Anderson et al. zu termingerecht geborenen kompromittierten Kindern, dass

die Sauerstoffsättigung besser ist, wenn später abgenabelt wird [23]. Katheria et al. stellten in ihrer klinischen Machbarkeitsstudie fest, dass später abgenabelte Kinder mehr Sauerstoff im Gewebe aufwiesen: Sie hatten höhere StO₂- und niedrigere FTOE-Werte [32]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass ein spätes Abnabeln einer Gewebhypoxie entgegenwirken könnte.

Behindert sofortiges Abnabeln die Nutzung eigener Ressourcen?

Untermauern lässt sich die Vermutung, dass es durch Nabelschnurokklusionen und/oder Thoraxkompressionen während der Geburt zur kindlichen Hypoxie kommen kann, auch durch persönliche Beobachtung der Autoren in der Praxis: Bei länger dauernder Austrittsperiode liegen arterieller und venöser pH-Wert oft weit auseinander – ein Zeichen dafür, dass das arterielle Blut zunehmend hypoxämisch, hyperkapnisch und azidotisch geworden ist, während das sauerstoffreiche Blut in der Nabelvene stagniert und nicht angesaugt werden kann, also keine echte Zirkulation mehr stattfindet. Durch zu frühes Abnabeln wird dem Kind nach Auffassung der Autoren die Möglichkeit genommen, seine erworbene Hypoxämie und daraus resultierende Hypoxie mit eigenen Ressourcen, d. h. mit eigenem oxygeniertem Blut aus der Plazenta zu puffern.

Ein zu frühes Abnabeln kann zudem große Schwankungen im arteriellen Druck erzeugen. Da der periphere Gefäßwiderstand unmittelbar erhöht wird, steigt der arterielle Druck zunächst [39, 40], zit. n. [36], fällt anschließend aber wieder, weil das Herzzeitvolumen durch den Wegfall des Zuflusses aus der Nabelvene sinkt [36]. Bei Lungenbelüftung steigt der arterielle Druck erneut (rebound increase) [34]. In Versuchen an Schafen konnten Polglase et al. nachweisen, dass das Auftreten von postasphyktischer Rebound Hypertension signifikant verringert war, wenn spät abgenabelt wurde [19].

Kompromittierte Kinder an der Nabelschnur reanimieren?

Aus den dargelegten theoretischen Erwägungen, die durch die Ergebnisse aus den Studien gestützt werden, gelangen die Autoren zu der Überzeugung, dass deprimierte, asphyktische und/oder asystolische Kinder grundsätzlich an der intakten Nabelschnur zwischen den Beinen oder auf dem Bauch der Mutter reanimiert werden sollten, damit die Belüftung der Lunge bei intakter Nabelzirkulation erfolgen kann. In ähnlicher Weise kann die neonatologische Versorgung im Rahmen einer Sectio am OP-Tisch erfolgen.

Obwohl die physiologischen Vorteile eines Abnabelns nach Einsetzen der Atmung einleuchtend erscheinen, gibt es bislang keine auf breiter Basis nachgewiesene Evidenz. Die Ergebnisse aus den Studien zu termingerecht geborenen kompromittierten Kindern sind widersprüchlich und in der Summe nicht groß genug, um belastbar zu sein. Die hochqualitative Evidenz für eine Reduktion der Krankenhausmortalität beim späten Abnabeln von Frühgeborenen [30] ist schon eher ein Hinweis darauf, dass auch komprimierte Reifgeborene von einer späten Abnabelung profitieren könnten. Immerhin greifen bei der neonatalen Adaption von Frühgeborenen nach Kenntnis der Autoren dieses Reviews im Prinzip dieselben, zumindest aber sehr ähnliche physiologische Mechanismen wie bei beeinträchtigten Reifgeborenen.

Ebenso wenig gibt es eine Evidenz dafür, dass sofortiges Abnabeln richtig wäre. Es ist ein Vorgehen, das sich in der Praxis etabliert hat, ohne dass klar ist, ob es überhaupt richtig ist oder im Gegenteil möglicherweise falsch und folgenschwer.

Allein die Tatsache, dass in keiner Studie ein Nachteil des verspäteten Abnabelns festgestellt werden konnte, spricht schon für dieses Vorgehen. Auch wenn es bislang keine Evidenz dafür gibt, ist nach Auffassung der Autoren auch nicht davon auszugehen, dass eine Verschlechterung der kindlichen Lage durch verspätetes Abnabeln eintreten könnte, wenn die kindliche Versorgung vor Ort bei der Mutter in adäquater Weise sichergestellt ist.

Schlussfolgerung

Der Blick auf die physiologischen Prozesse bei der neonatalen Adaption macht deutlich, dass dem Zeitpunkt des Abnabelns bislang zu wenig Bedeutung beigemessen wurde. Dieser sollte nach Auffassung der Autoren allein aus theoretischen Erwägungen nach Möglichkeit erst dann geschehen, wenn das Kind bereits zu atmen begonnen hat, sich die Lunge mit Luft gefüllt hat und die Lungenstrombahn über das für ihre Durchblutung notwendige Blutvolumen verfügt. Nur so und erst dann ist der pulmonale Blutfluss in ausreichendem Maße gesteigert, sodass genug Blut ans Herz geliefert und eine Hypovolämie vermieden werden kann.

Besonders in Situationen einer Asphyxie infolge von Nabelschnurokklusion, Schulterdystokie, vaginaler Beckenendlagegeburt bzw. langer Austreibungsperiode [5–8], bei denen es regelhaft zu einer Einschränkung des nabelvenösen Rückflusses von Blut zum Kind, konsekutiv zu einer kindlichen Hypovolämie und einer placentaren Hypervolämie kommen kann [32], sollte spät abgenabelt werden. Das späte Abnabeln ermöglicht insbesondere den Zustrom sauerstoffreichen Blutes aus der Plazenta zum Kind [31] und hilft nach Überzeugung der Autoren dieses Reviews, die Hypoxämie und die aus ihr resultierende Hypoxie zu puffern und das Ausmaß einer Schädigung (vor allem des Gehirns) zumindest theoretisch abzumildern.

Trotz Mangels an überzeugender Evidenz sehen die Autoren im späten Abnabeln kompromittierter, asphyktischer Neugeborener aus den dargelegten pathophysiologischen Gründen klare Vorteile. Eine Dokumentation des genauen Zeitpunkts der Abnabelung, des Einsetzens der Atmung und des Outcomes z. B. nach 24 Stunden könnte Aufschluss darüber geben, ob sich ein Abnabeln nach Einsetzen der Atmung in der Praxis bewährt. Dies sollte über die Perinatalstatistik überprüft und kontrolliert werden. Darüber hinaus sollten die Vorteile einer Abnabelung nach Reanimation dringend anhand weiterer Studien am menschlichen Neugeborenen nachgewiesen werden, am besten durch prospektive randomisierte kontrollierte Studien. Nur dann können evidenzbasiert Empfehlungen durch Organisationen wie das ILCOR oder die WHO ausgesprochen werden.

Interessenkonflikt

Maul: Fachgutachter für Perizert, Fachgutachter für Versicherungen (Ecclesia, Interschaden) und verschiedene Ärztekammern, Schlichtungsstellen und Gerichte, Vorträge für GE Medical, Milupa, Cook Medical, ITF Pharma, CSL Behring; Kongressorganisator für WfM Ultraschall, Buxtehude, und Kongressorganisation Jörg Eickeler, Düsseldorf; Ämter: Vizepräsident und Landesvorsitzender Hamburg, Verband Leitender Krankenhausärzte (VLK), Düsseldorf, Vorsitzender der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.
Ott: Keine.
Kyvernitakis: Keine.
Kribs: Vortragshonoreare von Chiesi, Medela, Vygon, Infektopharm.
Berger: Milupa.
Ehlen: Keine.
Schmidtke: Keine.
Rawnaq-Möllers: Keine.
Patrick Stelzl hat einen Teilzeitarbeitsvertrag als Berater und Sprecher und ist Mitglied des Steuerungskomitees für Belange des LION- („Labour Induction Outcomes Network“-)Projekts im Zusammenhang mit Angusta 25 µg Tablettes von Norgine Pharma GmbH.
Rath: Vorträge für CSL Behring, Nette, Ferring.

Literatur

- [1] World Health Organization. Perinatal asphyxia. Online (Stand: 31.08.2021): www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/newborn-health/perinatal-asphyxia
- [2] Lawn J, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 409–417
- [3] Lee AC, Kozuki N, Blencowe H et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res* 2013; 74 (Suppl. 1): 50–72. doi:10.1038/pr.2013.206
- [4] Bhatti A, Kumar P. Systemic effects of perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 231–233. doi:10.1007/s12098-013-1328-9
- [5] Fattuoni C, Palmas F, Noto A et al. Perinatal asphyxia: a review from a metabolomics perspective. *Molecules* 2015; 20: 7000–7016. doi:10.3390/molecules20047000
- [6] Rainaldi MA, Perlman JM. Pathophysiology of Birth Asphyxia. *Clin Perinatol* 2016; 43: 409–422. doi:10.1016/j.clp.2016.04.002
- [7] Mercer J, Erickson-Owens D, Skovgaard R. Cardiac asystole at birth: Is hypovolemic shock the cause? *Med Hypotheses* 2009; 72: 458–463. doi:10.1016/j.mehy.2008.11.019
- [8] Lopez E, de Courtivron B, Saliba E. Complications néonatales de la dystocie des épaules: facteurs de risque et prise en charge (Neonatal complications related to shoulder dystocia). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015; 44: 1294–1302. doi:10.1016/j.jgyn.2015.09.049
- [9] Usher R, Shephard M, Lind J. The Blood Volume of the newborn infant and placental transfusion. *Acta Paediatr* 1963; 52: 497–512. doi:10.1111/j.1651-2227.1963.tb03809.x
- [10] Yao AC, Lind J. Placental transfusion. *Am J Dis Child* 1974; 127: 128–141. doi:10.1001/archpedi.1974.02110200130021
- [11] Ceriani Cernadas JM. Timing of umbilical cord clamping of term infants. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115: 188–194. doi:10.5546/aap.2017.eng.188
- [12] American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 684: Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 1. doi:10.1097/AOG.0000000000001860
- [13] Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006; 117: e779–e786. doi:10.1542/peds.2005-1156
- [14] McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T et al. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Evid Based Child Health* 2014; 9: 303–397. doi:10.1002/ebch.1971
- [15] Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI) (anmeldende Fachgesellschaft). Betreuung von Neugeborenen in der Geburtsklinik. AWMF-Leitlinie 024/005, Leitlinienklasse S2 k, aktueller Stand: 02.01.2022. Online (Stand: 07.01.2022): www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-005L_S2k_Betreuung-von-Neugeborenen-in-der-Geburtsklinik_2022-01.pdf
- [16] Tolosa JN, Park DH, Eve DJ et al. Mankind's first natural stem cell transplant. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 488–495. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01029.x
- [17] World Health Organization. Guidelines on basic newborn resuscitation. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: World Health Organization; 2012. Online (Stand: 31.08.2021): www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK137872/
- [18] Madar J, Roehr CC, Ainsworth S et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation* 2021; 161: 291–326. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.014
- [19] Polglase GR, Schmölzer GM, Roberts CT et al. Cardiopulmonary Resuscitation of Asystolic Newborn Lambs Prior to Umbilical Cord Clamping; the Timing of Cord Clamping Matters! *Front Physiol* 2020; 11: 902. doi:10.3389/fphys.2020.00902
- [20] Polglase GR, Blank DA, Barton SK et al. Physiologically based cord clamping stabilises cardiac output and reduces cerebrovascular injury in asphyxiated near-term lambs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103: F530–F538. doi:10.1136/archdischild-2017-313657
- [21] Hofmeyr GJ, Bolton KD, Bowen DC et al. Periventricular/intraventricular haemorrhage and umbilical cord clamping. Findings and hypothesis. *S Afr Med J* 1988; 73: 104–106
- [22] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Therapie und Prävention der Frühgeburt. AWMF-Leitlinie 015/025, Leitlinienklasse S2 k, Version 1.1 (Februar 2020). Online (Stand: 14.04.2021): www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-025L_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2020-02.pdf
- [23] Andersson O, Rana N, Ewald U et al. Intact cord resuscitation versus early cord clamping in the treatment of depressed newborn infants during the first 10 minutes of birth (Nepcord III) – a randomized clinical trial. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2019; 5: 15. doi:10.1186/s40748-019-0110-z
- [24] Katheria AC, Brown MK, Faksh A et al. Delayed Cord Clamping in Newborns Born at Term at Risk for Resuscitation: A Feasibility Randomized Clinical Trial. *J Pediatr* 2017; 187: 313–317. doi:10.1016/j.jpeds.2017.04.033
- [25] Lefebvre C, Rakza T, Weslinck N et al. Feasibility and safety of intact cord resuscitation in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Resuscitation* 2017; 120: 20–25. doi:10.1016/j.resuscitation.2017.08.233
- [26] Ersdal HL, Linde J, Auestad B et al. Timing of cord clamping in relation to start of breathing or ventilation among depressed neonates-an observational study. *BJOG* 2016; 123: 1370–1377. doi:10.1111/1471-0528.13778
- [27] Menticoglou S, Schneider C. Resuscitating the Baby after Shoulder Dystocia. *Case Rep Obstet Gynecol* 2016; 2016: 8674167. doi:10.1155/2016/8674167
- [28] Blank DA, Badurdeen S, Omar F Kamlin C et al. Baby-directed umbilical cord clamping: A feasibility study. *Resuscitation* 2018; 131: 1–7. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.07.020
- [29] Ersdal HL, Linde J, Mduma E. Neonatal outcome following cord clamping after onset of spontaneous respiration. *Pediatrics* 2014; 134: 265–272. doi:10.1542/peds.2014-0467

- [30] Fogarty M, Osborn DA, Askie L et al. Delayed vs. early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 1–18. doi:10.1016/j.ajog.2017.10.231
- [31] Yao AC, Moinian M, Lind J. Distribution of blood between infant and placenta after birth. *Lancet* 1969; 2: 871–873. doi:10.1016/s0140-6736(69)92328-9
- [32] Katheria AC, Rich WD, Bava S et al. Placental Transfusion for Asphyxiated Infants. *Front Pediatr* 2019; 7: 473. doi:10.3389/fped.2019.00473
- [33] Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J et al.; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010; 122 (16 Suppl. 2): S516–S538. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971127
- [34] Hooper SB, Polglase GR, te Pas AB. A physiological approach to the timing of umbilical cord clamping at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F355–F360. doi:10.1136/archdischild-2013-305703
- [35] Crossley KJ, Allison BJ, Polglase GR et al. Dynamic changes in the direction of blood flow through the ductus arteriosus at birth. *J Physiol* 2009; 587 (Pt 19): 4695–4704. doi:10.1113/jphysiol.2009.174870
- [36] Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM et al. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol* 2013; 591: 2113–2126. doi:10.1113/jphysiol.2012.250084
- [37] Malpas P, Symonds EM. Arterial and venous pressures in the human umbilical cord. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98: 261–265. doi:10.1016/s0002-9378(16)34596-3
- [38] Kasiteropoulou D, Topalidou A, Downe S. A computational fluid dynamics modelling of maternal-fetal heat exchange and blood flow in the umbilical cord. *PLoS One* 2020; 15: e0231997. doi:10.1371/journal.pone.0231997
- [39] Rudolph AM. Fetal and neonatal pulmonary circulation. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115 (6 Pt 2): 11–18. doi:10.1164/arrd.1977.115.S.11
- [40] Dawes GS. Foetal and neonatal physiology: a comparative study of the changes at birth. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc.; 1968