

5)<sup>47,48</sup>。

### 治療の勧奨

新生児蘇生時にバッグマスク換気が無効であるとか、気管挿管に失敗または実行不可能な場合には、ラリングエアマスクの使用は効果的な換気を可能にするかもしれない。新生児蘇生時の最初の気道確保としての使用、羊水が胎便で汚染されている場合、胸骨圧迫を必要とするとき、または気管内に薬剤を投与する際などのラリングエアマスクの使用は推奨するに十分な根拠はない。

### 早産児に対する換気戦略<sup>W203A,W203C</sup>

#### 科学的根拠に基づいた合意

早産児に対する蘇生時の初期の換気戦略を評価した研究はほとんどない。複数の動物実験では未熟な肺は出生後すぐの過剰な換気量による肺拡張により、容易に肺損傷が引き起こされることを示している(LOE 6)<sup>49</sup>。さらに複数の動物追加実験は、出生後直ちに陽圧換気を受ける際に呼気終末圧を用いると、肺損傷を和らげたり、肺のコンプライアンスやガス換気を改善することを示している(LOE 6)<sup>50,51</sup>。症例報告では、ほとんどの無呼吸を示す新生児に対する最初の換気圧は、通常20–25cmH<sub>2</sub>Oで換気できるが、時にもっと高い換気圧を必要とすることもあることを報告している(LOE 5)<sup>52,53</sup>。

### 治療の勧奨

医療従事者は出生直後の早産児に対する換気時に、過度な胸壁の動きを回避するようにすべきである。計測された最大吸気圧は変動する呼吸力学の背景において、与えられる換気量に良く相関するとは言えないが、吸気圧を測定することは安定した肺の拡張を提供することの助けとなり、不必要な高い換気圧を避けることができるかもしれない。もし陽圧換気が必要なら、ほとんどの早産児では、最初の吸気圧は20-25cmH<sub>2</sub>Oが適切である。もし心拍数の迅速な改善が見られなかったり、胸壁の動きが認められない場合には、その時にはより高い換気圧が必要であるかもしれない。

### 持続的気道陽圧または呼気終末陽圧の使用<sup>W204A,W204B</sup>

### 科学的根拠に基づいた合意

自発呼吸のある出生直後の児は、病的な新生児に比し、より速く、より低い経肺圧で機能的残気量が確立される(LOE 5)<sup>32</sup>。病的な新生児では持続的気道陽圧は肺機能の安定化と改善に有用である(LOE 4)<sup>54</sup>。しかしながら、過度の持続的気道陽圧は肺の過進展をまねき、呼吸仕事量を増加させ、心拍出量と局所的な血流を減少させる(LOE 6)<sup>55,56</sup>。現時点では早産児または満期産児の蘇生時において、持続的気道陽圧と陽圧人工換気(バッグマスクまたはバッグ気管チューブを通して)の効果を比較検討するのに十分な前方視的無作為対照臨床試験は行われていない。歴史的比較試験では、分娩室での早産児に対する持続的気道陽圧使用は挿管必要率、人工換気日数、生後のステロイド使用頻度を減少させた(LOE 4)<sup>53</sup>。一つの極小さい規模の分娩室での持続的気道陽圧/呼気終末陽圧群とそれらを採用しなかった群との比較臨床試験の超短期予後では有意差は認められなかった(LOE 2)<sup>57</sup>。

### 治療の勧奨

分娩室において蘇生中もしくは蘇生直後のルチーンの持続的気道陽圧使用を支持または否定するに十分なデータはない。

### 気管チューブ挿入部位確認のための呼気中CO<sub>2</sub>感知器<sup>W212A,W212B</sup>

#### 科学的根拠に基づいた合意

挿管後の適切な換気は心拍数の迅速な増加と関連がある(LOE 5)<sup>35</sup>。呼気中CO<sub>2</sub>検出は乳児における気管チューブ挿入部位確認の信頼できる指標になる(LOE5)<sup>58-61</sup>。呼気中CO<sub>2</sub>感知器の陽性反応(呼気中CO<sub>2</sub>の検出)はチューブの気管内留置を確証させる。一方、陰性反応は食道挿管を強く示唆する(LOE 5)<sup>58,60,61</sup>。肺血流が乏しい、またはない場合は偽陰性を示すことがあるが、心拍停止状態でなければほとんどすべての患者で気管チューブの正しい留置が確認できる(LOE 7)<sup>62</sup>。心拍出量が乏しい極めて重篤な乳児では偽陰性の結果のために、不必要な抜管をもたらすことがある。

呼気中CO<sub>2</sub>感知器は、臨床的評価より速く食道挿管を見分けられる(LOE 5)<sup>58,61</sup>。気管チューブの位置確認の臨床的なテクニック(例えば呼気時の凝集した湿ったガスや胸壁の動きの評価)については、新生児において系統だって評価されていない。

## 治療の勧奨

挿管後で、特に児の低い心拍数が改善しない場合は、気管チューブの位置確認をしなければならない。呼気中 CO<sub>2</sub> 検出は気管チューブ位置確認に有用である。心停止時で、呼気中 CO<sub>2</sub> が検出されない場合には、直接喉頭鏡にてチューブ位置を確認すべきである

## 薬物療法

薬物療法についての主要な論点は、どの薬物を使用すべきかということと、どの経路で投与すべきかということである。薬物療法が新生児蘇生において必要とされるのはまれである。使用される薬物にはエピネフリンや輸液がふくまれる。非常にまれであるが、麻薬拮抗薬や重炭酸塩、もしくは昇圧剤が蘇生後に有用なことがある。

## エピネフリン

エピネフリンの投与経路と量<sup>W213A,W213B,W217,W220</sup>

## 科学的根拠に基づいた合意

蘇生中にエピネフリン/アドレナリンは広く使用されているにもかかわらず、ヒト新生児における心停止中のどの段階においても、エピネフリンの経気管投与もしくは経静脈投与(IV)を評価した偽薬比較試験は今まで全く行われていない。ある小児での研究(LOE 7)<sup>63</sup>や出生直後の動物での複数の研究(LOE 6)<sup>64,65</sup>では、蘇生中のエピネフリンの経静脈大量投与(100 μg/kg)の利点は全くなく、むしろ生存率の低下と神経学的予後を悪化させる傾向が示された。動物実験とヒト成人の研究においては、エピネフリンが経気管投与される場合、効果の発現には今まで推奨されているよりもかなりの大量投与が必要であることが示された(LOE 6)<sup>66,68</sup>。

ある出生直後の動物での研究では、現在推奨されているエピネフリンの経気管投与量(10ug/kg)では全く効果がないことが示された(LOE 6)<sup>69</sup>。蘇生を必要とした9人の早産児の1つのコホート研究では、経気管投与されたエピネフリンは吸収されていたが、現在推奨されている量の7-25倍の投与量を使用していた(LOE 5)<sup>70</sup>。

## 治療の勧奨

ヒトでのデータは不足しているが、適切な換気と胸骨圧迫心臓マッサージの施行にもかかわらず心拍数が60/分を越えて上昇しない場合、エピネフリンの使用を維持

するのは理にかなっている。静脈路が確保され次第出来るだけ早くエピネフリン投与には経静脈ルートを使用すべきである。推奨投与量は 0.01mg/kg から 0.03mg/kg である。もし経気管投与が選択されるなら、より大量投与 (0.1mg/kg まで) をするべきである。ただこれらの経気管大量投与の安全性についてはまだ研究されていない。経静脈投与においては大量投与をしてはならない。

## 循環血液量確保

晶質液と膠質液<sup>W208</sup>

### 科学的根拠に基づいた同意

3つの新生児の無作為対照試験では、低血圧の治療において、等張の晶質液はアルブミンと同様の効果があることが示された(LOE 7)<sup>71,73</sup>。蘇生中の晶質液の相対的効果を比較した試験は施行されていない。

### 治療の勧奨

費用と理論上の危険性を考慮すると、新生児蘇生においては循環血液増量薬としてアルブミンよりもむしろ等張の晶質液を選択すべきである。

## その他の薬剤

ナロキソン<sup>W214A,W214B</sup>

### 科学的根拠に基づいた同意

母体に投与された麻薬により重度の呼吸抑制をきたした児に対するナロキシンの使用について調査した研究はない。母体が麻薬投与をうけた母体より出生した元気な新生児においては、ナロキソン投与により肺胞換気の短時間の改善をきたしたが、Apgar 指数、pH、PaCO<sub>2</sub> もしくは呼吸数に影響を与えなかった(LOE 7)<sup>74</sup>。筋肉注射にくらべて、静脈注射されたナロキシンの血中濃度はより高くなるが、半減期はより短い(LOE 5)<sup>75</sup>。経気管投与もしくは皮下注射については、新生児ではまだ調査されておらず、また現在推奨されている投与量である 0.1mg/kg についてもまだ研究されていない。

ナロキソンは仮死状態の動物モデルにおいて内因性のオピオイドの臨界的な機能に干渉し、大脳白質の長期にわたる神経組織の損傷を増悪させる可能性がある(LOE

6)<sup>76,77</sup>。特に大量投与された青年や成人において、不整脈、高血圧や非心原性肺水腫を来した例が報告されている(LOE 7)<sup>78</sup>。麻薬を常習している母体より生まれた児に投与されたナロキソンはけいれんとの関係が認められた<sup>79</sup>。

### 治療の勧奨

ナロキソン投与は、分娩室で呼吸抑制をきたした出生直後の児に対する初期蘇生の一部に含めることは推奨されない。救助者は、ナロキソンを投与する前に換気補助により心拍数と皮膚色を改善させるべきである。望ましい投与経路は静脈注射(IV)もしくは筋肉注射である。経気管投与は推奨されない。現在の推奨量の 0.1mg/kg については支持する根拠も反対の根拠もない。

## 支持療法

### 体温制御

体温の維持<sup>W210A,W210B</sup>

### 科学的根拠に基づいた合意

大多数の観察研究は、低体温と早産児の死亡率の増加との間に関連があることを示している。早産児は、現在推奨されている処置(児の皮膚を乾燥し、濡れたリネンを取り除き、ラジアント・ウォーマー下に置く)を受けている間は低体温の危険にさらされ続けている(LOE 2)<sup>80</sup>。二つの無作為対照試験(LOE 2)<sup>81,82</sup> と三つの観察研究(LOE 4<sup>83,84</sup>, LOE 5<sup>85</sup>)では、標準的な養護と比較すると、通常輻射熱投与に加えプラスチックバッグやプラスチックラッピング(食物用、耐熱性のプラスチック)の使用は、在胎週数 28 週未満の早産児の入院時体温を有意に改善させることにおいてその有効性が確証された(LOE 2<sup>81,82</sup>, LOE 4<sup>83,84</sup>, LOE 5<sup>85</sup>)。このことが死亡率や長期予後を改善させるという直接的な根拠はない。上記の方法により高体温を引き起こす危険性がわずかながらあるため体温は注意深くモニタリングしなければならない(LOE 2)<sup>82</sup>。

蘇生室では、蘇生安定化の間は、他の方法(皮膚清拭や体を覆うこと、暖かい当て物、母親が児と皮膚と皮膚とを重ね合わせて抱き、両者を暖かく覆うことなど)が体温維持のために行われてきたが、早産児において、これらの方法とプラスチックによるラッピングの方法とを比較した研究はない(LOE 8)<sup>86,87</sup>。

## 治療の勧奨

極低出生体重児として出生した早産児は低体温の危険をはらんでいる。体温維持のための標準的な方法と同様に、輻射熱投与の下でプラスチックバッグやラップの使用を考慮するべきである。

## 蘇生後の処置

### 体温

#### 高体温<sup>W201</sup>

##### 科学的根拠に基づいた同意

発熱した母体(体温 $>38^{\circ}\text{C}$ )より出生した児は死亡、周産期の呼吸抑制、新生児痙攣と脳性麻痺のリスクが高い(LOE 4)<sup>88,89</sup>。成人脳卒中発症後24時間以内は、発熱は、神経学的罹患率と死亡率の著しい上昇と関連している(LOE 7)<sup>90,91</sup>。複数の成体動物実験では、虚血中または後の高体温は脳障害の増悪と関連があることを示している(LOE 6)<sup>92,93</sup>。

## 治療の勧奨

蘇生を必要とされる乳児において、正常体温の保持を目標とし、医原性の高体温は避けるべきである。

#### 低体温療法<sup>W211A,W211B</sup>

##### 科学的根拠に基づいた同意

新生児実験モデルにおいて、脳の低酸素性虚血後に $2^{\circ}\text{C}$ から $3^{\circ}\text{C}$ 体温を下げることは(中等度低体温)、脳代謝、生化学的異常と脳損傷を減少させ、脳機能を改善させる(LOE 6)<sup>94-96</sup>。成人領域では、心室性不整脈による心停止後の12時間から24時間の低体温療法( $32^{\circ}\text{C}$ から $34^{\circ}\text{C}$ の体温)は、神経学的予後を改善させたが、外傷や脳卒中後では改善しなかった(LOE 7)<sup>97</sup>。ある多施設研究では、仮死が疑われる出生直後の児(出生時に蘇生が必要、代謝性アシドーシス、早期脳症発現を指標)において、直腸温を $34^{\circ}\text{C}$ から $35^{\circ}\text{C}$ にした選択的頭部冷却は、18ヶ月時点での重篤な障害を持った生存者は全体として、減少させたが有意では無かったが、サブグループ分析では、中等度の脳症に対して有意に利益をもたらした(LOE 2)<sup>98</sup>。

重篤な脳波(EEG)抑制と痙攣の認められた児に対する中等度の低体温療法は利益をもたらさなかった(LOE 2)<sup>98</sup>。2番目の小さな対照予備研究では、仮死児における

直腸温を 33°Cにした早期全身低体温導入は、12 ヶ月時点での死亡と障害を少なくした(LOE 2)<sup>99</sup>。

中等度の低体温療法は、治療を通常必要としない徐脈や血圧上昇と関連があるが、しかし、急速な体温上昇は低血圧をもたらすかもしれない(LOE 5)<sup>100</sup>。重篤な低体温(深部体温 33°C未満)は、不整脈、出血、血栓症や敗血症を引き起こすかもしれないが、これらの合併症は児における中等度の低体温療法では報告されていない(LOE 2)<sup>98,99,101,102</sup>。

### 治療の勧奨

仮死が疑われる児に対する蘇生後の全身または選択的脳低体温療法を推奨するには十分なデータがない。冷却療法が効果的であることを確証し、どのような症例でもっとも効果的であるのかを同定し、もっとも効果的な方法や冷却時期を決定するためには、更なる臨床試験が必要である。

## 一般的な支持的な養護

### ブドウ糖<sup>W218A,W218B,W219A,W219B</sup>

#### 科学的根拠に基づいた同意

仮死後蘇生された新生仔動物モデルにおいて、低血糖は神経学的に有害な結果と関連している(LOE 6)<sup>103</sup>。動物において、低酸素または低酸素性虚血障害時の低血糖は、コントロールと比較して、広範囲の脳梗塞と生存率の減少の両方とも、またはいずれか一方をもたらした(LOE 6)<sup>104,105</sup>。ある一つの臨床試験では、周産期仮死後蘇生された少し後に測定された低血糖(血糖<40mg/dl)と悪い神経学的予後との間に関連が見られた(LOE 4)。

新生仔低酸素性虚血動物モデルにおける高血糖は、脳障害の程度に相反する効果をもたらしている(LOE 6)<sup>107,108</sup>。このトピックにおける新生児領域における臨床試験は行われていない。

### 治療の勧奨

入手できるエビデンスからは、仮死後の蘇生に引き続いて引き起こされる脳障害を最小にする最適な血糖範囲を明確にはできない。蘇生が必要な児においては、血糖

を正常範囲内に保つようにモニターまたは治療すべきである。

### *臍帯クランプのタイミング*<sup>W216A,W216B</sup>

#### *科学的根拠に基づいた同意*

早産児における遅らせた臍帯クランプ(出生後 30 秒から 120 秒)は、より高い平均血圧とヘマトクリット値と脳室内出血の減少と関連があったが、ほとんどの被験者は蘇生を必要としなかった(LOE 1<sup>109</sup>; LOE 2<sup>110</sup>)。蘇生を必要としなかった正期産児での遅らせた臍帯クランプは、出生後4から6時間における、状態安定化に臨床的に有意な改善をもたらせなかった(LOE 3)<sup>111,112</sup>。

#### *治療の勧奨*

蘇生が必要な時の臍帯クランプのタイミングについての勧奨はない。

## 蘇生努力の差し控えもしくは中止

#### *科学的根拠に基づいた同意*

新生児の死亡率と罹病率は、地域により、また資源入手の可能性によりさまざまである。(LOE5)<sup>113</sup> 複数の社会科学研究では、重篤な問題をかかえた新生児の蘇生を開始し生命維持を続ける決定において両親はより大きな役割を望むことを示している。そのような児における積極的な治療の利点と欠点に関して、新生児の救助者の間ではさまざまな意見がある(LOE5)<sup>114,115</sup>。

高い死亡率と不良な予後に関連した状態を確認するのに手助けとなる、利用可能なデータはいくつか存在する(LOE5)<sup>80,116</sup>。そのような状態には、非常に高い罹病率や早期の死が予測される極度の未熟性をもった児や、先天奇形を有する児が含まれる。継続的で適切な蘇生努力にもかかわらず、少なくとも 10 分以上生命徴候のない状態が続く児からのデータでは、高い死亡率か重篤な神経学的後遺症をのこすことが示されている。(LOE5)<sup>80,116</sup>

#### *治療の勧奨*

産科と新生児のチームと両親とによる、個々の症例に対する一貫し、協調したアプローチは重要な目標である。蘇生を開始しないことと、蘇生中もしくは蘇生後の生命維



持治療を中止することは、倫理的には同等であり、機能的な生存を望めない可能性が高いならば、臨床医は治療を差し控える事をためらうべきではない。以下のガイドラインは、現時点での各地域での成績や社会理念に基づいて解釈されるべきである。

● 在胎週数、出生体重、もしくは先天奇形からみて、ほとんど確実な早期の死か、まれに生存出来たとしても受け入れ難い後遺症をもつ確率が高い場合には、蘇生の適応はない。過去に刊行された先進国からの文献の例では

- 極度の未熟性(在胎週数 23 週未満もしくは出生体重 400g 未満)
- 無脳症や、確定診断された 13トリソミーもしくは 18トリソミーのような先天奇形が含まれる。

● 高い生存率や受け入れ可能な合併症に関連した状態においては、ほぼ常に蘇生の適応がある。

● 不確定な予後に関連した状況において、生存が境界線上にあり、合併症の罹患率が比較的高く、さらには子供への負担が大きい場合には、蘇生を開始するにあたっては両親の意見が支持されるべきである。

適切な蘇生努力を 10 分間継続しても生命徴候がない場合は、蘇生を中止することは理にかなっているであろう。

一次翻訳 長野県立こども病院新生児科グループ(清水健司、廣間武彦)

監訳 奥起久子、田村正徳

## References

1. American Heart Association in collaboration with International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science, Part 11: Neonatal Resuscitation. *Circulation*. 2000; 102 (suppl I): I343–I358.
2. Solas AB, Kutzsche S, Vinje M, Saugstad OD. Cerebral hypoxemia-ischemia and reoxygenation with 21% or 100% oxygen in newborn piglets: effects on extracellular levels of excitatory amino acids and microcirculation. *Pediatr Crit Care Med*. 2001; 2: 340–345.
3. Solas AB, Munkeby BH, Saugstad OD. Comparison of short- and long-duration oxygen treatment after cerebral asphyxia in newborn piglets. *Pediatr Res*. 2004; 56: 125–131.
4. Solas AB, Kalous P, Saugstad OD. Reoxygenation with 100 or 21% oxygen after cerebral hypoxemia-ischemia-hypercapnia in newborn piglets. *Biol Neonate*. 2004; 85: 105–111.
5. Huang CC, Yonetani M, Lajevardi N, Delivoria-Papadopoulos M, Wilson DF, Pastuszko A. Comparison of postasphyxial resuscitation with 100% and 21% oxygen on cortical oxygen pressure and striatal dopamine metabolism in newborn piglets. *J Neurochem*. 1995; 64: 292–298.
6. Kutzsche S, Ilves P, Kirkeby OJ, Saugstad OD. Hydrogen peroxide production in leukocytes during cerebral hypoxia and reoxygenation with 100% or 21% oxygen in newborn piglets. *Pediatr Res*. 2001; 49: 834–842.
7. Lundstrom KE, Pryds O, Greisen G. Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995; 73: F81–F86.
8. Tan A, Schulze A, O’Donnell CP, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004: CD002273.
9. Davis PG, Tan A, O’Donnell CP, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364: 1329–1333.
10. Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated

- newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics*. 1998; 102: e1.
11. Ramji S, Rasaily R, Mishra PK, Narang A, Jayam S, Kapoor AN, Kambo I, Mathur A, Saxena BN. Resuscitation of asphyxiated newborns with room air or 100% oxygen at birth: a multicentric clinical trial. *Indian Pediatr*. 2003; 40: 510–517.
  12. Ramji S, Ahuja S, Thirupuram S, Rootwelt T, Rooth G, Saugstad OD. Resuscitation of asphyxic newborn infants with room air or 100% oxygen. *Pediatr Res*. 1993; 34: 809–812.
  13. Vento M, Asensi M, Sastre J, Garcia-Sala F, Pallardo FV, Vina J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics*. 2001; 107: 642–647.
  14. Harris AP, Sendak MJ, Donham RT. Changes in arterial oxygen saturation immediately after birth in the human neonate. *J Pediatr*. 1986; 109: 117–119.
  15. Reddy VK, Holzman IR, Wedgwood JF. Pulse oximetry saturations in the first 6 hours of life in normal term infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999; 38: 87–92.
  16. Toth B, Becker A, Seelbach-Gobel B. Oxygen saturation in healthy newborn infants immediately after birth measured by pulse oximetry. *Arch Gynecol Obstet*. 2002; 266: 105–107.
  17. Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, Goldsmith L, Szyld E, Weiss K, Schutzman D, Cleary GM, Filipov P, Kurlat I, Caballero CL, Abassi S, Sprague D, Oltorf C, Padula M. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics*. 2000; 105 (pt 1): 1–7.
  18. Carson BS, Losey RW, Bowes WA Jr, Simmons MA. Combined obstetric and pediatric approach to prevent meconium aspiration syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1976; 126: 712–715.
  19. Falciglia HS. Failure to prevent meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol*. 1988; 71: 349–353.
  20. Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Wiswell TE, Aguilar AM, Vivas NI. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates

before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 597–602.

21. Gregory GA, Gooding CA, Phibbs RH, Tooley WH. Meconium aspiration in infants: a prospective study. *J Pediatr*. 1974; 85: 848–852.
22. Rossi EM, Philipson EH, Williams TG, Kalhan SC. Meconium aspiration syndrome: intrapartum and neonatal attributes. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 161: 1106–1110.
23. Davis RO, Philips JB 3rd, Harris BA Jr, Wilson ER, Huddleston JF. Fatal meconium aspiration syndrome occurring despite airway management considered appropriate. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 151: 731–736.
24. Perlman JM, Risser R. Cardiopulmonary resuscitation in the delivery room: associated clinical events. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995; 149: 20–25.
25. Adamsons K Jr, Behrman R, Dawes GS, James LS, Koford C. Resuscitation by positive pressure ventilation and tris-hydroxymethylaminomethane of rhesus monkeys asphyxiated at birth. *J Pediatr*. 1964; 65: 807–818.
26. Campbell AM. A comparison of air and O<sub>2</sub> in a hyperbaric chamber or by positive pressure ventilation, in the resuscitation of newborn rabbits. *J Pediatr*. 1966; 68: 153–163.
27. Dawes GS, Jacobson HN, Mott JC, Shelley HJ, Stafford A. The treatment of asphyxiated, mature foetal lambs and rhesus monkeys with intravenous glucose and sodium carbonate. *J Physiol*. 1963; 169: 167–184.
28. Upton CJ, Milner AD. Endotracheal resuscitation of neonates using a rebreathing bag. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 39–42.
29. Karlberg P, Koch G. Respiratory studies in newborn infants. III. Development of mechanics of breathing during the first week of life: a longitudinal study. *Acta Paediatr*. 1962; (Suppl 135): 121–129.
30. Mortola JP, Fisher JT, Smith JB, Fox GS, Weeks S, Willis D. Onset of respiration in infants delivered by cesarean section. *J Appl Physiol*. 1982; 52: 716–724.
31. Vyas H, Milner AD, Hopkin IE, Boon AW. Physiologic responses to prolonged and slow-rise inflation in the resuscitation of the asphyxiated

- newborn infant. *J Pediatr.* 1981; 99: 635–639.
32. Boon AW, Milner AD, Hopkin IE. Lung expansion, tidal exchange, and formation of the functional residual capacity during resuscitation of asphyxiated neonates. *J Pediatr.* 1979; 95: 1031–1036.
  33. Hull D. Lung expansion and ventilation during resuscitation of asphyxiated newborn infants. *J Pediatr.* 1969; 75: 47–58.
  34. Milner AD, Vyas H, Hopkin IE. Efficacy of facemask resuscitation at birth. *Br Med J.* 1984; 289: 1563–1565.
  35. Palme-Kilander C, Tunell R. Pulmonary gas exchange during facemask ventilation immediately after birth. *Arch Dis Child.* 1993; 68: 11–16.
  36. Allwood AC, Madar RJ, Baumer JH, Readdy L, Wright D. Changes in resuscitation practice at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88: F375–F379.
  37. Hoskyns EW, Milner AD, Hopkin IE. A simple method of face mask resuscitation at birth. *Arch Dis Child.* 1987; 62: 376–378.
  38. Cole AF, Rolbin SH, Hew EM, Pynn S. An improved ventilator system for delivery-room management of the newborn. *Anesthesiology.* 1979; 51: 356–358.
  39. Ganga-Zandzou PS, Diependaele JF, Storme L, Riou Y, Klosowski S, Rakza T, Logier R, Lequien P. [Is Ambu ventilation of newborn infants a simple question of finger-touch?]. *Arch Pediatr.* 1996; 3: 1270–1272.
  40. Finer NN, Rich W, Craft A, Henderson C. Comparison of methods of bag and mask ventilation for neonatal resuscitation. *Resuscitation.* 2001; 49: 299–305.
  41. Kanter RK. Evaluation of mask-bag ventilation in resuscitation of infants. *Am J Dis Child.* 1987; 141: 761–763.
  42. Esmail N, Saleh M, et al. Laryngeal mask airway versus endotracheal intubation for Apgar score improvement in neonatal resuscitation. *Egypt J Anaesth.* 2002; 18: 115–121.
  43. Gandini D, Brimacombe JR. Neonatal resuscitation with the laryngeal mask airway in normal and low birth weight infants. *Anesth Analg.* 1999; 89: 642–643.
  44. Lonnqvist PA. Successful use of laryngeal mask airway in low-weight

- expremature infants with bronchopulmonary dysplasia undergoing cryotherapy for retinopathy of the premature. *Anesthesiology*. 1995; 83: 422-424.
45. Brimacombe J, Gandini D. Airway rescue and drug delivery in an 800 g neonate with the laryngeal mask airway. *Paediatr Anaesth*. 1999; 9: 178.
  46. Paterson SJ, Byrne PJ, Molesky MG, Seal RF, Finucane BT. Neonatal resuscitation using the laryngeal mask airway. *Anesthesiology*. 1994; 80: 1248-1253.
  47. Hansen TG, Joensen H, Henneberg SW, Hole P. Laryngeal mask airway guided tracheal intubation in a neonate with the Pierre Robin syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995; 39: 129-131.
  48. Osses H, Poblete M, Asenjo F. Laryngeal mask for difficult intubation in children. *Paediatr Anaesth*. 1999; 9: 399-401.
  49. Ingimarsson J, Bjorklund LJ, Curstedt T, Gudmundsson S, Larsson A, Robertson B, Werner O. Incomplete protection by prophylactic surfactant against the adverse effects of large lung inflations at birth in immature lambs. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 1446-1453.
  50. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Bronchiolar epithelial lesions induced in the premature rabbit neonate by short periods of artificial ventilation. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*. 1980; 88: 359-367.
  51. Probyn ME, Hooper SB, Dargaville PA, McCallion N, Crossley K, Harding R, Morley CJ. Positive end expiratory pressure during resuscitation of premature lambs rapidly improves blood gases without adversely affecting arterial pressure. *Pediatr Res*. 2004; 56: 198-204.
  52. Hird MF, Greenough A, Gamsu HR. Inflating pressures for effective resuscitation of preterm infants. *Early Hum Dev*. 1991; 26: 69-72.
  53. Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants:spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics*. 1999; 103: 961-967.
  54. Morley C. Continuous distending pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 81: F152-F156.
  55. Heulitt MJ, Holt SJ, Wilson S, Hall RA. Effects of continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure and pressure-support

- ventilation on work of breathing, using an animal model. *Respir Care*. 2003; 48: 689–696.
56. Furzan JA, Gabriele G, Wheeler JM, Fixler DE, Rosenfeld CR. Regional blood flows in newborn lambs during endotracheal continuous airway pressure and continuous negative pressure breathing. *Pediatr Res*. 1981; 15: 874–878.
  57. Finer NN, Carlo WA, Duara S, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Kandeler S, Poole WK. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics*. 2004; 114: 651–657.
  58. Aziz HF, Martin JB, Moore JJ. The pediatric disposable end-tidal carbon dioxide detector role in endotracheal intubation in newborns. *J Perinatol*. 1999; 19: 110–113.
  59. Bhende MS, Thompson AE. Evaluation of an end-tidal CO<sub>2</sub> detector during pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatrics*. 1995; 95: 395–399.
  60. Repetto JE, Donohue P-CP, Baker SF, Kelly L, Noguee LM. Use of capnography in the delivery room for assessment of endotracheal tube placement. *J Perinatol*. 2001; 21: 284–287.
  61. Roberts WA, Maniscalco WM, Cohen AR, Litman RS, Chhibber A. The use of capnography for recognition of esophageal intubation in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Pulmonol*. 1995; 19: 262–268.
  62. Bhende MS, Karasic DG, Karasic RB. End-tidal carbon dioxide changes during cardiopulmonary resuscitation after experimental asphyxial cardiac arrest. *Am J Emerg Med*. 1996; 14: 349–350.
  63. Perondi MB, Reis AG, Paiva EF, Nadkarni VM, Berg RA. A comparison of high-dose and standard-dose epinephrine in children with cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1722–1730.
  64. Berg RA, Otto CW, Kern KB, Hilwig RW, Sanders AB, Henry CP, Ewy GA. A randomized, blinded trial of high-dose epinephrine versus standard-dose epinephrine in a swine model of pediatric asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med*. 1996; 24: 1695–1700.
  65. Burchfield DJ, Preziosi MP, Lucas VW, Fan J. Effects of graded doses of epinephrine during asphyxia-induced bradycardia in newborn lambs.

- Resuscitation. 1993; 25: 235–244.
66. Ralston SH, Voorhees WD, Babbs CF. Intrapulmonary epinephrine during prolonged cardiopulmonary resuscitation: improved regional blood flow and resuscitation in dogs. *Ann Emerg Med.* 1984; 13: 79–86.
  67. Ralston SH, Tacker WA, Showen L, Carter A, Babbs CF. Endotracheal versus intravenous epinephrine during electromechanical dissociation with CPR in dogs. *Ann Emerg Med.* 1985; 14: 1044–1048.
  68. Redding JS, Asuncion JS, Pearson JW. Effective routes of drug administration during cardiac arrest. *Anesth Analg.* 1967; 46: 253–258.
  69. Kleinman ME, Oh W, Stonestreet BS. Comparison of intravenous and endotracheal epinephrine during cardiopulmonary resuscitation in newborn piglets. *Crit Care Med.* 1999; 27: 2748–2754.
  70. Schwab KO, von Stockhausen HB. Plasma catecholamines after endotracheal administration of adrenaline during postnatal resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994; 70: F213–F217.
  71. So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997; 76: F43–F46.
  72. Oca MJ, Nelson M, Donn SM. Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for the treatment of neonatal hypotension. *J Perinatol.* 2003; 23: 473–476.
  73. Emery EF, Greenough A, Gamsu HR. Randomised controlled trial of colloid infusions in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child.* 1992; 67: 1185–1188.
  74. McGuire W, Fowle PW. Naloxone for narcotic-exposed newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002: CD003483.
  75. Moreland TA, Brice JE, Walker CH, Parija AC. Naloxone pharmacokinetics in the newborn. *Br J Clin Pharmacol.* 1980; 9: 609–612.
  76. Laudenschach V, Calo G, Guerrini R, Lambolely G, Benoist JF, Evrard P, Gressens P. Nociceptin/orphanin FQ exacerbates excitotoxic white-matter lesions in the murine neonatal brain. *J Clin Invest.* 2001; 107: 457–466.
  77. de-Castro RM, Cabral-Filho JE, Costa JA, Costa FB, Gallindo MA, Hecksher CA. Neonatal treatment with naloxone causes permanent



- hyperalgesia in rats. *Braz J Med Biol Res.* 1993; 26: 747–751.
78. Hasan RA, Benko AS, Nolan BM, Campe J, Duff J, Zureikat GY. Cardiorespiratory effects of naloxone in children. *Ann Pharmacother.* 2003; 37: 1587–1592.
79. Gibbs J, Newson T, Williams J, Davidson DC. Naloxone hazard in infant of opioid abuser. *Lancet.* 1989; 2: 159–160.
80. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics.* 2000; 106: 659–671.
81. Vohra S, Frent G, Campbell V, Abbott M, Whyte R. Effect of polyethylene occlusive skin wrapping on heat loss in very low birth weight infants at delivery: a randomized trial. *J Pediatr.* 1999; 134: 547–551.
82. Vohra S, Roberts RS, Zhang B, Janes M, Schmidt B. Heat Loss Prevention (HeLP) in the delivery room: a randomized controlled trial of polyethylene occlusive skin wrapping in very preterm infants. *J Pediatr.* 2004; 145: 750–753.
83. Lyon AJ, Stenson B. Cold comfort for babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F93–F94.
84. Lenclen R, Mazraani M, Jugie M, Couderc S, Hoenn E, Carbajal R, Blanc P, Paupe A. [Use of a polyethylene bag: a way to improve the thermal environment of the premature newborn at the delivery room]. *Arch Pediatr.* 2002; 9: 238–244.
85. Bjorklund LJ, Hellstrom-Westas L. Reducing heat loss at birth in very preterm infants. *J Pediatr.* 2000; 137: 739–740.
86. Baum JD, Scopes JW. The silver swaddler: device for preventing hypothermia in the newborn. *Lancet.* 1968; 1: 672–673.
87. Besch NJ, Perlstein PH, Edwards NK, Keenan WJ, Sutherland JM. The transparent baby bag: a shield against heat loss. *N Engl J Med.* 1971; 284: 121–124.
88. Petrova A, Demissie K, Rhoads GG, Smulian JC, Marcella S, Ananth CV. Association of maternal fever during labor with neonatal and infant morbidity and mortality. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 20–27.
89. Lieberman E, Eichenwald E, Mathur G, Richardson D, Heffner L, Cohen

- A. Intrapartum fever and unexplained seizures in term infants. *Pediatrics*. 2000; 106: 983–988.
90. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke*. 2000; 31: 410–414.
91. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, D' Alessandro R. Fever in acute stroke worsens prognosis: a prospective study. *Stroke*. 1995; 26: 2040–2043.
92. Coimbra C, Boris-Moller F, Drake M, Wieloch T. Diminished neuronal damage in the rat brain by late treatment with the antipyretic drug dipyrone or cooling following cerebral ischemia. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1996; 92: 447–453.
93. Dietrich WD, Busto R, Halley M, Valdes I. The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1990; 49: 486–497.
94. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest*. 1997; 99: 248–256.
95. Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R, Burns DK, Garcia D, Tollefsbol G. Modest hypothermia provides partial neuroprotection when used for immediate resuscitation after brain ischemia. *Pediatr Res*. 1997; 42: 17–23.
96. Thoresen M, Bagenholm R, Loberg EM, Apricena F, Kjellmer I. Posthypoxic cooling of neonatal rats provides protection against brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996; 74: F3–F9.
97. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002; 346: 557–563.
98. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005; 365: 663–670.
99. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, Horgan MJ, Languani S, Bhatia JJ, Givelichian LM, Sankaran K, Yager JY. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr*

- Neurol. 2005; 32: 11-17.
100. Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2000; 106: 92-99.
  101. Shankaran S, Laptook A, Wright LL, Ehrenkranz RA, Donovan EF, Fanaroff AA, Stark AR, Tyson JE, Poole K, Carlo WA, Lemons JA, Oh W, Stoll BJ, Papile LA, Bauer CR, Stevenson DK, Korones SB, McDonald S. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics*. 2002; 110: 377-385.
  102. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, Horgan MJ, Languani S, Bhatia JJ, Givelichian LM, Sankaran K, Yager JY. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005; 32: 18-24.
  103. Brambrink AM, Ichord RN, Martin LJ, Koehler RC, Traystman RJ. Poor outcome after hypoxia-ischemia in newborns is associated with physiological abnormalities during early recovery: possible relevance to secondary brain injury after head trauma in infants. *Exp Toxicol Pathol*. 1999; 51: 151-162.
  104. Vannucci RC, Vannucci SJ. Cerebral carbohydrate metabolism during hypoglycemia and anoxia in newborn rats. *Ann Neurol*. 1978; 4: 73-79.
  105. Yager JY, Heitjan DF, Towfighi J, Vannucci RC. Effect of insulin-induced and fasting hypoglycemia on perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res*. 1992; 31: 138-142.
  106. Salhab WA, Wyckoff MH, Laptook AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics*. 2004; 114: 361-366.
  107. Hattori H, Wasterlain CG. Posthypoxic glucose supplement reduces hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rat. *Ann Neurol*. 1990; 28: 122-128.
  108. LeBlanc MH, Huang M, Patel D, Smith EE, Devidas M. Glucose given after hypoxic ischemia does not affect brain injury in piglets. *Stroke*. 1994; 25: 1443-1447; discussion 1448.
  109. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical

- cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD003248.
110. Ibrahim HM, Krouskop RW, Lewis DF, Dhanireddy R. Placental transfusion: umbilical cord clamping and preterm infants. *J Perinatol.* 2000; 20: 351-354.
111. Linderkamp O, Nelle M, Kraus M, Zilow EP. The effect of early and late cord-clamping on blood viscosity and other hemorheological parameters in full-term neonates. *Acta Paediatr.* 1992; 81: 745-750.
112. Nelle M, Zilow EP, Bastert G, Linderkamp O. Effect of Leboyer childbirth on cardiac output, cerebral and gastrointestinal blood flow velocities in full-term neonates. *Am J Perinatol.* 1995; 12: 212-216.
113. De Leeuw R, Cuttini M, Nadai M, Berbik I, Hansen G, Kucinkas A, Lenoir S, Levin A, Persson J, Rebagliato M, Reid M, Schroell M, de Vonderweid U. Treatment choices for extremely preterm infants: an international perspective. *J Pediatr.* 2000; 137: 608-616.
114. Sanders MR, Donohue PK, Oberdorf MA, Rosenkrantz TS, Allen MC. Perceptions of the limit of viability: neonatologists' attitudes toward extremely preterm infants. *J Perinatol.* 1995; 15: 494-502.
115. Kopelman LM, Irons TG, Kopelman AE. Neonatologists judge the "Baby Doe" regulations. *N Engl J Med.* 1988; 318: 677-683.
116. Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D. Tables for predicting survival for preterm births are updated. *BMJ.* 2003; 327: 872.
117. Jain L, Ferre C, Vidyasagar D, Nath S, Sheftel D. Cardiopulmonary resuscitation of apparently stillborn infants: survival and long-term outcome. *J Pediatr.* 1991; 118: 778-782.
118. Haddad B, Mercer BM, Livingston JC, Talati A, Sibai BM. Outcome after successful resuscitation of babies born with Apgar scores of 0 at both 1 and 5 minutes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 1210-1214.
119. W200.<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/CIRCULATIONAHA.105.170522/DC344>
120. W201.<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/CIRCULATIONAHA.105.170522/DC345>
121. W202A.<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/CIRCULATIONAH>