

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ – ΠΑΙΔΙΟΥ

Β' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Βασική έρευνα: Συσχέτιση της χρήσης της συσκευής ουδού εμπέδησης στην
καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση με το βαθμό οξείας ισχαιμικής
βλάβης των ζωτικών οργάνων σε ζωικό μοντέλο καρδιακής ανακοπής
παιδιατρικών χοίρων.**

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΝΙΦΟΡΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

2017

ΘΕΜΑ: Βασική έρευνα: Συσχέτιση της χρήσης της συσκευής ουδού εμπέδησης στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση με το βαθμό οξείας ισχαιμικής βλάβης των ζωτικών οργάνων σε ζωικό μοντέλο καρδιακής ανακοπής παιδιατρικών χοίρων.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ: 23/04/12

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 19/06/12

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Σιαφάκα Ιωάννα, Καθηγήτρια (επιβλέπουσα)

Τζουμάκα-Μπακούλα Χρυσάνθη, Ομότιμη Καθηγήτρια

Ιακωβίδου Νικολέττα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 18/09/12

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 20/09/17

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 26/09/17

ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Σφηκάκης Πέτρος, Καθηγητής

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

1. Σιαφάκα Ιωάννα, Καθηγήτρια
2. Τζουμάκα-Μπακούλα Χρυσάνθη, Ομότιμη Καθηγήτρια
3. Ιακωβίδου Νικολέττα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
4. Ξάνθος Θεόδωρος, Καθηγητής (Πανεπιστήμιο του εξωτερικού)
5. Μπούτσικου Θεοδώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια
6. Καπαρός Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής
7. Στάικου Χρυσούλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

ΒΑΘΜΟΣ:

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΘΗΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΗΙΤΡΟΝ
ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ
ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ
ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΘΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΤΗΣ
ΑΣΘΑΙΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΧΗΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ
ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ
ΚΑΙ ΒΙΟΝ ΚΟΙΝΩΣΑΣ ΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ
ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ
ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΖ ΟΥΤΕΩΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ

ΙΣΩΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΗΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΦΗΣ
ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΔΡΑΣΗΣ
ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ ΒΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ
ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΝΕΜΕ ΔΙΔΑΧΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕ
ΓΡΑΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΟΑΛΛΟ
ΔΕΟΝΔΕΜΙ ΔΙΑΙΤΗ ΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΙΑ ΚΑΝΟΝΩΝ
ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΔΗΛΑΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙ
ΚΗΝ ΕΙΡΖΕΙΝ ΟΥΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΒΩΗΓΗΣΟΜΑΙ ΖΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ. ΠΕΣΣΟΝ ΘΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ
ΑΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥΤΕ ΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ
ΕΡΓΑ ΤΗΣΙ ΑΝΘΡΑΣΙ ΠΡΗΖΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ
ΕΣΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠΩΦΕΛΕΙΑ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ
ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΘΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΘΡΟΔΙΣΙ
ΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥ
ΦΕΡΩΝΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ ΔΑ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΗΗ ΚΑΙ ΙΩΩ Η Α
ΚΟΥΣΩ Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΑΜΗ
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΑΔΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΖΩΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ
ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ
ΠΟΚΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΖΥΓΧΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΝ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ
ΔΙΕΙ ΧΡΟΜΟΝ ΠΑΡΑ ΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΚΕΠΙΟΡΚΟΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ
ΤΟΥΤΕΩΝ

«Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και σε όλους τους Θεούς επικαλούμενος την μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό. Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτή την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί του τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας. Να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τα αδέρφια μου και να τους διδάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο και να μεταδώσω με παραγγελίες, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου που με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σε αυτούς που έχουν ορκισθεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω. Και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω κι αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή. Ομοίως να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για να αποβάλει. Να διατηρήσω δε τη ζωή μου και την τέχνη μου καθαρή και αγνή. Και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους αλλά να αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς. Και σε όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους. Και ό,τι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το τηρήσω μυστικό. Αν τον όρκο μου αυτό τηρήσω πιστά και δεν τον αθετήσω, είτε να απολαύσω για πάντα την εκτίμηση όλων των ανθρώπων για τη ζωή μου και για την τέχνη μου, αν όμως παραβώ και αθετήσω τον όρκο μου να υποστώ τα αντίθετα από αυτά.»

**«Η έγκρισις Διδακτορικής Διατριβής υπό την Ιατρική Σχολή του
Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχής των γνωμών του
συγγραφέως»**

Κανονισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ.2, Νόμος 5343/1932

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό σημείωμα.....	8
Ευχαριστίες.....	20
Πρόλογος.....	22
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Καρδιακή ανακοπή και καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση.....	26
1.1. Ιστορική αναδρομή.....	26
1.2. Επιδημιολογία.....	29
1.3. Φυσιολογία.....	30
2. Συσσκευή ουδού εμπέδησης.....	38
2.1. Περιγραφή της συσκευής.....	38
2.2 Βιβλιογραφική ανασκόπηση.....	41
2.2.1. Πειραματικές μελέτες.....	41
2.2.2. Κλινικές μελέτες.....	46
3. Ο νεφρός.....	54
3.1. Φυσιολογία του νεφρού.....	54
3.2. Οξεία Νεφρική Βλάβη.....	55
3.3. Νεότεροι βιοδείκτες οξείας νεφρικής βλάβης.....	59
3.3.1. NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)	59
3.3.2. IL-18 (Interleukin-18)	60

3.3.3. KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1).....	60
3.3.4. CyC (Cystatin C)	61
3.3.5. NAG (N-acetyl-β-d-glucosaminidase)	61
3.3.6. L-FABP (Liver-Type Fatty Acid Binding Protein)	62

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. Ερευνητικό πρωτόκολλο.....	64
4.1. Προετοιμασία.....	64
4.2. Πρωτόκολλο.....	68
4.3. Μετρήσεις.....	72
4.4. Στατιστική ανάλυση.....	73
5. Αποτελέσματα.....	75
5.1. Αιμοδυναμικές παράμετροι.....	75
5.2. Επιβίωση και βιοδείκτες νεφρικής βλάβης.....	78
6. Συζήτηση και ανάλυση των αποτελεσμάτων.....	84
7. Συμπεράσματα.....	96
Abstract.....	97
Περίληψη.....	98
Βιβλιογραφία.....	100

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ Α. ΝΙΦΟΡΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

Επώνυμο: Νιφοροπούλου
Όνομα: Παναγιώτα
Όνομα Πατρός: Λεωνίδα
Υπηκοότητα: Ελληνική
Διεύθυνση: Πάρου 3Α, Μελίσσια
Πόλη: Αθήνα
Τ.Κ.: 15127
Κινητό Τηλ.: 6973712948
E-mail: panifor@gmail.com
Ημερ. Γέννησης: 11 Αυγούστου 1982
Οικ. Κατάσταση: Έγγαμος

ΤΙΤΛΟΙ

07/07/2000: Απολυτήριο Ενιαίου Λυκείου.
Βαθμός Απολυτηρίου 19,9 (Άριστα).

09/08/2006: Πτυχίο Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών.
Βαθμός Πτυχίου 8,64 (Άριστα).

- 14/08/2006:** Άδεια Άσκησης Ιατρικού Επαγγέλματος,
Νομαρχιακή Αυτοδιοίκηση Αιτωλοακαρνανίας,
Διεύθυνση Υγείας και Δημόσιας Υγιεινής.
- 20/01/2011:** Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στην
«Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση»
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
Βαθμός Πτυχίου 10 (Άριστα).
- 14/11/2013:** European Diploma in Anaesthesiology and Intensive
Care (EDAIC).
- 19/03/2014:** Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας (Αναισθησιολογίας)
Γενική Δ/νση Δημόσιας Υγείας και Κοινωνικής
Μέριμνας, Περιφέρεια Αττικής

ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 09/1997-06/2000:** 2^ο Ενιαίο Λύκειο Αγρινίου.
Πρωτεύσασα στις Πανελλαδικές εξετάσεις του 2000.

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 09/2000- 08/2006:** Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ).
Πρώτη εισαχθείσα στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

11/2008- 11/2010: Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση»
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ).

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

19/06/2012 έως σήμερα: Υποψήφια Διδάκτωρ Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών.
Θέμα: Βασική έρευνα: Συσχέτιση της χρήσης της
συσκευής ουδού εμπέδησης στην
καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση με τον βαθμό
οξείας ισχαιμικής βλάβης των ζωτικών οργάνων σε
ζωικό μοντέλο καρδιακής ανακοπής παιδιατρικών
χοίρων.

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

20/11/2006-19/02/2007: Τρίμηνη Εκπαίδευση, με απασχόληση στην
Παθολογική, Καρδιολογική και Χειρουργική
Κλινική.
Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Αγρινίου.
Συμμετοχή στο πρόγραμμα εφημεριών της
Παθολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Ν.Αγρινίου.

- 26/02/2007-25/08/2008:** Υπηρεσία Υπαίθρου,
Π.Ι. Παπαδάτου, Κ.Υ. Αμφιλοχίας.
Συμμετοχή στο πρόγραμμα εφημεριών του Κ.Υ.
Αμφιλοχίας.
- 10/03/2009-13/12/2012:** Ειδικευόμενη Αναισθησιολογίας,
1^ο Νοσοκομείο ΙΚΑ Αθηνών
(Παράρτημα Σισμανογλείου).
- 14/12/2012-09/12/2013:** Ειδικευόμενη Αναισθησιολογίας,
Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι».
- 10/12/2013-09/12/2014:** Παράταση της συμβάσεως εργασίας στο
Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι».
- 10/12/2014-12/10/2015:** Εφημερεύουσα Αναισθησιολόγος στην ΜΕΘ του
Ιατρικού Κέντρου Αθηνών.
- 12/03/2015-06/09/2016:** Αναισθησιολόγος, εξωτερικός συνεργάτης
«Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center»
- 07/09/2016 έως σήμερα:** Αναισθησιολόγος, Επιμελήτρια Β'
Αναισθησιολογικού Τμήματος
«Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center»

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

**Advanced Trauma Life Support:
Student Course** American College of Surgeons- Hellenic Chapter,
Patra, Hellenic National Center
14-15/12/2007

**Basic Life Support /
Automated External Defibrillation:
Provider Course** European Resuscitation Council
Athens, Greece
20/01/2008

**Advanced Life Support:
Provider Course** European Resuscitation Council
Medical School, Heraklion, Crete, Greece
23-24/02/2008

**Advanced Cardiac Life Support:
Provider Course** American College of Emergency Physicians
Athens, Greece
10-12/04/2009

**Basic Life Support /
Automated External Defibrillation:
Instructor Course** European Resuscitation Council
Athens, Greece
26/04/2009

**Advanced Cardiac Life Support:
Instructor's Development Course** American College of Emergency Physicians
Athens, Greece
20-21/06/2009

**Άμεση και Εξειδικευμένη
Υποστήριξη του Αεραγωγού
στην Καρδιακή Ανακοπή:
Σεμινάριο Ανανηπτών** Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής
Αναζωογόνησης
Αθήνα
28/06/2009

**Εφαρμοσμένο Σεμινάριο
στην Εξειδικευμένη Διαχείριση
του Αεραγωγού.** Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Αεραγωγού
Αθήνα
24-25/10/2009 και 19-20/10/2013

**European Paediatric Life Support:
Provider Course** European Resuscitation Council
Athens, Greece
06-07/03/2010

**5th International Cadaver
Workshop** ISURA
Innsbruck
18-19/04/2011

ERC Generic Instructor Course European Resuscitation Council
Athens, Greece
11-12/02/2012

**Σεμινάρια Συνεχιζόμενης
Εκπαίδευσης στην Αλγολογία** 4 κύκλοι, Αθήνα, 2012-2013

**CEEΑ-Σεμινάρια Συνεχιζόμενης
Εκπαίδευσης στην Αναισθησιολογία** 6 κύκλοι, Αθήνα, 2013-2016

ESRA Hellas Hands on workshop European Society of Regional Anaesthesia
Aretaieion Hospital, Athens, Greece
Part 1: 11-13/12/2015
Part 2: 05-07/02/2016

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

-Συμμετοχή ως διδάσκουσα στο ΠΜΣ «Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση» (2012-2015).

-Συμμετοχή ως διδάσκουσα στο κατ' επιλογήν μάθημα «Αθλητιατρική» της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ με θέμα «Πρώτες Βοήθειες στην Αθλητιατρική- BLS».

-Εκπαιδεύτρια στα σεμινάρια:

ALS (Advanced Life Support)

ACLS (Advanced Cardiac Life Support)

ACLS Instructor's Development Course

EPALS (European Paediatric Advanced Life Support)

BLS/AED (Basic Life Support/ Automated External Defibrillation)

ΕΠΕΙΖΩ (Επείγουσα Υποστήριξη της Ζωής)

ΕΥΖΩΗ (Εγκαιρη Υποστήριξη της Ζωής)

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ-ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1^ο Συνέδριο Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, Αθήνα 01/04/2012:

Ελεύθερη Ανακοίνωση: Σύγκριση των επιδόσεων του κλασσικού λαρυγγοσκοπίου με ένα νέο βίντεο-λαρυγγοσκόπιο στη διασωλήνωση προπλασμάτων από ανανήπτες της Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής (ACLS).

1^ο Συνέδριο Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, Αθήνα 01/04/2012:

Αναρτημένη Ανακοίνωση: Θεωρητικές γνώσεις εξειδικευμένης αναζωογόνησης μεταξύ γιατρών και νοσηλευτών μιας παθολογικής κλινικής.

American Heart Association, Scientific Sessions 2013, Dallas 16-20/11/2013:

Poster: Nifekalant versus Amiodarone in the Treatment of Cardiac Arrest: An Experimental Study in a Swine Model of Prolonged Ventricular Fibrillation.

2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης και Αντιμετώπισης Επείγοντος Περιστατικού, Αθήνα 31/10/2014:

Συζήτηση περιστατικών- Διαχείριση αεραγωγού σε ασθενή με όγκο τραχήλου.

12th FELASA SECAL Congress, Barcelona, Spain, 10-13/06/2013,

An alternative anesthesia induction technique in swine.

Ημέρες Παθολογίας 2013, Αθήνα, 5-6/04/2013

Η χορήγηση αμιοδαρόνης δε βελτιώνει τα ποσοστά ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας και την επιβίωση σε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. **Niforopoulou P**, Pantazopoulos I, Demestiha T, Koudouna E, Xanthos T. Video-laryngoscopes in the adult airway management: a topical review of the literature. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 1050-61.
2. Karlis G, Iacovidou N, Lelovas P, **Niforopoulou P**, Zacharioudaki A, Papalois A, Sunde K, Steen PA, Xanthos T. Effects of early amiodarone administration during and immediately after cardiopulmonary resuscitation in a swine model. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 114-22.
3. Markos L, **Niforopoulou P**, Xanthos T. Comparison of airway management associated hands-off time between Macintosh and Airtraq: A randomized manikin trial. *Acta Anaesthesiol Belg* 2015; 66: 17-24.
4. Karlis G, Iacovidou N, Lelovas P, **Niforopoulou P**, Papalois A, Sifaka I, Mentzelopoulos S, Xanthos T. Nifekalant versus amiodarone in the treatment of cardiac arrest: an experimental study in a swine model of prolonged ventricular fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015; 29:425-31.
5. **Niforopoulou P**, Iacovidou N, Lelovas P, Karlis G, Papalois A, Siakavellas S, Spapis V, Kaparos G, Sifaka I, Xanthos T. Correlation of Impedance Threshold Device use during cardiopulmonary resuscitation with post-cardiac arrest Acute Kidney Injury. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 846-54.

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΩΝ

Συντελεστής της 1ης ελληνικής έκδοσης των εγχειριδίων EPILS και EPALS του ERC (Κυπριακό Συμβούλιο Αναζωογόνησης).

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά: Proficiency Certificate in English, University of Cambridge, Ιούνιος 1998
IELTS Academic, Overall score 8/9, British Council Athens, Μάρτιος 2015

Ισπανικά: Diploma Intermedio, Instituto Cervantes, Μάιος 2008

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ - ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

2000:

Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)

Υποτροφία για την εισαγωγή μεταξύ των
Πρώτων στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ.

Π. ΚΩΤΣΟΒΟΛΟΣ Α.Ε.Β.Ε.

Χρηματικό Βραβείο ως Πρωτεύσασα στο
νομό Αιτωλοακαρνανίας στις Πανελλαδικές
Εξετάσεις του 2000.

Παπαστράτειο Ίδρυμα Αγρινίου

Χρηματικό Βραβείο ως Πρωτεύσασα
στο νομό Αιτωλοακαρνανίας στις
Πανελλαδικές Εξετάσεις του 2000.

Πνευματικό Ίδρυμα Μανώλη Χριστουλάκη

Χρηματικό Βραβείο για την εισαγωγή
μεταξύ των Πρώτων στην Ιατρική Σχολή
του ΕΚΠΑ.

2001:

Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)

Υποτροφία για την επίδοση στα μαθήματα
του 1ου Έτους της Ιατρικής Σχολής του
ΕΚΠΑ.

2005:

Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)

Υποτροφία για την επίδοση στα μαθήματα
του 5ου Έτους της Ιατρικής Σχολής του
ΕΚΠΑ.

Αφιερώνεται στο γιο μου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση διδακτορικής διατριβής και η απόκτηση του ανώτατου ακαδημαϊκού τίτλου του διδάκτορα αποτελούν την κορωνίδα της σταδιοδρομίας ενός επιστήμονα. Στην πορεία για την πραγμάτωση αυτού του ύψιστου στόχου είχα την τύχη και την τιμή να συνεργαστώ με σπουδαίους ανθρώπους, προς τους οποίους αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις βαθύτατες ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου.

Ευχαριστώ θερμά τον μέντορά μου, Καθηγητή Θεόδωρο Ξάνθο, έναν διεθνούς αναγνώρισης ερευνητή στον τομέα της Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης. Είχα την τύχη να τον συναντήσω στα πρώτα μου βήματα και η γνωριμία αυτή ήταν καθοριστική για την μετέπειτα σταδιοδρομία μου. Είναι ο άνθρωπος που πίστεψε στις δυνατότητες μου και μου μετέδωσε την αγάπη του για την έρευνα. Χωρίς την αδιάλειπτη και ουσιαστική στήριξή του η εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής θα ήταν αδύνατη. Η εμπιστοσύνη του προς το πρόσωπό μου και η επιλογή του να με συμπεριλάβει στην ερευνητική του ομάδα αποτελούν σπουδαία τιμή για εμένα.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στις Καθηγήτριες Ι. Σιαφάκα και Χ. Μπακούλα και στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ν. Ιακωβίδου για τη στήριξη και την ουσιαστική συμβολή τους στην ολοκλήρωση της διατριβής μου.

Ιδιαίτερη μνεία επιθυμώ να κάνω στο Διευθυντή του Ερευνητικού και Πειραματικού Κέντρου της ΕΛΠΕΝ, Δρα Απόστολο Παπαλόη, για την επιλογή μου ως υπότροφο καθώς και την επιστημονική και υλική υποστήριξη που μου παρείχε, αλλά και την εμπιστοσύνη που επέδειξε στο πρόσωπό μου. Πολλές ευχαριστίες στο επιστημονικό και βοηθητικό προσωπικό του Ερευνητικού και Πειραματικού Κέντρου της ΕΛΠΕΝ, χωρίς τη βοήθεια του οποίου η εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής θα ήταν ανέφικτη.

Θερμές ευχαριστίες στους αγαπητούς φίλους και συνεργάτες Δρα Παύλο Λελόβα και Δρα Γεώργιο Καρλή για την ουσιαστική βοήθειά τους κατά τη διάρκεια των πειραμάτων αλλά και στον Δρα Σπυρίδωνα Σιακαβέλλα για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου. Τη μητέρα μου, τον άνθρωπο που όλα αυτά τα χρόνια ήταν πάντα δίπλα μου, ακούραστος συνοδοιπόρος στο δύσκολο δρόμο που διάλεξα. Το γιο μου, την καθημερινή πηγή έμπνευσης και ενέργειας στη ζωή μου. Τέλος, οφείλω ένα τεράστιο ευχαριστώ στον αγαπημένο μου σύζυγο, για την υπομονή, την κατανόηση και τη στήριξή του σε κάθε μου εγχείρημα, επιστημονικό και μη.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αιφνίδια και απρόβλεπτη διακοπή της αναπνοής και της κυκλοφορίας με αποτέλεσμα την ανεπαρκή παροχή οξυγονωμένου αίματος στα ζωτικά όργανα, γνωστή με τον όρο καρδιακή ανακοπή, αποτελεί μείζον ιατρικό πρόβλημα παγκοσμίως, με σαφείς κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις. Παρά τις προσπάθειες που έχουν γίνει τις τελευταίες δεκαετίες από διεθνείς οργανισμούς, όπως το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (European Resuscitation Council) και η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία (American Heart Association), η πρόγνωση των θυμάτων καρδιακής ανακοπής παραμένει δυσοίωνη. Ακόμη και αν η αναζωογόνηση είναι αρχικά επιτυχής, δεν είναι διασφαλισμένη η μακροπρόθεσμη επιβίωση και η μετέπειτα ποιότητα ζωής. Ο όρος «σύνδρομο μετά από καρδιακή ανακοπή» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη διαταραχή στη λειτουργία του μυοκαρδίου, του εγκεφάλου και των άλλων ζωτικών οργάνων και τη συστηματική αντίδραση ισχαιμίας/επαναιμάτωσης που παρατηρούνται συχνά μετά από επιτυχή αναζωογόνηση θυμάτων καρδιακής ανακοπής και ευθύνονται για την κακή έκβαση των ασθενών αυτών.

Τα παραπάνω ζοφερά στοιχεία αποδίδονται σε διάφορους παράγοντες, ένας εκ των οποίων είναι η εγγενής αδυναμία της κλασσικής καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης να αρδεύσει αποτελεσματικά τα ζωτικά όργανα. Κατά τη διάρκεια της κλασσικής καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, η φλεβική επιστροφή αίματος από την περιφέρεια προς τον θώρακα είναι ανεπαρκής. Αυτό συμβαίνει διότι ένα σημαντικό ποσοστό της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης που παράγεται κατά την αποσυμπίεση του στέρνου χάνεται λόγω της εισόδου των εισπνεόμενων αερίων στους πνεύμονες. Χωρίς επαρκή φλεβική επιστροφή αίματος στην καρδιά, η αντλία είναι σχεδόν κενή

στη φάση της επόμενης συμπίεσης και, επομένως, η παροχή αίματος προς τα ζωτικά όργανα ελαχιστοποιείται.

Στην προσπάθεια να βελτιωθεί η αιμάτωση των ζωτικών οργάνων κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης και, κατά συνέπεια, το προσδόκιμο των θυμάτων καρδιακής ανακοπής, αναπτύχθηκαν ποικίλες συσκευές. Μία από αυτές είναι η συσκευή ουδού εμπέδησης. Πρόκειται για μια βαλβίδα που μπορεί να προσαρμοστεί σε ενδοτραχειακό σωλήνα, λαρυγγική μάσκα, προσωπίδα ή οποιαδήποτε άλλη συσκευή αερισμού. Είναι σχεδιασμένη έτσι ώστε να εμποδίζει εκλεκτικά την παθητική εισροή αερίων στους πνεύμονες κατά τη φάση της θωρακικής αποσυμπίεσης, ενώ δεν παρεμποδίζει ούτε τον αερισμό θετικών πιέσεων ούτε την εκπνοή του ασθενούς. Με τον τρόπο αυτό, δημιουργείται και διατηρείται αρνητική πίεση μέσα στο θωρακικό κλωβό βελτιώνοντας, έτσι, τη φλεβική επιστροφή αίματος στην καρδιά και ακολούθως την καρδιακή παροχή.

Πολυάριθμες πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει την αξία της συσκευής ουδού εμπέδησης: Φαίνεται ότι βελτιώνει το αιμοδυναμικό προφίλ των θυμάτων καρδιακής ανακοπής, αυξάνει την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, την βραχυπρόθεσμη αλλά και την μακροπρόθεσμη επιβίωση με καλή νευρολογική έκβαση. Ωστόσο, καμία μελέτη έως τώρα δεν έχει ερευνήσει την επίδραση της χρήσης της συσκευής ουδού εμπέδησης κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης στον βαθμό της οξείας ισχαιμικής βλάβης άλλων ζωτικών οργάνων πλην του μυοκαρδίου και του εγκεφάλου. Γενικότερα, η πλειοψηφία των μελετών που αφορούσαν την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση τις προηγούμενες δεκαετίες επικέντρωναν το ενδιαφέρον τους στην μετά-την-ανακοπή δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και του εγκεφάλου, ενώ η δυσλειτουργία άλλων ζωτικών οργάνων, όπως οι νεφροί δεν έτυχαν ιδιαίτερης προσοχής. Ωστόσο, η νεφρική δυσλειτουργία είναι

συνήθης μετά την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και σχετίζεται με αυξημένη βραχυπρόθεσμη αλλά και μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και με εμφάνιση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Το παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο έχει σκοπό να μελετήσει την επίδραση της συσκευής ουδού εμπέδησης στο βαθμό οξείας ισχαιμικής βλάβης των ζωτικών οργάνων μετά την αναζωογόνηση, σε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής επαγόμενης από κοιλιακή μαρμαρυγή. Συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή επικεντρώθηκε στην συσχέτιση της χρήσης της συσκευής ουδού εμπέδησης με την εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης (Acute Kidney Injury-AKI) μετά την ανακοπή, καθώς η εμφάνιση τόσο της μυοκαρδιακής όσο και της εγκεφαλικής βλάβης έχουν μελετηθεί εκτεταμένα στο παρελθόν. Η ερευνητική υπόθεση είναι ότι η συσκευή ουδού εμπέδησης, βελτιώνοντας την παροχή αίματος προς τους ιστούς- συμπεριλαμβανομένων των νεφρών- κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, μπορεί να μειώσει το βαθμό οξείας νεφρικής βλάβης μετά την καρδιακή ανακοπή. Προκειμένου να εκτιμηθεί ο βαθμός οξείας νεφρικής βλάβης μετρήθηκαν δύο νέοι βιοδείκτες, η NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) και η IL-18 (Interleukin-18).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Καρδιακή ανακοπή και καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση

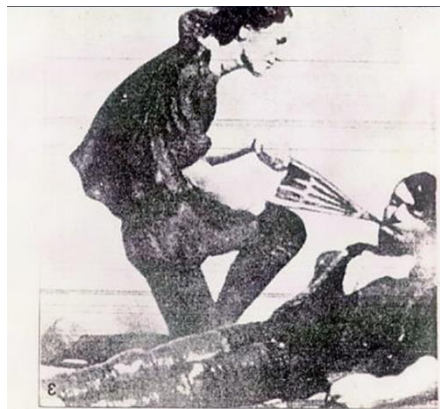
1.1. Ιστορική αναδρομή

Ο όρος «καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση» (ΚΑΑ) δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά πριν από 50 περίπου χρόνια. Ωστόσο, η έννοια της ΚΑΑ απαντάται σε πολλούς αρχαίους πολιτισμούς. Η πρώτη καταγραφή ΚΑΑ εμφανίζεται περί το 3000 π.Χ. σε σπηλαιογραφίες των Μάγιας και των Ίνκας, οι οποίες απεικονίζουν την εμφύσηση καπνού στο ορθό θύματος καρδιακής ανακοπής (ΚΑ). Αλλά και στην αιγυπτιακή μυθολογία συναντάμε την έννοια της ΚΑΑ, με την Θεά Ίσιδα να εκπνέει μέσα στο στόμα του Θεού Όσιρις, επαναφέροντάς τον στη ζωή [1]. Αναφορές ΚΑΑ υπάρχουν και στη Βίβλο και χρονολογούνται στο 800 π.Χ.. Σύμφωνα με αυτές, ο Προφήτης Ελισσαίος επανάφερε στη ζωή ένα αγόρι, κάνοντάς του εμφύσηση αέρα στόμα με στόμα, ενώ παράλληλα ξάπλωσε πάνω του για να του ζεστάνει το σώμα [2].



Εικόνα 1. Ο Προφήτης Ελισσαίος επαναφέρει στη ζωή ένα παιδί.

Η πρώτη αναφορά ενδοτραχειακής διασωλήνωσης με σκοπό τον αερισμό των πνευμόνων γίνεται το 1000 μ.Χ. στο σύγγραμμα «Liber Canonis» του Αβικέννα, όπου χαρακτηριστικά αναφέρεται «...όποτε είναι αναγκαίο, ένας σωλήνας από χρυσό, ασήμι ή οποιοδήποτε άλλο κατάλληλο υλικό προωθείται στο λαιμό για την υποστήριξη του αερισμού...». Το 1530 ο Παράκελσος περιγράφει τον αερισμό θετικών πιέσεων, επαναφέροντας στη ζωή ασθενή, στον οποίο έκανε εμφύσηση αέρα εφαρμόζοντας σωλήνες στο στόμα του. Η εμφύσηση αέρα μέσα από σωλήνα, προκειμένου να αναζωογονηθεί ένα ζώο, περιγράφεται και από τον Ανδρέα Βεσάλιο το 1543, στο σύγγραμμά του «De humani corporis fabrica». Μεταξύ 1500 και 1800 ήταν δημοφιλής η τακτική εμφύσησης αέρα στα θύματα ΚΑ με φουσερό από τζάκι. Το 1770 περιγράφεται στην Ευρώπη η τεχνική κρεμάσματος του θύματος από τα πόδια, με ταυτόχρονη άσκηση πίεσης στο στήθος του κατά την εκπνοή και διακοπή της κατά την εισπνοή. Επίσης, το 1773 απαντάται και η «τεχνική του βαρελιού», σύμφωνα με την οποία τα θύματα τοποθετούνταν σε ένα βαρέλι και μετακινούνταν εμπρός-πίσω προκειμένου να βγει και να μπει αέρας μέσα στους πνεύμονές τους. Το 1803 οι Ρώσοι ενταφίαζαν τους ασθενείς στο χιόνι από τη μέση και κάτω, ρίχνοντας ταυτόχρονα νερό στο θώρακα και το κεφάλι, προκειμένου να μειώσουν τις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού [3].



Εικόνα 2. Εμφύσηση αέρα με φουσερό από τζάκι σε θύμα ανακοπής.

Το 1880 δημοσιεύτηκε από τον Kite μια εργασία με τίτλο «Προσέγγιση στην ανάνηψη από αιφνίδιο θάνατο», στην οποία ανακοινώθηκαν 125 επιτυχημένες και 317 ανεπιτυχείς αναζωογονήσεις, κυρίως μετά από πνιγμό [4]. Την ίδια περίοδο, ο Niehaus έκανε την πρώτη προσπάθεια αναζωογόνησης με «μασάζ» σε κλειστό θώρακα άντρα, η οποία ήταν αποτυχημένη. Το 1954 ο James Elam και το 1958 ο Peter Safar περιέγραψαν την τεχνική αναζωογόνησης στόμα–με–στόμα, αποδεικνύοντας ότι ο εκπνεόμενος αέρας του διασώστη μπορεί να επιτύχει ικανοποιητικό αερισμό και οξυγόνωση σε άτομα με άπνοια [5]. Το 1960 ο Kouwenhoven εφάρμοσε με επιτυχία το καρδιακό «μασάζ» σε κλειστό θώρακα. Πάνω σε αυτή την τεχνική στηρίζεται η ΚΑΑ έως και σήμερα [6]. Τον πρώτο επιτυχημένο απινιδισμό με την εφαρμογή ηλεκτροδίων στο θώρακα περιέγραψε ο Paul Zoll το 1955, ενώ ο Bernard Lown έδειξε ότι το συνεχές ρεύμα ήταν πιο αποτελεσματικό από το εναλλασσόμενο το 1962 [7,8].



Εικόνα 3. Η αλυσίδα της επιβίωσης.

Το 1973 η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association-ΑΗΑ) θέσπισε για πρώτη φορά αλγόριθμους αντιμετώπισης της ΚΑ. Το Ευρωπαϊκό

Συμβούλιο Αναζωογόνησης (European Resuscitation Council- ERC) ιδρύθηκε το 1989. Στις αρχές της δεκαετίας του 1990 περιεγράφηκε η περίφημη «Αλυσίδα της Επιβίωσης» με στόχο τη δημιουργία μιας ενιαίας θεραπευτικής προσέγγισης στο θύμα καρδιακής ανακοπής [9]. Από το 2000 και έπειτα η AHA και το ERC δημοσιεύουν ανά πενταετία κατευθυντήριες οδηγίες για την Αναζωογόνηση.

1.2. Επιδημιολογία

Η ΚΑ αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Κάθε χρόνο καταγράφονται περίπου 350.000-700.000 περιπτώσεις ΚΑ στην Ευρώπη, τόσο εκτός νοσοκομείου (εξωνοσοκομειακή ΚΑ), όσο και εντός αυτού (ενδονοσοκομειακή ΚΑ) [10,11]. Σύμφωνα με επίσημα επιδημιολογικά δεδομένα, η επίπτωση της εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής είναι 38 πολίτες ανά 100.000 πληθυσμού, με την πρόγνωση αυτών των ασθενών να παραμένει δυσμενής παρά τις στοχευμένες και εντατικές προσπάθειες διεθνών οργανισμών (ERC, AHA) τις τελευταίες δεκαετίες [12]. Υπολογίζεται ότι μόνο 1 στους 5 ενήλικες επιβιώνει σε ενδονοσοκομειακή ανακοπή, ενώ μόλις 1 στους 10 σε εξωνοσοκομειακή ανακοπή [13-16]. Αν συγκρίνουμε τα ποσοστά αυτά με τα αντίστοιχα ποσοστά που καταγράφηκαν πριν 50 χρόνια, όταν για πρώτη φορά δημοσιεύτηκε ο όρος «καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση», δε θα παρατηρήσουμε σημαντικές διαφορές.

Η πρόγνωση του θύματος ΚΑ σχετίζεται άμεσα με τον υποκείμενο καρδιακό ρυθμό που συναντούν οι διασώστες. Οι πιθανότητες επιτυχούς αναζωογόνησης μειώνονται όταν ο αρχικός ρυθμός που εμφανίζεται είναι η ασυστολία [17]. Η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) απαντάται ως αρχικός ρυθμός στο 25–30% των θυμάτων εξωνοσοκομειακής ΚΑ στην Ευρώπη και στο 23% στην Αμερική. Στην πραγματικότητα, το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν ΚΜ κατά την έναρξη της

εξωνοσοκομειακής ΚΑ είναι υψηλότερο και αγγίζει το 60%. Ωστόσο, μέχρι την άφιξη εξειδικευμένης βοήθειας και την πρώτη ανάλυση του καρδιακού ρυθμού, ο ρυθμός έχει πλέον εκφυλιστεί σε ασυστολία [18]. Ενώ το ποσοστό επιβίωσης μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο των θυμάτων εξωνοσοκομειακής ΚΑ είναι 10,7% για όλους τους υποκείμενους ρυθμούς, για την ΚΜ φτάνει το 21,2% [19].

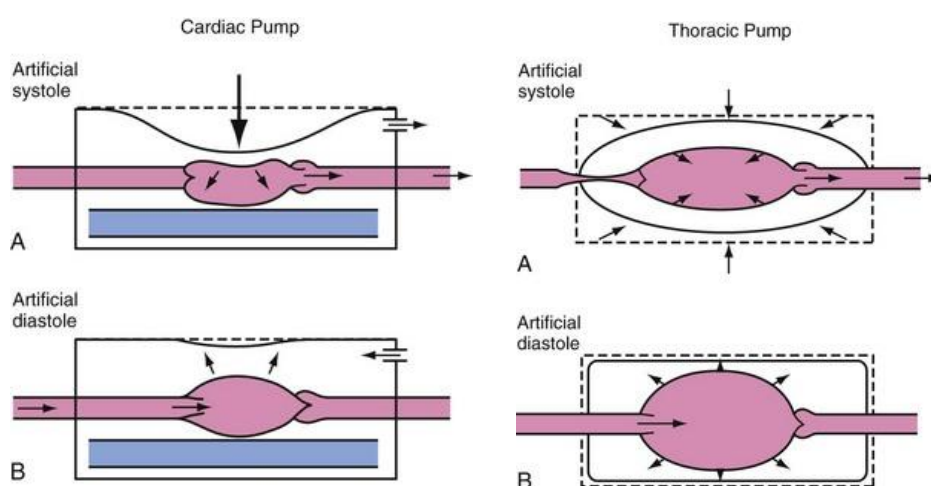
Ωστόσο, ακόμη και αν η αναζωογόνηση είναι αρχικά επιτυχής, δηλαδή το θύμα ανακτήσει αυτόματη κυκλοφορία, δεν είναι διασφαλισμένη η μακροπρόθεσμη επιβίωσή του και η μετέπειτα ποιότητα ζωής. Το 80% περίπου των ασθενών που επιβιώνουν αρχικά από ΚΑ παραμένουν σε κώμα για ποικίλο χρονικό διάστημα. Από αυτούς, περίπου το 40% παραμένει σε φυτική κατάσταση και το 80% καταλήγει σε 1 έτος. Η πλήρης αποκατάσταση της εγκεφαλικής λειτουργίας είναι σπάνια [20].

1.3. Φυσιολογία

Η ΚΑ είναι μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την απουσία αυτόματης κυκλοφορίας. Σε αυτή τη φάση η καρδιά καθώς και τα υπόλοιπα όργανα στερούνται οξυγόνου, με αποτέλεσμα τη σοβαρή ενεργειακή ανισορροπία και την κυτταρική βλάβη. Επομένως, οι απαιτούμενες παρεμβάσεις πρέπει να γίνουν το συντομότερο δυνατό, καθώς η παρατεταμένη απουσία κυκλοφορίας προκαλεί ανεπανόρθωτες βλάβες στα ζωτικά όργανα. Η εφαρμογή ΚΑΑ, δηλαδή θωρακικών συμπίεσεων και εμφυσήσεων διάσωσης, στοχεύει στην άντληση οξυγονωμένου αίματος προς τα ζωτικά όργανα, αλλά και στην επιστροφή φλεβικού αίματος στην καρδιά κατά τη φάση της αποσυμπίεσης του θωρακικού τοιχώματος [21,22].

Ο μηχανισμός με τον οποίον η ΚΑΑ προκαλεί αιματική ροή δεν είναι αποσαφηνισμένος. Δύο είναι οι επικρατέστερες θεωρίες. Η πρώτη είναι η «θεωρία της

καρδιακής αντλίας», σύμφωνα με την οποία η άμεση συμπίεση των κοιλιών της καρδιάς μεταξύ του στέρνου και της σπονδυλικής στήλης δημιουργεί μια κλίση πίεσης μεταξύ της αριστερής κοιλίας και της αορτής (και, αντίστοιχα, της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής). Αυτή η κλίση πίεσης οδηγεί στο κλείσιμο των κολποκοιλιακών βαλβίδων και προωθεί το αίμα από τις κοιλίες προς την περιφέρεια. Οι κοιλίες ξαναγεμίζουν κατά τη φάση της θωρακικής αποσυμπίεσης [6]. Η δεύτερη είναι η «θεωρία της θωρακικής αντλίας». Σύμφωνα με αυτή, οι θωρακικές συμπίεσεις προκαλούν μια οξεία αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης (5-25 mmHg), η οποία κατανέμεται ομοιόμορφα, τόσο στους κόλπους και τις κοιλίες της καρδιάς, όσο και στις ενδοθωρακικές αγγειακές δομές. Αυτή η αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης εξωθεί το αίμα από τα αγγεία του θώρακα προς την συστηματική κυκλοφορία. Οι φλεβικές βαλβίδες εμποδίζουν την παλίνδρομη ροή αίματος από τις δεξιές κοιλότητες προς τις συστηματικές φλέβες. Με άλλα λόγια, η θεωρία αυτή υποστηρίζει ότι το αίμα απλά διακινείται μέσω της καρδιάς, χωρίς αυτή να λειτουργεί ως αντλία. Η «θεωρία της θωρακικής αντλίας» προβλέπει ότι οι κολποκοιλιακές βαλβίδες παραμένουν ανοιχτές κατά τη φάση της θωρακικής συμπίεσης [6].



Εικόνα 4. «Καρδιακή αντλία» και «θωρακική αντλία».

Δύο κλινικές μελέτες, στις οποίες έγινε διαθωρακικός υπέρηχος κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ, υποστήριξαν τη «θεωρία της θωρακικής αντλίας» [23,24]. Ωστόσο, δύο μεταγενέστερες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε διοισοφάγειος υπέρηχος υποστήριξαν την «θεωρία της καρδιακής αντλίας», καθώς η μιτροειδής έκλεινε κατά τη φάση της θωρακικής συμπίεσης και ξανάνοιγε κατά τη φάση της θωρακικής αποσυμπίεσης. Επιπλέον, το μέγεθος των κοιλιών μειωνόταν κατά τη φάση της θωρακικής συμπίεσης [25-27]. Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε 17 θύματα ΚΑ, ο μηχανισμός πρόκλησης αιματικής ροής κατά την ΚΑΑ ποικίλει από ασθενή σε ασθενή [28]. Οι ερευνητές μελέτησαν την διαμιτροειδική ροή αίματος καθώς και τη ροή αίματος στις πνευμονικές φλέβες. Σε 5 από τους 17 ασθενείς η μιτροειδής έκλεινε κατά τη διάρκεια της θωρακικής συμπίεσης, με ταυτόχρονη ροή αίματος προς την περιφέρεια, όπως ακριβώς υποστηρίζει η «θεωρία της καρδιακής αντλίας». Στους υπόλοιπους 12 ασθενείς η μιτροειδής παρέμενε ανοιχτή τόσο κατά τη φάση της θωρακικής συμπίεσης όσο και της αποσυμπίεσης και, επιπλέον, η μέγιστη ροή αίματος μέσα από τη μιτροειδή προς την αριστερή κοιλία παρατηρήθηκε κατά τη φάση της θωρακικής συμπίεσης. Σε 8 από τους 12 αυτούς ασθενείς η προς τα εμπρός ροή αίματος από τη μιτροειδή βαλβίδα κατά τη φάση της θωρακικής συμπίεσης συνοδεύτηκε και από προς τα εμπρός ροή αίματος στις πνευμονικές φλέβες, επιβεβαιώνοντας τη «θεωρία της θωρακικής αντλίας». Όμως, στους υπόλοιπους 4 ασθενείς η προς τα εμπρός ροή αίματος από τη μιτροειδή βαλβίδα κατά τη φάση της θωρακικής συμπίεσης συνοδεύτηκε από παλινδρόμηση της ροής στις πνευμονικές φλέβες, αναγκάζοντας τους συγγραφείς να αναπτύξουν και τη «θεωρία της αντλίας του αριστερού κόλπου», σύμφωνα με την οποία ο κύριος στόχος των θωρακικών συμπίεσεων είναι ο αριστερός κόλπος και όχι η αριστερή κοιλία.

Μετά από τη φάση της συμπίεσης του θώρακα ακολουθεί η φάση της αποσυμπίεσης. Η επαναφορά του θωρακικού τοιχώματος στην αρχική του θέση προκαλεί μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερά της ατμοσφαιρικής (περίπου -5 mmHg). Δημιουργείται με τον τρόπο αυτό ένα «κενό», το οποίο προκαλεί την άντληση του αίματος από το περιφερικό φλεβικό δίκτυο στον θώρακα, συμβάλλοντας στη φλεβική επαναφορά [29]. Η φάση της θωρακικής αποσυμπίεσης είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς, εάν η καρδιά δεν πληρωθεί με αίμα, δε θα προωθηθεί αρκετό αίμα προς την περιφέρεια με την αμέσως επόμενη θωρακική συμπίεση. Επίσης, οι στεφανιαίες αρτηρίες αιματώνουν το μυοκάρδιο στη φάση της αποσυμπίεσης. Όμως, με κάθε θωρακική συμπίεση, εκτός από το αίμα που προωθείται προς την περιφέρεια, εξέρχεται και αέρας και από τους πνεύμονες. Αντίστοιχα, κατά τη φάση της θωρακικής αποσυμπίεσης, η υποατμοσφαιρική ενδοθωρακική πίεση δεν αντλεί μόνο αίμα στην καρδιά αλλά και αέρα στους πνεύμονες, σε μια προσπάθεια να εξισωθεί η ενδοθωρακική πίεση με την ατμοσφαιρική. Έτσι, λοιπόν, αρκετό από το «αιμοδυναμικό κέρδος» που θα μπορούσαμε να έχουμε χάρη στο μηχανισμό αντλίας που περιεγράφηκε παραπάνω χάνεται, λόγω της παθητικής εισόδου των εισπνεόμενων αερίων στον θώρακα [29]. Σαν συνέπεια, η συμβατική ΚΑΑ δεν προσφέρει ικανοποιητική άρδευση των ζωτικών οργάνων. Πράγματι, ακόμη και κατά την εφαρμογή τεχνικά άρτιας ΚΑΑ επιτυγχάνεται ποσοστό 25–40% της φυσιολογικής καρδιακής παροχής [30]. Σύμφωνα με μια μελέτη σε αρουραίους από τον Duggal et al, παρά την ιδανική πραγματοποίηση συμβατικής ΚΑΑ η ροή αίματος στα ζωτικά όργανα ήταν πολύ μικρή σε σύγκριση με τη ροή πριν την εμφάνιση ΚΑ. Συγκεκριμένα, η ροή αίματος στον εγκέφαλο ήταν $27 \pm 16,6\%$ της τιμής πριν την εμφάνιση ΚΑ, στην καρδιά $17,5 \pm 7,8\%$ και στους νεφρούς μόλις $4,3 \pm 3,5\%$ [30]. Στην προσπάθεια να βελτιωθεί η αιμάτωση των ζωτικών οργάνων κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ και, κατά συνέπεια, το

προσδόκιμο των θυμάτων καρδιακής ανακοπής, αναπτύχθηκαν ποικίλες συσκευές [31]. Μία από αυτές είναι η συσκευή ουδού εμπέδησης (ΣΟΕ), στην οποία θα γίνει εκτενής αναφορά παρακάτω.

Η πίεση η οποία είναι υπεύθυνη για την αιμάτωση του μυοκαρδίου είναι η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (ΠΠΣΑ). Η άρδευση του μυοκαρδίου φυσιολογικά γίνεται κατά τη φάση της διαστολής και στην ΚΑΑ η διαστολή αντιστοιχεί στη φάση της επαναφοράς του θωρακικού τοιχώματος. Έτσι, στην ΚΑΑ η ΠΠΣΣ ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της διαστολικής πίεσης της αορτής και της διαστολικής πίεσης του δεξιού κόλπου κατά την αποσυμπίεση του θωρακικού τοιχώματος [32]. Η ικανοποιητική ΠΠΣΣ είναι ζωτικής σημασίας στην ΚΑΑ, καθώς έχει φανεί ότι είναι ο μοναδικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (ΑΟΚ) και επομένως επιτυχούς αναζωογόνησης. Η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και η επιβίωση μετά από ΚΑ, έχουν συσχετιστεί με τιμές ΠΠΣΑ άνω των 15 mmHg στις κλινικές μελέτες και άνω των 25 mmHg στις πειραματικές [33].

Σε ένα θύμα ΚΑ τέσσερις είναι οι πιθανοί υποκείμενοι ρυθμοί: η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ), η άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία (ΑΚΤ), η ασυστολία και η άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα (ΑΗΔ). Οι δύο πρώτοι ονομάζονται απινιδώσιμοι ρυθμοί, καθώς απαιτείται η εφαρμογή απινίδωσης για την αντιμετώπισή τους, ενώ οι δύο τελευταίοι ονομάζονται μη απινιδώσιμοι, καθώς σε αυτούς δεν έχει θέση η απινίδωση.

Η αδρεναλίνη αποτελεί το βασικό φάρμακο της ΚΑΑ, τόσο για τους μη απινιδώσιμους, όσο και για τους απινιδώσιμους ρυθμούς. Προκαλεί αύξηση της ΠΠΣΑ λόγω συστηματικής αγγειοσύσπασης (α-αδρενεργικός αγωνιστής), δράση απαραίτητη

για την επαρκή αιμάτωση των στεφανιαίων αγγείων [34]. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει καμία κλινική μελέτη που να υποδεικνύει αύξηση της επιβίωσης στα θύματα ΚΑ με τη χρήση της αδρεναλίνης. Επιπλέον, η αδρεναλίνη λόγω της β-αδρενεργικής της δράσης, προκαλεί αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου από τα μυοκαρδιακά κύτταρα, σε έδαφος ενός ήδη ισχαιμούντος μυοκαρδίου [35].

Όσον αφορά τους απινιδώσιμους ρυθμούς, οι Weisfeldt και Becker διατύπωσαν το χρονοευαίσθητο μοντέλο, βάσει του οποίου η θεραπεία διαφέρει ανάλογα με το χρονικό διάστημα που έχει περάσει από την εγκατάσταση της ΚΑ [36,37]. Σύμφωνα με αυτό υπάρχουν τρεις φάσεις: η ηλεκτρική, η κυκλοφορική και η μεταβολική. Η ηλεκτρική φάση αρχίζει από την έναρξη της ΚΑ και διαρκεί έως το 4^ο λεπτό. Σε αυτή τη φάση η κύρια διαταραχή αφορά την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς και για το λόγο αυτό απαιτείται άμεση απινίδωση. Η απινίδωση είναι η διέλευση ικανού ηλεκτρικού ρεύματος διαμέσου του μυοκαρδίου ώστε να αποπολωθεί μια σημαντική μάζα καρδιακού μυ, να αναλάβει ο φυσιολογικός βηματοδότης και να επανέλθει η φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα [38,39]. Η απινίδωση αποτελεί βασική θεραπευτική παρέμβαση, καθώς έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την έκβαση της ΚΑ από ΚΜ ή ΑΚΤ. Για κάθε λεπτό που καθυστερεί η χορήγηση απινίδωσης, η επιβίωση μειώνεται κατά 10–12%, εάν απουσιάζει οποιαδήποτε άλλη παρέμβαση, και κατά 3–4% εάν εφαρμόζεται βασική ΚΑΑ [40-42]. Η κυκλοφορική φάση διαρκεί από το 4^ο έως το 10^ο λεπτό μετά την ΚΑ. Σε αυτή τη φάση στην οποία ισχαιμούν ζωτικά όργανα, η σημαντικότερη παρέμβαση είναι η εφαρμογή βασικής ΚΑΑ (θωρακικές συμπίεσεις και εμφυσησεις διάσωσης), ακολουθούμενη από απινίδωση. Οι θωρακικές συμπίεσεις πριν και μετά τη χορήγηση απινίδωσης αυξάνουν την ΠΠΣΑ και παρέχουν στα κύτταρα του μυοκαρδίου οξυγόνο. Η μεταβολική φάση ξεκινά μετά τα 10–15 λεπτά από την ΚΑ. Σε αυτή τη φάση, οι θωρακικές συμπίεσεις, οι εμφυσησεις και η

απινίδωση έχουν μειωμένη αποτελεσματικότητα [36]. Στη μεταβολική φάση της ΚΑ η παθοφυσιολογία περιλαμβάνει, πέραν της ισχαιμίας, την επαναιμάτωση μετά από την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, η οποία ενοχοποιείται για κυτταρικό θάνατο στα πλαίσια του «συνδρόμου μετά από καρδιακή ανακοπή» [43].

Η φροντίδα του θύματος μετά την αναζωογόνηση έχει τεράστια σημασία για την έκβαση του ασθενούς. Στη φάση αυτή η θνητότητα των θυμάτων ΚΑ είναι ιδιαίτερα αυξημένη. Επιπλέον, το ποσοστό των θυμάτων ΚΑ που παίρνει εξιτήριο από το νοσοκομείο με καλή νευρολογική κατάσταση είναι μόλις 2–12%. Διαπιστώνεται, λοιπόν, ότι η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας δε διασφαλίζει ούτε την επιβίωση, ούτε την πλήρη λειτουργική αποκατάστασή ενός θύματος ΚΑ [44-46]. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στο λεγόμενο «σύνδρομο μετά από καρδιακή ανακοπή». Το σύνδρομο αυτό οδηγεί σε πολυοργανική βλάβη μετά από ΚΑ και επιτυχημένη αναζωογόνηση [47]. Η χρονική εξέλιξη του συνδρόμου γίνεται σε 4 φάσεις: 1) την άμεση, που αφορά στα πρώτα 20 λεπτά μετά από την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, 2) την πρώιμη, που λαμβάνει χώρα από το 20^ο λεπτό έως 6–12 ώρες μετά, 3) την ενδιάμεση, η οποία ακολουθεί τη 12^η ώρα από την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας έως την τρίτη ημέρα και 4) τη φάση ανάνηψης και τη φάση αποκατάστασης, οι οποίες έπονται των 72 ωρών από την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Πρόκειται για μία παθοφυσιολογική διεργασία με κύριες συνιστώσες τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, του εγκεφάλου και των άλλων ζωτικών οργάνων (νεφροί, πνεύμονες, ήπαρ) και το σύνδρομο ισχαιμίας–επαναιμάτωσης [48].

Το σύνδρομο ισχαιμίας–επαναιμάτωσης αποτελεί βασική παθοφυσιολογική διεργασία της ΚΑ και της επακόλουθης ΚΑΑ. Κατά τη διάρκεια της ΚΑ οι ιστοί στερούνται οξυγόνου, με αποτέλεσμα την παραγωγή ελεύθερων ριζών και, ακολούθως, τη βλάβη κυτταρικών μεμβρανών και την καταστροφή ενζύμων [49,50]. Ακόμα και

μετά από την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας το μεταφερόμενο οξυγόνο στους ιστούς είναι μειωμένο. Αυτό οδηγεί σε ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και συστηματική φλεγμονή, με ενεργοποίηση των μακροφάγων, επιστράτευση των λευκοκυττάρων, συσσώρευση αιμοπεταλίων και παραγωγή κυτοκινών, ενδοτοξινών και ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Όλα αυτά συμβάλλουν στην εκδήλωση βλαβών μέσω αποπτωτικών και νεκρωτικών μηχανισμών. Οι κλινικές εκδηλώσεις της συστηματικής αντίδρασης ισχαιμίας– επαναιμάτωσης περιλαμβάνουν τη διαταραχή της μεταφοράς και χρήσης του οξυγόνου από τους ιστούς, τη διαταραχή του αγγειακού τόνου, την ανεπάρκεια ενδοαγγειακού όγκου και την προδιάθεση για λοιμώξεις. Οι διαταραχές αυτές είναι συχνά αναστρέψιμες, όταν οι παρεμβάσεις είναι έγκαιρες και ουσιαστικές [51,52].

2. Συσκευή ουδού εμπέδησης

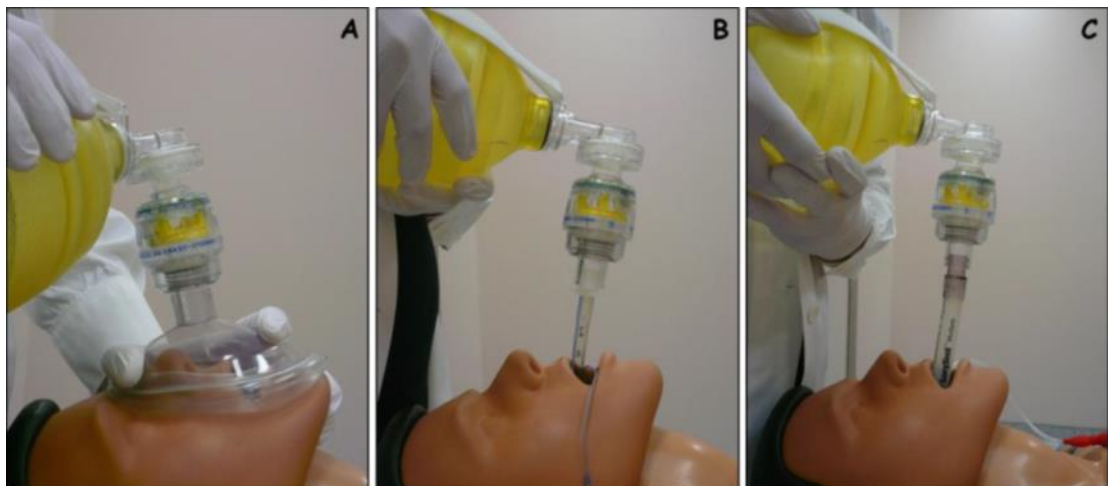
2.1. Περιγραφή της συσκευής

Η συσκευή ουδού εμπέδησης (ΣΟΕ) είναι μια μικρή (35ml), μιας χρήσης πλαστική βαλβίδα που μπορεί να προσαρμοστεί σε ενδοτραχειακό σωλήνα, λαρυγγική μάσκα, προσωπίδα ή οποιαδήποτε άλλη συσκευή αερισμού. Έχει αποδειχτεί ότι η αποτελεσματικότητά της είναι η ίδια, είτε τοποθετηθεί σε έναν ενδοτραχειακό σωλήνα, είτε σε μια προσωπίδα, με την προϋπόθεση ότι η προσωπίδα εφαρμόζει αεροστεγώς στο πρόσωπο του ασθενούς [53,54].



Εικόνα 5. Η συσκευή ουδού εμπέδησης (ResQPOD).

Η ΣΟΕ εκμεταλλεύεται την ίδια ακριβώς αρχή που διέπει το χειρισμό του Mueller, προκειμένου να μειώσει την ενδοθωρακική πίεση και, επομένως, να βελτιώσει τη φλεβική επιστροφή αίματος κατά την ΚΑΑ. Ο χειρισμός του Mueller είναι μια τεχνική κατά την οποία γίνεται εισπνευστική προσπάθεια διατηρώντας, εν μέρει, κλειστή τη γλωττίδα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης και την αύξηση της φλεβικής επιστροφής στην καρδιά [55]. Η ΣΟΕ περιέχει ένα διάφραγμα σιλικόνης, σχεδιασμένο έτσι ώστε να εμποδίζει εκλεκτικά την είσοδο αέρα στους πνεύμονες του ασθενούς, όταν η ενδοθωρακική πίεση είναι κάτω από 0 atm. Έτσι, κατά τη φάση της θωρακικής αποσυμπίεσης, το διάφραγμα αποφράσσει τον αυλό της βαλβίδας, εμποδίζοντας τον αέρα να εισέλθει στους πνεύμονες, εφόσον ο ασθενής δεν αερίζεται ενεργώς. Με τον τρόπο αυτό, δημιουργείται και διατηρείται αρνητική πίεση μέσα στο θωρακικό κλωβό και βελτιώνεται περαιτέρω η φλεβική επιστροφή στην καρδιά.



Εικόνα 6. Η συσκευή ουδού εμπέδησης συνδεδεμένη σε (A) προσωπίδα, (B) ενδοτραχειακό σωλήνα και (C) λαρυγγική μάσκα.

Η μέγιστη τιμή αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης που καταγράφηκε σε πειραματικές μελέτες με τη ΣΟΕ κυμαίνεται μεταξύ -4 και -8 mmHg, ενώ σε έναν διασωληνωμένο ασθενή έφτασε τα -13 mmHg [54,56,57]. Χωρίς τη ΣΟΕ η ενδοθωρακική πίεση ήταν μόνο -3 mmHg [54]. Απαιτούνται 5 κύκλοι συμπίεσης/αποσυμπίεσης για να επιτευχθεί η μέγιστη αρνητική ενδοθωρακική πίεση. Παρά, λοιπόν, το γεγονός ότι η συσκευή αυτή τοποθετείται στο αναπνευστικό κύκλωμα, βοηθάει ουσιαστικά την κυκλοφορία του αίματος, προσφέροντας το θεραπευτικό της όφελος σε κάθε θωρακική αποσυμπίεση.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι όταν ο ανανήπτης χορηγεί εμφυσήσεις, ο αυλός της ΣΟΕ παραμένει ανοιχτός και δε δημιουργεί καμία αντίσταση στον αερισμό του ασθενούς. Ομοίως, καμία αντίσταση δεν προκαλείται από τη συσκευή στον αέρα που εξέρχεται από τους πνεύμονες με κάθε θωρακική συμπίεση [58]. Η ΣΟΕ επιτρέπει την αυτόματη αναπνοή, ωστόσο μπορεί να είναι δύσκολο για έναν ασθενή που μόλις αναζωογονήθηκε να αναπνέει μέσω αυτής. Ο ουδός πάνω από τον οποίο η εισπνευστική πίεση μπορεί να ανοίξει τη βαλβίδα και να επιτρέψει την αυτόματη αναπνοή ποικίλει, ανάλογα με τον κατασκευαστή. Στις κλινικές μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα βρίσκεται μεταξύ των -15 cm H₂O και -24 cm H₂O [59]. Το κατώφλι αυτό θα μπορούσε να αυξήσει σημαντικά το έργο της αναπνοής σε έναν ασθενή που αναπνέει αυτόματα και, επομένως, συνιστάται η απομάκρυνση της συσκευής από το αναπνευστικό κύκλωμα μόλις ο ασθενής ανακτήσει αυτόματη αναπνοή.

Ένα νεότερο μοντέλο της ΣΟΕ που ονομάζεται ResQPOD διαθέτει, επιπλέον, 2 βοηθητικούς λαμπτήρες στην άνω πλευρά του. Οι λαμπτήρες αυτοί αναβοσβήνουν κάθε 5-6 sec, βοηθώντας τον ανανήπτη να διατηρεί τη σωστή αναπνευστική συχνότητα και να μην υπεραερίζει το θύμα, όταν αυτό είναι διασωληνωμένο. Η λειτουργία αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, αφού ο υπεραερισμός μειώνει τη φλεβική επαναφορά

αίματος, οδηγώντας σε μειωμένη αρτηριακή πίεση και μειωμένη ΠΠΣΑ, που αποτελεί και τον μοναδικό προγνωστικό παράγοντα επιτυχούς αναζωογόνησης. Επιπλέον, κάθε φορά που χορηγείται μια εμφύσηση, κατακρημνίζεται η αρνητική πίεση που είχε δημιουργηθεί στο θώρακα και πρέπει να «χτιστεί» εκ νέου [59]. Έτσι, λοιπόν, όσο μικρότερη είναι η αναπνευστική συχνότητα, τόσο μεγαλύτερη είναι η φλεβική επαναφορά αίματος στην καρδιά. Ωστόσο, η λειτουργία της βαλβίδας είναι ανεξάρτητη από τους βοηθητικούς λαμπτήρες.

2.2 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Η ΣΟΕ έχει αξιολογηθεί από δεκάδες πειραματικές αλλά και κλινικές μελέτες, η πλειοψηφία των οποίων καταδεικνύει το όφελός της στην ΚΑΑ. Η προσθήκη της ΣΟΕ στην αναζωογόνηση φαίνεται ότι βελτιώνει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, την άρδευση των ζωτικών οργάνων, τα ποσοστά ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας, την βραχυπρόθεσμη αλλά και την μακροπρόθεσμη επιβίωση με καλή νευρολογική έκβαση.

2.2.1. Πειραματικές μελέτες

Η ΣΟΕ αποτέλεσε το αντικείμενο έρευνας πολυάριθμων πειραματικών μελετών. Οι πρώτες μελέτες που σχεδιάστηκαν προκειμένου να αξιολογηθεί η συσκευή ήταν σε χοίρεια μοντέλα ΚΑ.

Κλασική ΚΑΑ σε συνδυασμό με τη ΣΟΕ

Σε μια μελέτη από τους Lurie και συνεργάτες [60], προκλήθηκε ΚΜ σε 22 χοίρους, οι οποίοι και αφέθηκαν χωρίς θεραπεία για 6 λεπτά. Στη συνέχεια, έγινε ΚΑΑ με την κλασική μέθοδο και με την προσθήκη είτε μιας μη λειτουργικής ΣΟΕ (n=11), είτε μιας λειτουργικής ΣΟΕ (n=11). Η ομάδα στην οποία χρησιμοποιήθηκε η

λειτουργική ΣΟΕ παρουσίασε σημαντική βελτίωση της αιματικής ροής στα ζωτικά όργανα, καθώς και της συνολικής αιματικής ροής της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, η ΠΠΣΑ και η εγκεφαλική αιματική ροή ήταν υψηλότερες στην ομάδα αυτή. Σε μια άλλη μελέτη [61], οι ερευνητές προσέθεταν και αφαιρούσαν διαδοχικά τη ΣΟΕ στο ίδιο ζώο κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ. Στόχος της μελέτης αυτής ήταν ο υπολογισμός της αιματικής ροής στο μυοκάρδιο και τον εγκέφαλο με τη χρήση ραδιοσημασμένων μικροσφαιριδίων, ενώ η ΠΠΣΑ ορίστηκε ως η διαφορά μεταξύ της πίεσης της αορτής και της πίεσης του δεξιού κόλπου στη φάση της αποσυμπίεσης. Κάθε φορά που η ΣΟΕ απομακρυνόταν από το αναπνευστικό κύκλωμα, η ΠΠΣΑ καθώς και η αιμάτωση των ζωτικών οργάνων μειωνόταν, ενώ όταν η ΣΟΕ επανατοποθετούταν στο κύκλωμα οι πιέσεις πλήρωσης σταθεροποιούνταν ή αυξάνονταν. Σύμφωνα με μια μεταγενέστερη προοπτική τυφλή μελέτη [62], η ομάδα των χοίρων που αναζωογονήθηκε με τη χρήση μιας λειτουργικής ΣΟΕ, παρουσίασε σημαντικά υψηλότερο τελοεκπνευστικό CO₂ (ETCO₂) καθώς και συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ), σε σχέση με τους χοίρους που αναζωογονήθηκαν με μια μη λειτουργική ΣΟΕ. Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και από τους Langhelle και συνεργάτες [63], σύμφωνα με τους οποίους, η αναζωογόνηση με τη ΣΟΕ διπλασίασε την αιματική ροή στο μυοκάρδιο, σε σύγκριση με την κλασσική ΚΑΑ.

Εκτός από τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, η ευεργετική δράση της ΣΟΕ επεκτείνεται, επίσης, στην επιβίωση και στη νευρολογική έκβαση των θυμάτων ανακοπής. Σύμφωνα με τους Lurie και συνεργάτες [62], η προσθήκη της ΣΟΕ στην ΚΑΑ βελτίωσε στατιστικώς σημαντικά την 24ωρη επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση των πειραματόζωων. Έτσι, στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε μια μη λειτουργική ΣΟΕ, μόνο 1 στα 11 ζώα που επιβίωσαν είχε απολύτως φυσιολογική νευρολογική λειτουργία, ενώ αντίθετα, στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε μια

λειτουργική ΣΟΕ οι 12 από τους 17 χοίρους που επιβίωσαν είχαν απολύτως φυσιολογική νευρολογική λειτουργία ($P < 0.05$) [64].

Το 2012 δημοσιεύτηκε άλλη μια πειραματική μελέτη σε χοίρειο μοντέλο ΚΑ. Χρησιμοποιήθηκαν 10 χοίροι, οι οποίοι αναζωογονήθηκαν είτε με τη χρήση μιας λειτουργικής ΣΟΕ είτε με τη χρήση μιας μη λειτουργικής ΣΟΕ. Η ομάδα που αναζωογονήθηκε με τη λειτουργική ΣΟΕ είχε στατιστικώς σημαντικά βελτιωμένες αιμοδυναμικές παραμέτρους, ΠΠΣΑ και πίεση άρδευσης του εγκεφάλου [65].

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε σκύλους από τους Buckley και συν έδειξε ότι η προσθήκη της ΣΟΕ στην κλασσική ΚΑΑ αύξησε στατιστικώς σημαντικά την εγκεφαλική αιματική ροή και την ΠΠΣΑ, ενώ μείωσε στατιστικώς σημαντικά τη διαστολική πίεση του δεξιού κόλπου. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο $ETCO_2$, καθώς και στη διαστολική, μέση και συστολική αρτηριακή πίεση. Αξίζει να σημειωθεί ότι κανένα ζώο της μελέτης δεν ανέκτησε αυτόματη κυκλοφορία [66].

Στον αντίποδα όλων των ανωτέρω υπάρχουν και δύο πειραματικές μελέτες οι οποίες δεν τεκμηριώνουν τον ευεργετικό ρόλο της ΣΟΕ. Μια τυφλή μελέτη σε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής επιχείρησε να εκτιμήσει την επίδραση της ΣΟΕ στην ΠΠΣΑ και στον παθητικό αερισμό (PaO_2 και $PaCO_2$), κατά την αναζωογόνηση. Επίσης, μελέτησε την επίδραση της ΣΟΕ στην ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας και στη βραχυπρόθεσμη επιβίωση. Η μελέτη αυτή δεν έδειξε κάποια σημαντική επίδραση της ΣΟΕ στην ΠΠΣΑ, στον παθητικό αερισμό και στην επιβίωση [67]. Επιπλέον, μια μελέτη από τους Menegazzi και συνεργάτες σε χοίρους έδειξε ότι η χρήση της ΣΟΕ κατά την αναζωογόνηση, όχι απλά δε βελτίωσε την ΠΠΣΑ αλλά, αντιθέτως, μείωσε σημαντικά τα ποσοστά ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας και βραχυπρόθεσμης επιβίωσης [68].

ΚΑΑ με ενεργό συμπίεση και αποσυμπίεση (ACD-CPR) σε συνδυασμό με τη ΣΟΕ

Μια σειρά από μελέτες συνδύασαν τη ΣΟΕ με μια άλλη αυτόματη συσκευή, η οποία ενεργώς συμπιέζει και εν συνεχεία αποσυμπιέζει τον θώρακα (Active Compression Decompression- ACD).



Εικόνα 7. Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση με ενεργό συμπίεση-αποσυμπίεση (ACD-CPR) και συσκευή ουδού εμπέδησης (ΣΟΕ).

Η προσθήκη της ΣΟΕ στην ACD-CPR, σε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής, είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση της αιματικής ροής στα ζωτικά όργανα, την αύξηση της ΠΠΣΑ και τη συνολική μείωση της απαιτούμενης ενέργειας για επιτυχημένο απινιδισμό [69]. Επίσης, οι Voelckel και συνεργάτες έδειξαν ότι με την προσθήκη της ΣΟΕ έχουμε σημαντική αύξηση των πιέσεων πλήρωσης και, επομένως, της αιματικής ροής προς τα ζωτικά όργανα, πάνω από το όριο που απαιτείται ώστε να είναι επιτυχημένος ο απινιδισμός [70]. Η αύξηση των πιέσεων πλήρωσης και

της αιματικής ροής προς τα ζωτικά όργανα έγινε σε ένα χρονικό σημείο όπου, συνήθως, η γενικευμένη ισχαιμία είναι τόσο σημαντική, ώστε να καθιστά οποιαδήποτε προσπάθεια ΚΑΑ πολύ δύσκολη: Με τη χρήση της ΣΟΕ 6 από τα 7 ζώα ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία μετά από 26 λεπτά σε ανακοπή.

Στην ειδική περίπτωση υποθερμικών θυμάτων καρδιακής ανακοπής, η ACD-CPR σε συνδυασμό με τη ΣΟΕ βελτίωσε την αιματική ροή στις κοινές καρωτίδες, σε σύγκριση με την κλασσική ΚΑΑ (67+13 mL/ min και 26+5 mL/ min, αντίστοιχα, $P < 0.025$) [71]. Οι ευεργετικές επιδράσεις του συνδυασμού ACD-CPR και ΣΟΕ ήταν, επίσης, εμφανείς και στον μεταβολισμό του εγκεφάλου. Με την τεχνική της μικροδιάλυσης, οι ερευνητές μέτρησαν τις μεταβολές στη βιοχημεία του εγκεφάλου, τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά από την υποθερμική ΚΑ. Όπως απέδειξαν, η χρήση της ΣΟΕ βελτίωσε το πηλίκο γαλακτικού/πυροσταφυλικού καθώς και τον μεταβολισμό της γλυκόζης, σε σύγκριση με την κλασσική ΚΑΑ [72]. Τα ευρήματα αυτά, πιθανότατα, υποδεικνύουν μια καλύτερη μεταβολική κατάσταση, με λιγότερη αναερόβια γλυκόλυση.

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη από τους Pantazopoulos και συν που δημοσιεύτηκε το 2012 μελέτησε 30 χοίρους, στους οποίους προκλήθηκε ΚΑ με ασφυξία. Στη συνέχεια οι χοίροι αναζωογονήθηκαν είτε με ενεργό συμπίεση και αποσυμπίεση και μια μη λειτουργική ΣΟΕ είτε με ενεργό συμπίεση και αποσυμπίεση και μια λειτουργική ΣΟΕ. Η ομάδα που αναζωογονήθηκε με την λειτουργική ΣΟΕ παρουσίασε στατιστικώς σημαντική αύξηση στην ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, στην 24ωρη και 48ωρη επιβίωση και στα σκορ νευρολογικής εκτίμησης, ενώ οι βιοδείκτες νευρικής βλάβης (NSE και S-100) ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένοι [73].

Μια ακόμη τυχαιοποιημένη μελέτη σε 26 χοίρους οι οποίοι αναζωογονήθηκαν είτε με κλασσική ΚΑΑ, είτε με ενεργό συμπίεση-αποσυμπίεση και ΣΟΕ δημοσιεύτηκε το 2012 από τους Metzger και συν. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, η ομάδα που αναζωογονήθηκε με ACD-CPR και ΣΟΕ είχε στατιστικώς σημαντικά αυξημένη ΠΠΣΑ, αιματική ροή στις καρωτίδες, πίεση άρδευσης του εγκεφάλου και νευρολογικά σκορ στις 24 ώρες [74].

2.2.2. Κλινικές μελέτες

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών φαίνεται να επιβεβαιώνουν τις πειραματικές μελέτες.

Κλασσική ΚΑΑ σε συνδυασμό με τη ΣΟΕ

Δύο αναδρομικές κλινικές μελέτες [75,76] συνέκριναν τα αποτελέσματα της αναζωογόνησης σε θύματα εξωνοσοκομειακής ΚΑ που αναζωογονήθηκαν είτε με τη χρήση της ΣΟΕ είτε με κλασσική ΚΑΑ. Η πρώτη εξ αυτών δημοσιεύτηκε το 2005 και έδειξε ότι η προσθήκη της ΣΟΕ στην ΚΑΑ βελτίωσε το συνολικό ποσοστό της βραχυπρόθεσμης επιβίωσης κατά 50% και τριπλασίασε την επιβίωση των ασθενών με ασυστολία, οι οποίοι παραδοσιακά έχουν τη χειρίστη πρόγνωση [75]. Επιπλοκές σχετιζόμενες με τη χρήση της συσκευής δεν παρατηρήθηκαν. Η δεύτερη μελέτη δημοσιεύτηκε το 2006 και διεξήχθη από το σύστημα επείγουσας ιατρικής φροντίδας μιας περιοχής των ΗΠΑ. Στη μελέτη αυτή καταγράφηκαν τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχούς αναζωογόνησης με τη χρήση της ΣΟΕ. Όφελος υπήρχε ανεξαρτήτως του υποκείμενου ρυθμού της ανακοπής. Το ποσοστό ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας βελτιώθηκε κατά 29%, ενώ το ποσοστό των ασθενών που πήραν εξιτήριο από το νοσοκομείο χωρίς νευρολογικά ελλείμματα αυξήθηκε πάνω από 50% [76].

Σύμφωνα με μια άλλη αναδρομική μελέτη, η χρήση της ΣΟΕ από 7 συστήματα επείγουσας ιατρικής φροντίδας, τα οποία αντιμετώπισαν συνολικά 893 θύματα ΚΑ, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας μόνο κατά 10%. Διπλασιάστηκε, όμως, το ποσοστό των ασθενών που πήραν εξιτήριο από το νοσοκομείο, από 7,9% σε 15,7% ($P < 0,001$) [77].

Μια σειρά αναδρομικών μελετών συνέκριναν τα αποτελέσματα της αναζωογόνησης πριν και μετά από την εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών του 2005 από την ΑΗΑ, συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης της ΣΟΕ. Οι μελέτες αυτές έδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση στα ποσοστά των θυμάτων ΚΑ που πήραν εξιτήριο από το νοσοκομείο μετά την εφαρμογή των οδηγιών του 2005.

Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τους Thigpen και συνεργάτες, η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών του 2005, συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης της ΣΟΕ, είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού βραχυπρόθεσμης επιβίωσης κατά 75%, καθώς και του ποσοστού των ασθενών που επιβίωσαν και πήραν εξιτήριο από το νοσοκομείο κατά 62% [78].

Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη που διεξήχθη σε δύο μεγάλα νοσοκομεία των ΗΠΑ, η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών του 2005, συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης της ΣΟΕ, είχε ως αποτέλεσμα την πάνω από 70% αύξηση του ποσοστού των ασθενών που επιβίωσαν μέχρι το εξιτήριο από το νοσοκομείο, μετά από ενδονοσοκομειακή ΚΑ [79].

Μια κλινική μελέτη που περιελάμβανε 1.365 ασθενείς και διεξήχθη από ένα σύστημα επείγουσας ιατρικής φροντίδας των ΗΠΑ, έδειξε ότι η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών του 2005, συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης της ΣΟΕ, είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της επιβίωσης μετά από εξωνοσοκομειακή ανακοπή.

Συνολικά, διπλασιάστηκε το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών μέχρι το εξιτήριο από το νοσοκομείο, ενώ διατηρήθηκε η αναλογία αυτών που επιβίωσαν με καλή νευρολογική έκβαση [80].

Σε μια ακόμη αναδρομική μελέτη από τους Aufderheide και συν, η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών του 2005, συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης της ΣΟΕ, από 5 συστήματα επείγουσας ιατρικής φροντίδας, σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ανακοπή, είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης μέχρι το εξιτήριο από το νοσοκομείο από 10,1% σε 13,1% ($P=0,007$). Η αντίστοιχη βελτίωση για τους ασθενείς με απινιδώσιμο ρυθμό ήταν από 20% σε 32,3% ($P<0,001$). Το ποσοστό εκείνων που είχαν καλή νευρολογική έκβαση από το σύνολο των ασθενών που επιβίωσαν βελτιώθηκε, επίσης, από 33,3% (10/30) σε 59,6% (31/52) ($P=0,038$) [81].

Τέλος, σε μια αναδρομική μελέτη όπου δύο νοσοκομεία εφάρμοσαν τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2005, συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης της ΣΟΕ, σε ασθενείς με ενδονοσοκομειακή ανακοπή, το αποτέλεσμα ήταν η βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης μέχρι το εξιτήριο από το νοσοκομείο από 17,5% σε 28% ($P=0,006$), κάτι που αντιστοιχεί σε αύξηση 60%. Το μεγαλύτερο όφελος το είχαν οι ασθενείς με υποκείμενο ρυθμό ΑΗΔ. Από 14,4% το ποσοστό επιβίωσης αυξήθηκε σε 29,7% ($P=0,014$). Η νευρολογική έκβαση δεν εμφάνισε σημαντική διαφορά [82].

Εκτός από τις προαναφερθείσες αναδρομικές μελέτες έχουν δημοσιευτεί και προοπτικές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες επιβεβαιώνουν την αξία της ΣΟΕ [83,84]. Το 2005 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μιας προοπτικής κλινικής μελέτης που διεξήχθη σε 22 ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ΚΑ. Δώδεκα από αυτούς αναζωογονήθηκαν με μια μη λειτουργική ΣΟΕ και 10 με μια λειτουργική συσκευή. Η

μέση ΣΑΠ των ασθενών της πρώτης ομάδας ήταν 45 mmHg, ενώ της δεύτερης ομάδας ήταν 85 mmHg ($P < 0.001$) [83]. Μια άλλη προοπτική, τυχαιοποιημένη, τυφλή, κλινική μελέτη που αφορούσε τα ποσοστά θυμάτων εξωνοσοκομειακής ΚΑ που επιβίωσαν ώστε να εισαχθούν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), έδειξε ότι τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών που αναζωογονήθηκαν με τη χρήση της ΣΟΕ ήταν υψηλότερα, ειδικά στους ασθενείς εκείνους όπου ο υποκείμενος ρυθμός της ανακοπής ήταν ΑΗΔ (αύξηση μεγαλύτερη του 100% στη βραχυπρόθεσμη επιβίωση) [84].

Μια πολύ σημαντική μελέτη, η NIH PRIMED που δημοσιεύτηκε το 2011, περιελάμβανε 8.718 θύματα εξωνοσοκομειακής ΚΑ που αναζωογονήθηκαν είτε με κλασσική ΚΑΑ είτε με τη χρήση της ΣΟΕ. Η μελέτη αυτή δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, στην επιβίωση έως την εισαγωγή στο νοσοκομείο, στην επιβίωση έως το εξιτήριο από το νοσοκομείο ή στην επιβίωση έως το εξιτήριο με καλή νευρολογική έκβαση. Ωστόσο, μια περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης NIH PRIMED αποκάλυψε ότι στους ασθενείς στους οποίους έγινε ΚΑΑ αποδεκτής ποιότητας, η χρήση της ΣΟΕ αύξησε την επιβίωση έως την έξοδο από το νοσοκομείο σε καλή νευρολογική κατάσταση. Αντιθέτως, όταν η ΚΑΑ που εφαρμόστηκε ήταν κακής ποιότητας, η χρήση της ΣΟΕ οδήγησε σε χειρότερη έκβαση [85].

ΚΑΑ με ενεργό συμπίεση και αποσυμπίεση (ACD-CPR) σε συνδυασμό με τη ΣΟΕ

Μια σειρά από προοπτικές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, έδειξαν ότι η προσθήκη της ΣΟΕ στην ΚΑΑ με ενεργό συμπίεση και αποσυμπίεση βελτιώνει την έκβαση των θυμάτων ΚΑ [86-88].

Πιο συγκεκριμένα, μια μελέτη που διεξήχθη στη Γαλλία σε προνοσοκομειακό επίπεδο, μελέτησε διάφορες αιμοδυναμικές παραμέτρους σε ασθενείς που ήταν σε

παρατεταμένη ΚΑ, μη τραυματικής αιτιολογίας. Ορισμένοι από τους ασθενείς αναζωογονήθηκαν με ACD-CPR μόνο, ενώ οι υπόλοιποι με ACD-CPR σε συνδυασμό με τη ΣΟΕ. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η προσθήκη της ΣΟΕ βελτιώνει περαιτέρω τη μηχανική επίδραση της ACD-CPR, αυξάνοντας τη φλεβική επιστροφή αίματος στο μυοκάρδιο και την ΠΠΣΑ. Η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) και η ΠΠΣΑ στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε η ΣΟΕ ήταν 70% υψηλότερες σε σχέση με την ομάδα που αναζωογονήθηκε μόνο με ACD-CPR. Επιπλέον, τα επίπεδα του ETCO₂ ήταν αρκετά υψηλότερα με τη χρήση της ΣΟΕ [86].

Το αιμοδυναμικό όφελος που παρατηρήθηκε στην παραπάνω μελέτη μεταφράστηκε σε άμεση βελτίωση τόσο των ποσοστών επιβίωσης, όσο και της νευρολογικής έκβασης, όπως φαίνεται από τις προοπτικές κλινικές μελέτες που ακολουθούν. Μια προνοσοκομειακή προοπτική κλινική μελέτη στη Γερμανία έδειξε σημαντική αύξηση στα ποσοστά ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας, αλλά και στα ποσοστά επιβίωσης στην 1η και στις 24 ώρες, όταν τα θύματα ανακοπής αναζωογονήθηκαν με ACD-CPR σε συνδυασμό με τη ΣΟΕ, σε σύγκριση με τα θύματα που αναζωογονήθηκαν με την κλασσική μέθοδο (55% vs 37%, P=0,016, 51% vs 32%, P=0,006, 37% vs 22%, P=0,033, αντίστοιχα) [87]. Η επιβίωση των ασθενών εκείνων, όπου οι διασώστες ήταν μάρτυρες της ανακοπής, στην 1η και στις 24 ώρες ήταν 55% και 41% στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με ACD-CPR και ΣΟΕ, ενώ στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με την κλασσική μέθοδο ήταν 33% και 23% (P=0,011 και P=0,019), αντίστοιχα. Η επιβίωση των ασθενών εκείνων, όπου οι διασώστες ήταν μάρτυρες της ανακοπής και ο υποκείμενος ρυθμός ήταν ΚΜ, στην 1η και στις 24 ώρες ήταν 68% και 58% στην πρώτη ομάδα, ενώ στη δεύτερη ομάδα ήταν 27% και 23% (P=0,002 και P=0,009), αντίστοιχα. Οι επιβιώσαντες της ομάδας που αναζωογονήθηκε

με ACD-CPR και ΣΟΕ είχαν σαφώς καλύτερη νευρολογική λειτουργία κατά την έξοδο από το νοσοκομείο [87].

Τα παραπάνω ευρήματα ενισχύθηκαν περαιτέρω από τη μελέτη που δημοσίευσαν οι Plaisance και συνεργάτες, η οποία έδειξε ότι ο συνδυασμός ACD-CPR και ΣΟΕ στην αναζωογόνηση ασθενών με εξωνοσοκομειακή ΚΑ είχε ως αποτέλεσμα τον διπλασιασμό της 24ωρης επιβίωσης [88]. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 400 ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ανακοπή, εκ των οποίων 200 αναζωογονήθηκαν με μια λειτουργική ΣΟΕ και 200 με μια μη λειτουργική ΣΟΕ. Η νευρολογική λειτουργία όσων επιβίωσαν, κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, ήταν σημαντικά καλύτερη σε εκείνους που αναζωογονήθηκαν με τη λειτουργική συσκευή [88].

Το 2011 δημοσιεύτηκε στο Lancet μια σπουδαία μελέτη, η ResQTrial. Επρόκειτο για μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη σε 46 συστήματα επείγουσας ιατρικής φροντίδας, που εξυπηρετούν συνολικά 2,3 εκατομύρια πληθυσμού στις ΗΠΑ. Η μελέτη αυτή περιελάμβανε συνολικά 1.653 ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ΚΑ που πιθανότατα οφειλόταν σε καρδιακά αίτια. Από αυτούς, 813 ασθενείς αναζωογονήθηκαν με την κλασική μέθοδο και 840 με ACD-CPR και ΣΟΕ. Οι 47 από τους 813 ασθενείς (6%) της πρώτης ομάδας πήραν εξιτήριο από το νοσοκομείο σε καλή νευρολογική κατάσταση, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στη δεύτερη ομάδα ήταν 75 στους 840 (9%) ($P=0,019$). Αυτό σημαίνει ότι στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με ACD-CPR και ΣΟΕ σημειώθηκε αύξηση της επιβίωσης έως την έξοδο από το νοσοκομείο σε καλή νευρολογική κατάσταση κατά 53%. Οι 48 από τους 813 ασθενείς (6%) της πρώτης ομάδας και οι 74 από τους 840 ασθενείς (9%) της δεύτερης ομάδας ($P=0,03$) επιβίωσαν 1 χρόνο μετά την ανακοπή, με παρόμοια νευρολογική λειτουργία και στις δύο ομάδες. Παρατηρήθηκε, δηλαδή, αύξηση στην επιβίωση έως 1 χρόνο μετά την ανακοπή κατά 50% στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με ACD-CPR και ΣΟΕ. Το

συνολικό ποσοστό επιπλοκών δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, όμως, περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν πνευμονικό οίδημα στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με ACD-CPR και ΣΟΕ (11% vs 7%, $P=0,015$) [89].

Μια δευτερογενής ανάλυση των δεδομένων της μελέτης ResQTrial από τους Frascione και συν [90] περιελάμβανε 2.738 ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ΚΑ ανεξαρτήτως αιτιολογίας, εξαιρώντας μόνο τους ασθενείς με ΚΑ λόγω τραύματος. Ακόμη και συμπεριλαμβάνοντας ένα μεγάλο ποσοστό θυμάτων ΚΑ που δεν πληρούσαν τα κριτήρια Utstein, αυτή η μετέπειτα ανάλυση έδειξε αύξηση κατά 39% στην επιβίωση έως την έξοδο από το νοσοκομείο σε καλή νευρολογική κατάσταση και αύξηση κατά 39% στην επιβίωση 1 χρόνο μετά την ανακοπή στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με ACD-CPR και ΣΟΕ.

Τρεις μετα-αναλύσεις έχουν αξιολογήσει τη ΣΟΕ. Η πρώτη δημοσιεύτηκε από τους Cabrini και συν το 2008 και περιελάμβανε 833 ασθενείς με μη τραυματικής αιτιολογίας εξωνοσοκομειακή ΚΑ, από 5 υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένες μελέτες. Η μετα-ανάλυση αυτή έδειξε ότι η ΣΟΕ βελτίωσε σημαντικά τα ποσοστά ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας (46% για τους ασθενείς που αναζωογονήθηκαν με τη ΣΟΕ και 36% για την ομάδα ελέγχου, $P=0,002$), καθώς και τα ποσοστά των ασθενών με καλή νευρολογική έκβαση (13% vs 6%, $P=0,004$) [91].

Μια δεύτερη μετα-ανάλυση από τους Biondi-Zoccai και συν συμπεριέλαβε 11.254 θύματα εξωνοσοκομειακής ΚΑ από 7 μελέτες. Η μετα-ανάλυση αυτή δεν ανέδειξε συνολικά διαφορές στην ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, στην καλή νευρολογική έκβαση ή στην μακροπρόθεσμη επιβίωση. Ωστόσο, οι ασθενείς εκείνοι που αναζωογονήθηκαν με συνδυασμό ACD-CPR και ΣΟΕ είχαν στατιστικώς σημαντική αύξηση στην ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, στην καλή νευρολογική

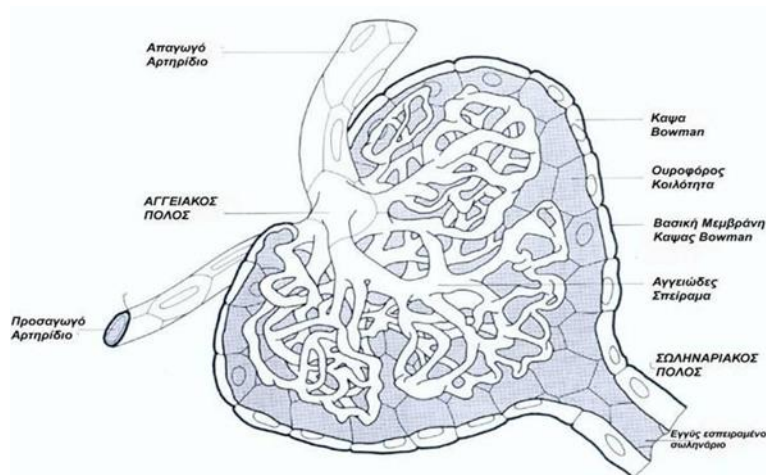
έκβαση και στην μακροπρόθεσμη επιβίωση, σε σχέση με τους ασθενείς που αναζωογονήθηκαν με συμβατική ΚΑΑ [92].

Το 2015 μια τρίτη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 16.088 ασθενείς από 15 μελέτες, αρχικά δεν ανέδειξε διαφορές στην ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, στην επιβίωση ή στη νευρολογική έκβαση. Ωστόσο, μετά από προσαρμογή δύο σημαντικών προγνωστικών παραγόντων (ανακοπή ενώπιον μαρτύρων και χρόνος αντίδρασης), η χρήση της ΣΟΕ φάνηκε να βελτιώνει την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας [93].

3. Ο νεφρός

3.1. Φυσιολογία του νεφρού

Οι νεφροί είναι όργανα με υψηλή αιμάτωση, καθώς προσλαμβάνουν το 20% της καρδιακής παροχής, παρά το γεγονός ότι αποτελούν μόλις το 0,5% της συνολικής μάζας του σώματος. Μια άλλη ιδιότητα των νεφρών είναι αυτή της αυτορρύθμισης, χάρη στην οποία η νεφρική αιματική ροή παραμένει σταθερή για τιμές μέσης αρτηριακής πίεσης 50-150 mm Hg (σε νορμοτασικά άτομα). Η πίεση διήθησης του νεφρικού σπειράματος κυμαίνεται φυσιολογικά περί τα 10 mm Hg και εξαρτάται από τον τόνο του προσαγωγού και του απαγωγού αρτηριολίου. Οι αντιστάσεις αυτών των αγγείων βρίσκονται υπό τον έλεγχο διαφόρων ουσιών: Η διέγερση του συμπαθητικού, η αδρεναλίνη, η νοραδρεναλίνη, η αγγειοτενσίνη II καθώς και η αδενοσίνη προκαλούν αγγειοσύσπαση των παραπάνω αρτηριολίων, μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ). Αντίθετα, οι προσταγλανδίνες PGE₂ και PGI₂ προκαλούν αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων και παράγονται τοπικά στο νεφρό σε έκτακτες συνθήκες (π.χ. σε αιμορραγία).



Εικόνα 8. Το νεφρικό σωματίο.

Η νεφρική αιματική ροή είναι σχετικά ανομοιογενής, με τον νεφρικό φλοιό να προσλαμβάνει το 90% της αιματικής ροής. Οι μυελικοί νεφρώνες διαθέτουν μακριές αγκύλες του Henle και είναι υπεύθυνοι για τον μηχανισμό αντιρρέυματος και την ικανότητα συμπύκνωσης των ούρων. Η επαναρρόφηση νατρίου και, σε μικρότερο βαθμό, η απέκκριση των ιόντων H^+ είναι ενεργοβόρες διαδικασίες και σχετίζονται με μεγάλη κατανάλωση οξυγόνου από τον νεφρό. Έτσι, ο νεφρικός μυελός αποσπά το 80% του παρεχόμενου σε αυτόν οξυγόνου και για το λόγο αυτό είναι εξαιρετικά ευαίσθητος στην ισχαιμία.

Σε συνθήκες υπότασης, η διέγερση του συμπαθητικού και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης προκαλούν ανακατανομή του αίματος προς τον εν τω βάθει φλοιό και τον μυελό του νεφρού. Αρχικά διατηρείται ο ΡΣΔ αλλά, όταν η ισχαιμία είναι παρατεταμένη, η ενεργητική επαναρρόφηση νατρίου από το ευρύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle μειώνεται. Η αυξημένη σωληναριακή συγκέντρωση νατρίου προκαλεί τη διέγερση των χημειούποδοχέων της πυκνής κηλίδας και την απελευθέρωση ρενίνης. Η ρενίνη, με τη σειρά της, προκαλεί αγγειοσύσπαση στο προσαγωγό αρτηρίδιο και μείωση του ΡΣΔ και της διούρησης. Ο μηχανισμός αυτός αποτελεί μια δικλείδα ασφαλείας του οργανισμού για την αποτροπή της αφυδάτωσης [94,95].

3.2. Οξεία Νεφρική Βλάβη

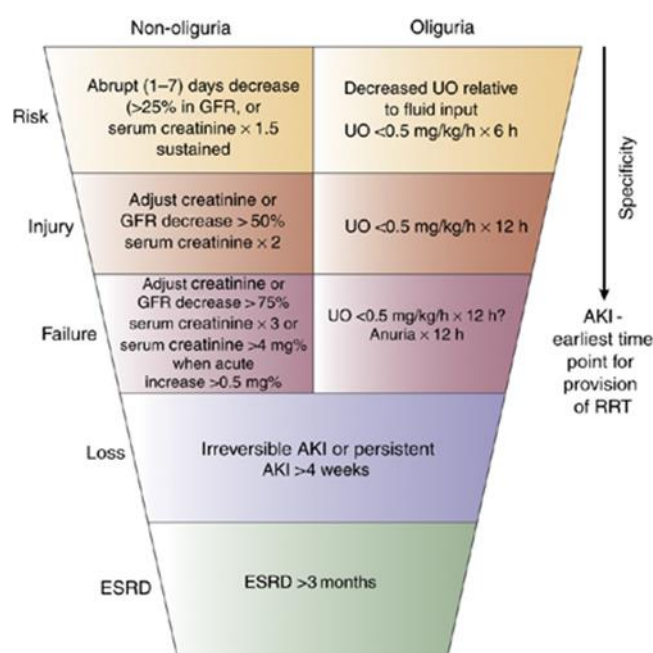
Ο νεφρός αποτελεί ένα όργανο ιδιαίτερα ευαίσθητο στις παθοφυσιολογικές διεργασίες της ΚΑ. Η νεφρική δυσλειτουργία είναι συνήθης μετά από επιτυχημένη ΚΑΑ (12-28%) και παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τη βραχυπρόθεσμη αλλά και τη μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και με την ανάπτυξη χρόνιας

νεφρικής ανεπάρκειας (XNA) [96-98]. Η κύρια αιτία νεφρικής δυσλειτουργίας μετά από ΚΑ είναι η νεφρική ισχαιμία, η οποία προκαλεί λειτουργικές διαταραχές με διάφορους μηχανισμούς, όπως η αγγειοσύσπαση των νεφρικών αγγείων, η απόφραξη των νεφρικών σωληναρίων, η μειωμένη διαπερατότητα του νεφρικού σπειράματος και η κυτταρική απόπτωση [99-101].

Ο όρος οξεία νεφρική βλάβη (ONB) χρησιμοποιείται για τη δυνητικά αναστρέψιμη νεφρική βλάβη που προκύπτει σε ένα χρονικό πλαίσιο ωρών έως και ημερών. Το 1951 ο Homer Smith εισήγαγε τον όρο οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA). Ως ONA ορίζεται η αιφνίδια και συνεχής έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία προκαλεί σταθερή συσσώρευση αζωτούχων και μη-αζωτούχων προϊόντων και τοξινών, με ταχεία εκδήλωση διαταραχών των υγρών, των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας [102,103]. Ωστόσο, στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται πάνω από 35 ορισμοί της ONA και αυτό αποτελούσε ένα από τα βασικότερα προβλήματα. Η ανάγκη για έναν ορισμό κοινά αποδεκτό ήταν επιτακτική [104]. Ο στόχος αυτός επετεύχθη από την ομάδα εργασίας Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), η οποία εισήγαγε την σταδιοποίηση κατά RIFLE (Risk-Injury-Failure-Loss-End stage renal disease) [105]. Στη σταδιοποίηση κατά RIFLE χρησιμοποιείται ο όρος ONB, ο οποίος σε αντίθεση με τον όρο ONA, περιλαμβάνει ολόκληρο το φάσμα, από τις ήπιες μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας έως την ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Η ONB είναι μια συνήθης επιπλοκή των νοσηλευόμενων ασθενών και η επίπτωσή της έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία 15 χρόνια [106-108]. Η εκδήλωση της ONB σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης νοσηρότητας και θνητότητας, παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή παραμονή και αυξημένο κόστος περίθαλψης. Σύμφωνα με συντηρητικούς υπολογισμούς, περίπου 17.000.000 εισαγωγές το χρόνο επιπλέκονται με ONB στις Ηνωμένες Πολιτείες,

επιβαρύνοντας με πάνω από 10 δις δολάρια το εθνικό σύστημα υγείας [109]. Μεταξύ 1988 και 2002 η επίπτωση της ONB στην κοινότητα αυξήθηκε από 61 σε 500 άτομα για κάθε 100.000 πληθυσμού [108,110]. Παρά τις σημαντικές τεχνολογικές προόδους στην θεραπευτική, η θνητότητα και η νοσηρότητα που σχετίζονται με την ONB παραμένουν σε υψηλά επίπεδα και δεν έχουν μειωθεί ουσιαστικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων δεκαετιών [111-117].



Εικόνα 9. Σταδιοποίηση κατά RIFLE.

Αν και ο όρος «νεφρική βλάβη» δεν συνεπάγεται απαραίτητα και νεφρική δυσλειτουργία, εντούτοις η σταδιοποίηση κατά RIFLE ουσιαστικά γίνεται με βάση δύο λειτουργικούς δείκτες, την κρεατινίνη ορού και τη διούρηση [105]. Και οι δύο αυτοί δείκτες εξαρτώνται από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ), πράγμα που

σημαίνει ότι υποδεικνύουν περισσότερο νεφρική δυσλειτουργία παρά νεφρική βλάβη. Επιπλέον, οι δείκτες αυτοί έχουν σοβαρούς περιορισμούς: Η ολιγουρία είναι μη ειδικός και μη ευαίσθητος δείκτης και επηρεάζεται από παράγοντες όπως η χορήγηση διουρητικών και αγγειοσυσπαστικών. Από την άλλη πλευρά, η κρεατινίνη επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως το φύλο, η φυλή, η ηλικία, η μυϊκή μάζα, ο μεταβολισμός των μυών, διάφορα φάρμακα αλλά και η κατάσταση σίτισης και ενυδάτωσης του ασθενούς. Επιπλέον, η συγκέντρωση της κρεατινίνης στον ορό δεν αντικατοπτρίζει την πραγματική μείωση του ΡΣΔ όταν συμβαίνουν οξείες μεταβολές, καθώς πρέπει να περάσουν αρκετές ώρες έως ημέρες μέχρι να εγκατασταθεί η νέα ισορροπία μεταξύ της παραγωγής και της μειωμένης απέκκρισης της κρεατινίνης. Ωστόσο, το σημαντικότερο πρόβλημα είναι ότι η κρεατινίνη ορού και η διούρηση δεν είναι ιδανικοί δείκτες για την διάγνωση των πρώιμων σταδίων ONB καθώς μπορεί να εξακολουθούν να βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα μέχρι και 48-72 ώρες μετά την ανάπτυξη της νεφρικής βλάβης, όταν έχει πλέον χαθεί το 25-50% της νεφρικής λειτουργίας, χάρη στις εφεδρείες που παρουσιάζουν οι νεφροί. Χαρακτηριστικό παράδειγμα των νεφρικών εφεδρειών είναι οι δωρητές νεφρού, οι οποίοι μετά τη δωρεά εξακολουθούν να έχουν φυσιολογική κρεατινίνη ορού και διούρηση, παρά το γεγονός ότι έχουν απωλέσει το 50% του νεφρικού παρεγχύματος [118]. Συνεπώς, η κλινική διάγνωση της ONB με βάση την κρεατινίνη ορού και την διούρηση καθυστερεί σημαντικά, ξεπερνώντας το θεραπευτικό παράθυρο, καθιστώντας τους δείκτες αυτούς αναξιόπιστους [119].

3.3. Νεότεροι βιοδείκτες οξείας νεφρικής βλάβης

Η έγκαιρη διάγνωση της ONB, πριν προκύψει νεφρική δυσλειτουργία, με τη χρήση αξιόπιστων βιολογικών δεικτών ήταν επιτακτική. Η αναζήτηση αυτών των βιολογικών δεικτών χαρακτηρίστηκε ως η «έρευνα για την νεφρική τροπονίνη Ι». Την τελευταία δεκαετία έχουν ταυτοποιηθεί αρκετά τέτοια μόρια. Αυτοί οι βιολογικοί δείκτες είναι ειδικοί για τη νεφρική βλάβη, αρκετά ευαίσθητοι για να ανιχνεύσουν ακόμη και ήπια βλάβη, εύκολα και γρήγορα μετρήσιμοι και αρκετά φθηνοί ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθ' ημέρα πράξη. Οι νέοι βιολογικοί δείκτες έχουν τη δυνατότητα να ανιχνεύσουν ακόμη και μικρού βαθμού νεφρική βλάβη πρώιμα, όταν ακόμη η κρεατινίνη ορού είναι σε φυσιολογικά επίπεδα [120]. Ο όρος «υποκλινική ONB» αναφέρεται στους ασθενείς που έχουν θετικούς τους νεότερους βιολογικούς δείκτες νεφρικής βλάβης αλλά η κρεατινίνη τους είναι φυσιολογική. Σε αντίθεση με την παραδοσιακή αντίληψη ότι η νεφρική βλάβη είναι κλινικά σημαντική όταν προκύψει εμφανής νεφρική δυσλειτουργία, πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι ακόμη και η σωληναριακή βλάβη χωρίς μείωση του ΡΣΔ σχετίζεται με χειρότερη έκβαση των ασθενών [121-124]. Επιπλέον, η πρώιμη διάγνωση της ONB μας επιτρέπει να παρέμβουμε έγκαιρα και να προλάβουμε την εξέλιξη της νόσου. Ως συνέπεια, οι νέοι βιοδείκτες έχουν μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια και έχει αποδειχτεί ότι είναι κατάλληλοι όχι μόνο για την πρώιμη διάγνωση της ONB αλλά και για τη διαστρωμάτωση κινδύνου, για την πρόγνωση της εξέλιξης της νόσου, για την εκτίμηση της σοβαρότητάς της, ακόμη και για την ανάγκη έναρξης τεχνητού νεφρού [125-127].

3.3.1. NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

Πρόκειται για μια πρωτεΐνη 25-kDa που εκφράζεται από τα ουδετερόφιλα και από διάφορα επιθηλιακά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων και των κυττάρων του εγγύς

εσπειραμένου σωληναρίου [128-130]. Η NGAL των ούρων είναι ένας πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης ONB, καθώς τα επίπεδά της αυξάνονται μετά από οξεία βλάβη των νεφρικών κυττάρων μέσα σε 2 μόλις ώρες [131]. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η NGAL εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα σε διάφορους ιστούς, όπως ο νεφρός, ο πνεύμονας, ο στόμαχος και το κόλον. Ωστόσο, η έκφρασή της αυξάνεται σημαντικά στα επιθηλιακά κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη. Επιπλέον, έχει αποδειχτεί ότι απελευθερώνεται από τα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων μετά από ένα βλαπτικό ερέθισμα [131]. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη NGAL είναι από τα πλέον πρώιμα και πλέον έντονα επαγόμενα γονίδια στο νεφρό, μετά από ισχαιμική ή νεφροτοξική βλάβη, σύμφωνα με μελέτες που έγιναν σε μύες αλλά και σε ανθρώπους [132]. Με βάση διάφορες προκλινικές μελέτες, η πρωτεΐνη NGAL φαίνεται να ανιχνεύεται εύκολα τόσο στο αίμα, όσο και στα ούρα σε πρώιμη ONB, πριν ακόμη εμφανιστούν λειτουργικές μεταβολές [133,134].

3.3.2. IL-18 (Interleukin-18)

Πρόκειται για μια προφλεγμονώδη κυτοκίνη 18-kDa που εκφράζεται στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και μπορεί να μετρηθεί στα ούρα ως πρώιμος δείκτης ONB [135]. Σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη, οι συγκεντρώσεις της IL-18 στα ούρα αυξήθηκαν μέσα σε 6 ώρες από την παράκαμψη στους ασθενείς εκείνους που μετέπειτα διαγνώστηκαν με ONB [136]. Η IL-18 είναι πιο ειδική για ισχαιμικής αιτιολογίας νεφρική βλάβη και δεν επηρεάζεται από χρόνιες νεφρικές νόσους και νεφροτοξίνες [137].

3.3.3. KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1)

Πρόκειται για μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που υπερεκφράζεται στα κύτταρα τους εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου ως απάντηση σε ισχαιμική ή τοξική νεφρική

βλάβη, τόσο στα ζώα, όσο και στους ανθρώπους [138,139]. Μπορεί να μετρηθεί στα ούρα και να βοηθήσει στον προσδιορισμό του αιτίου της ONB: Υψηλότερες συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης αυτής στα ούρα πατατηρούνται σε ισχαιμικής αιτιολογίας ONB, σε σύγκριση με άλλης αιτιολογίας βλάβη [139]. Σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη, οι συγκεντρώσεις της KIM-1 στα ούρα αυξήθηκαν μέσα σε 6-12 ώρες από την παράκαμψη στους ασθενείς εκείνους που μετέπειτα διαγνώστηκαν με ONB [140].

3.3.4. CyC (Cystatin C)

Η CyC ανήκει στους μη-γλυκοζυλιωμένους αναστολείς της πρωτεάσης της κυστεΐνης και παράγεται από όλα τα εμπύρηννα κύτταρα σε συνεχή ρυθμό, χωρίς να επηρεάζεται από τη μυϊκή μάζα. Στα υγιή άτομα, διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα και δεν επαναρροφάται (αν και μεταβολίζεται από τα νεφρικά σωληνάκια), γεγονός που σημαίνει ότι δεν ανιχνεύεται στα ούρα σε σημαντικές ποσότητες [141]. Επομένως, η έκκριση της CyC στα ούρα αντικατοπτρίζει σωληναριακή βλάβη [142]. Διάφορες μελέτες έδειξαν την υπεροχή της CyC του πλάσματος, σε σχέση με την κρεατινίνη ορού, στην ανίχνευση μικρών μειώσεων και οξέων μεταβολών στον ΡΣΔ [143]. Πρόσφατα, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της CyC στο πλάσμα επηρεάζονται από θυρεοειδοπάθειες, ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, κακοήθειες και φλεγμονές [144-148]. Σε κλινικές μελέτες φαίνεται ότι τόσο η CyC του πλάσματος, όσο και η CyC των ούρων είναι δείκτες ONB, ωστόσο αυξάνονται περίπου 10 ώρες μετά τη NGAL [149].

3.3.5. NAG (N-acetyl-β-d-glucosaminidase)

Πρόκειται για ένα λυσοσωμικό ένζυμο (> 130-kDa) που εντοπίζεται σε διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων και των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων. Εξαιτίας του μεγάλου μοριακού του βάρους δε διηθείται στο σπείραμα, γεγονός που

σημαίνει ότι η αύξησή του στα ούρα είναι μόνο σωληναριακής προέλευσης. Αύξηση των επιπέδων υποδηλώνει κυτταρική βλάβη, αλλά μπορεί και να αντικατοπτρίζει αυξημένη λυσοσωμική δραστηριότητα χωρίς κυτταρική ρήξη. Το ένζυμο NAG καταλύει την υδρόλυση των τελικών υπολειμμάτων γλυκόζης στις γλυκοπρωτείνες και είναι η πλέον ενεργή γλυκοζιδάση που συναντάται στα λυσοσώματα των επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς σωληναρίου. Τα επίπεδα του NAG στα ούρα παραμένουν υψηλά σε διάφορων ειδών ενεργείς νεφρικές νόσους [141].

3.3.6. L-FABP (Liver-Type Fatty Acid Binding Protein)

Πρόκειται για μια πρωτεΐνη 14-kDa που εκφράζεται στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Η πρωτεΐνη αυτή δεσμεύει, βοηθάει στη μετακίνηση και διευκολύνει τον μεταβολισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων που διηθούνται στα ούρα [129-130]. Οι Portilla και συνεργάτες έδειξαν ότι η πρωτεΐνη L-FABP είναι δείκτης ONB σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, καθώς τα επίπεδά της στα ούρα αυξήθηκαν 4 ώρες μετά το χειρουργείο στα παιδιά που εν συνεχεία ανέπτυξαν ONB [150].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. Ερευνητικό πρωτόκολλο

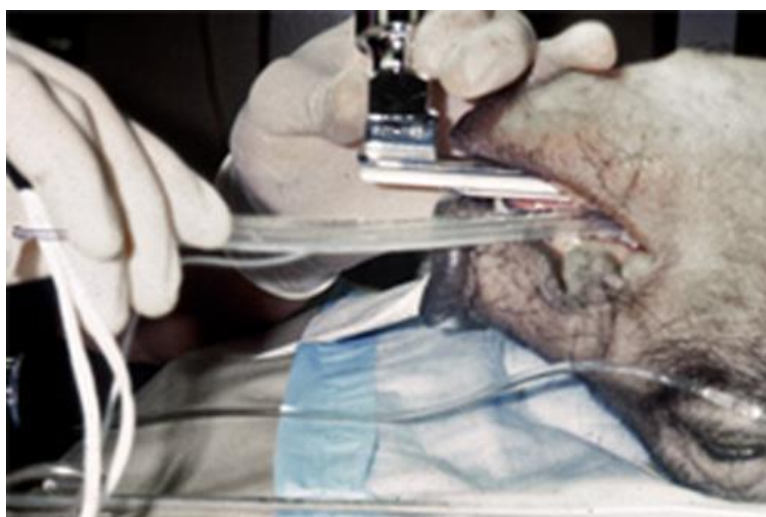
4.1. Προετοιμασία

Μετά από την έγκριση της αρμόδιας Διεύθυνσης Κτηνιατρικών Υπηρεσιών της Νομαρχίας Αθηνών (αριθμός πρωτοκόλλου 2980/9-5-2012), βάσει του Προεδρικού Διατάγματος 160/1991, της Ευρωπαϊκής Οδηγίας 86/609 και του Νόμου 2015/1992, σε συμφωνία με την Ευρωπαϊκή Σύμβαση «για την προστασία των σπονδυλοζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και επιστημονικούς σκοπούς, 123/1986», μελετήθηκαν 16 (δεκαέξι) χοίροι Landrace/Large-White, γένους θηλυκού, μέσου βάρους 19 ± 2 kgf και ηλικίας 10-15 εβδομάδων, όλοι προερχόμενοι από την ίδια ζωοκομική μονάδα. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο πειραματικό εργαστήριο της φαρμακευτικής εταιρείας ΕΛΠΕΝ. Πριν από οποιαδήποτε ενέργεια, προηγήθηκε η τυχαία κατανομή των προς μελέτη ζώων σε 2 ομάδες ($n=8$ ανά ομάδα), με τη χρήση σφραγισμένων φακέλων: Την ομάδα παρέμβασης, στην οποία χρησιμοποιήθηκε μια λειτουργική ΣΟΕ κατά την αναζωογόνηση (ITD group, $n=8$), και την ομάδα ελέγχου, στην οποία χρησιμοποιήθηκε μια μη λειτουργική ΣΟΕ κατά την αναζωογόνηση (control group, $n=8$). Η μη λειτουργική ΣΟΕ εξωτερικά ήταν πανομοιότυπη με την λειτουργική ΣΟΕ, όμως, εσωτερικά είχε αφαιρεθεί το διάφραγμα σιλικόνης, έτσι ώστε να λειτουργεί σαν απλός σωλήνας. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίστηκε ότι η μελέτη θα είναι τυφλή.

Τα ζώα εγκλιματίστηκαν στις συνθήκες του εργαστηρίου για μια εβδομάδα πριν τον πειραματισμό, σε ατομικά κλουβιά εμβαδού 2m^2 . Ο χώρος διαμονής παρέμενε φωτιζόμενος επί δωδεκαώρου (από 06:00 έως 18:00) και επαρκώς αεριζόμενος (15 ανανεώσεις αέρα/ώρα), η θερμοκρασία περιβάλλοντος κυμαινόταν από 20 έως 24 °C, ενώ η σχετική υγρασία βρισκόταν στο επίπεδο του 55%. Καθ' όλη τη διάρκεια της

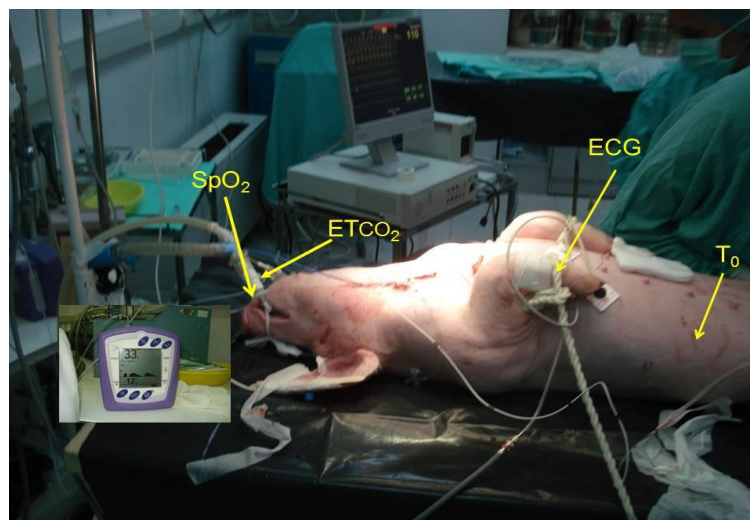
παραμονής τους στο εργαστήριο οι χοίροι σιτίζονταν με τυποποιημένη τροφή. Το βράδυ πριν από το προγραμματισμένο πείραμα στα ζώα δε χορηγούνταν τροφή αλλά η πρόσβασή τους στο νερό ήταν ελεύθερη.

Το πειραματικό πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε για την εγχειρητική προετοιμασία των ζωικών προτύπων και την επαγωγή της καρδιακής ανακοπής έχει περιγραφεί και εφαρμοστεί με επιτυχία στο παρελθόν [151] και περιελάμβανε τα εξής: Η προνάρκωση γινόταν με την ενδομυϊκή χορήγηση υδροχλωρικής κεταμίνης σε δόση 10mg/kg, μιδαζολάμης 0,5mg/kg και ατροπίνης 0,05mg/kg. Η εισαγωγή στην αναισθησία γινόταν με χορήγηση προποφόλης σε δόση 2mg/kg, αργά, ενδοφλεβίως (προς αποφυγή κατακρήμνισης της αρτηριακής πίεσης) μετά από καθετηριασμό της έξω ωτιαίας φλέβας. Στη συνέχεια, και ενώ το υπό μελέτη ζώο βρισκόταν υπό αναισθησία αλλά διατηρούσε αυτόματη αναπνοή, ακολουθούσε ενδοτραχειακή διασωλήνωση με τη χρήση λαρυγγοσκοπίου (κυρτή λάμα) και ενδοτραχειακού σωλήνα μεγέθους 4,0 ή 4,5mm (Portex, ID Smiths Medical, Keene, NH).



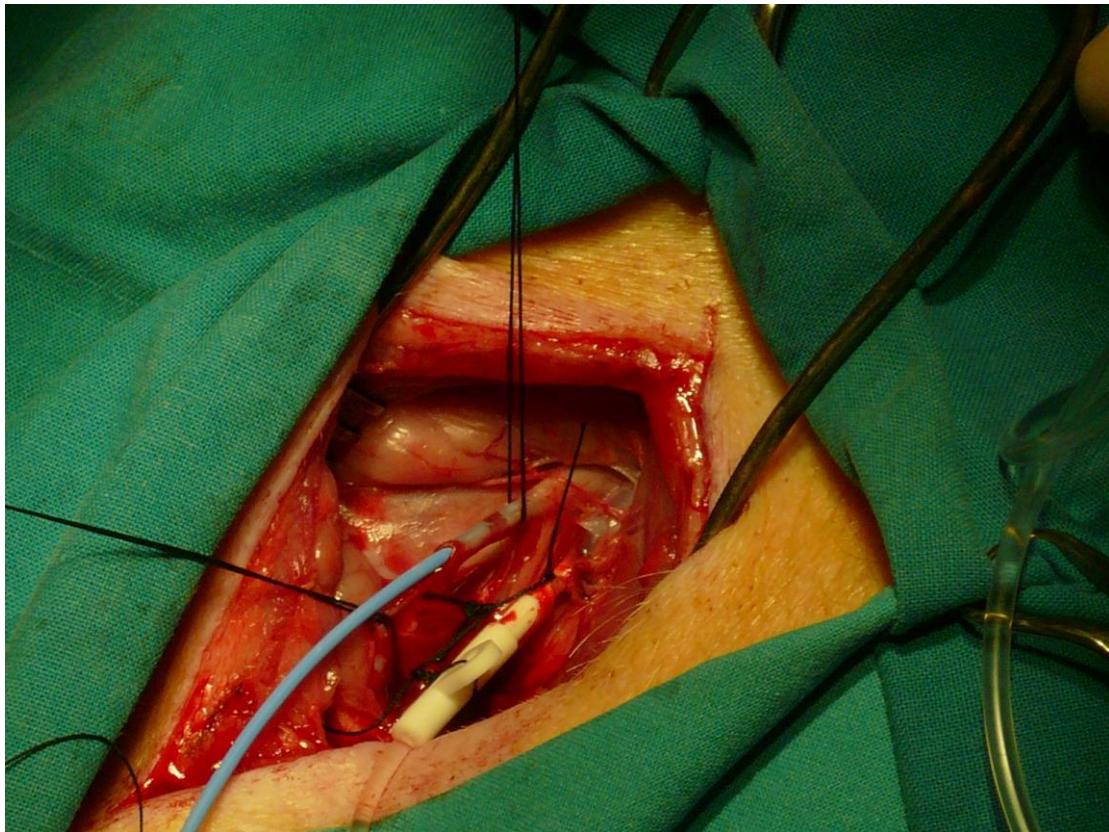
Εικόνα 10. Ενδοτραχειακή διασωλήνωση χοίρου.

Στον αεροθάλαμο του ενδοτραχειακού σωλήνα τοποθετούνταν 10ml αέρα και στη συνέχεια επιβεβαιωνόταν η σωστή τοποθέτηση του σωλήνα με ακρόαση των πνευμόνων αμφοτερόπλευρα. Ο τραχειοσωλήνας καθηλωνόταν στην άνω γνάθο με τη βοήθεια φακαρόλας. Το τριχωτό της κεφαλής και του θώρακα ξυριζόταν για την τοποθέτηση αυτοκόλλητων ηλεκτροδίων και, κατόπιν, τα ζώα μεταφέρονταν στο χειρουργικό τραπέζι προκειμένου να ακινητοποιηθούν σε ύπτια θέση. Οι χοίροι συνδέονταν με τον αυτόματο αναπνευστήρα (Siare Alpha-Delta Lung Ventilator, Siare s.r.l. Hospital Supplies, Bologna, Italy) και αερίζονταν με μίγμα οξυγόνου/αέρα και συγκέντρωση O_2 (FiO_2) 21%. Ο αερισμός γινόταν με τη βοήθεια αναπνευστήρα ελεγχόμενου όγκου (αναπνεόμενος όγκος 15ml/kg). Το τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα ($ETCO_2$) τελούσε υπό παρακολούθηση με τη βοήθεια καπνογράφου και η αναπνευστική συχνότητα ρυθμιζόταν κατά τρόπο ώστε το $ETCO_2$ να κυμαίνεται μεταξύ 35 και 40 mmHg. Στο σημείο αυτό χορηγείτο νευρομυϊκός αποκλειστής (cis-atracurium 0,15mg/kg) για να εξασφαλιστεί η συνεργασία του ζώου με τον αναπνευστήρα. Για τη διατήρηση της αναισθησίας χορηγούνταν προποφόλη σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 150μg/kg/min, ενώ για αναλγησία φεντανύλη 4μg/kg.



Εικόνα 11. Προετοιμασία και monitoring του πειραματόζωου.

Τα ζώα παρέμεναν συνδεδεμένα με monitor καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος με τη χρήση των απαγωγών I, II, III, aVR, aVL, aVF για ανάλυση του καρδιακού ρυθμού και παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας. Ο κορεσμός του οξυγόνου του αίματος (SpO₂), ως δείκτης της περιφερικής ιστικής οξυγόνωσης, παρακολουθούνταν με τη χρήση παλμικού οξυμέτρου (Vet/Ox Plus 4700, Heska), με τον αισθητήρα τοποθετημένο στη γλώσσα του διασωληνωμένου ζώου.



Εικόνα 12. Χειρουργική παρασκευή και καθετηριασμός της έσω σφαγίτιδας και της καρωτίδας.

Η δεξιά κοινή καρωτίδα και η δεξιά έσω σφαγίτιδα φλέβα παρασκευάζονταν χειρουργικά και τοποθετούνταν σε αυτές καθετήρες υπό άσηπτες συνθήκες. Οι πιέσεις της αορτής μετρούνταν με τη χρήση ενός καθετήρα πληρωμένου με φυσιολογικό ορό

(model 6523, USCI CR, Bart, Papapostolou, Athens, Greece), ο οποίος προωθούνταν στη θωρακική αορτή μέσω της δεξιάς κοινής καρωτίδας. Η μέση πίεση της αορτής (ΜΑΠ) καθοριζόταν ηλεκτρονικά από την κυματομορφή του αρτηριακού κύματος. Η δεξιά έσω σφαγίτιδα φλέβα καθετηριαζόταν με θηκάρι 6F και εν συνεχεία ένας κεντρικός φλεβικός καθετήρας προωθούνταν στον δεξιό κόλπο, μέσω του θηκαριού, προκειμένου να υπάρχει συνεχής μέτρηση των πιέσεων του δεξιού κόλπου. Η ΠΠΣΑ υπολογιζόταν ως η διαφορά μεταξύ της διαστολικής πίεσης της θωρακικής αορτής (σε φάση αποσυμπίεσης) και της ταυτοχρόνως μετρούμενης πίεσης του δεξιού κόλπου [152].

4.2. Πρωτόκολλο

Μετά την πάροδο 30 λεπτών για τη σταθεροποίηση των πειραματόζωων, λαμβάνονταν οι αρχικές μετρήσεις ηρεμίας (baseline). Ακολουθούσε η πρόκληση ανακοπής με επαγωγή κοιλιακής μαρμαρυγής (ΚΜ) με τη χρήση μπαταρίας καδμίου. Η μέθοδος αυτή πρόκλησης ΚΜ έχει περιγραφεί και χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στο παρελθόν [153]. Διαμέσου του θηκαριού της δεξιάς έσω σφαγίτιδας, τοποθετούνταν βηματοδοτικό καλώδιο 5F (Pacel™, 100cm, St Jude Medical, Ladakis, Athens, Greece) στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας, η σωστή τοποθέτηση του οποίου υποδηλώνεται από την πρόκληση έκτακτων κοιλιακών συστολών, οπότε και σταματούσε η προώθησή του. Σχεδόν συγχρόνως, οι πόλοι του καλωδίου βηματοδότησης συνδέονταν στους πόλους μπαταρίας καδμίου 9 Volt, η οποία χορηγούσε συνεχές ηλεκτρικό ρεύμα για χρονική διάρκεια 10sec, χρόνος ικανός για την πρόκληση ΚΜ. Η απότομη πτώση της ΜΑΠ και η τυπική ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα επιβεβαίωναν την αρρυθμία. Στο σημείο αυτό, ο μηχανικός αερισμός και η

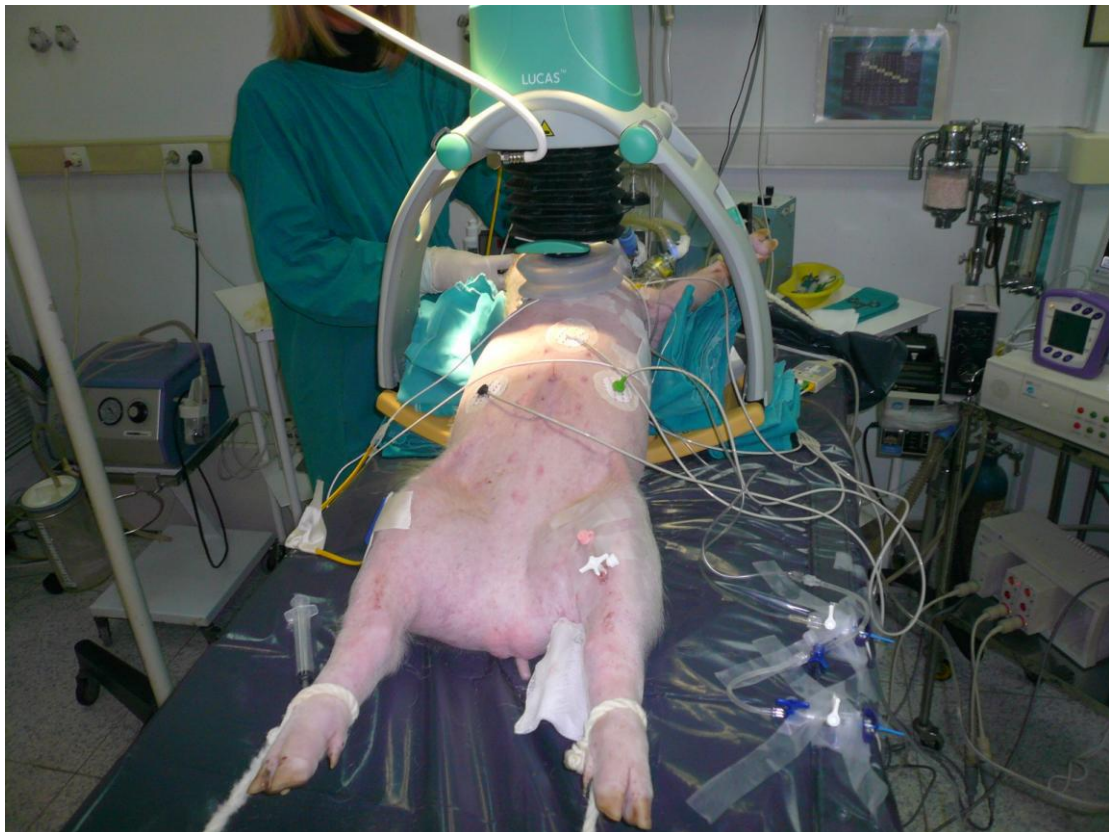
έγχυση προποφύλης διακόπτονταν, ενώ το υπό μελέτη ζώο παρέμενε χωρίς θεραπευτική αγωγή για 8 λεπτά. Ο χρόνος αυτός αντιπροσωπεύει το ελάχιστο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί στην Ευρώπη από την κλήση μέχρι την άφιξη εξειδικευμένης βοήθειας σε θύμα ΚΑ που συμβαίνει εκτός νοσοκομείου [154].



Εικόνα 13. Πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής.

Αμέσως μετά την παρέλευση των 8 λεπτών ξεκινούσε ΚΑΑ, με χορήγηση 0,02 mg/kg αδρεναλίνης, μηχανικό αερισμό με 100% εισπνεόμενο οξυγόνο, θωρακικές συμπίεσεις και, εφόσον ενδεικνυόταν, απινιδισμό. Η ΣΟΕ (ResQPOD, Advanced Circulatory Systems, Eden Prairie, MN), λειτουργική ή μη λειτουργική, τοποθετούνταν στο άκρο του ενδοτραχειακού σωλήνα και το αναπνευστικό κύκλωμα συνδεόταν σε συνέχεια με αυτή. Οι θωρακικές συμπίεσεις πραγματοποιούνταν με τη βοήθεια της μηχανικής συσκευής χορήγησης θωρακικών συμπίεσεων LUCAS (LUCAS, Jolife, Lund, Sweden), στη μεσότητα του στέρνου, με ρυθμό 100 συμπίεσεις/min, βάθος συμπίεσης περίπου 5cm (1/3 της προσθοπίσθιας διαμέτρου του θώρακα του ζώου) και

ίσο χρόνο συμπίεσης-αποσυμπίεσης του θώρακα. Δεδομένου ότι τα υπό μελέτη ζώα ήταν ήδη διασωληνωμένα, ο αερισμός τους επιτυγχάνονταν με την επανέναρξη του μηχανικού αερισμού, δηλαδή με την επανασύνδεσή τους στον αυτόματο αναπνευστήρα και τη χορήγηση 10 εμφυσησεων ανά λεπτό. Δύο λεπτά αργότερα και εάν ο ρυθμός ήταν απινιδώσιμος χορηγούνταν απινίδωση με 4J/Kg μονοφασικού ρεύματος. Μετά από κάθε απινίδωση συνεχιζόταν η ΚΑΑ για 2 min. Επιπλέον δόσεις αδρεναλίνης (0,02mg/kg) χορηγούνταν κάθε 4 min για όσο συνεχιζόταν η ΚΑΑ. Καταληκτικά σημεία της μελέτης αποτελούσαν η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (Return of Spontaneous Circulation-ROSC) ή η ασυστολία. Η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας οριζόταν ως η παρουσία ενός οργανωμένου ρυθμού, συμβατού με τη ζωή, με ΜΑΠ τουλάχιστον 60mm Hg για τουλάχιστον 5 λεπτά [151,155].



Εικόνα 14. Η συσκευή LUCAS.

Μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, η ΣΟΕ αφαιρούνταν από το αναπνευστικό κύκλωμα και τα επιτυχώς αναζωογονηθέντα ζώα παρέμεναν υπό γενική αναισθησία, μηχανικό αερισμό και στενή παρακολούθηση για 6 ώρες. Οι ρυθμίσεις του αναπνευστήρα ήταν ίδιες με εκείνες πριν την πρόκληση της ανακοπής. Καμία άλλη παρέμβαση (φάρμακα, χορήγηση συγχρονισμένης ή μη απινίδωσης) δεν γινόταν μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Στη φάση αυτή, λαμβάνονταν δείγματα φλεβικού αίματος και ούρων τη 2η, 4η και 6η ώρα και καταγραφόταν ο συνολικός αριθμός των επεισοδίων σοβαρών αρρυθμιών, όπως έχει περιγραφεί κατά το παρελθόν [156].

Στη συνέχεια, αφού είχε παρέλθει το βωρο παρακολούθησης των υπό μελέτη ζώων μετά την επιτυχή αναζωογόνησή τους, απομακρύνονταν όλοι οι ενδοφλέβιοι καθετήρες, αποκαθίστατο χειρουργικά η βατότητα των αγγείων και διακοπτόταν η ενδοφλέβια χορήγηση αναισθητικών [157]. Ο αναπνευστήρας έμπαινε σε παύση και ο αερισμός γινόταν πλέον χειρωνακτικά με τη χρήση αυτοδιατεινόμενου ασκού (συσκευή Ambu), με αποθεματικό ασκό, συνδεδεμένου με παροχή οξυγόνου στα 15 lt/min (FiO₂~100%). Μετά την εκδήλωση του αντανακλαστικού της κατάποσης, χορηγείτο ατροπίνη σε δόση 0,02 mg/kg, συνοδευόμενη από νεοστιγμίνη σε δόση 0,05 mg/kg. Τα ζώα αποσωληνώνονταν μετά τη διαπίστωση ικανού βάθους αυτόματων αναπνοών και κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (SaO₂) μεγαλύτερου από 94% [158]. Τα ζωτικά σημεία παρακολουθούνταν στενά σε όλη τη διάρκεια της ανάνηψης. Μετά την εμφάνιση του αντανακλαστικού της επαναφοράς, τα ζώα οδηγούνταν και πάλι στους χώρους διαμονής και φροντίδας τους. Στις 48 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, τα ζώα που είχαν επιζήσει αξιολογούνταν ως προς τη νευρολογική κατάστασή τους με βάση ειδική νευρολογική κλίμακα [155].

Τελικά, όλα τα ζώα που ανακτούσαν αυτόματη κυκλοφορία και παρέμεναν ζωντανά 48 ώρες μετά, ευθανατώνονταν με ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης 40mg και θειοπεντάλης 2gr. Σε κάθε ζώο που συμμετείχε στο ερευνητικό πρωτόκολλο, ακόμη και σε αυτά που δεν αναζωογονούνταν με επιτυχία ή κατέληγαν πριν τις 48 ώρες από την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, πραγματοποιούνταν νεκροτομή και τα όργανα του θώρακα και της κοιλιάς εξετάζονταν για οποιαδήποτε υποκείμενη παθολογία ή για βλάβη που μπορεί να προέκυπτε από τις προσπάθειες αναζωογόνησης.

4.3. Μετρήσεις

Τα αιμοδυναμικά δεδομένα (καρδιακή συχνότητα, πιέσεις αορτής και δεξιού κόλπου), το ηλεκτροκαρδιογράφημα και το ETCO₂ καταγράφονταν συνεχώς, πριν την πρόκληση ΚΑ, κατά τη διάρκεια της ανακοπής και της ΚΑΑ αλλά και για 6 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Η ΠΠΣΑ υπολογιζόταν με τον τρόπο που ορίστηκε παραπάνω. Ο αριθμός των απινιδώσεων καθώς και ο χρόνος που χρειάστηκε για να επανέλθει η αυτόματη κυκλοφορία καταγράφονταν σε κάθε πείραμα. Αέρια αρτηριακού αίματος λαμβάνονταν πριν την έναρξη του πειράματος (baseline) καθώς και μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Στις 48 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας γινόταν νευρολογική εκτίμηση των πειραματόζωων, με βάση ειδική νευρολογική κλίμακα, από έναν κτηνίατρο που δεν γνώριζε εάν το ζώο είχε αναζωογονηθεί με λειτουργική ή μη λειτουργική ΣΟΕ (τυφλή μελέτη). Στην κλίμακα αυτή το 0 αντιστοιχούσε στην κωματώδη κατάσταση και το 100 στην άριστη νευρολογική κατάσταση [159]. Δείγματα ούρων και αίματος λαμβάνονταν πριν την έναρξη του πειράματος (baseline) και στις 2, 4, 6, 24 και 48 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Τα δείγματα αίματος φυγοκεντρούνταν στις 4000rpm για 10

λεπτά, ενώ τα δείγματα ούρων φυγοκεντρώνταν στις 2000rpm για 10 λεπτά. Μετά το πέρας της φυγοκέντρωσης, το υπερκείμενο υγρό συλλεγόταν και αποθηκευόταν στους -70 °C μέχρι την πραγματοποίηση των αναλύσεων. Τα επίπεδα της NGAL στο πλάσμα προσδιορίστηκαν με την μέθοδο ELISA (KIT 044, Bio-Porto Diagnostics, Gentofte, DK) στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν πριν την έναρξη του πειράματος (baseline) και στις 2, 4, 6, 24 και 48 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Τα επίπεδα της κρεατινίνης στον ορό μετρήθηκαν πριν την έναρξη του πειράματος (baseline) και 48 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Τα επίπεδα της IL-18 στα ούρα προσδιορίστηκαν με την μέθοδο ELISA (KIT BMS672/BMS672TEN, eBioscience, US) στα δείγματα ούρων που ελήφθησαν πριν την έναρξη του πειράματος (baseline) και στις 2, 4, 6, 24 και 48 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας.

4.4. Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (SD) για τις συνεχείς μεταβλητές και ως ποσοστά (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Για την ανάλυση της κανονικότητας των παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Kolmogorov-Smirnov και γραφικές μέθοδοι. Οι συγκρίσεις των συνεχών μεταβλητών αναλύθηκαν με τη χρήση του ελέγχου Student's t-test και του μη παραμετρικού ελέγχου Mann-Whitney non-parametric test, ανάλογα με την περίπτωση. Οι συγκρίσεις των κατηγορικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του ελέγχου chi-square test ή Fisher's exact test, ανάλογα με την περίπτωση. Προκειμένου να μελετηθεί η γραμμική συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών υπολογίστηκε το Spearman's ρ . Η σύγκριση της ποσοστιαίας μεταβολής των παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων, σε σχέση με τις αρχικές μετρήσεις, πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ελέγχου Mann-

Whitney test. Επιπλέον, με τη χρήση του μοντέλου της ανάλυσης συνδιακύμανσης (ANCOVA), οι διαφορές μεταξύ των ομάδων συγκρίθηκαν για όλες τις παραμέτρους, σε κάθε χρονική στιγμή, ελέγχοντας για διαφορές στις αρχικές μετρήσεις, με τη χρήση της τιμής της παραμέτρου σε κάθε χρονική στιγμή ως την εξαρτημένη μεταβλητή και τις αρχικές μετρήσεις ως παράγοντες συνδιακύμανσης (covariates). Οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές εάν η μηδενική υπόθεση μπορούσε να απορριφθεί με 95% διάστημα εμπιστοσύνης ($p < 0.05$). Όλα τα τεστ ήταν διπλής κατεύθυνσης (two-sided). Όλες οι αναλύσεις διενεργήθηκαν με το SPSS, έκδοση 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

5. Αποτελέσματα

5.1. Αιμοδυναμικές παράμετροι

Πριν από την πρόκληση ΚΑ (baseline) δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους, στο ETCO₂ και στα αέρια αίματος (pH, PaO₂, PaCO₂) μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 1). Στο τέλος του όγδοου λεπτού της ΚΑ (non-flow) η ΜΑΠ μειώθηκε σημαντικά, από 106.8 ± 9.7 mm Hg σε 22.3 ± 4.9 mm Hg στην ομάδα ελέγχου και από 105.2 ± 6.2 mm Hg σε 19.6 ± 2.5 mm Hg στην ομάδα παρέμβασης (στατιστικώς μη σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων).

Παράμετρος	Ομάδα ελέγχου	Ομάδα παρέμβασης	<i>p</i>
Συστολική πίεση θωρακικής αορτής (mmHg)	120 ± 9.0	120.3 ± 8.1	NS
Διαστολική πίεση θωρακικής αορτής (mmHg)	100.1 ± 10.7	97.8 ± 5.7	NS
Συστολική πίεση δεξιού κόλπου (mmHg)	15.1 ± 4.0	12.1 ± 1.5	NS
Διαστολική πίεση δεξιού κόλπου (mmHg)	10 ± 3.5	7.6 ± 1.6	NS
Πίεση πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων (mmHg)	90.1 ± 10.3	90.1 ± 5.8	NS
Τελοεκπνευστικό CO ₂ (mmHg)	36.5 ± 2.0	36.4 ± 1.8	NS
Καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/min)	111.1 ± 10.8	107 ± 5.4	NS
pH	7.41 ± 0.07	7.41 ± 0.05	NS
PO ₂	78.6 ± 4.8	75.9 ± 5.1	NS
PCO ₂	39.5 ± 4.2	41.1 ± 7.0	NS
HCO ₃	24.9 ± 3.0	25.7 ± 2.3	NS

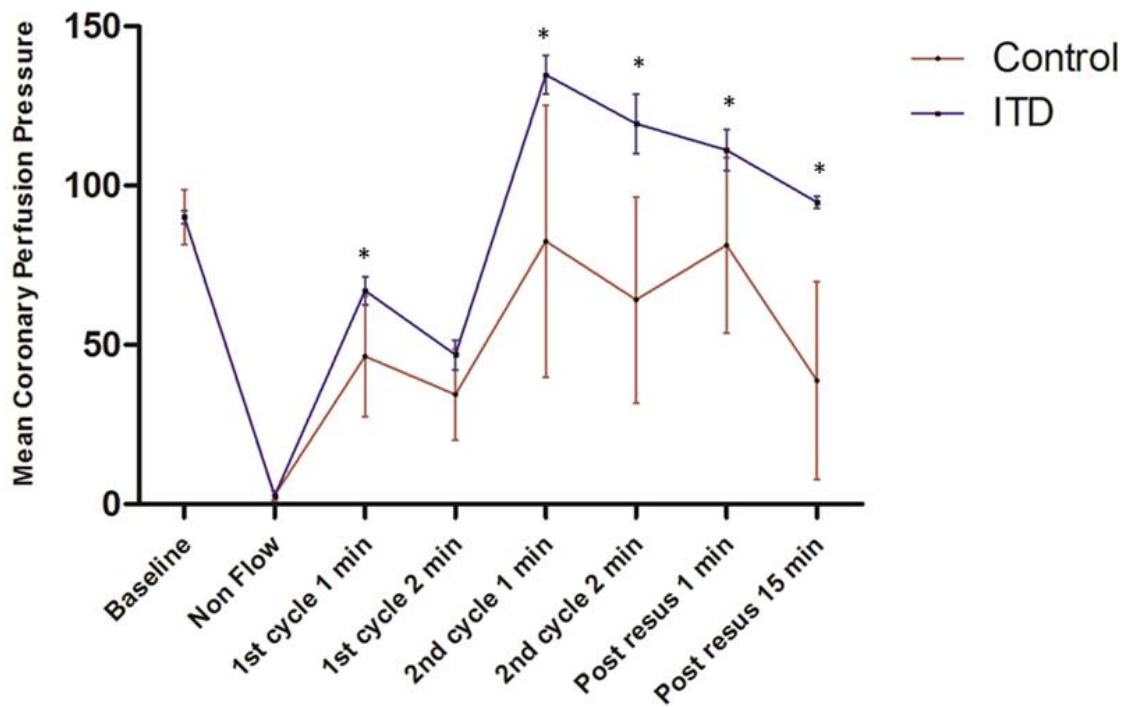
Πίνακας 1. Τιμές αναφοράς πριν την πρόκληση καρδιακής ανακοπής στις δύο ομάδες (Μέση Τιμή ± Σταθερή Απόκλιση).

Η ΠΠΣΑ στο 1^ο λεπτό της ΚΑΑ ήταν 1,44 φορές υψηλότερη στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με τη λειτουργική ΣΟΕ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0,015$) και παρέμεινε στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος, εκτός από το 2^ο λεπτό της ΚΑΑ, όπου ήταν μεν υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p= 0,093$) (Εικόνα 15). Επιπλέον, σημειώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στη διαστολική πίεση της αορτής στο 1^ο λεπτό της ΚΑΑ, καθώς και σε όλη τη διάρκεια του πειράματος, με την ομάδα παρέμβασης να υπερέχει. Εξαίρεση αποτέλεσε το 2^ο λεπτό της ΚΑΑ, όπου υπήρξε μεν διαφορά αλλά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Ακριβώς το ίδιο συνέβη και με την συστολική πίεση της αορτής, δηλαδή ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της λειτουργικής ΣΟΕ στο 1^ο λεπτό της ΚΑΑ αλλά όχι στο 2^ο και στη συνέχεια ήταν και πάλι στατιστικώς σημαντικά αυξημένη μέχρι το τέλος του πειράματος.

Το $ETCO_2$ αυξήθηκε πιο γρήγορα και έφτασε σε υψηλότερες τιμές στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με τη λειτουργική ΣΟΕ, σε σχέση με την ομάδα που αναζωογονήθηκε με την μη λειτουργική ΣΟΕ. Από το 1^ο λεπτό της ΚΑΑ το $ETCO_2$ ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένο στην ομάδα παρέμβασης και παρέμεινε έτσι καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος.

Όλα τα ζώα που αναζωογονήθηκαν επιτυχώς παρέμειναν υπό στενή παρακολούθηση και monitoring για 6 ώρες. Μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας το $ETCO_2$ ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα παρέμβασης ($p=0,032$). Ένα λεπτό μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, η συστολική και η διαστολική πίεση της αορτής ήταν μεν αυξημένη στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με την λειτουργική ΣΟΕ αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό,

ενώ στο 15^ο λεπτό μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας η διαφορά αυτή έφτασε και πάλι σε επίπεδα στατιστικώς σημαντικά ($p=0,01$).



Εικόνα 15. Η διακύμανση της πίεσης πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων κατά τη διάρκεια του πειράματος. Ο αστερίσκος υποδεικνύει τις στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0,05$). Η καφετί γραμμή αντιστοιχεί στην ομάδα ελέγχου (control) και η μπλε στην ομάδα παρέμβασης (ITD).

5.2. Επιβίωση και βιοδείκτες νεφρικής βλάβης

Επιτυχής ΚΑΑ και ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας σημειώθηκε σε 7 από τα 8 ζώα (87.5%) που αναζωογονήθηκαν με την μη λειτουργική ΣΟΕ (ομάδα ελέγχου) και σε 8 από τα 8 ζώα (100%) που αναζωογονήθηκαν με την λειτουργική ΣΟΕ (ομάδα παρέμβασης). Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικώς μη σημαντική. Ωστόσο, όλα τα ζώα επιβίωσαν μέχρι τις 48 ώρες στην ομάδα παρέμβασης (100%), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, στην οποία επιβίωσαν μόλις 3 από τα 8 ζώα (37.5%). Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική.

Πιο συγκεκριμένα, 5 από τα 8 ζώα στην ομάδα ελέγχου και 8 από τα 8 ζώα στην ομάδα παρέμβασης ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία μετά την πρώτη απινίδωση, ενώ 2 ζώα της ομάδας ελέγχου ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία μετά την δεύτερη απινίδωση. Επομένως, ο μέσος αριθμός απαιτούμενων απινιδώσεων για την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ήταν οριακά υψηλότερος στην ομάδα ελέγχου, σε σχέση με την ομάδα παρέμβασης (στατιστικώς μη σημαντική διαφορά). Ομοίως, ο μέσος χρόνος που απαιτήθηκε για την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ήταν περισσότερος στην ομάδα ελέγχου, σε σχέση με την ομάδα παρέμβασης αλλά η διαφορά ήταν στατιστικώς μη σημαντική.

Όσον αφορά την κλίμακα νευρολογικής εκτίμησης, η βαθμολογία που έλαβαν τα ζώα που επιβίωσαν έως τις 48 ώρες μετά την αναζωογόνηση ήταν υψηλότερη στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με την λειτουργική ΣΟΕ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (93.8 ± 17.7 έναντι 83.3 ± 28.9) αλλά η διαφορά ήταν στατιστικώς μη σημαντική. Αξιοσημείωτο είναι ότι 7 από τα 8 ζώα που επιβίωσαν έως τις 48 ώρες στην ομάδα της λειτουργικής ΣΟΕ είχαν άριστη νευρολογική έκβαση. Από την άλλη πλευρά, 2 από τα

3 ζώα που επιβίωσαν έως τις 48 ώρες στην ομάδα ελέγχου είχαν επίσης άριστη νευρολογική έκβαση. Η διαφορά ήταν στατιστικώς μη σημαντική.

Τα επίπεδα της IL-18 στα ούρα και της NGAL στο πλάσμα αυξήθηκαν μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και στις δύο ομάδες (πίνακας 2, πίνακας 3), ωστόσο ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα στα ζώα που αναζωογονήθηκαν με την μη λειτουργική ΣΟΕ σε σχέση με εκείνα που αναζωογονήθηκαν με τη λειτουργική ΣΟΕ, σε όλες τις χρονικές στιγμές μέτρησης (πίνακας 4, εικόνα 16, εικόνα 17). Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα της κρεατινίνης στον ορό δεν αυξήθηκαν στατιστικώς σημαντικά 48 ώρες μετά την αναζωογόνηση, σε σχέση με τις τιμές πριν την πρόκληση ανακοπής, σε καμία από τις δύο ομάδες. Επιπλέον, δεν σημειώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Πειραματόζωο	Μέτρηση	IL-18 ούρων(pg/ml)	NGAL ορού (pg/ml)
Ομάδα ελέγχου 1 ^ο	Αναφοράς	0	157.542
	2h	86	4.014.780
	4h	542	3.623.466
	6h	3.518	2.241.162
	24h	412	1.905.750
	48h	284	2.083.620
Ομάδα ελέγχου 2 ^ο	Αναφοράς		167.706
Ομάδα ελέγχου 3 ^ο	Αναφοράς	0	127.050
	2h	0	3.999.534
	4h	312	3.557.400
	6h	388	2.429.196
	24h	284	1.417.878
	48h	224	2.159.850
Ομάδα ελέγχου 4 ^ο	Αναφοράς	0	137.214
	2h	0	2.164.932
	4h	216	1.285.746
	6h	284	1.240.008
	24h	196	1.087.548
	48h	156	1.128.204
Ομάδα ελέγχου 5 ^ο	Αναφοράς	0	157.542
Ομάδα ελέγχου 6 ^ο	Αναφοράς	0	188.034
Ομάδα ελέγχου 7 ^ο	Αναφοράς	0	152.460
Ομάδα ελέγχου 8 ^ο	Αναφοράς	0	172.788

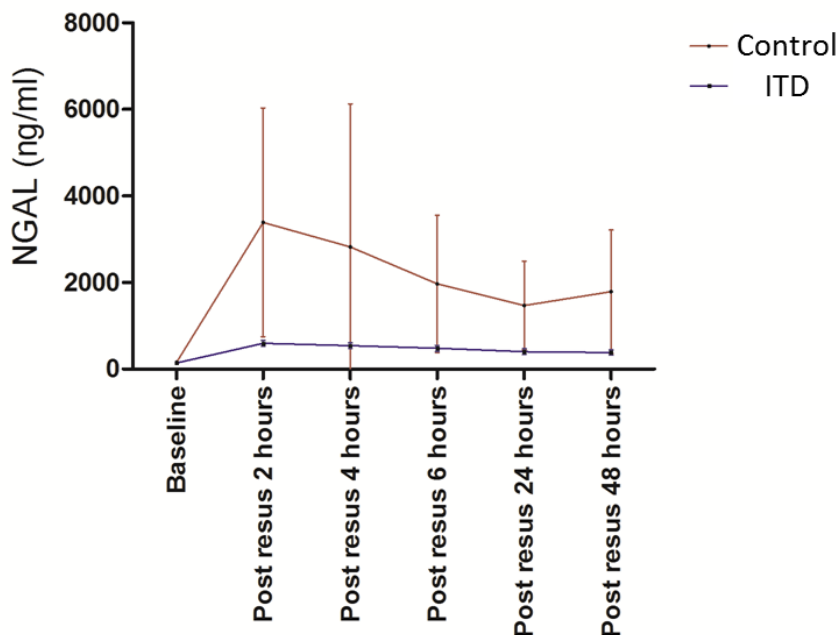
Πίνακας 2. Ομάδα ελέγχου: Τιμές IL-18 στα ούρα και NGAL στον ορό.

Πειραματόζωο	Μέτρηση	IL- 18 ούρων (pg/ml)	NGAL ορού (pg/ml)
Ομάδα παρέμβασης 1°	Αναφοράς	0	167.706
	2h	0	640.332
	4h	100	609.840
	6h	156	559.020
	24h	112	487.872
	48h	100	457.380
Ομάδα παρέμβασης 2°	Αναφοράς	0	113.456
	2h	0	426.888
	4h	86	370.986
	6h	100	249.018
	24h	86	238.854
	48h	0	198.198
Ομάδα παρέμβασης 3°	Αναφοράς	0	177.870
	2h	0	609.840
	4h	112	594.594
	6h	130	548.856
	24h	100	381.150
	48h	86	396.396
Ομάδα παρέμβασης 4°	Αναφοράς	0	116.886
	2h	0	950.334
	4h	168	924.924
	6h	196	863.940
	24h	130	797.874
	48h	112	747.054
Ομάδα παρέμβασης 5°	Αναφοράς	0	126.478
	2h	0	472.626
	4h	86	391.314
	6h	112	340.494
	24h	86	289.674
	48h	0	279.510
Ομάδα παρέμβασης 6°	Αναφοράς	0	157.542
	2h	0	472.626
	4h	86	406.560
	6h	112	396.396
	24h	130	350.658
	48h	86	365.904
Ομάδα παρέμβασης 7°	Αναφοράς	0	172.788
	2h	0	421.806
	4h	100	396.396
	6h	100	289.674
	24h	86	223.608
	48h	0	193.116
Ομάδα παρέμβασης 8°	Αναφοράς	0	137.214
	2h	0	792.792
	4h	112	650.496
	6h	168	594.594
	24h	130	457.380
	48h	100	431.970

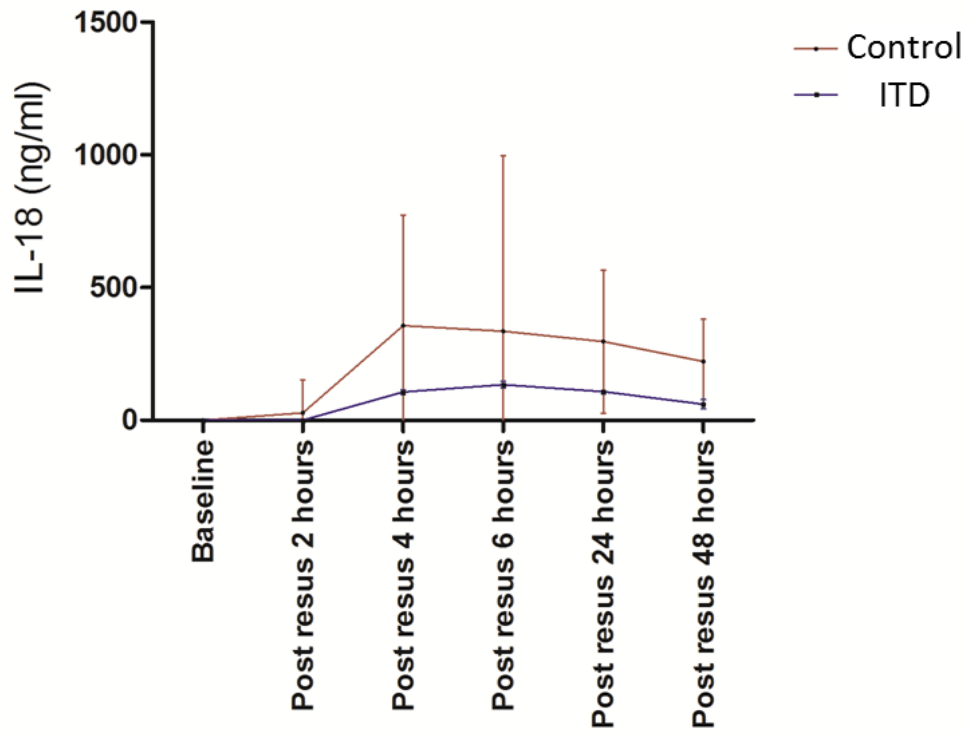
Πίνακας 3. Ομάδα παρέμβασης: Τιμές IL-18 στα ούρα και NGAL στον ορό.

Βιοδείκτης	Μέτρηση	Τιμή p
IL-18	Baseline	1,000
	2h	0,102
	4h	0,013
	6h	0,014
	24h	0,013
	48h	0,013
NGAL	Baseline	0,429
	2h	0,014
	4h	0,014
	6h	0,014
	24h	0,014
	48h	0,014

Πίνακας 4. Οι τιμές p (επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας) που προέκυψαν από τη σύγκριση των τιμών της IL-18 ούρων και της NGAL ορού μεταξύ των δύο ομάδων, σε όλα τα χρονικά σημεία μέτρησης.



Εικόνα 16. Διακύμανση των τιμών της NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) κατά τη διάρκεια του πειράματος. Η καφετί γραμμή αντιστοιχεί στην ομάδα ελέγχου (control) και η μπλε στην ομάδα παρέμβασης (ITD).



Εικόνα 17. Διακόμανση των τιμών της IL-18 (Interleukin 18) κατά τη διάρκεια του πειράματος. Η καφετί γραμμή αντιστοιχεί στην ομάδα ελέγχου (control) και η μπλε στην ομάδα παρέμβασης (ITD).

6. Συζήτηση και ανάλυση των αποτελεσμάτων

Η ΣΟΕ έχει αποτελέσει το αντικείμενο πολυάριθμων πειραματικών και κλινικών μελετών στο παρελθόν. Σε μερικές από αυτές τις μελέτες η ΣΟΕ χρησιμοποιήθηκε μόνη της, ενώ σε κάποιες άλλες σε συνδυασμό με μια αυτόματη συσκευή, η οποία ενεργώς συμπιέζει και εν συνεχεία αποσυμπιέζει τον θώρακα (ACD-CPR).

Οι πειραματικές μελέτες που αξιολόγησαν τη ΣΟΕ έδειξαν ότι η χρήση της κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ αυξάνει σημαντικά την αρνητική ενδοθωρακική πίεση, ενώ μειώνει την απαιτούμενη ενέργεια για επιτυχή απινίδωση. Επιπλέον, βελτιώνει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, όπως η ΠΠΣΑ, η πίεση άρδευσης του εγκεφάλου, η αιματική ροή προς τα ζωτικά όργανα, το ETCO₂, η συστολική αλλά και η διαστολική αρτηριακή πίεση. Επιπρόσθετα, αυξάνει τα ποσοστά ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας, την 24ωρη και 48ωρη επιβίωση καθώς και τη νευρολογική έκβαση [60-74].

Αυτά τα εξαιρετικά αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και από πληθώρα κλινικών μελετών. Σε δύο μελέτες [75,76] η ΣΟΕ χρησιμοποιήθηκε για την αναζωογόνηση θυμάτων εξωνοσοκομειακής ΚΑ και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με εκείνα του παρελθόντος, όπου οι ασθενείς αναζωογονούνταν με κλασική ΚΑΑ. Η σύγκριση αποκάλυψε στατιστικώς σημαντική διαφορά τόσο στην ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, όσο και στη βραχυπρόθεσμη επιβίωση. Αρκετές αναδρομικές μελέτες συνέκριναν τα αποτελέσματα της αναζωογόνησης πριν και μετά από την εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών του 2005 από την ΑΗΑ, συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης της ΣΟΕ, και έδειξαν στατιστικώς σημαντική αύξηση στα ποσοστά επιβίωσης μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο [77,79-82]. Εκτός από τις παραπάνω αναδρομικές

μελέτες, διάφορες προοπτικές, τυχαιοποιημένες, τυφλές μελέτες επιβεβαίωσαν την αξία της ΣΟΕ [83,84,86-88]. Οι ομάδες που αναζωογονήθηκαν με τη χρήση της ΣΟΕ είχαν στατιστικώς σημαντική αύξηση του ETCO₂, της ΠΠΣΑ, της διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης [83,86] καθώς και των ποσοστών ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας και βραχυπρόθεσμης επιβίωσης [87,88]. Επιπλέον, σύμφωνα με τους Wolcke και συν [87], η νευρολογική έκβαση των θυμάτων που αναζωογονήθηκαν με τη ΣΟΕ ήταν καλύτερη, παρόλο που η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Το 2011 δημοσιεύτηκε στο Lancet η ResQTrial, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία περιελάμβανε 1.653 ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ΚΑ που πιθανότατα οφειλόταν σε καρδιολογικά αίτια και οι οποίοι αναζωογονήθηκαν είτε με κλασσική ΚΑΑ, είτε με ΣΟΕ και ενεργό συμπίεση-αποσυμπίεση. Η μελέτη αυτή έδειξε αύξηση στην επιβίωση μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο με καλή νευρολογική έκβαση κατά 53%, καθώς και αύξηση στην επιβίωση 1 χρόνο μετά την ανακοπή κατά 50% στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με ΣΟΕ και ενεργό συμπίεση-αποσυμπίεση [89]. Μια δευτερογενής ανάλυση των δεδομένων της ResQTrial από τους Frascone και συν [90] συμπεριέλαβε 2.738 ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ΚΑ ανεξαρτήτως αιτιολογίας, εξαιρώντας μόνο τους ασθενείς με ΚΑ λόγω τραύματος. Ακόμη και συμπεριλαμβάνοντας ένα μεγάλο ποσοστό θυμάτων ΚΑ που δεν πληρούσαν τα κριτήρια Utstein, αυτή η μετέπειτα ανάλυση έδειξε αύξηση κατά 39% στην επιβίωση έως την έξοδο από το νοσοκομείο σε καλή νευρολογική κατάσταση και αύξηση κατά 39% στην επιβίωση 1 χρόνο μετά την ανακοπή στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με ACD-CPR και ΣΟΕ. Μια άλλη πολύ σημαντική μελέτη, η NIH PRIMED που δημοσιεύτηκε το 2011, περιελάμβανε 8.718 θύματα εξωνοσοκομειακής ΚΑ που αναζωογονήθηκαν είτε με κλασσική ΚΑΑ είτε με τη χρήση της ΣΟΕ. Η μελέτη αυτή δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην

ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, στην επιβίωση έως την εισαγωγή στο νοσοκομείο, στην επιβίωση έως το εξιτήριο από το νοσοκομείο ή στην επιβίωση έως το εξιτήριο με καλή νευρολογική έκβαση [85]. Ωστόσο, μια περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης NIH PRIMED αποκάλυψε ότι στους ασθενείς στους οποίους έγινε ΚΑΑ αποδεκτής ποιότητας, η χρήση της ΣΟΕ αύξησε την επιβίωση έως την έξοδο από το νοσοκομείο σε καλή νευρολογική κατάσταση. Αντιθέτως, όταν η ΚΑΑ που εφαρμόστηκε ήταν κακής ποιότητας, η χρήση της ΣΟΕ οδήγησε σε χειρότερη έκβαση [160].

Τρεις μετα-αναλύσεις έχουν αξιολογήσει τη ΣΟΕ. Η πρώτη δημοσιεύτηκε από τους Cabrinì και συν το 2008 και περιελάμβανε 833 ασθενείς με μη τραυματικής αιτιολογίας εξωνοσοκομειακή ΚΑ, από 5 υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένες μελέτες. Η μετα-ανάλυση αυτή έδειξε ότι η ΣΟΕ βελτίωσε σημαντικά τα ποσοστά ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας, βραχυπρόθεσμης επιβίωσης καθώς και καλής νευρολογικής έκβασης [91]. Μια δεύτερη μετα-ανάλυση από τους Biondi-Zoccai και συν συμπεριέλαβε 11.254 θύματα εξωνοσοκομειακής ΚΑ από 7 μελέτες. Η μετα-ανάλυση αυτή δεν ανέδειξε συνολικά διαφορές στην ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, στην καλή νευρολογική έκβαση ή στην μακροπρόθεσμη επιβίωση. Ωστόσο, οι ασθενείς εκείνοι που αναζωογονήθηκαν με συνδυασμό ACD-CPR και ΣΟΕ είχαν στατιστικώς σημαντική αύξηση στην ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, στην καλή νευρολογική έκβαση και στην μακροπρόθεσμη επιβίωση, σε σχέση με τους ασθενείς που αναζωογονήθηκαν με συμβατική ΚΑΑ [92]. Το 2015 μια τρίτη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 16.088 ασθενείς από 15 μελέτες, αρχικά δεν ανέδειξε διαφορές στην ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, στην επιβίωση ή στη νευρολογική έκβαση. Ωστόσο, μετά από προσαρμογή δύο σημαντικών προγνωστικών παραγόντων (ανακοπή

ενώπιον μαρτύρων και χρόνος αντίδρασης), η χρήση της ΣΟΕ φάνηκε να βελτιώνει την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας [93].

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει τα παραπάνω αποτελέσματα, όσον αφορά τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και της 48ωρης επιβίωσης με την χρήση της ΣΟΕ κατά την αναζωογόνηση. Όπως προαναφέρθηκε, η ΠΠΣΑ θεωρείται ο μοναδικός προγνωστικός παράγοντας για την επιτυχή αναζωογόνηση και ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας [33] και έχει συσχετιστεί και με θετικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της 24ωρης επιβίωσης αλλά και της επιβίωσης στις 7 ημέρες [161]. Στην παρούσα μελέτη η ΠΠΣΑ ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένη στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με λειτουργική ΣΟΕ καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος, εκτός από το 2^ο λεπτό της ΚΑΑ, όπου ήταν μεν υψηλότερη στην ομάδα της λειτουργικής ΣΟΕ αλλά σε βαθμό μη στατιστικά σημαντικό. Αυτό μεταφράστηκε σε στατιστικώς σημαντικά αυξημένη 48ωρη επιβίωση στην ομάδα παρέμβασης.

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που ερευνά την επίδραση της χρήσης της ΣΟΕ κατά την διάρκεια της ΚΑΑ στο βαθμό ONB που προκύπτει μετά από ανακοπή. Σε γενικές γραμμές, τις προηγούμενες δεκαετίες η πλειοψηφία των μελετών που αφορούσαν την ΚΑΑ επικέντρωναν το ενδιαφέρον τους στην μετά-την-ανακοπή δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και του εγκεφάλου, ενώ η δυσλειτουργία άλλων ζωτικών οργάνων, όπως οι νεφροί δεν έτυχαν ιδιαίτερης προσοχής. Ωστόσο, η νεφρική δυσλειτουργία είναι συνήθης μετά από επιτυχημένη ΚΑΑ (12-28%) και παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τη βραχυπρόθεσμη αλλά και τη μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και με την ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ) [96-98]. Η κύρια αιτία νεφρικής δυσλειτουργίας μετά από ΚΑ είναι η νεφρική ισχαιμία, η οποία προκαλεί λειτουργικές διαταραχές με διάφορους μηχανισμούς, όπως η αγγειοσύσπαση των

νεφρικών αγγείων, η απόφραξη των νεφρικών σωληναρίων, η μειωμένη διαπερατότητα του νεφρικού σπειράματος και η κυτταρική απόπτωση [99-101]. Στην παρούσα μελέτη η άρδευση των νεφρών διεκόπη εντελώς για 8 λεπτά, κατά τη διάρκεια της αθεράπευτης ΚΑ, ενώ ενός βαθμού υποάρδευση υπήρχε και κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα της ΚΑΑ και τον χρόνο που μεσολάβησε μέχρι την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας.

Με τον όρο ONB αναφερόμαστε σε μια δυνητικά αναστρέψιμη νεφρική βλάβη, η οποία προκύπτει σε ένα χρονικό πλαίσιο ωρών έως ημερών. Η πρόωπη αναγνώρισή της είναι επιτακτική, προκειμένου να ξεκινήσουν έγκαιρα οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που στόχο έχουν να μετριάσουν την βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος. Αν και ο όρος «νεφρική βλάβη» δεν συνεπάγεται απαραίτητα και νεφρική δυσλειτουργία, εντούτοις δύο λειτουργικοί δείκτες, η κρεατινίνη ορού και η διούρηση χρησιμοποιούνται παραδοσιακά τόσο για τη διάγνωση όσο και για την σταδιοποίηση της ONB σύμφωνα με τα κριτήρια RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage) criteria [105], τα κριτήρια AKIN (Acute Kidney Injury Network) [162] και τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) για την ONB [163]. Και οι δύο αυτοί δείκτες εξαρτώνται από τον ΡΣΔ, πράγμα που σημαίνει ότι υποδεικνύουν περισσότερο νεφρική δυσλειτουργία παρά νεφρική βλάβη. Επιπλέον, οι δείκτες αυτοί έχουν σοβαρότατους περιορισμούς, οι οποίοι αναφέρθηκαν αναλυτικά παραπάνω, με αποτέλεσμα να είναι καθυστερημένοι και αναξιόπιστοι για την έγκαιρη διάγνωση της ONB [118,119].

Επομένως, η αναζήτηση νέων, αξιόπιστων βιολογικών δεικτών για την έγκαιρη διάγνωση της ONB ήταν επιτακτική. Την τελευταία δεκαετία έχουν ταυτοποιηθεί αρκετά τέτοια μόρια. Οι νέοι βιολογικοί δείκτες είναι ειδικοί για τη νεφρική βλάβη, αρκετά ευαίσθητοι για να ανιχνεύσουν ακόμη και ήπια βλάβη, εύκολα και γρήγορα

μετρήσιμοι και αρκετά φθινοί ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθ' ημέρα πράξη. Οι νέοι βιολογικοί δείκτες έχουν τη δυνατότητα να ανιχνεύσουν ακόμη και μικρού βαθμού νεφρική βλάβη πρώιμα, όταν ακόμη η κρεατινίνη ορού είναι σε φυσιολογικά επίπεδα [120]. Ο όρος «υποκλινική ONB» αναφέρεται στους ασθενείς που έχουν θετικούς τους νεότερους βιολογικούς δείκτες νεφρικής βλάβης αλλά η κρεατινίνη τους είναι φυσιολογική. Σε αντίθεση με την παραδοσιακή αντίληψη ότι η νεφρική βλάβη είναι κλινικά σημαντική όταν προκύψει εμφανής νεφρική δυσλειτουργία, πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι ακόμη και η σωληναριακή βλάβη χωρίς μείωση του ΡΣΔ σχετίζεται με χειρότερη έκβαση των ασθενών [121-124]. Επιπλέον, η πρώιμη διάγνωση της ONB μας επιτρέπει να παρέμβουμε έγκαιρα και να προλάβουμε την εξέλιξη της νόσου. Ως συνέπεια, οι νέοι βιοδείκτες έχουν μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια και έχει αποδειχτεί ότι είναι κατάλληλοι όχι μόνο για την πρώιμη διάγνωση της ONB αλλά και για τη διαστρωμάτωση κινδύνου, για την πρόγνωση της εξέλιξης της νόσου, για την εκτίμηση της σοβαρότητάς της, ακόμη και για την ανάγκη έναρξης τεχνητού νεφρού [125-127]. Δύο από τους πλέον υποσχόμενους βιοδείκτες ONB είναι η NGAL και η IL-18.

Η NGAL είναι μια γλυκοπρωτεΐνη 25 kDa που ανήκει στην υπεροικογένεια της λιποκαλίνης. Αποτελείται από 8 αλυσούς, οι οποίες δημιουργούν έναν δίαυλο που προσδένει και μεταφέρει ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους [164]. Η NGAL αρχικά απομονώθηκε στα ουδετερόφιλα αλλά εν συνεχεία βρέθηκε να εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα και σε πολλούς ακόμη ιστούς, όπως ο πνεύμονας, το ήπαρ, ο νεφρός, ο στόμαχος και το έντερο. Η έκφρασή της αυξάνεται σημαντικά παρουσία φλεγμονής και τραυματισμένων επιθηλίων [165]. Αν και η μεγαλύτερη ποσότητα της NGAL βρίσκεται σε μονομερή, εντούτοις απαντάται και ως διμερές ή τριμερές, καθώς και σε σύμπλεγμα με την ζελατινάση των ουδετερόφιλων [166,167]. Η μονομερής μορφή

εκκρίνεται από τα τραυματισμένα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, ενώ η διμερής μορφή είναι η κύρια μορφή που εκκρίνεται από τα ουδετερόφιλα [168,169]. Η NGAL εμπλέκεται σε διάφορες βιολογικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της ελαχιστοποίησης της απόπτωσης και της διαφοροποίησης των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων και των νεφρώνων [170,171].

Σε υγιείς νεφρούς η NGAL είναι πρακτικά μη ανιχνεύσιμη στο πλάσμα και στα ούρα. Ωστόσο, στην περίπτωση οξείας σωληναριακής βλάβης υφίσταται ταχύτατη υπερέκφραση και η ποσότητά της αυξάνεται υπερβολικά τόσο στο πλάσμα όσο και στα ούρα. Σε πειραματικές μελέτες νεφρικής ισχαιμίας και βλάβης από επαναιμάτωση, η NGAL ήταν μία από τις πλέον υπερεκφραζόμενες πρωτεΐνες στον νεφρό. Η NGAL ανιχνεύεται στο πλάσμα και στα ούρα των πειραματόζων με ONB μέσα σε 2 ώρες από την πρόκληση της βλάβης, σαφώς προηγούμενη της κρεατινίνης ορού [172,173]. Η έκφραση της πρωτεΐνης NGAL ανιχνεύτηκε κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων που υφίσταντο πολλαπλασιασμό και αναγέννηση, πράγμα που υποδηλώνει τον πιθανό ρόλο της στην επανορθωτική διαδικασία [133]. Η NGAL μελετήθηκε, επίσης, σε πληθώρα κλινικών μελετών, σε διάφορες περιστάσεις, όπως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, σε σηπτική καταπληξία, σε χορήγηση σκιαγραφικού, σε καρδιοχειρουργικά περιστατικά, σε τραύμα και σε τοξίνες [174-199]. Οι μελέτες αυτές απέδειξαν ότι πρόκειται για έναν ευαίσθητο, ειδικό και υψηλής προγνωστικής αξίας βιοδείκτη ONB, ο οποίος αυξάνεται μέσα σε μόλις 2 ώρες μετά την πρόκληση βλάβης.

Η NGAL πληροί πολλά από τα απαραίτητα χαρακτηριστικά ενός αξιόλογου βιοδείκτη ONB: Η συγκέντρωσή της στο πλάσμα και τα ούρα αυξάνει αναλογικά με τον βαθμό νεφρικής βλάβης. Επίσης, εκφράζεται πολύ γρήγορα μετά την πρόκληση νεφρικής βλάβης, όταν ακόμη η βλάβη αυτή είναι δυνητικά αναστρέψιμη ή έστω

περιορίσιμη. Επιπλέον, είναι χρήσιμη στην διαστρωμάτωση κινδύνου, στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας αλλά και στην πρόγνωση, όσον αφορά την ανάγκη για αιμοδιάλυση, τη διάρκεια της νοσηλείας και τη θνητότητα. Τέλος, είναι εύκολα και αξιόπιστα μετρήσιμη και με κόστος που επιτρέπει την χρήση της στην καθ' ημέρα κλινική πράξη [200].

Η NGAL μπορεί να μετρηθεί τόσο στο πλάσμα όσο και στα ούρα. Κάθε δείγμα έχει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά του. Η μέτρηση της NGAL στο αίμα είναι επεμβατική μέθοδος και μπορεί δυνητικά να αντικατοπτρίζει εξωνεφρική νόσο. Από την άλλη πλευρά, τα δείγματα αίματος λαμβάνονται εύκολα και η μέτρηση μπορεί να γίνει γρήγορα σε μια συσκευή παρά την κλίνη. Τα δείγματα ούρων λαμβάνονται με μη επεμβατική μέθοδο και, επιπλέον, στα ούρα υπάρχουν λιγότερες πρωτεΐνες που μπορεί δυνητικά να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα σε σχέση με τα δείγματα αίματος. Ωστόσο, πολλές φορές οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς είναι ολιγουρικοί ή ανουρικοί. Επιπλέον, η συγκέντρωση της NGAL στα ούρα μπορεί να επηρεαστεί από την ενυδάτωση του ασθενούς και τη λήψη διουρητικών [201].

Αν και η NGAL θεωρείται ένας πολύ αξιόπιστος βιοδείκτης ONB, εντούτοις παρουσιάζει και κάποιους περιορισμούς. Πρώτον, τα επίπεδά της στο πλάσμα μπορεί να επηρεαστούν από συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως η ΧΝΑ, η χρόνια υπέρταση, συστηματικές λοιμώξεις, φλεγμονώδεις καταστάσεις, η αναιμία, η υποξία και διάφορες κακοήθειες [202]. Στη σήψη η NGAL προέρχεται όχι μόνο από την νεφρική βλάβη αλλά, επίσης, και από το ήπαρ και τα λευκοκύτταρα. Επομένως, τα επίπεδα της NGAL στους ασθενείς με σηπτικής αιτιολογίας ONB είναι πολύ υψηλότερα σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν ONB μη σηπτικής αιτιολογίας και αυτό μπορεί να περιορίσει τη διαγνωστική αξία της NGAL στη σήψη [203]. Στη ΧΝΑ τα επίπεδα της NGAL είναι ανάλογα με τον βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, στην παραπάνω

περίπτωση τα επίπεδα της NGAL είναι πολύ χαμηλότερα από αυτά που συνήθως συναντάμε στην ONB [204].

Η IL-18 είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη 18kDa, η οποία απελευθερώνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου ως απάντηση στην πρόκληση βλάβης. Μετά από νεφρική βλάβη η IL-18 απεκκρίνεται στα ούρα πριν ακόμη προκύψει σημαντική δυσλειτουργία των νεφρών. Διάφορες μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η IL-18 δεν είναι απλά ένας βιοδείκτης ONB αλλά παίζει και σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ισχαιμικής νεφρικής βλάβης [205-209]. Αυτά τα ευρήματα των πειραματικών μελετών οδήγησαν στην εκτεταμένη κλινική έρευνα της IL-18 ως βιοδείκτη ONB. Σε μια κλινική μελέτη, τα επίπεδα της IL-18 στα ούρα ήταν σημαντικά υψηλότερα και είχαν μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της οξείας σωληναριακής νέκρωσης σε σύγκριση τόσο με τον υγιή πληθυσμό, όσο και με άλλες νεφρικές νόσους, όπως οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, η προνεφρική αζωθαιμία, το νεφρωσικό σύνδρομο και η ΧΝΑ [210]. Η IL-18 έχει αποδειχτεί ότι είναι ένας πρώιμος και αξιόπιστος βιοδείκτης ONB σε ποικίλες κλινικές καταστάσεις, όπως στους ασθενείς της ΜΕΘ, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, σε νεφροπάθεια οφειλόμενη σε σκιαγραφικά και στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού [211-216]. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα της IL-18 στα ούρα σχετίζονται με τη σοβαρότητα της ONB, καθώς και με πιο μακροχρόνια νοσηλεία στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο, υψηλότερη πιθανότητα για αιμοκάθαρση και μεγαλύτερη θνητότητα [215-217]. Τα επίπεδα της IL-18 στα ούρα αρχίζουν να αυξάνονται από τις πρώτες 4-6 ώρες μετά τη νεφρική βλάβη, φτάνουν στο μέγιστο μετά από 12 ώρες και παραμένουν υψηλά μέχρι και για 48 ώρες [136]. Η IL-18 στα ούρα αυξάνεται μέχρι και 48 ώρες πριν από την διάγνωση της ONB με βάση την κρεατινίνη ορού [211]. Ωστόσο, ο αξιόλογος αυτός βιοδείκτης έχει και κάποιους περιορισμούς.

Λόγω του γεγονότος ότι αποτελεί μια προφλεγμονώδη κυτοκίνη, παίζει σημαντικό ρόλο στη σήψη και, επιπλέον, η συγκέντρωσή της επηρεάζεται και από διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η ενδοτοξαιμία, τα φλεγμονώδη και τα αυτοάνοσα νοσήματα [217,218].

Στην παρούσα μελέτη μετρήθηκαν τα επίπεδα της NGAL στο πλάσμα και της IL-18 στα ούρα πριν από την πρόκληση ΚΑ (τιμές αναφοράς) και στις 2, 4, 6, 24 και 48 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, προκειμένου να εκτιμηθεί ο βαθμός ONB. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα της NGAL μεγιστοποιήθηκαν 2 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και στη συνέχεια άρχισαν σταδιακά να μειώνονται, παραμένοντας ωστόσο αυξημένα 48 ώρες μετά και στις δύο ομάδες. Τα επίπεδα της IL-18, από την άλλη πλευρά, έφτασαν στο μέγιστο 4 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και άρχισαν να μειώνονται σταδιακά από εκεί και έπειτα, παραμένοντας αυξημένα έως τις 48 ώρες και στις δύο ομάδες. Τόσο η NGAL όσο και η IL-18 ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένες στην ομάδα που αναζωογονήθηκε με την μη λειτουργική ΣΟΕ, σε σύγκριση με την ομάδα που αναζωογονήθηκε με τη λειτουργική ΣΟΕ, σε όλα τα χρονικά σημεία μέτρησης (Πίνακας 4, Εικόνα 16, Εικόνα 17). Αυτό επιβεβαίωσε την αρχική υπόθεση της μελέτης: Η προσθήκη της ΣΟΕ στην ΚΑΑ μειώνει τον βαθμό ONB μετά την αναζωογόνηση, βελτιώνοντας τις αιμοδυναμικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ.

Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη μετρήθηκαν τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού πριν την πρόκληση ΚΑ και 48 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Βρέθηκε ότι δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων και, επιπλέον, δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων της κρεατινίνης ορού πριν την πρόκληση της ΚΑ και 48 ώρες μετά την αναζωογόνηση,

παρά το γεγονός ότι τόσο η NGAL όσο και η IL-18 αυξήθηκαν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να ερμηνευθούν με δύο τρόπους. Η πρώτη εξήγηση είναι ότι η κρεατινίνη ορού μπορεί να παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα μέχρι και 48-72 ώρες μετά την ανάπτυξη νεφρικής βλάβης, για τους λόγους που αναφέρθηκαν παραπάνω. Με άλλα λόγια, εάν δεν είχε γίνει ευθανασία των πειραματόζωων στις 48 ώρες, μπορεί να βλέπαμε τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού να αυξάνονται τις επόμενες ημέρες. Η δεύτερη ερμηνεία είναι ότι ο βαθμός της ONB δεν ήταν τόσο σημαντικός ώστε να προκαλέσει αύξηση της κρεατινίνης ορού. Όπως προαναφέρθηκε, οι νεφροί έχουν σημαντικές εφεδρείες, με αποτέλεσμα η δυσλειτουργία τους να γίνεται εμφανής μόνο όταν έχει πληγεί περισσότερο από το 50% του νεφρικού παρεγχύματος. Ωστόσο, καθώς σημειώθηκε και παραπάνω, ακόμη και αυτή η «υποκλινική ONB» σχετίζεται με χειρότερη έκβαση των ασθενών [121-124].

Μια άλλη ενδιαφέρουσα θεωρία βασίζεται στην παρατήρηση μιας παλαιότερης μελέτης που αφορούσε αναζωογονηθέντα θύματα ΚΑ: Στη μελέτη αυτή, η πλειοψηφία των θυμάτων ΚΑ παρουσίασε δραματική πτώση της κρεατινίνης ορού μετά την ανακοπή, ενώ το αναμενόμενο θα ήταν η κρεατινίνη ορού να αυξηθεί. Η πτώση αυτή ήταν πολύ μεγαλύτερη από ότι θα μπορούσε να ερμηνευθεί από την αιμοαραίωση, λόγω της χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης. Οι ασθενείς εκείνοι, οι οποίοι είχαν αμετάβλητα επίπεδα κρεατινίνης ορού πριν και μετά την ανακοπή, είχαν χειρότερη έκβαση και παρουσίασαν αυξημένους βιοδείκτες ONB στα ούρα. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι, ενδεχομένως, η παραγωγή κρεατινίνης σταματάει παροδικά εξαιτίας της ανακοπής [219]. Πρέπει πάντα να έχουμε υπόψιν ότι οι νεότεροι βιοδείκτες ONB αντικατοπτρίζουν δομική βλάβη των νεφρών και δεν αυξάνονται λόγω μεταβολών στο ΡΣΔ. Επομένως, οποιαδήποτε συσχέτιση υπάρχει μεταξύ των νεότερων βιοδεικτών και της κρεατινίνης ορού, οφείλεται στο ότι η δομική

βλάβη που υποδεικνύουν οι αυξημένοι βιοδείκτες μπορεί να προκαλέσει πτώση στον ΡΣΔ και αυτό, με τη σειρά του, μεταφράζεται αργότερα σε αύξηση της κρεατινίνης ορού.

Η παρούσα μελέτη έχει διάφορους περιορισμούς. Πρώτον, ο αριθμός των πειραματόζωων είναι σχετικά μικρός και, επομένως, είναι υψηλή η πιθανότητα στατιστικού λάθους τύπου II. Δεύτερον, στο πείραμα χρησιμοποιήθηκαν υγιή πειραματόζωα και, συνεπώς, η άμεση μεταφορά των συμπερασμάτων σε ανθρώπινα θύματα καρδιακής ανακοπής είναι επισφαλής. Ένα άλλο θέμα είναι ότι στο πείραμα χρησιμοποιήθηκε η αυτόματη συσκευή LUCAS για την εφαρμογή των θωρακικών συμπίεσεων και αυτό δεν συνάδει με την κλινική πράξη, όπου οι θωρακικές συμπίεσεις γίνονται χειρωνακτικά. Τέλος, η παρούσα μελέτη είναι πειραματική και, επομένως, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην αναγωγή των συμπερασμάτων της στον ανθρώπινο πληθυσμό.

7. Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η χρήση της ΣΟΕ στην αναζωογόνηση μείωσε τον βαθμό ONB μετά την ανακοπή, βελτιώνοντας τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και μειώνοντας την ισχαιμία των νεφρών κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ. Η μελέτη αυτή προσφέρει επιπλέον στοιχεία στην ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία για τα οφέλη της ΣΟΕ. Ως εκ τούτου, υπογραμμίζεται η ανάγκη για περαιτέρω αξιολόγηση των αποτελεσμάτων αυτών στο μέλλον, με την πραγματοποίηση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.

Abstract

Purpose: To assess whether use of Impedance Threshold Device (ITD) during Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) reduces the degree of post-cardiac arrest Acute Kidney Injury (AKI), as a result of improved hemodynamics, in a porcine model of ventricular fibrillation (VF) cardiac arrest.

Methods: After 8min of untreated cardiac arrest, the animals were resuscitated either with a sham ITD (control group, n=8) or with an active ITD (ITD group, n=8). Adrenaline was administered every 4min and electrical defibrillation was attempted every 2min until return of spontaneous circulation (ROSC) or asystole. After ROSC, the animals were monitored for 6h under general anesthesia and then returned to their cages for a 48h observation, before euthanasia. Two novel biomarkers, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in plasma and Interleukin-18 (IL-18) in urine, were measured at 2h, 4h, 6h, 24h and 48h post-ROSC, in order to assess the degree of AKI.

Results: ROSC was observed in 7 (87.5%) animals treated with the sham valve and 8 (100%) animals treated with the active valve (p=NS). However, more than twice as many animals survived at 48h in the ITD group (n=8, 100%) compared to the control group (n=3, 37.5%). Urine IL-18 and plasma NGAL levels were augmented post-ROSC in both groups, but they were significantly higher in the control group compared with the ITD group, at all measured time points.

Conclusion: Use of ITD during CPR improved hemodynamic parameters, increased 48h survival and decreased the degree of post-cardiac arrest AKI in the resuscitated animals.

Περίληψη

Σκοπός: Ο σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμήσει εάν η χρήση της συσκευής ουδού εμπέδησης (ΣΟΕ) κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (ΚΑΑ) μειώνει τον βαθμό οξείας νεφρικής βλάβης (ΟΝΒ) μετά την ανακοπή, ως αποτέλεσμα των βελτιωμένων αιμοδυναμικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης, σε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής, επαγόμενης από κοιλιακή μαρμαρυγή.

Μέθοδοι: Μετά από 8 λεπτά καρδιακής ανακοπής χωρίς καμία παρέμβαση, τα ζώα αναζωογονήθηκαν είτε με μια μη λειτουργική ΣΟΕ (ομάδα ελέγχου, n=8), είτε με μια λειτουργική ΣΟΕ (ομάδα παρέμβασης, n=8). Αδρεναλίνη χορηγούνταν κάθε 4 λεπτά και απινίδωση κάθε 2 λεπτά, μέχρι την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ή την ασυστολία. Μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας τα ζώα παρέμειναν υπό monitoring για 6 ώρες, υπό γενική αναισθησία, και εν συνεχεία επέστρεψαν στους κλωβούς παρακολούθησης για 48ωρη παρακολούθηση πριν την ευθανασία. Δύο νέοι βιοδείκτες, η Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) στο πλάσμα και η Interleukin-18 (IL-18) στα ούρα μετρήθηκαν στις 2, 4, 6, 24 και 48 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, προκειμένου να αξιολογηθεί ο βαθμός ΟΝΒ.

Αποτελέσματα: Ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας σημειώθηκε σε 7 από τα 8 ζώα (87.5%) που αναζωογονήθηκαν με την μη λειτουργική ΣΟΕ και σε 8 από τα 8 ζώα (100%) που αναζωογονήθηκαν με την λειτουργική ΣΟΕ (στατιστικά μη σημαντική διαφορά). Ωστόσο, πάνω από τα διπλάσια ζώα της ομάδας παρέμβασης (n=8, 100%) επιβίωσαν στις 48 ώρες, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (n=3, 37.5%). Τα επίπεδα της IL-18 στα ούρα και της NGAL στο πλάσμα αυξήθηκαν μετά την αναζωογόνηση και στις δύο ομάδες αλλά ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στην ομάδα ελέγχου, σε σύγκριση με την ομάδα παρέμβασης, σε όλα τα χρονικά σημεία μέτρησης.

Συμπεράσματα: Η χρήση της ΣΟΕ κατά την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση βελτίωσε τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, αύξησε τη 48ωρη επιβίωση και μείωσε το βαθμό ONB στα μετά την αναζωογόνηση.

Βιβλιογραφία

1. Thangam S, Weil MH, Rackow EC. Cardiopulmonary resuscitation: a historical review. *Acute Care* 1986; 12: 63-94.
2. Nakagawa Y, Weil MH, Tang W. The history of CPR. In: Weil MH, Tang W, eds. *CPR: Resuscitation of the Arrested Heart*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company, 1999: 4.
3. Szmuk P, Ezri T, Evron S, et al. A brief history of tracheostomy and tracheal intubation, from the Bronze Age to the Space Age. *Intensive Care Med* 2008; 34: 222-228.
4. Alzaga AG, Varon J, Baskett P. The resuscitation greats. Charles Kite: The clinical epidemiology of sudden cardiac death and the origin of the early defibrillator. *Resuscitation* 2005; 64: 7–12.
5. Safar P, McMahon M. Mouth-to-airway emergency artificial respiration. *J Am Med Assoc* 1958; 166: 1459–60.
6. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA* 1960; 173: 1064–67.
7. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, et al. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med* 1956; 254: 727.
8. Lown B, Neuman J, Amarasingham R, et al. Comparison of alternating current with direct current electroshock across the closed chest. *Am J Cardiol* 1962; 10: 223-233.
9. Ξάνθος Θεόδωρος: Καρδιακή Ανακοπή Στο: Έγκαιρη Υποστήριξη της Ζωής, ΕΥΖΩΗ, Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, σελ. 7.
10. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on

- Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48.
11. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, et al. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005; 67: 75-80.
 12. Engdahl J, Holmberg M, Karlson BW, et al. The epidemiology of out-of-hospital 'sudden' cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 52: 235-45.
 13. Horsted TI, Rasmussen LS, Meyhoff CS, et al. Longterm prognosis after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; 72: 214-8.
 14. Dunne RB, Compton S, Zalenski RJ, et al. Outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in Detroit. *Resuscitation* 2007; 72: 59-65.
 15. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, et al. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA* 2002; 288: 3008-13.
 16. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-63.
 17. Koster RW, Baubin MA, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation* 2010; 81: 1277-92.
 18. Waalewijn RA, Nijpels MA, Tijssen JG, et al. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 54: 31-6.
 19. Nolan J, Soar J, Zideman DA, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010; 81:1219-76.

20. Πατσούρης Ε. Εγκεφαλοπάθεια μετά από Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση. Στο: Παπαδημητρίου Α. Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (σελ.276-283). 1η έκδ. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα 2006
21. Schleien CL, Berkowitz ID, Traystman R, et al. Controversial issues in cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology* 1989; 71: 133–49.
22. Sigurdsson G, Yannopoulos D, McKnite SH, et al. Cardiorespiratory interactions and blood flow generation during cardiac arrest and other states of low blood flow. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 183–88.
23. Chandra N, Rudikoff M, Weisfeldt ML. Simultaneous chest compression and ventilation at high airway pressure during cardiopulmonary resuscitation. *Lancet* 1980; 1: 175-8.
24. Werner JA, Greene HL, Janko CL, et al. Visualization of cardiac valve motion in man during external chest compression using two-dimensional echocardiography. Implications regarding the mechanism of blood flow. *Circulation*. 1981; 63: 1417-21.
25. Pell AC, Pringle SD, Guly UM, et al. Assessment of the active compression-decompression device (ACD) in cardiopulmonary resuscitation using transesophageal echocardiography. *Resuscitation* 1994; 27:137–140.
26. Redberg RF1, Tucker KJ, Cohen TJ, et al. Physiology of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. A transesophageal echocardiographic study. *Circulation* 1993; 88: 534-42.
27. Rodarte JR. Mechanisms of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. *Rodarte JR. Mayo Clin Proc* 1991; 66: 436-8.

28. Ma MH, Hwang JJ, Lai LP, et al. Transesophageal Echocardiographic Assessment of Mitral Valve Position and Pulmonary Venous Flow During Cardiopulmonary Resuscitation in Humans. *Circulation* 1995; 92: 854-61.
29. Rudikoff MT, Maughan WL, Effron M, et al. Mechanisms of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 1980; 61: 345–52.
30. Duggal C, Weil MH, Gazmuri RJ, et al. Regional blood flow during closed–chest cardiac resuscitation in rats. *J Appl Physiol* 1993; 74:147–52.
31. Lurie K, Sukhum P, Voelckel W, et al. Recent advances in mechanical cardiopulmonary resuscitation devices. *Curr Opin Crit Care* 1999; 5: 184-92
32. Sanders AB, Ogle M, Ewy GA. Coronary perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 11–14.
33. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1990; 263: 1106–13.
34. Hilwig RW, Kern KB, Berg RA, et al. Catecholamines in cardiac arrest: role of alpha agonists, beta–adrenergic blockers, and high dose epinephrine. *Resuscitation* 2000; 47: 203–8.
35. Zhong JQ, Dorian P. Epinephrine and vasopressin during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005; 66: 263–69.
36. Weisfeldt M, Becker L. Resuscitation after cardiac arrest. A 3–phase time–sensitive model. *JAMA* 2002; 288: 3035–38.
37. Τασούλη ΑΧ, Μαρινάκος Α, Σεφέρου Μ. Καρδιακή Ανακοπή: Μοντέλο 3 Φάσεων. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2012; 53: 216–27.

38. Παπαδημητρίου Λ. Μέρος II: Βασική Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση. Απινιδισμός. Στο Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση. Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα 2007, σελ.78–82.
39. Deakin CD, Nolan JP, Sunde K, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 3. Electrical therapies: Automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion and pacing. *Resuscitation* 2010; 81: 1293–304.
40. Waalewijn RA, Tijssen JG, Koster RW. Bystander initiated actions in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: results from the Amsterdam Resuscitation Study (ARREST). *Resuscitation* 2001; 50: 273–79.
41. Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO, et al. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1652–58.
42. Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, et al. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model. *Circulation* 1997; 96: 3308–13.
43. Ewy GA. Cardiocerebral Resuscitation: The New Cardiopulmonary Resuscitation. *Circulation* 2005; 111: 2134–42.
44. Negovsky VA. The second step in resuscitation—the treatment of the “post-resuscitation disease”. *Resuscitation* 1972; 1: 1–7.
45. Dokken BB, Hilwig WR, Teachey MK, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) attenuates post-resuscitation myocardial microcirculatory dysfunction. *Resuscitation* 2010; 81: 755–60.
46. Bottiger BW, Grabner C, Bauer H, et al. Long-term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services; the Utstein style applied to a mid-sized urban/suburban area. *Heart* 1999; 82: 674–79.

47. Negovsky VA. Post resuscitation Disease. *Crit Care Med* 1988; 16: 942–46.
48. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post Cardiac Arrest Syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Consensus Statement from the International Liaison Committee on resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008; 118: 2452–83.
49. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium–arrested perfused rat heart: A study of myocardial enzyme release. *J Moll Cell Cardiol* 1973; 5: 395–407.
50. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 461–70.
51. Karimova A, Pinsky DJ. The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Intensive Care Med* 2001; 27: 19–31.
52. Menger MD, Vollmar B. Pathomechanisms of ischemia–reperfusion injury as the basis for novel preventive strategies: is it time for the introduction of pleiotropic compounds? *Transplant Proc* 2007; 39: 485–88.
53. Plaisance P, Soleil C, Ducros L, et al. Measurement of intrathoracic pressures during basic and advanced cardiac life support while performing active

- compression decompression cardiopulmonary resuscitation with an inspiratory impedance threshold valve. *Crit Care Med* 2001; 29: A73.
54. Plaisance P, Soleil C, Lurie KG, et al. Use of an inspiratory impedance threshold device on a facemask and endotracheal tube to reduce intrathoracic pressures during the decompression phase of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2005; 33: 990-4.
 55. Berne RM, Levy MN. *Cardiovascular physiology*. 2nd ed. St.Louis: CV Mosby, 1997: 216.
 56. Lurie KG, Coffeen P, Shultz J, et al. Improving active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation with an inspiratory impedance valve. *Circulation* 1995; 91: 1629-32.
 57. Carli PA, De La Coussaye JE, Riou B, et al. Ventilatory effects of active compression-decompression in dogs. *Ann Emerg Med* 1994; 24: 890-4.
 58. Wigginton JG, Miller AH, Benitez FL, et al. Mechanical devices for cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 219-23.
 59. Frascone RJ, Bitz D, Lurie K. Combination of active compression decompression cardiopulmonary resuscitation and the inspiratory impedance threshold device: state of the art. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 193-201.
 60. Lurie KG, Voelckel WG, Zielinski T, et al. Improving standard cardiopulmonary resuscitation with an inspiratory impedance threshold valve in a porcine model of cardiac arrest. *Anesth Analg* 2001; 93: 649-55.
 61. Lurie KG, Mulligan KA, McKnite S, et al. Optimizing standard cardiopulmonary resuscitation with an inspiratory impedance threshold valve. *Chest* 1998; 113: 1084-90.

62. Lurie KG, Zielinski T, McKnite S, et al. Use of an inspiratory impedance valve improves neurologically intact survival in a porcine model of ventricular fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 124-9.
63. Langhelle A, Strømme T, Sunde K, et al. Inspiratory impedance threshold valve during CPR. *Resuscitation* 2002; 52: 39-48.
64. Alexander C, Yannopoulos D, Aufderheide TP, et al. Dual mechanism of blood flow augmentation to the brain using an impedance threshold device in a pediatric model of cardiac arrest. *Circulation* 2007; 116 Suppl II: II-433.
65. Debaty G, Segal N, Matsuura T, et al. Hemodynamic improvement of a LUCAS 2 automated device by addition of an impedance threshold device in a pig model of cardiac arrest. *Resuscitation* 2014; 85: 1704-7.
66. Buckley GJ, Shih A, Garcia-Pereira FL, et al. The effect of using an impedance threshold device on hemodynamic parameters during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2012; 22: 435-40.
67. Mader TJ, Kellogg AR, Smith J, et al. A blinded, randomized controlled evaluation of an impedance threshold device during cardiopulmonary resuscitation in swine. *Resuscitation* 2008; 77: 387-94.
68. Menegazzi JJ, Salcido DD, Menegazzi MT, et al. Effects of an impedance threshold device on hemodynamics and restoration of spontaneous circulation in prolonged porcine ventricular fibrillation. *Prehosp Emerg Care* 2007; 11: 179-85.
69. Lurie KG, Coffeen P, Shultz J, et al. Improving active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation with an inspiratory impedance valve. *Circulation* 1995; 91: 1629-32.

70. Voelckel WG, Lurie KG, Sweeney M, et al. Effects of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation with the inspiratory threshold valve in a young porcine model of cardiac arrest. *Pediatr Res* 2002; 51: 523-7.
71. Raedler C, Voelckel WG, Wenzel V, et al. Vasopressor response in a porcine model of hypothermic cardiac arrest is improved with active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation using the inspiratory impedance threshold valve. *Anesth Analg* 2002; 95: 1496-502.
72. Bahlmann L, Klaus S, Baumeier W, et al. Brain metabolism during cardiopulmonary resuscitation assessed with microdialysis. *Resuscitation* 2003; 59: 255-60.
73. Pantazopoulos IN, Xanthos TT, Vlachos I, et al. Use of the impedance threshold device improves survival rate and neurological outcome in a swine model of asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med* 2012; 40: 861-8.
74. Metzger AK, Herman M, McKnite S, et al. Improved cerebral perfusion pressures and 24-hr neurological survival in a porcine model of cardiac arrest with active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation and augmentation of negative intrathoracic pressure. *Crit Care Med* 2012; 40: 1851-6.
75. Thayne RC, Thomas DC, Neville JD, et al. Use of an impedance threshold device improves short-term outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2005; 67: 103-8.
76. Vartanian L, Wolf G, Sims A, et al. Cypress Creek EMS, Spring TX. Use of an impedance threshold device improves survival in a suburban EMS system. *Circulation* 2006; 114: II-1209.
77. Aufderheide TP, Birnbaum M, Lick C, et al. Cypress Creek TX. A tale of seven EMS systems: an impedance threshold device and improved CPR techniques

- double survival rates after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2007; 116 Suppl II: II-936.
78. Thigpen K, Simmons L, Hatten K. Implementation of the 2005 Cardiopulmonary Resuscitation Guidelines and use of an impedance threshold device improve survival from in-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 2008; 51: 475.
 79. Davis S, Thigpen K, Basol R, et al. Implementation of the 2005 AHA guidelines together with the ITD improves hospital discharge rates after in-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2008; 118: S765.
 80. Hinchey PR, Myers JB, Lewis R, et al. Improved out-of-hospital cardiac arrest survival after the sequential implementation of 2005 AHA guidelines for compressions, ventilations, and induced hypothermia: the Wake County experience. *Ann Emerg Med*. 2010; 56: 348-57.
 81. Aufderheide TP, Yannopoulos D, Lick CJ, et al. Implementing the 2005 American Heart Association Guidelines improves outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1357-62.
 82. Thigpen K, Davis SP, Basol R, et al. Implementing the 2005 American Heart Association guidelines, including use of the impedance threshold device, improves hospital discharge rate after in-hospital cardiac arrest. *Respir Care* 2010; 55: 1014-9.
 83. Pirralo RG, Aufderheide TP, Provo TA, et al. Effect of an inspiratory impedance threshold device on hemodynamics during conventional manual cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005; 66: 13-20.
 84. Aufderheide TP, Pirralo RG, Provo TA, et al. Clinical evaluation of an inspiratory impedance threshold device during standard cardiopulmonary

- resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2005; 33: 734-40.
85. Aufderheide TP, Nichol G, Rea TD, et al; Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) Investigators. A trial of an impedance threshold device in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2011; 365: 798-806.
 86. Plaisance P, Lurie KG, Payen D. Inspiratory impedance during active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation: a randomized evaluation in patients in cardiac arrest. *Circulation* 2000; 101: 989-94.
 87. Wolcke BB, Mauer DK, Schoefmann MF, et al. Comparison of standard cardiopulmonary resuscitation versus the combination of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation and an inspiratory impedance threshold device for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2003; 108: 2201-5.
 88. Plaisance P, Lurie KG, Vicaut E, et al. Evaluation of an impedance threshold device in patients receiving active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation for out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2004; 61: 265-71.
 89. Aufderheide TP, Frascone RJ, Wayne MA, et al. Standard cardiopulmonary resuscitation versus active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation with augmentation of negative intrathoracic pressure for out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *Lancet*. 2011; 377: 301-11.
 90. Frascone RJ, Wayne MA, Swor RA, et al. Treatment of non-traumatic out-of-hospital cardiac arrest with active compression decompression cardiopulmonary resuscitation plus an impedance threshold device. *Resuscitation* 2013; 84: 1214-22.

91. Cabrini L, Beccaria P, Landoni G, et al. Impact of impedance threshold devices on cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2008; 36: 1625-32.
92. Biondi-Zoccai G, Abbate A, Landoni G, et al. An updated systematic review and meta-analysis on impedance threshold devices in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation. *Heart Lung Vessel* 2014; 6: 105-13.
93. Wang CH, Tsai MS, Chang WT, et al. Active compression-decompression resuscitation and impedance threshold device for out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2015; 43: 889-96.
94. Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, et al. Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R1153-67.
95. Stein JH, Boonjarern S, Mauk RC, et al. Mechanism of the redistribution of renal cortical blood flow during hemorrhagic hypotension in the dog. *J Clin Invest* 1973; 52: 39-47.
96. Mattana J, Singhal PC. Prevalence and determinants of acute renal failure following cardiopulmonary resuscitation. *Arch Intern Med* 1993; 153: 235-9.
97. Yanta J, Guyette FX, Doshi AA, et al. Renal dysfunction is common following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013; 84: 1371-4.
98. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1482-93.
99. Burne-Taney MJ, Kofler J, Yokota N, et al. Acute renal failure after whole body ischemia is characterized by inflammation and T cell-mediated injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F87-94.

100. Cerchiari EL, Safar P, Klein E, Diven W, et al. Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The visceral post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 1993; 25: 119-36.
101. Hutchens MP, Nakano T, Kosaka Y, et al. Estrogen is renoprotective via a nonreceptor-dependent mechanism after cardiac arrest in vivo. *Anesthesiology* 2010; 112: 395-405.
102. Schrier RW, Wang W, Poole B, et al. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004; 114: 5–14.
103. Venkataraman R, Kellum JA: Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 187–93.
104. Kellum JA, Levin N, Bouman C, et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509–14.
105. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-12.
106. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, et al. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure: Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 1987; 83: 65–71.
107. Liano F, Pascual J. Madrid Acute Renal Failure Study Group. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 1996; 50: 811–18.
108. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1143–50.

109. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365–70.
110. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, et al. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007; 72: 208–212.
111. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: Predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1022–30.
112. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, et al. Acute renal failure in the ICU: Risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000; 26: 915–21.
113. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-605.
114. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, et al. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: Modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005; 67: 1112–9.
115. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 61–7.
116. Groeneveld AB, Tran DD, van der Meulen J, et al. Acute renal failure in the medical intensive care unit: Predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron* 1991; 59: 602–10.
117. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes, and hospital

- resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194–203.
118. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 265-74.
119. Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 481-90.
120. Malyszko J. Biomarkers of acute kidney injury in different clinical settings: a time to change the paradigm? *Kidney Blood Press Res* 2010; 33: 368-82.
121. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1752-61.
122. Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI - an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 735-9.
123. Ronco C, Stacul F, McCullough PA. Subclinical acute kidney injury (AKI) due to iodine-based contrast media. *Eur Radiol* 2013; 23: 319-23.
124. Ronco C, Kellum JA, Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Crit Care* 2012; 16: 313.
125. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 1008–16.
126. Parikh CR, Lu JC, Coca SG, et al. Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise. *Ann Clin Biochem* 2010; 47: 301-12.

127. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 254–73.
128. Thomas AA, Demirjian S, Lane BR, et al. Acute kidney injury: novel biomarkers and potential utility for patient care in urology. *Urology* 2011; 77: 5-11.
129. Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 29-40.
130. Cruz DN, Goh CY, Haase-Fielitz A, et al. Early biomarkers of renal injury. *Congest Heart Fail* 2010; 16 Suppl 1: S25-31.
131. Borregaard N, Cowland JB. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein. *Biometals* 2006; 19: 211-5.
132. Devarajan P, Mishra J, Supavekin S, et al. Gene expression in early ischemic renal injury: clues towards pathogenesis, biomarker discovery, and novel therapeutics. *Mol Genet Metab* 2003; 80: 365-76.
133. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-43.
134. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115: 610-21.
135. Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean J Lab Med* 2011; 31: 72-80.

136. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70: 199-203.
137. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: S159-65.
138. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998; 273: 4135-42.
139. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237-44.
140. Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73: 863-9.
141. Cruz DN, de Geus HR, Bagshaw SM. Biomarker strategies to predict need for renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial* 2011; 24: 124-31.
142. Herget-Rosenthal S, van Wijk JA, Bröcker-Preuss M, et al. Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem* 2007; 40: 946-51.
143. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-6.
144. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003; 63: 1944-7.

145. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 346-9.
146. Manetti L, Genovesi M, Pardini E, et al. Early effects of methylprednisolone infusion on serum cystatin C in patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Clin Chim Acta* 2005; 356: 227-8.
147. Keller CR, Odden MC, Fried LF, et al. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. *Kidney Int* 2007; 71: 239-44.
148. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, et al. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998; 44: 2556-7.
149. Che M, Xie B, Xue S, et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. *Nephron Clin Pract* 2010; 115: c66-72.
150. Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2008; 73: 465-72.
151. Xanthos T, Lelovas P, Vlachos I, et al. Cardiopulmonary arrest and resuscitation in Landrace/Large White swine: a research model. *Laboratory Animals* 2007; 41: 353-62.
152. Koudouna E, Xanthos T, Bassiakou E, et al. Levosimendan improves the initial outcome of cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Acta Anesthesiol Scand* 2007; 51: 1123-9.

153. Xanthos T, Bassiakou E, Papadimitriou D, et al. Cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society* 2007; 58: 232-43.
154. van Alem AP, Vrenken RH, de Vos R, et al. Use of automated external defibrillator by first responders in out of hospital cardiac arrest: prospective controlled trial. *BJM* 2003; 327: 1312.
155. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, et al. Combination pharmacotherapy in the treatment of experimental cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 651-9.
156. Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, et al. The Lamberth Convention: guidelines for the study of arrhythmias in ischemia, infarction and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 447-55.
157. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, et al. Baseline hemodynamics in anesthetized Landrace-Large White swine: reference values for research in cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation models. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007; 46: 21-5.
158. Nolan J, Soar J, Zideman DA, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010; 81: 1219-76.
159. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, et al. Combination pharmacotherapy in the treatment of experimental cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 651-9.
160. Yannopoulos D, Aufderheide TP, Abella BS, et al. Quality of CPR: An important effect modifier in cardiac arrest clinical outcomes and intervention effectiveness trials. *Resuscitation* 2015; 94: 106-13.

161. Kern KB, Ewy GA, Voorhees WD, et al. Myocardial perfusion pressure: a predictor of 24-hour survival during prolonged cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 1988; 16: 241-50.
162. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
163. KDIGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 8-12.
164. Flower DR, North AC, Sansom CE. The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482: 9-24.
165. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997; 45: 17-23.
166. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268: 10425–32.
167. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, et al. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001; 276: 37258–65.
168. Cai L, Rubin J, Han W, et al. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2229–35.
169. Mårtensson J, Xu S, Bell M, et al. Immunoassays distinguishing between HNL/NGAL released in urine from kidney epithelial cells and neutrophils. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1661–7.

170. Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002; 10: 1045–56.
171. Devireddy LR, Teodoro JG, Richard FA, et al. Induction of apoptosis by a secreted lipocalin that is transcriptionally regulated by IL-3 deprivation. *Science* 2001; 293: 829-34.
172. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, et al. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003; 63: 1714–24.
173. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307-15.
174. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–8.
175. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485–91.
176. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007; 11: R127.
177. Wagener DG, Gubitosa G, Wang S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 425–33.

178. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 665–73.
179. Xin C, Yulong X, Yu C, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail* 2008; 30: 904–13.
180. Tuladhar SM, Püntmann VO, Soni M, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 261-6.
181. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009; 37: 553-60.
182. Prabhu A, Sujatha DI, Ninan B, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 525-31.
183. Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu KY, et al; CABG Genomics Investigators. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute postoperative kidney injury in adult cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2010; 110: 1541-7.
184. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2301-9.
185. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1748-57.

186. Fadel FI, Abdel Rahman AM, Mohamed MF, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardio-pulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Arch Med Sci* 2012; 8: 250-5.
187. Liu S, Che M, Xue S, et al. Urinary L-FABP and its combination with urinary NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adult patients. *Biomarkers* 2013; 18: 95-101.
188. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11: R84.
189. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 1297-303.
190. Makris K, Markou N, Evodia E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 79-82.
191. Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1823-32.
192. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010; 36: 444-51.
193. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury

- in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Emerg Med* 2010; 56: 52-9.
194. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1333-40.
195. Constantin JM, Futier E, Perbet S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care* 2010; 25: 176.e1-6.
196. de Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 907-14.
197. Royakkers AA, Bouman CS, Stassen PM, et al. Systemic and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalins are poor predictors of acute kidney injury in unselected critically ill patients. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 712695.
198. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 295-6.
199. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2089-95.
200. di Somma S, Magrini L, De Berardinis B, et al. Additive value to clinical judgement of blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin in diagnosis of acute kidney injury and prediction of mortality in patients hospitalized from the emergency department. *Critical Care* 2012; 16: P354.

201. Sanjeevani S, Pruthi S, Kalra S, et al. Role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early detection of acute kidney injury. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014; 4: 223-8.
202. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, et al. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013: 361078.
203. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010; 36: 452-61.
204. Makris K, Rizos D, Kafkas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new biomarker in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 1519-32.
205. Li P, Allen H, Banerjee S, et al. Mice deficient in IL-1 betaconverting enzyme are defective in production of mature IL-1 beta and resistant to endotoxic shock. *Cell* 1995; 80: 401-11.
206. Melnikov VY, Ecdar T, Fantuzzi G, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001; 107: 1145-52.
207. He Z, Lu L, Altmann C, et al. Interleukin-18 binding protein transgenic mice are protected against ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F1414-21.
208. Wu H, Craft ML, Wang P, et al. IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2331-41.
209. Fantuzzi G, Reed DA, Dinarello CA. IL-12-induced IFN-gamma is dependent on caspase-1 processing of the IL-18 precursor. *J Clin Invest* 1999; 104: 761-7.
210. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 405-14.

211. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3046–52.
212. Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1639–45.
213. Ling W, Zhaohui N, Ben H, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: c176–81.
214. Liu Y, Guo W, Zhang J, et al. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 1058-67.
215. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1737-47.
216. Washburn KK, Zappitelli M, Arikan AA, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 566–72.
217. Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T, et al. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1497–505.
218. Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. Interleukin-18. *J Leukoc Biol* 2003; 73: 213–24.
219. Pickering JW, Ralib AM, Endre ZH. Combining creatinine and volume kinetics identifies missed cases of acute kidney injury following cardiac arrest. *Crit Care* 2013; 17: R7.

