

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**ΤΟΜΕΑΣ: ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ - ΠΑΙΔΙΟΥ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ «ΤΩΝ ΣΥΝΕΧΩΝ ΘΩΡΑΚΙΚΩΝ ΣΥΜΠΙΕΣΕΩΝ»  
ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ «ΑΝΑΛΟΓΙΑ 3:1» ΣΤΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΑΣΦΥΞΙΑ  
(ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ)**

**ΑΦΡΟΔΙΤΗ Α. ΑΓΓΕΛΙΝΑ**  
**ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ**



**ΑΘΗΝΑ 2021**

**ΘΕΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:** Μελέτη της μεθόδου « των συνεχών θωρακικών συμπίεσεων » σε σύγκριση με την «αναλογία 3:1» στη νεογνική ασφυξία (πειραματική μελέτη)

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ:** 07/05/2014

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:** 5/6/2014

**ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

1. Καθηγήτρια κα Χρύσα Τζουμάκα – Μπακούλα
2. Καθηγήτρια κα Νικολέττα Ιακωβίδου
3. Αναπληρωτής Καθηγητής κος Γεώργιος Γκικόκας

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ:**

1<sup>η</sup> ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ: 17/7/2015

2<sup>η</sup> ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ: 18/7/2016

3<sup>η</sup> ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ: 4/1/2021

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:** 1/4/2021

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:** 9/4/2021

**ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ:** Πέτρος Π. Σφηκάκης


**ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

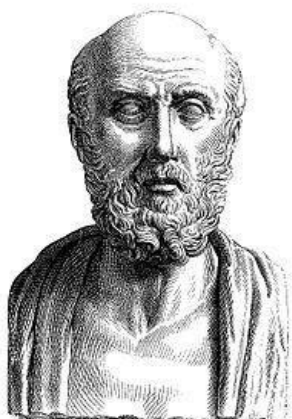
1. ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ ΙΑΚΩΒΙΔΟΥ
2. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΚΙΟΚΑΣ
3. ΧΡΥΣΑ ΤΖΟΥΜΑΚΑ - ΜΠΑΚΟΥΛΑ
4. ΞΑΝΘΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ
5. ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗ ΖΩΗ
6. ΜΠΟΥΤΣΙΚΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ
7. ΠΑΝΟΥΛΗΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ

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

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

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,  
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΑΣΘ  
 ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
 Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
 ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
 ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
 ΕΕΙΝ ΑΡΡΗΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,  
 ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΝΟ  
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.  
 ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ Δ  
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
 ΙΛΗΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
 ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,  
 ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ  
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ,  
 Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ Β  
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
 ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
 Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
 ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, 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 ότι 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, είθε 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 παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ΕΛΠΕΝ Α.Ε. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας, μετά από υποτροφία που έλαβα από το Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ΕΛΠΕΝ Α.Ε. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας.*

*Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον Πρόεδρο του Διοικητικού Συμβουλίου της ΕΛΠΕΝ, κ. Δημήτριο Πενταφράγκα, στο Διευθυντή του Ερευνητικού και Πειραματικού Κέντρου της ΕΛΠΕΝ, κ. Απόστολο Παπαλόη και στην Υπεύθυνη Τμήματος Υποτροφιών, κα Αναΐς Γκιάτα, για τη χορήγηση της υποτροφίας αυτής, που είχε ως αποτέλεσμα να τεθεί ένα λιθαράκι ακόμη στην προαγωγή της Υγείας και στην εξέλιξη της Έρευνας στην επιστημονική κοινότητα του Ελλαδικού χώρου.*

*Αφιερώνεται*

*Στους γονείς μου Θανάση και Γωγώ,  
τον αδερφό μου Ανδρέα*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

---

Η εκπόνηση διδακτορικής διατριβής συνιστά μια απαιτητική και επίπονη διαδικασία, της οποίας ο τίτλος απονέμεται σε έναν μόνο ερευνητή, αν και πίσω από αυτόν υφίσταται πολυπληθής ομάδα υποστήριξης και ενορχήστρωσης της ερευνητικής προσπάθειας. Αποτελεί αναντίρρητη υποχρέωσή μου η απόδοση εγκάρδιων ευχαριστιών σε όλους αυτούς τους ανθρώπους, φίλους και συνεργάτες, των οποίων η συμβολή ήταν καταλυτική για την περάτωση αυτής.

Καταρχήν, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή, μέντορα και πραγματικό φίλο κ. **Θεόδωρο Ξάνθο**, Καθηγητή Παθοφυσιολογίας της Ιατρικής του Ευρωπαϊκού Πανεπιστημίου Κύπρου, υπεύθυνο συντονιστή κι εμπνευστή της πραγμάτωσης της διδακτορικής διατριβής στο σύνολό της, για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου, καθώς επίσης και για την ενθάρρυνσή του στην υλοποίηση αυτής.. Η γνωριμία μου με τον κ. Ξάνθο, πριν από δεκαπέντε χρόνια, αποτέλεσε ορόσημο για τη μετέπειτα σταδιοδρομία μου και εντρύφηση στο χώρο της Καρδιακής Ανακοπής και της Επείγουσας Ιατρικής. Δεν θα ξεχάσω ποτέ όλες τις συζητήσεις συμβουλευτικού χαρακτήρα που είχα μαζί του, από την πρώτη στιγμή, προσφέροντάς μου άριστη καθοδήγηση και πλήθος γνώσεων, ως απόρροια της πολυετούς εμπειρίας του. Τον ευχαριστώ, ολόψυχα, μέσα από την καρδιά μου για όλα όσα προσφέρει απλόχερα στο κοινωνικό σύνολο και σ' εμένα προσωπικά.

Ο ίδιος άνθρωπος αποτέλεσε και το συνδετικό κρίκο της γνωριμίας μου με την αξιότιμη κα **Νικολέττα Ιακωβίδου**, Τακτική Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και μέλος της Τριμελούς Επιτροπής. Η αμέριστη αρωγή της, η συνεχής παρότρυνση και υποστήριξη καθώς και η εμφύσηση των επιστημονικών δεξιοτήτων της αποτέλεσαν, αναπόσπαστα, τους ακρογωνιαίους λίθους κατά τη διάρκεια της επταετούς αυτής ερευνητικής προσπάθειας. Η εμπιστοσύνη που



επέδειξε στο πρόσωπό μου ήταν όχι μόνο άκρως τιμητική αλλά και συγκινητική. Η ανθρώπινη πλευρά της, δε, αποτέλεσε για εμένα παράδειγμα προς μίμηση και αποτέλεσε σπουδαίος αρωγός όχι μόνο στην ολοκλήρωση του συγκεκριμένου πονήματος αλλά και δίδαγμα στην μετέπειτα ζωή μου. Την ευχαριστώ ολόψυχα και αληθινά.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον **κο Γεώργιο Γκίοκα**, Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, επιστημονικό υπεύθυνο του συγκεκριμένου πονήματος καθώς και στην **κα Χρύσα Μπακούλα**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, για την αμέριστη κι αέναη βοήθεια, την άριστη καθοδήγηση και την εποικοδομητική κριτική τους. Η συστηματική υποστήριξη και οι πολύτιμες συμβουλές τους συνέβαλλαν σημαντικά στην καλύτερη εξέλιξη και ολοκλήρωση της προσπάθειας αυτής. Η ευκαιρία που μου δόθηκε να γίνω κοινωνός της επιστημονικής κατάρτισής τους αποτέλεσε για εμένα ανεκτίμητη εμπειρία.

Θα ήθελα στο σημείο αυτό να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον αξιότιμο **κο Απόστολο Παπαλόη**, Καθηγητή Βιοχημείας στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και Διευθυντή του Κέντρου της ΕΛΠΕΝ Α.Ε. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας, για την ηθική, επιστημονική και υλική υποστήριξη που μου παρείχε, απλόχερα, καθ' όλη την διάρκεια των πειραμάτων αλλά και για την μετέπειτα αρωγή του, σε σημαντικής φύσεως, θέματα. Από την ημέρα που είχα την τιμή να τον συναντήσω για πρώτη φορά μέχρι το πέρας της διατριβής, η εμπιστοσύνη και η συμπαράσταση που έτυχα εκ μέρους του ήταν αμέριστη. Ασφαλώς, πολύτιμη ήταν και η συμβολή όλου του επιστημονικού και βοηθητικού προσωπικού του Ερευνητικού και Πειραματικού Κέντρου της ΕΛΠΕΝ, του οποίου η αρωγή ήταν καταλυτική.

Αυτό το ταξίδι της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής των επτά ολόκληρων χρόνων με πολλές ευχάριστες αλλά κυρίως δύσκολες στιγμές τόσο σε προσωπικό όσο και σε ακαδημαϊκό επίπεδο ολοκληρώνεται με την πολύτιμη βοήθεια, σύμπραξη, ηθική συμπαράσταση και έμπρακτη συνεισφορά από έναν ξεχωριστό Άνθρωπο στην ζωή μου για τον οποίο, ειλικρινά, νιώθω ευλογημένη που υπάρχει στην ζωή μου, τον **κο Ιωάννη Πανταζόπουλο**, Επίκουρο Καθηγητή Επείγουσας Ιατρικής, της Ιατρικής Σχολής και Πνευμονολόγο του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, τον αληθινό φίλο μου που ανιδιοτελώς μου προσέφερε, απλόχερα τις γνώσεις του, τις συμβουλές του και την ηθική συμπαράστασή του σε όλες τις όμορφες αλλά κυρίως τις δύσκολες στιγμές και στάθηκε αρωγός, δίπλα μου, μέχρι και σήμερα. Η συγγραφή και ολοκλήρωση του επιστημονικού άρθρου οφείλεται εξολοκλήρου στην δική του προσπάθεια κι επίτευξη του στόχου μας και την οπτικοποίηση του παρόντος συγγράμματος. Αλλά δε θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω άλλον έναν αληθινό φίλο από τα βάθη της καρδιάς μου, τον **κο Αθανάσιο Χαλκιά**, Επίκουρο Καθηγητή Αναισθησιολογίας και Γενικό Ιατρό της Ιατρικής Σχολής, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, ο οποίος μου πρόσφερε απλόχερα την αμέριστη βοήθεια του, την πολύπλευρη συμπαράσταση και την σωστή καθοδήγηση προς την υλοποίηση του παρόντος πονήματος.

Η ολοκλήρωση της διατριβής θα ήταν ανέφικτη χωρίς τη συνεισφορά ορισμένων ανθρώπων, των οποίων η συμβολή ήταν καθοριστική. Θα ήθελα, λοιπόν, να ευχαριστήσω από καρδιάς τους **Αγγελική Σύγγελο** (Παιδιάτρος), **Αλέξανδρο Δουβανά** (Νοσηλεύτης), **Παναγιώτη Παπαπαναγιώτου** (Γενικός Ιατρός), για την άψογη συνεργασία, την αμέριστη βοήθεια αλλά πάνω από όλα την ψυχική υποστήριξη σε όλη αυτή την επίπονη αλλά πολύ δημιουργική διεργασία. Όπως επίσης δύο σημαντικούς ανθρώπους στην ζωή μου, τη **Μαργαρίτα Αλευρά** και την **Αναστασία Αποστολοπούλου** για την απεριόριστη υπομονή, επιμονή, την αληθινή φιλία τους και την αγάπη τους που μου προσφέρουν, απλόχερα, όλα αυτά τα χρόνια και συμμαρίζονται τις ανησυχίες μου, τους προβληματισμούς αλλά κυρίως γιατί χαίρονται, αληθινά, με τη χαρά μου ενώ στις δύσκολες στιγμές είναι πάντα δίπλα μου.

Δε θα μπορούσα να παραλείψω να αναφέρω ότι οφείλω ένα τεράστιο “**ευχαριστώ**” στους γονείς μου που αγόγγυστα μου προσφέρουν όλους

εκείνους τους καρπούς που συμβάλλουν στην υλοποίηση των στόχων μου και είναι αρωγοί σε όλους τους τομείς της ζωής μου. Η συνδρομή τους έχει συμβάλει σημαντικά όχι μόνο στην ολοκλήρωση του παρόντος συγγράμματος αλλά ολοκληρωτικά στην υπόστασή μου. Επιπροσθέτως, θα ήταν μεγάλη παράλειψη να μην αναφέρω τους ιδιαίτερους και μοναδικούς φίλους μου, οι οποίοι, αμέτρητα χρόνια, προσφέρουν την ψυχική τους υποστήριξη όχι μόνο στο συγκεκριμένο αλλά σε όλα τα εγχειρήματα μου, μέχρι σήμερα και είναι πάντα δίπλα μου σε όλες τις προκλήσεις. Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο "ευχαριστώ" σε όλους εκείνους τους δασκάλους και καθηγητές και στον καθέναν ξεχωριστά που έβαλαν το λιθαράκι στο συναπάντημα και την αγάπη για τη Γνώση. Χωρίς την συνδρομή όλων αυτών των ανθρώπων που στάθηκαν στωικά δίπλα μου όλα αυτά τα χρόνια, θα ήταν εξαιρετικά δύσκολο να φτάσω ως εδώ.

Εύχομαι, ολόψυχα, το παρόν πόνημα να δικαιώνει την εμπιστοσύνη όλων αυτών των ανθρώπων. Η προσωπική μου εκτίμηση για καθέναν από αυτούς είναι δεδομένη.

Αγγελινά Α. Αφροδίτη

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**Όνοματεπώνυμο:** Αφροδίτη Αγγελινά

**Όνομα πατρός:** Αθανάσιος **Όνομα μητρός:** Γεωργία

**Διεύθυνση οικείας:** Ανδροσθένους 54, Αθήνα ΤΚ:11632

**Τηλέφωνα επικοινωνίας:** 210-7623647 / 6932373032

**Ηλεκτρονική διεύθυνση (email):** [afroaggel@gmail.com](mailto:afroaggel@gmail.com)

**Ημερομηνία γέννησης:** 25/06/1981 **Τόπος:** Αθήνα

**Οικογενειακή κατάσταση:** Άγαμος

**Δημότης:** Αθηναίων

### **ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ**

**Λύκειο αποφοίτησης:** 1<sup>ο</sup> Λύκειο Υμηττού με βαθμό "Άριστα"

**Σπουδές:** Σχολή ΣΕΥΠ, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΑΤΕΙ ΠΑΤΡΩΝ

**Βαθμός Πτυχίου:** Λίαν Καλώς (7,94). **Ημερομηνία λήψης πτυχίου:**  
14/6/2005

**Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος:** 25/08/2005, Νομαρχία Αθηνών

**ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

Αγγλική: Πολύ καλή γνώση με πτυχίο "**Advanced**", Michigan University, έτος κτήσης 2006, με βαθμό "B"

Γαλλική: Καλή γνώση "**Delf**", Unites 1,2,3,4

**ΧΡΗΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ**

Πολύ καλή γνώση Η/Υ με τη πιστοποίηση του πτυχίου "**E.C.D.L.**". Ειδικότερα : 1) "Excel", 2) "Word", 3) "Internet Explorer", 4) "Access", 5) "Power Point", 6) "Windows XP", 7) Βασικές αρχές υπολογιστών. Έτος κτήσης 2005

**ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ - ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ**

1. **19/05/2006 – 5/5/2008:** Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών « *ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ* » Τομέας : "*Μονάδα Εντατικής Θεραπείας*".
2. **4/4/2008 - σήμερα:** Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών « *ΛΑΙΚΟ* ». Τομείς : "*Μονάδα Εμφραγμάτων* " , "*Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών* " και "*Μονάδα Διάλυσης κυτ/ών φαρμάκων*"

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ**

### **A - ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ**

#### **Πλήρεις Δημοσιεύσεις σε Διεθνή κι Ελληνικά Περιοδικά:**

1. Papapanagiotou P, Iacovidou N, Spengos K, Xanthos T, Zaganas I, **Aggelina A**, Alegakis A, Vemmos K. Temporal Trends and Associated Factors for PreHospital and In-Hospital Delays of Stroke Patients over a 16-Year Period: The Athens Study. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31:199-206.
2. Ioannis Pantazopoulos, **Afrodite Aggelina**, Dimitrios Barouxis, Panagiotis Papapanagiotou, Giorgios Troupis, Evangelos Kotsiomitis, Theano Demestihia, Theodoros Xanthos. Cardiologists' knowledge of the 2005 American Heart Association Resuscitation Guidelines: The Athens Study. *Heart and Lung* 40 (2011) 278-284.
3. Konstantina Papalexopoulou, Athanasios Chalkias, Ioannis Dontas, Paraskevi Pliatsika, Charalampos Giannakakos, Panagiotis Papapanagiotou, **Afrodite Aggelina**, Theodoros Mournouris, Georgios Papadopoulos, Theodoros Xanthos. Education and age affect skill acquisition and retention in lay rescuers after a European Resuscitation Council CPR/AED course. *Heart and Lung* 43 (2014) 66-71.
4. **Afroditi Aggelina**, Angelliki Syggelou, Athanasios Chalkias, Apostolos Papalois, Theodoros Xanthos and Nicoletta Iakovidou. Metabolomics in Experimental Neonatology. *Journal of Pediatrics and Neonatal Care*, 2016 2(4):00086
5. **Αγγελινά Αφροδίτη**, Ξάνθος Θεόδωρος, Παπαλιμναίου Βασιλική, Συρίγος Δημήτριος, Παπαδημητρίου Λίλα. Ο ρόλος της αμυγδαλόνης σε ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή. *Ιατρικά Χρονικά*, 2012. Τεύχος 12, σελ. 603-608
6. Ioannis Pantazopoulos, Dimitrios Barouxis, Ioannis Vlachos, **Afrodite Aggelina**, Antonia koutsoukou, Athanasios Chalkias, Nicoletta Iakovidou. Nurses prepare epinephrine faster than physicians in simulated cardiac arrest. *Ελληνικό Περιοδικό της Νοσηλευτικής Επιστήμης* 2014,7(2):12-16

**B – ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ****ΔΙΕΘΝΗ - ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ****Αναρτημένες και Ελεύθερες ανακοινώσεις – Διαλέξεις**

1. 11<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο ογκολογίας. Πάτρα, 29/11/01-2/12/01.
2. 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο φοιτητών Νοσηλευτικής " Νοσηλευτική επιστήμη και ολιστική φροντίδα υγείας ".Αθήνα,7/12/01-9/12/01.
3. 4<sup>η</sup> Επιστημονική ημερίδα Τομέα Μονάδων Εντατικής Θεραπείας ,Αθήνα,01/12/01.
4. Εκπαιδευτικό σεμινάριο – Εξειλίξεις στην ογκολογία. Πάτρα, 13/12/02-14/12/02.
5. Παθολογική κλινική Πανεπιστημίου Πατρών ,Πνευμονολογικό τμήμα " Παθοφυσιολογία ύπνου". Πάτρα,22/11/02-23/11/02.
6. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Νοσηλευτικό συνέδριο "Σύγχρονη αναγκαιότητα η εφαρμογή της ολιστικής νοσηλευτικής φροντίδας" Αθήνα, 3-6/5/04.
7. "ΗΜΕΡΙΔΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ, 12<sup>Η</sup> ΧΡΟΝΙΑ", Ίδρυμα Ευγενίδου, Αθήνα, 6/6/07-8/6/07.
8. 4<sup>ο</sup> Συμπόσιο Εθνικής Επιτροπής Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης. Αθήνα, 15/11/2008
9. 11<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης. Αθήνα, 5-7/3/2009
10. 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Νοσηλευτικό Συνέδριο « Αναγνωρίζοντας την ανάγκη για εκπαίδευση στην πρόληψη των καρδιακών παθήσεων». Αθήνα, 29-30/10/2009
11. "Νοσηλευτική φροντίδα Χειρουργικού Ασθενούς : Νέες και παλιές προκλήσεις". Γ.Ν.Α. "ΛΑΙΚΟ". Αθήνα, 6-7/11/2009

12. 5<sup>ο</sup> Συμπόσιο της Εθνικής Επιτροπής Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης.  
Αθήνα, 7/11/2009

13. Π. Παπαπαναγιώτου, Ν. Ιακωβίδου, Θ. Ξάνθος, Ι. Ζαγανάς, Ι. Πανταζόπουλος, **A. Αγγελινά**, Κ. Παπαλεξοπούλου, Α. Αλεγκάκης, Κ. Βέμμος. Θέμα: «16-ετής Μελέτη του Χρόνου από την Έναρξη των Συμπτωμάτων Οξέος Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου έως την Διενέργεια Αξονικής Τομογραφίας Εγκεφάλου». Παρουσιάστηκε ως *προφορική ανακοίνωση* στο 22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής. Κέρκυρα, 7-11/4/2010

14. Π. Παπαπαναγιώτου, Ν. Ιακωβίδου, Θ. Ξάνθος, Ι. Ζαγανάς, Α. Αλεγκάκης, Λ. Παπαδημητρίου, Ι. Πανταζόπουλος, **A. Αγγελινά**, Κ. Σπένγκος, Κ. Βέμμος. «*Temporal trends and associated factors for pre-hospital and in-hospital stroke-related delay over a 16-year period: the Athens Study*» Παρουσιάστηκε ως *προφορική ανακοίνωση* στο «19th European Stroke Conference». Βαρκελώνη, 25-28/5/2010

15. 6<sup>ο</sup> Συμπόσιο της Εθνικής Επιτροπής Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης. Αθήνα, 12/11/2010

16. 15<sup>ο</sup> State- of - the – Art, Τομέας Επείγουσας και Εντατικής Νοσηλευτικής ομιλία σε στρογγυλό τραπέζι με θέμα εισήγησης : « *Οι αναπνοές διάσωσης στον αλγόριθμο της Βασικής Υποστήριξης της ζωής*». Αθήνα, 7-9/4/2011

17. 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο Ε.Σ.Ν.Ε. ομιλία σε στρογγυλό τραπέζι με θέμα εισήγησης : « *Πώς, πότε και γιατί θα πρέπει να εκπαιδεύεται το Νοσηλευτικό προσωπικό των τμημάτων στην Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση*». Χίος, 22-25/5/2011

18. Επιστημονική Ημερίδα « Κάπνισμα και Υγεία» ομιλία με θέμα εισήγησης : " *Αιτίες έναρξης και διατήρησης της καπνιστικής συνήθειας στους επαγγελματίες Υγείας*". Γ.Ν Α. "ΛΑΙΚΟ". Αθήνα, 20/09/2011

19. 7<sup>ο</sup> Ετήσιο Διεθνές Συνέδριο "Εξελίξεις 2011 και προοπτικές 2012 στην Καρδιολογία". Αθήνα, 9-10/12/2011

20. 1ο Συνέδριο Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης με ομιλία σε



στρογγυλό τραπέζι με θέμα εισήγησης :« *Πρώιμη αναγνώριση Καρδιακής Ανακοπής*». Αθήνα, 1/4/2012

21. 39ο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο Ε.Σ.Ν.Ε., ομιλία σε στρογγυλό τραπέζι με θέμα εισήγησης : « *Ο ρόλος του Νοσηλευτή κατά την διάρκεια της Ενδονοσοκομειακής Αντιμετώπισης ασθενών που έχουν υποστεί Καρδιοαναπνευστική Ανακοπή*». Βόλος, 15-18/5/2012

22. 6ο Επιστημονικό Συμπόσιο του Τομέα Επείγουσας και Εντατικής Νοσηλευτικής, Ε.Σ.Ν.Ε, «Επείγουσα και Εντατική Νοσηλευτική: Προτάσεις για την αντιμετώπιση της κρίσης στον τομέα Υγείας». Ομιλία σε στρογγυλό τραπέζι με θέμα εισήγησης: « *Θρομβόλυση. Η εφαρμογή της στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο ρόλος του Νοσηλευτή*» Αθήνα, 17-20/09/2012

23. Επιστημονική ημερίδα «*Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση στο Νοσοκομείο*» και ομιλία με θέματα εισήγησης :« *Οι αναπνοές Διάσωσης στον Αλγόριθμο της Βασικής Υποστήριξης της Ζωής*», « *Τροχήλατο ανακοπής – Νοσηλευτικό Διάγραμμα*» Γ.Ν.Α. "ΛΑΙΚΟ". Αθήνα, 10/11/2012

24. 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο και 5<sup>ο</sup> Πανευρωπαϊκό Επιστημονικό και Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο. *Διάλεξη* με θέμα εισήγησης:« *Η ενδοοστική έγχυση φαρμάκων στον 21<sup>ο</sup> αιώνα και η χρησιμότητά της στο χώρο του Νοσηλευτικού Επαγγέλματος*» Λευκάδα, 23-26/5/2013

25. 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης και Αντιμετώπισης Επείγοντος περιστατικού. Συμμετοχή σε *διαγωνισμό Ελεύθερων ανακοινώσεων* με θέμα εισήγησης:« *Η ασύγχρονη εφαρμογή θωρακικών συμπιέσεων /εμφυσήσεων βελτιώνει την επιβίωση στις 2 ώρες σε μοντέλο ασφυξίας σε νεογνά χοιρίδια* ». Αθήνα, 31/10-1/11/2014

26. 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης και Αντιμετώπισης Επείγοντος περιστατικού. Συμμετοχή σε *διαγωνισμό Ελεύθερων ανακοινώσεων* με θέμα εισήγησης :« *Η Σενθακίνη βελτιώνει την επιβίωση σε χοίρειο μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας*» και την κτήση βραβείου για την παρούσα εργασία. Αθήνα, 31/10-1/11/2014

27. 4<sup>th</sup> International Congress of ENPS, ομιλία με θέμα εισήγησης: « *Asynchronous Chest compressions vs synchronous improve 2-hour survival in*

*an experimental neonatal piglet model of asphyxia cardiac arrest* ». Αθήνα, 11-14/12/2014

28. 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο και 7<sup>ο</sup> Πανευρωπαϊκό Επιστημονικό και Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο. Ομιλία σε στρογγυλό τραπέζι με θέμα εισήγησης: « *Η αντιμετώπιση του βαρέως πάσχοντα για την αποφυγή Καρδιακής Ανακοπής* ».Θεσσαλονίκη, 7-10/5/2015

29. 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο και 7<sup>ο</sup> Πανευρωπαϊκό Επιστημονικό και Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο. Προεδρείο σε προφορικές ανακοινώσεις στα πλαίσια του Τομέα "Καρδιολογικής / Καρδιοχειρουργικής Νοσηλευτικής".Θεσσαλονίκη,7-10/5/2015

29. Νοσηλευτική Ημερίδα στο ΓΝΑ "ΛΑΙΚΟ", ομιλία με θέμα εισήγησης:« *Συμμόρφωση του πρωτοκόλλου της Καρδιακής Ανακοπής σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες οδηγίες (2005) του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου σε δύο μονάδες εμφραγμάτων της Αθήνας* ». Αθήνα, 23/5/2015

30. 1<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό σεμινάριο : «*Σύγχρονη θεώρηση Κλινικών Καρδιολογικών Προβλημάτων* » Γ.Ν.Α "ΛΑΙΚΟ". Αθήνα, 7/11/2015

31. Ημερίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και Κυπριακού Συμβουλίου Αναζωογόνησης με τίτλο: «*Νέες Κατευθυντήριες Οδηγίες 2015*». Αθήνα, 14/11/2015

32. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο ΠΑ.ΣΥ.ΝΟ.- Ε.Σ.Υ. Μέλος της *Επιστημονικής Επιτροπής*. Καρπενήσι, 11-13/12/2015

33. 2<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο: «*Σύγχρονη θεώρηση Κλινικών Καρδιολογικών προβλημάτων (Θεραπεία Καρδιακής Ανεπάρκειας)*».Ομιλία σε στρογγυλό τραπέζι με θέμα εισήγησης :« *Νοσηλευτική αντιμετώπιση ΟΠΟ επί εδάφους Καρδιακής Ανεπάρκειας* » Γ.Ν.Α. "ΛΑΙΚΟ". Αθήνα, 9/4/2016

34. 1<sup>η</sup> Νοσηλευτική Ημερίδα της Ένωσης Νοσηλευτών Ελλάδος, μέλος της *Οργανωτικής Επιτροπής*. Χίος, 13/4/2016

35. 9<sup>ο</sup> Πανελλήνιο και 8<sup>ο</sup> Πανευρωπαϊκό Επιστημονικό και Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο. Μέλος *Τοπικής Οργανωτικής Επιτροπής*. Συμμετοχή

σε κλινικό φροντιστήριο με θέμα: «*Βασική Υποστήριξη της ζωής και Αυτόματου Εξωτερικού Απινιδιστή*». Ηράκλειο, 27-30/4/2016

36. 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης και Αντιμετώπισης Επείγοντος περιστατικού. *Αντιπρόεδρος Οργανωτικής Επιτροπής*. Επίσης, *Συντονίστρια* στο κλινικό φροντιστήριο με θέμα: «Προσομοίωση αναγνώρισης και αντιμετώπισης βαρέως πάσχοντος ασθενή ». Αθήνα, 7-8/10/2016

37. 3<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο: «Σύγχρονη θεώρηση Κλινικών Καρδιολογικών προβλημάτων . Παράγοντες κινδύνου και μη επεμβατική διάγνωση στεφανιαίας νόσου». *Ομιλία* με θέμα εισήγησης : « *Κάπνισμα και τρόπος ζωής. Παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου*» Γ.Ν.Α. "ΛΑΙΚΟ". Αθήνα, 19/11/2016

38. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο ΠΑ.ΣΥ.ΝΟ.- Ε.Σ.Υ. *Ομιλία* σε στρογγυλό τραπέζι με θέμα εισήγησης: «*Επαγρύπνηση κατά τη νοσηλεία του ασθενούς στη Μονάδα Εμφραγμάτων μετά από επέμβαση Αγγειοπλαστικής*». Επίσης, εκπαίδευση-συμμετοχή σε κλινικό φροντιστήριο με θέμα: «*Ανάγνωση Βασικού Ηλεκτροκαρδιογραφήματος*». Καλάβρυτα, 2-4/12/2016

39. Πανελλήνια Σεμινάρια Ομάδων Εργασίας. Καρδιολογική εταιρεία. *Ομιλία* με θέμα εισήγησης: « *Ο ρόλος του Νοσηλευτή στη μονάδα Υπέρτασης* ».Θεσσαλονίκη,16 -18/2/2017

40. 4<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο: Σύγχρονη θεώρηση Κλινικών Καρδιολογικών προβλημάτων «Πνευμονική Υπέρταση – Πνευμονική Εμβολή». *Ομιλία* σε στρογγυλό τραπέζι με θέμα εισήγησης «*Πρόληψη και αντιμετώπιση πνευμονικής εμβολής στο νοσοκομείο*» .Γ.Ν.Α. "ΛΑΙΚΟ". Αθήνα, 18/3/2017

41. 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης και Αντιμετώπισης Επείγοντος περιστατικού. *Μέλος Οργανωτικής Επιτροπής*. Επίσης, *Συντονίστρια* στο Κλινικό Φροντιστήριο με θέμα: «Προσομοίωση αναγνώρισης και αντιμετώπισης βαρέως πάσχοντος ασθενή ». Αθήνα, 5-6/10/2018

42. 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Επιστημονικό και Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο της Ένωσης Νοσηλευτών Ελλάδος. Προσκεκλημένη *ομιλήτρια* με θέμα *διάλεξης*: «*Νεότερα δεδομένα στη νεογνική ανάνηψη*». Ρόδος, 8-10/5/2019

43. 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Επιστημονικό και Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο της Ένωσης Νοσηλευτών Ελλάδος. Συμμετοχή σε κλινικό φροντιστήριο ως *εκπαιδύτρια* με τίτλο: «Διαχείριση ασθενών σε γενικά τμήματα νοσοκομείου». Ρόδος, 8-10/5/2019

44. 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Επιστημονικό και Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο της Ένωσης Νοσηλευτών Ελλάδος. Συμμετοχή σε κλινικό φροντιστήριο ως *εκπαιδύτρια* με τίτλο: «Βασική Υποστήριξη της ζωής και χρήση Αυτόματου Εξωτερικού Απινιδιστή (BLS/AED)». Ρόδος, 8-10/5/2019

45. 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο της ΠΑΣΥΝΟ-ΕΣΥ. Προσκεκλημένη *ομιλήτρια* σε στρογγυλή τράπεζα με τίτλο: «Αποτελεσματική αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου από το τμήμα Επείγοντων Περιστατικών μέχρι την αποκατάσταση». Καστοριά, 5-8/12/2019

46. 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο της ΠΑΣΥΝΟ-ΕΣΥ. Προσκεκλημένη *ομιλήτρια* σε στρογγυλή τράπεζα με τίτλο: «Ηθικά, δεοντολογικά και νομικά ζητήματα στο τέλος της ζωής». Καστοριά, 5-8/12/2019

47. 35<sup>ο</sup> Συνέδριο Κλινικής Καρδιολογίας από το Ελληνικό Ίδρυμα Καρδιολογίας, προσκεκλημένη *ομιλήτρια* σε στρογγυλή τράπεζα με τίτλο: «Ο ρόλος του Νοσηλευτή στην αντιμετώπιση των ταχυκαρδιών στη Μονάδα Εμφραγμάτων». Αθήνα, 3-4 Ιουλίου 2020

### **Βραβεύσεις**

1. Βραβείο στους Π. Παπαπαναγιώτου, Α.Gulati, Α. Παπαλόης, **Α. Αγγελινά**, Θ. Μαυρίδης, Ζ. Κοντούλη, Α. Αλεγκάκης, Ι. Σιαφάκα για την εργασία με τίτλο: «Η Σενθακίνη βελτιώνει την επιβίωση σε Χοίρειο Μοντέλο Αιμορραγικής Καταπληξίας», η οποία παρουσιάστηκε ως *ελεύθερη ανακοίνωση* στο 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης και Αντιμετώπισης Επείγοντος Περιστατικού που οργανώθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης. Αθήνα, 31/10-1/11/2014

### **Γ - ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ**

Υποτροφία από το Ερευνητικό - Πειραματικό Κέντρο της ELPEN Α.Ε. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας για την εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής με τίτλο: « Μελέτη της μεθόδου " των συνεχών θωρακικών συμπίεσεων " σε σύγκριση με την "αναλογία 3:1" στη νεογνική ασφυξία (πειραματική μελέτη) ». Ημερομηνία: 3 Φεβρουαρίου 2014.

### **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ**

1. Μεταπτυχιακός τίτλος με ειδίκευση στο ομώνυμο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών « **Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση** », της Ιατρικής Σχολής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Έτος κτήσης 26/10/2010, με βαθμό « **ΑΡΙΣΤΑ** ».
2. Υποψήφια Μεταπτυχιακού προγράμματος Σπουδών με τίτλο : «**Ηγεσία, Καινοτομία και Πολιτικές Αξίες της Υγείας**», της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Έτος έναρξης: 10/2020

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΟΣ**

1. Σεμινάριο *Βασικής υποστήριξης της Ζωής και χρήση Αυτόματου Εξωτερικού απινιδιστή - Ανανηπτών (CPR/AED)* , υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (ERC), 10/2008
2. Σεμινάριο *Βασικής υποστήριξης της Ζωής και χρήση Αυτόματου Εξωτερικού απινιδιστή Εκπαιδευτών*, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας

- Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (ERC), 4/2009
3. Σεμινάριο *Εξειδικευμένης Υποστήριξης της ζωής του ενήλικα (ACLS) ανανηπτών*, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και του "American College of Emergency Physicians", 05/2009
  4. Σεμινάριο *Εξειδικευμένης Υποστήριξης της ζωής του Ενήλικα (ACLS) εκπαιδευτών*, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και του "American College of Emergency Physicians", 06/2009
  5. Σεμινάριο *Άμεσης και Εξειδικευμένης Υποστήριξης του Αεραγωγού στην ΚΑ*, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και την Ιατρική Σχολή Αθηνών, 06/2009
  6. Σεμινάριο *Νεογνικής Ανάνηψης και υποστήριξης του νεογνού (NLS), ανανηπτών*, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και του Κυπριακού Συμβουλίου Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, 04/2013
  7. Σεμινάριο *Γηριατρικής Επειγουσών Καταστάσεων (GEMS), ανανηπτών*, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και την "American Geriatrics Society", 04/2013
  8. Σεμινάριο *εκπαίδευσης εκπαιδευτών (Generic Instructor course) στην Εξειδικευμένη Υποστήριξη της ζωής στους ενήλικες, τα παιδιά και τα νεογνά*, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, 10/2013
  9. Σεμινάριο « ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ & ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ », υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και του "American Heart Association", 09/2013

## **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗΣ**

1. Σεμινάρια Βασικής Υποστήριξης της Ζωής (CPR/AED), υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, στο σύνολό τους αριθμούνται 55, εκ των οποίων στα 25 διετέλεσα *συνυπεύθυνη (co-director)* των σεμιναρίων και στα 30 από αυτά *υπεύθυνη (director)* αυτών, μέχρι σήμερα
2. Σεμινάρια Βασικής Υποστήριξης της Ζωής (CPR/AED), *εκπαίδευσης εκπαιδευτών*, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, αριθμούνται 10 στο σύνολό τους έως σήμερα
3. Σεμινάρια Έγκαιρης Υποστήριξης της Ζωής (ΕΥΖΩΗ), υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, στο σύνολό τους αριθμούνται 7 έως σήμερα.
4. Σεμινάρια Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής (ACLS), υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και του "American College of Emergency Physicians", αριθμούνται 24 στο σύνολό τους, εκ των οποίων 8 διετέλεσα *συνυπεύθυνη (co-director)* των σεμιναρίων και στα 6 *υπεύθυνη (director)* του σεμιναρίου έως σήμερα
5. Σεμινάρια Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής (ACLS), *εκπαίδευσης εκπαιδευτών*, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και του "American College of Emergency Physicians", αριθμούνται 6 μέχρι σήμερα
6. Σεμινάρια Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής στον ενήλικα (ALS) υπό την αιγίδα του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης αριθμούνται 33 στο σύνολό τους μέχρι σήμερα και έχω διατελέσει *συνυπεύθυνη (co-director)* και *υπεύθυνη (director)* των σεμιναρίων αυτών.
7. Σεμινάρια Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής στον ενήλικα (ILS), υπό την αιγίδα του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής

Αναζωογόνησης, αριθμούνται 28 στο σύνολό τους και έχω διατελέσει υπεύθυνη(director) και συνυπεύθυνη (co-director) αυτών ,έως και σήμερα.

8. Σεμινάρια *Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής στον ενήλικα εκπαιδευσης εκπαιδευτών (GIC)*, υπό την αιγίδα του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, αριθμούνται 23 στο σύνολό τους ως εκπαιδευτρια (instructor) , έως και σήμερα.

9. Εξειδικευμένη Υποστήριξη της ζωής ανανηπτών και *εκπαίδευσης εκπαιδευτών* στο Εκπαιδευτικό Συμβούλιο της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας και το Ερευνητικό- Πειραματικό Κέντρο ELPEN, 6-7/6/2015

10. Σεμινάρια *εκπαίδευσης εκπαιδευτών* στην Εξειδικευμένη Υποστήριξη της ζωής ανανηπτών στο Εκπαιδευτικό Συμβούλιο της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας και το Ερευνητικό - Πειραματικό Κέντρο ELPEN, 1-2/4/2016

11. Σεμινάρια *εκπαίδευσης εκπαιδευτών* στην Εξειδικευμένη Υποστήριξη της ζωής ανανηπτών στο Εκπαιδευτικό Συμβούλιο της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας και το Ερευνητικό- Πειραματικό Κέντρο ELPEN, 3-4/3/2017

12. Πλήρης Εκπαιδευτής (instructor) και υπεύθυνη (director) στο Σεμινάριο «ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ & ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ» του American Heart Association και υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης. Οι συμμετοχές στα αντίστοιχα σεμινάρια είναι 4 φορές στην Ελλάδα και την Κύπρο.

13. Πλήρης εκπαιδευτής (instructor) στο Σεμινάριο *Γηριατρικής Επείγουσών Καταστάσεων (GEMS)*, του American Heart Association και την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης. Οι συμμετοχές στα αντίστοιχα σεμινάρια είναι 6 φορές στην Ελλάδα και την Κύπρο.



*Διδασκαλία* , στην *Επαγγελματική Σχολή Βοηθών Νοσηλευτών του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Αττικής*, στα θέματα που αφορούν: « *Ανεύρυσμα - Πνευμονικό Οίδημα – Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο – Καρδιακή Ανεπάρκεια και «Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση*», 10 -11/2012

*Διδασκαλία* στον Κύκλο μαθημάτων 2013-2014 του Τομέα Επείγουσας κι Εντατικής Νοσηλευτικής, με θέμα εισήγησης : «*Ολιστική Νοσηλευτική Προσέγγιση σύμφωνα με τις αρχές του ABCDE*»,15/11/2013

*Διδασκαλία* στο ΠΜΣ με τίτλο : «*Αναπνευστική Ανεπάρκεια και μηχανικός αερισμός*» στον κύκλο μαθημάτων 2020-2021,της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με τίτλο: "*Η καρδιακή ανακοπή στις επείγουσες καταστάσεις*".

### **ΚΛΙΝΙΚΕΣ- ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

1. Συμμετοχή στην ερευνητική ομάδα ως συνεργάτης σε δύο πειραματικά πρωτόκολλα της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με κεντρικό γνώμονα την Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση κι έλαβαν χώρα στο Πειραματικό-Ερευνητικό Κέντρο "ΕΛΠΕΝ", τα οποία βρίσκονται σε εξέλιξη προς την ολοκλήρωση.
2. Συμμετοχή ως συνεργάτης (coordinator) κλινικής μελέτης (phase II) προς τον έλεγχο φαρμακευτικού σκευάσματος εφαρμογής, κλινικά σε εξωτερικούς και νοσηλευόμενους ασθενείς, υπό την αιγίδα και την χρηματοδότηση της εταιρείας "AMGEN", που λαμβάνει χώρα στο Γ.Ν.Α. "ΛΑΙΚΟ", από 9/3/2017 έως σήμερα.

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ - ΣΥΛΛΟΓΟΙ**

1. Μέλος του **Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης** (European Resuscitation Council - ERC) από το 2008 έως και σήμερα.
2. Μέλος της **Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης** (ΕΕΚΑΑ) από 2007 έως και σήμερα.
3. Μέλος του **Πειθαρχικού Συμβουλίου** της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης από 5/3/2012 έως 15/1/2016 και από 15/1/2016 έως και σήμερα.
4. Μέλος της **Ένωσης Νοσηλευτών Ελλάδος** (ΕΝΕ) από 2005 έως και σήμερα.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελ.

<b>Ευχαριστίες</b> .....	8
<b>Βιογραφικό Σημείωμα</b> .....	11

## ***A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ***

### **Κεφάλαιο 1**

1. Εισαγωγή.....	29
1.1 Καρδιοαναπνευστική ανακοπή.....	30
1.2 Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση.....	33
1.3 Ιστορική Αναδρομή.....	35

### **Κεφάλαιο 2**

2.Περιγεννητική Υποξία.....	42
2.1 Ορισμός.....	42
2.2. Επιδημιολογία.....	44
2.3. Παθοφυσιολογία.....	51
2.4 Κλινική Εικόνα.....	59

### **Κεφάλαιο 3**

3. Ανάνηψη Νεογνού.....	60
3.1 Εισαγωγή.....	60
3.2 Ιστορική Εξέλιξη.....	61
3.3 Παθοφυσιολογία Περιγεννητικής Ασφυξίας.....	65
3.4 Αλγόριθμος Ανάνηψης Νεογνικού Μοντέλου.....	73

## ***B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ***

### **Κεφάλαιο 4**

4. Εισαγωγή.....	85
------------------	----

### **Κεφάλαιο 5**

5. Υλικό και Μέθοδοι.....	87
5.1 Φάση Προετοιμασίας.....	91

5.2 Πειραματικό Πρωτόκολλο.....	96
<b>Κεφάλαιο 6</b>	
6. Στατιστική Ανάλυση.....	101
<b>Κεφάλαιο 7</b>	
7. Αποτελέσματα.....	102
7.1. Αιμοδυναμικές παράμετροι.....	103
<b>Κεφάλαιο 8</b>	
8. Συζήτηση και Ανάλυση αποτελεσμάτων.....	116
8.1 Περιορισμοί.....	127
<b>Επίλογος.....</b>	<b>128</b>
<b>Περίληψη.....</b>	<b>129</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>131</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>133</b>

## **Αντί προλόγου**

**Η συμβουλή μου σε άλλους ανθρώπους με κινητικά προβλήματα θα ήταν η εξής:**

Συγκεντρωθείτε σε πράγματα που η δυσκολία σας δεν σας αποτρέπει από το να τα κάνετε καλά, και μην μετανιώνετε για τα πράγματα που αυτή η δυσκολία σας επηρεάζει. Μην είστε άτομο με ειδικές ανάγκες στο πνεύμα, όπως είστε σωματικά».

**Stephen Hawking**

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιφνίδια και απρόβλεπτη διακοπή της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας, γνωστή με τον όρο καρδιοαναπνευστική ανακοπή, αποτελεί μείζον ιατρικό πρόβλημα, παγκοσμίως, με σαφείς κοινωνικο-οικονομικές προεκτάσεις. Είναι διαπιστωμένο, με βάση τις επιδημιολογικές μελέτες, ότι η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου, τόσο στον ανεπτυγμένο, όσο και στον λεγόμενο αναπτυσσόμενο κόσμο. Η σύγχρονη διαχείριση της ΚΑ επιβάλλει την αύξηση των ποσοστών ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας, μακροχρόνιας επιβίωσης αλλά και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Είναι προφανές ότι, νέες θεραπευτικές στρατηγικές με σκοπό τη μείωση των βλαβών–επιπλοκών που οφείλονται στο σύνδρομο μετά–καρδιακή ανακοπή, είναι απαραίτητες. Η βασική έρευνα (σε ζωικά πρότυπα) έχει συντελέσει καθοριστικά στην εξέλιξη της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (ΚΑΑ). Η πολύ υψηλή θνητότητα αλλά και η νοσηρότητα που συνοδεύει την καρδιακή ανακοπή καθιστά επιβεβλημένη τη συνεχή έρευνα στο εξελισσόμενο αυτό πεδίο της ιατρικής επιστήμης. Σήμερα, είναι γενικότερα αποδεκτό ότι αν θέλουμε να βελτιώσουμε τόσο τα βραχυπρόθεσμα (ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας), όσο και τα μέσο-μακροπρόθεσμα (επιβίωση ως την έξοδο από το νοσοκομείο, πλήρης ανάκτηση της νευρολογικής λειτουργίας) αποτελέσματα σε θύματα καρδιακής ανακοπής, θα πρέπει να ενθαρρύνουμε την εφαρμογή διαφόρων ερευνητικών πρωτοκόλλων στον τομέα ανακοπή/αναζωογόνηση. Ακρογωνιαίο λίθο της έρευνας στον τομέα αυτό, αποτελεί η βασική έρευνα, δηλαδή σε ζωικά πρότυπα, που σκοπό έχουν να

εξομοιώσουν πλήρως την κατάσταση της καρδιακής ανακοπής και να δώσουν απάντηση σε κάποιο μηχανιστικό ερώτημα.

## **1.1 Καρδιοαναπνευστική ανακοπή**

Η καρδιακή ανακοπή αποτελεί, αναμφισβήτητα, την πλέον επείγουσα κατάσταση, κατά την οποία άμεσες παρεμβάσεις πρέπει να λάβουν χώρα ταχύτατα, ώστε το θύμα να επανέλθει στη ζωή. Αφορά δε όλους τους επαγγελματίες υγείας, ανεξαρτήτως ειδικότητας, αλλά και τους μη-επαγγελματίες υγείας, δεδομένου ότι μπορεί να συμβεί είτε εντός είτε εκτός του νοσοκομείου.

Ως καρδιακή ανακοπή ορίζεται η αιφνίδια και απρόβλεπτη διακοπή της λειτουργίας της αναπνοής, ή της κυκλοφορίας, ή και των δύο, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή παροχή οξυγονωμένου αίματος στα ζωτικά όργανα. Υπολογίζεται ότι περίπου 700.000 ανακοπές συμβαίνουν κάθε χρόνο στην Ευρώπη.<sup>1</sup>

Η επίπτωση της εξωνοσοκομειακής ΚΑ ανέρχεται σε 38 πολίτες ανά 100.000 πληθυσμού. Παρά την πρόοδο της επιστήμης και της τεχνολογίας η ΚΑ παραμένει μία κλινική κατάσταση με πολύ κακή πρόγνωση.<sup>2</sup> Η επιτυχής αναζωογόνηση, δηλαδή η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ενός θύματος καρδιακής ανακοπής δεν εξασφαλίζει την μακροπρόθεσμη επιβίωση του και την μετέπειτα ποιότητα ζωής. Υπολογίζεται ότι το 80% περίπου των ασθενών που επιβιώνουν, αρχικά, από καρδιακή ανακοπή παραμένουν σε κώμα για



ποικίλο χρονικό διάστημα. Από αυτούς, περίπου το 40% παραμένει σε φυτική κατάσταση και το 80% καταλήγει σε ένα έτος. Η πλήρης αποκατάσταση της εγκεφαλικής λειτουργίας είναι σπάνια. Ακόμα και σε επιλεγμένους ασθενείς με αρχικό ρυθμό κοιλιακή μαρμαρυγή, στους οποίους το χρονικό διάστημα μέχρι την εφαρμογή καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης δεν υπερέβαινε τα 15 λεπτά, η θνητότητα στους 6 μήνες κυμαινόταν μεταξύ 40-55%.<sup>2,3,4</sup>

Η φροντίδα του θύματος μετά την αναζωογόνηση αποτελεί κρίσιμο στάδιο για την πρόγνυσή του, καθώς στη φάση αυτή η θνητότητα των θυμάτων ΚΑ είναι ιδιαίτερα αυξημένη. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στο λεγόμενο σύνδρομο μετά από καρδιακή ανακοπή. Το σύνδρομο μετά από καρδιακή ανακοπή, οδηγεί σε πολυοργανική βλάβη μετά από ΚΑ και επιτυχημένη αναζωογόνηση.<sup>4</sup> Η χρονική εξέλιξη του συνδρόμου εξελίσσεται σε τέσσερις φάσεις: 1) την άμεση, που αφορά στα πρώτα είκοσι λεπτά μετά από ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, 2) την πρώιμη, που λαμβάνει χώρα από το εικοστό λεπτό έως 6–12 ώρες μετά, 3) την ενδιάμεση, η οποία ακολουθεί τη δωδέκατη 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 την εγκεφαλική βλάβη, τη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και το σύνδρομο ισχαιμίας–επαναιμάτωσης. Είναι υπεύθυνο για περίπου 2–3 θανάτους αρχικά αναζωογονημένων θυμάτων ΚΑ.<sup>4,5,6</sup> Μελέτες έχουν δείξει ότι το ποσοστό των θυμάτων ΚΑ που λαμβάνει εξιτήριο από το νοσοκομείο με καλή νευρολογική κατάσταση, είναι μόλις 2–12%. Διαπιστώνεται λοιπόν, ότι η αρχική ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ενός θύματος ΚΑ, δεν

διασφαλίζει ούτε την επιβίωση, ούτε την πλήρη λειτουργική αποκατάστασή του.<sup>5,6</sup>

Το σύνδρομο ισχαιμίας–επαναιμάτωσης συνιστά βασική παθοφυσιολογική διεργασία της ΚΑ και της επακόλουθης ΚΑΑ. Κατά τη διάρκεια της ΚΑ οι ιστοί στερούνται οξυγόνου. Ελεύθερες ρίζες παράγονται, με αποτέλεσμα τη βλάβη κυτταρικών μεμβρανών και την καταστροφή ενζύμων. Ακόμα και μετά 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 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.<sup>6,7</sup>

## **1.2 Καρδιοαναπνευστική**

### **Αναζωογόνηση**

Η Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση ορίζεται ως η αλληλουχία των ενεργειών που αποσκοπούν στην επαναφορά του θύματος καρδιακής ανακοπής στην ζωή και την βαθμιαία αποκατάσταση των ζωτικών λειτουργιών του, τη μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς, τον καθορισμό των αιτιών της πρόκλησης της και την διατήρηση όσων λειτουργιών διασώθηκαν.<sup>8</sup>

Με τον όρο Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (ΚΑΑ) περιλαμβάνεται η αντιμετώπιση της καρδιακής ανακοπής που αφορά στην καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία, για την οποία συμμετέχουν, εκτός της καρδιάς και των πνευμόνων, ολόκληρος ο θωρακικός κλωβός, το στέρνο, οι πλευρές, η τραχεία, οι βρόγχοι και το αναπνευστικό κέντρο. Οι διεθνείς οργανισμοί αναφέρονται στην ΚΑΑ ως «Cardiorespiratory» ή «Cardiopulmonary Resuscitation» (CPR).<sup>8,9</sup>

Η ΚΑ στα παιδιά έχει διαφορετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά από ότι στους ενήλικες. Η πιο συχνή αιτία μη τραυματικής αιτιολογίας ΚΑ στα παιδιά είναι η απώλεια του αεραγωγού. Στις ΗΠΑ, υπολογίζεται πως περίπου 16.000 παιδιά πεθαίνουν, αιφνιδίως, από απρόσμενη ΚΑ κάθε χρόνο. Πρόσφατη ανασκόπηση σε 44 μελέτες έδειξε πως τα ποσοστά επιβίωσης είναι 24% για ενδονοσοκομειακή ΚΑ και 9% για εξωνοσοκομειακή ΚΑ. Οι επιζήσαντες, κατά 50%, είχαν κακή νευρολογική έκβαση. Τα περισσότερα

περιστατικά ασφυξίας σε παιδιά καταλήγουν σε βραδυκαρδία και ασυστολία που σχετίζονται άμεσα με τον αεραγωγό και την ΚΑ.<sup>9,10,11</sup>

Στους ενήλικες, ο όρος «αναζωογόνηση» χρησιμοποιείται, συνήθως, για να χαρακτηρίσει την επείγουσα εφαρμογή θωρακικών συμπίεσεων και συχνά απινιδισμού, σ'ένα φαινομενικά νεκρό ενήλικα. Η ανάγκη εφαρμογής αερισμού και θωρακικών συμπίεσεων σ'ένα φαινομενικά νεκρό νεογνό προκύπτει σπάνια και αντιστοιχεί με μία στις 2000 γεννήσεις, σε χώρες, με υψηλό επίπεδο παρεχόμενης ιατρικής φροντίδας.<sup>11,12</sup> Η ασφυξία είναι ο κυριότερος μηχανισμός αιφνίδιου θανάτου στα νεογνά. Μελέτες έχουν δείξει πως η ασφυξία συμβαίνει σε ποσοστό 1,2% μέχρι 5,3% στο σύνολο των νεογέννητων<sup>11</sup>. Στα βρέφη, τα κυριότερα αίτια ασφυξίας είναι το σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου των βρεφών, οι αναπνευστικές παθήσεις όπως ο πνιγμός, η σήψη καθώς και οι νευρολογικές διαταραχές.<sup>13</sup>

Ορισμένα νεογνά που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση μετά τον τοκετό κα χρήζουν αδιαμφισβήτητα επείγουσας υποστήριξης των ζωτικών λειτουργιών τους κι αυτό θα μπορούσε να χαρακτηριστεί *ανάνηψη*. Στις περισσότερες περιπτώσεις, όμως, το νεογνό χρειάζεται απλή υποστήριξη, ώστε να γίνει κατορθωτή η μετάβαση από την πλακουντιακή οξυγόνωση στην πνευμονική αναπνοή. Αυτό που καταδεικνύεται μέσα από έρευνες είναι ότι η εκπαίδευση και η προηγμένη γνώση της ανάνηψης θεωρείται απαραίτητη από όλους όσους εμπλέκονται άμεσα με τον τοκετό.<sup>13,14</sup>

## **1.3 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ**

Η Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (ΚΑΑ) είναι ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα της ιατρικής, αλλά παρόλα αυτά αποτελεί μια σχετικά νέα επιστήμη. Ο όρος ΚΑΑ (Cardiopulmonary Resuscitation-CPR) πρώτη φορά εμφανίστηκε στη βιβλιογραφία μόλις πενήντα χρόνια πριν. Παρόλα αυτά η ιστορία της ΚΑΑ και η διαρκής μάχη του ανθρώπου με τον θάνατο μετράει χιλιάδες χρόνια ιστορίας. Χαρακτηρίζεται από αποδοχή και απορρίψεις τεχνικών, οικειοποίηση κάποιων άλλων, ακόμα κι εγκατάλειψη και στην συνέχεια εκ νέου εφαρμογή τους.

Η πρώτη καταγεγραμμένη προσπάθεια επιτυχούς αναζωογόνησης καταγράφεται στην Παλαιά Διαθήκη. Επίσης, στην μυθολογία και την ιστορία αρκετών λαών της αρχαιότητας υπάρχουν περιγραφές για ανθρώπους που επανήλθαν στη ζωή μετά από μια περίοδο κατά την οποία θεωρούνταν νεκροί. Ίσως όλα αυτά να αντικατοπτρίζουν και την επιθυμία του ανθρώπου να μπορέσει να σπάσει τους νόμους της φύσης ή και γιατί όχι, να πάρει για λίγο στα χέρια του την τύχη του συνανθρώπου του υποκαθιστώντας τους θεούς.  
14,15

Ειδικότερα, αναφορές για την εκτίμηση και τη φροντίδα του νεογέννητου υπάρχουν από τον Ιπποκράτη, τον Αριστοτέλη και τον Πλάτωνα. Ο Ιπποκράτης είχε αντιληφθεί και διαχωρίσει την πιθανότητα βιωσιμότητας των νεογνών ανάλογα με την ηλικία κύησης (τελειόμηνα ή πρόωρα,) καθώς και με το βάρος γέννησης, αναγνωρίζοντας τον αυξημένο κίνδυνο για τα λιποβαρή νεογνά. Περιέγραφε, επίσης, ότι ο ομφάλιος λώρος έπρεπε να αποκοπεί όταν το νεογέννητο ήταν ζωηρό και έκλαιγε δυνατά, ενώ είχε διατυπώσει την πρόγνωση ότι «το νεογνό, το οποίο, μετά τη γέννηση παραμένει άσφυγμο - δηλαδή δεν

κινείται ο ομφαλός του - και υποτονικό για πολλή ώρα, δεν έχει πιθανότητες επιβίωσης». Η δήλωση αυτή αποτελεί μία από τις πρώτες περιγραφές της περιγεννητικής ασφυξίας.<sup>2,14</sup>

Η πρώτη αναφορά στη φυσιολογία της αναπνοής κατά τη μετάβαση στην εξωμήτριο ζωή, αποδίδεται στον Εμπεδοκλή τον Ακραγαντίνο. Σύμφωνα με την περιγραφή του, «μετά την αποχώρηση του αμνιακού υγρού δημιουργείται κενό το οποίο επιτρέπει την είσοδο του αερώδους (αέρας) στα αγγεία (βρόγχους), τα οποία έχουν ήδη διανοιχτεί. . Ο Σωρανός ο Γαληνός και ο Αέτιος ο Αμιδηνός, είχαν, επίσης, περιγράψει την διαδικασία αναγνώρισης βιωσιμότητας του νεογνού από τις μαιές και την απόφαση για το εάν αξίζει το νεογνό αυτό να ανατραφεί ή όχι. Αρκετοί αρχαίοι Έλληνες συγγραφείς διαχωρίζουν τη νεογνική θνησιμότητα σε πρώιμη και όψιμη και αναγνωρίζουν ότι είναι μεγαλύτερη τις πρώτες 7 ημέρες ζωής του νεογέννητου. Επισημαίνουν ότι οι ιατροί πρέπει μέσα στην πρώτη ημέρα ζωής να διαγνώσουν νοσήματα της νεογνικής ηλικίας, τονίζουν την σημασία λήψης λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού και το γεγονός ότι τα αγόρια εμφανίζουν συχνότερα αναπηρίες και έχουν μεγαλύτερη θνησιμότητα σε σχέση με τα κορίτσια. Παρόμοια κείμενα και αναφορές βρίσκει, επίσης, κανείς στους αρχαίους συγγραφείς της Αιγύπτου και της Ινδίας.<sup>3,6,15</sup>





Εικόνα 1. Αναπαράσταση φυσιολογικού τοκετού στην αρχαία Ελλάδα. Πηγή από το διαδίκτυο, google images

Πολλούς αιώνες αργότερα, το 1861, ο William Little δημοσίευσε την εργασία του με την οποία καταδείκνυε την αιτιολογική σχέση της δυστοκίας με τις νευρολογικές βλάβες στα νεογνά. Επιπλέον, έκανε λόγο για τη διαφορά μεταξύ των καταστάσεων *asphyxia pallida* (ωχρά ασφυξία) και *asphyxia livida* (ζώσα ασφυξία), χαρακτηρίζοντας την πρώτη ως την πιο δυσμενή.

Ένας από τους σημαντικότερους ερευνητές με έργο ανεκτίμητης αξίας, υπήρξε ο N. J. Eastman, ο οποίος υποστήριζε ότι μόνο με την κατανόηση της φυσιολογίας και του βιοχημικού προφίλ, που διέπει την έναρξη της αναπνοής στον άνθρωπο, μπορούμε να γνωρίζουμε της βλάβες που προκύπτουν από τις αναπνευστικές διαταραχές π.χ. περιγεννητική ασφυξία.<sup>16</sup> Ο ίδιος όρισε τον όρο αυτό ως «αδυναμία του παιδιού να αναπνεύσει και άπνοια σχετιζόμενη με ανεπάρκεια οξυγόνου κατά τη διάρκεια του τοκετού». Το ερευνητικό του έργο δημοσιεύτηκε από το 1931 έως το 1936. Η πρώτη του μελέτη αφορούσε τη συγκέντρωση O<sub>2</sub> και τη μεταφορά του από τη μητρική στην εμβρυϊκή κυκλοφορία μέσω της ομφαλικής φλέβας, καθώς και την επιστροφή αίματος προς τη μητέρα μέσω των ομφαλικών αρτηριών. Στη συνέχεια, μελέτησε τις τιμές του CO<sub>2</sub> και του γαλακτικού οξέος στη μητρική και την εμβρυϊκή κυκλοφορία, καθώς και τη μεταξύ τους σχέση. Ο Eastman, γνωρίζοντας την παρατήρηση που είχε ήδη κάνει ο Mathison, το 1910, ότι η ασφυξία οδηγεί σε μείωση της καρδιακής παροχής, διατύπωσε ότι η *asphyxia pallida* ισοδυναμεί

με κυκλοφορική ανεπάρκεια. Τέλος, κατέδειξε ότι η περιγεννητική ασφυξία συνοδεύεται από οξέωση.<sup>4,17</sup>

Σημαντική υπήρξε η συμβολή της Virginia Apgar στην αναγνώριση αλλά και αντιμετώπιση της περιγεννητικής ασφυξίας. Το 1953, δημοσίευσε ένα άρθρο στο οποίο συσχέτιζε την έλλειψη συστηματικής αξιολόγησης του νεογνού αμέσως μετά τη γέννηση με την ανεπαρκή αντιμετώπισή του. Περιέγραψε, λοιπόν, για πρώτη φορά έναν τρόπο βαθμολόγησης για την εκτίμηση της κατάστασης του νεογέννητου, το γνωστό Apgar Score . Συσχέτισε τη βαθμολόγησή της με μία ποικιλία μεταβλητών στη γέννηση, συμπεριλαμβάνοντας την περιγεννητική θνησιμότητα και το είδος της αναισθησίας. Κατέδειξε, επίσης, την αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της τιμής στο Apgar Score και της ανάγκης για αναζωογόνηση. Ο στόχος της ήταν να επικεντρωθεί η προσοχή στο νεογέννητο και στην ανάγκη του για υποστήριξη ενώ στόχος ήταν να καταστήσει σημαντική τη συστηματική προσέγγιση, ώστε να υπάρχει κοινή γλώσσα επικοινωνίας μεταξύ των επιστημόνων υγείας.<sup>17,18,19</sup>

Η αναφορά όλων θα ξεπερνούσε όμως τον σκοπό και την έκταση του βιβλίου. Οι προσπάθειες αυτές εντατικοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια του 20ου αιώνα και ακόμη συνεχίζονται με έντονους ρυθμούς, ωστόσο οι μηχανισμοί βλαβών δεν έχουν ακόμα διαλευκανθεί πλήρως και πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα.<sup>18,19</sup>

Ωστόσο, την πρώτη επιτυχή ολοκληρωμένη προσπάθεια αναζωογόνησης τη συναντούμε καταγεγραμμένη σε εβδομαδιαίο Ουγγρικό ιατρικό περιοδικό, τον Οκτώβριο του 1858. Πρόκειται για τον Ιανό Μπαλάσα, έναν Ούγγρο ιατρό, ο οποίος πέτυχε την αναζωογόνηση ενός 18χρονου κοριτσιού, το οποίο είχε



χαρακτηρισθεί κλινικά νεκρό. Ο ίδιος είχε κληθεί να αντιμετωπίσει την περίπτωση ενός νεαρού κοριτσιού, το οποίο έπασχε από ελκωτική λαρυγγίτιδα (πιθανόν διφθερίτιδα). Ενώ ήταν έτοιμος να προχωρήσει σε τραχειοτομή, καθώς η αναπνοή της επιδεινωνόταν, το κορίτσι έχασε πλήρως τις αισθήσεις της. Όπως περιγράφει ο ίδιος, η ασθενής δεν είχε πλέον παλμό ή αναπνοή ενώ το χρώμα της έγινε ωχρό και απέκτησε «προσωπείο θανάτου». Αμέσως, ολοκλήρωσε την τραχειοτομία και στην συνέχεια εφάρμοσε θωρακικές πιέσεις προσπαθώντας να μιμηθεί τις αναπνευστικές κινήσεις. Αφού είχαν περάσει έξι ολόκληρα λεπτά και ο Μπαλάσα ήταν έτοιμος να εγκαταλείψει την προσπάθεια, το νεαρό κορίτσι φάνηκε να αποκτά πάλι την αναπνοή της ενώ λίγο αργότερα άνοιξε και τα μάτια της. Ο Ιανός Μπαλάσα, πιθανόν, δεν κατάλαβε πως κατάφερε όχι μόνο να άρει την απόφραξη του αεραγωγού του θύματος, αλλά, επίσης, εφάρμοσε και θωρακικές συμπίεσεις πετυχαίνοντας ίσως για πρώτη φορά στην ιστορία της ανθρωπότητας αυτό που εμείς σήμερα ονομάζουμε Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση.<sup>19,20,21</sup>



Εικόνα 2: Ιανός Μπαλάσα. Πηγή από το διαδίκτυο, google images

Το 1878, ο Boehm κατάφερε, με πειράματα σε γάτες, να αποδείξει ότι μπορούσε με εξωτερικές θωρακικές συμπιέσεις να διατηρήσει την αρτηριακή πίεση σε κάποιο ύψος, κατά την διάρκεια της ανακοπής<sup>5</sup>. Χρειάστηκε, όμως να περάσουν 80 περίπου χρόνια, ώστε, το 1960 με την ερευνητική δουλειά των Kouwenhoven και Knickerbocker, να ανακινηθεί εκ νέου το θέμα<sup>6</sup>. Οι δύο αυτοί επιστήμονες πειραματίζονταν στην κατασκευή ενός νέου είδους απινιδιστή με βαριά (>80lb) ηλεκτρόδια. Παρατήρησαν, λοιπόν, τυχαία, πως μπορούσαν να προκαλέσουν αρτηριακό κύμα μόνο με την απόθεση των ηλεκτροδίων πάνω στο στήθος του θύματος.<sup>21,22</sup>



Εικόνα 3. Kouwenhoven και Knickerbocker Πηγή από το διαδίκτυο, google images

Το 1966, εκδοθήκαν οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για την βασική και εξειδικευμένη ΚΑΑ από την Αμερικανική Καρδιολογική Ένωση<sup>7</sup>. Από το 1973 έως και σήμερα ακολουθούν ανανεωμένες εκδόσεις, οι αλλαγές των οποίων λαμβάνουν χώρα κάθε φορά πραγματεύονται, κυρίως την αναλογία θωρακικών συμπίεσεων – εμφυσήσεων καθώς και την χρήση φαρμάκων με βάση την διεθνή βιβλιογραφία και τα νέα πρότυπα.. Η ευρύτερη χρήση της τεχνολογίας, στην ιατρική έρευνα, συνέβαλε στην αρτιότερη οργάνωση και εκτέλεση των κλινικών και πειραματικών μελετών.<sup>23,24</sup>

Η συστηματική προσέγγιση συμβάλλει σημαντικά στην αναζωογόνηση των νεογέννητου, βασιζόμενη πλέον στη γνώση της φυσιολογίας. Αναμφίβολα, τον 20<sup>ο</sup> αιώνα, οι παραπάνω ερευνητές και αρκετοί ακόμη έθεσαν τα θεμέλια στη μελέτη της περιγεννητικής ασφυξίας. Στις αρχές του 21<sup>ου</sup> αιώνα η έρευνα συνεχίζεται με εντατικούς ρυθμούς καθώς υπάρχουν ακόμη αναπάντητα ερωτήματα σε κυτταρικό και βιοχημικό επίπεδο σχετικά με τις μεταβολές στη διάρκεια της περιγεννητικής ασφυξίας σε κάθε ιστό.<sup>25</sup>

## 2.Περιγεννητική Υποξία

### 2.1 Ορισμός

Ο όρος *περιγεννητική υποξία* εναλλάσσεται, συχνά, στη βιβλιογραφία με αυτόν της περιγεννητικής ασφυξίας ενώ και οι δύο χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν το ίδιο φαινόμενο. Συχνά, επίσης, χρησιμοποιείται ο όρος περιγεννητική υποξία – υποξαιμική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, εξαιτίας των απώτερων επιπτώσεων και ελλειμμάτων που είχαν παρατηρηθεί στη λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Σήμερα, γνωρίζουμε ότι η διαταραχή της οξυγόνωσης στην περιγεννητική περίοδο έχει επιπτώσεις, εκτός από τον εγκέφαλο και στα υπόλοιπα ζωτικά όργανα όπως είναι το μυοκάρδιο, οι πνεύμονες και οι νεφροί. Οι ακόλουθοι ορισμοί περιγράφουν το φαινόμενο πριν και μετά την απολίνωση του ομφαλίου λώρου, αντιστοίχως.<sup>26,27</sup>

*Ως περιγεννητική υποξία ή ασφυξία ορίζεται το φαινόμενο κατά το οποίο οι διαταραχές της ανταλλαγής των αερίων στον πλακούντα οδηγούν σε υποξία, υπερκαπνία και μεταβολική οξέωση.*<sup>26</sup>

*Περιγεννητική ασφυξία ορίζεται η μη ικανοποιητική επίτευξη κυψελιδικού αερισμού των πνευμόνων του νεογνού με επακόλουθη υποξία, υπερκαπνία και μεταβολική οξέωση.*<sup>27,28</sup>

Ο όρος περιγεννητική ασφυξία είναι ανακριβής. Ορίστηκε, ευρέως, από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 1997, ως η κλινική περιγραφή του νεογέννητου, το οποίο «αποτυγχάνει να εκκινήσει ή να διατηρήσει ρυθμική αναπνοή κατά τη γέννηση». Η περιγραφή αυτή ταιριάζει σε μία σοβαρή κλινική

κατάσταση, την ανάγκη για αναζωογόνηση, ωστόσο δεν προβλέπει την έκβαση, ούτε υποδηλώνει το αίτιο. Τρεις δηλώσεις συμφωνίας προτείνουν να μην χρησιμοποιούνται οι όροι «περιγεννητική ασφυξία», «εμβρυϊκή δυσχέρεια», «υποξική – ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια» ή «εγκεφαλοπάθεια μετά από ασφυξία», εκτός εάν υπάρχει τεκμηριωμένο αίτιο περί του τοκετού. Αντιθέτως, προτείνεται ο όρος «νεογνικός θάνατος σχετιζόμενος με οξεία περί του τοκετού συμβάματα », ο οποίος όμως είναι πολύπλοκος. Οι εμπιστευτικές μελέτες του Ηνωμένου Βασιλείου και της Σκωτίας έχουν συμπεριλάβει τον όρο «νεογνικός θάνατος περί τον τοκετό», από το τέλος της δεκαετίας του 1990.<sup>27,30,31</sup>

## 2.2 Επιδημιολογία

Η περιγεννητική υποξία συγκαταλέγεται, παγκοσμίως, ανάμεσα στις κυριότερες αιτίες θνησιμότητας και νοσηρότητας στη νεογνική ηλικία. Ο αριθμός των νεογέννητων που υφίστανται περιγεννητική ασφυξία ανέρχεται στα 4 εκατομμύρια, ετησίως σε παγκόσμια κλίμακα.<sup>30,31</sup> Ένα εκατομμύριο εξ' αυτών θα πεθάνουν ενώ όσα επιβιώσουν θα εμφανίσουν βλάβες στον εγκέφαλο (28%), στους νεφρούς (50%), στο μυοκάρδιο (25%) και στους πνεύμονες (23%).<sup>32</sup> Οι επιπτώσεις της περιγεννητικής υποξίας αποτελούν σημαντικό πρόβλημα καθώς επηρεάζουν την κοινωνία ψυχολογικά, ηθικά και οικονομικά τόσο στο επίπεδο της οικογένειας όσο και στο επίπεδο του συστήματος υγείας.

Η νεογνική θνησιμότητα, σε παγκόσμιο επίπεδο, ανέρχεται σε 28 θανάτους ανά 1.000 γεννήσεις, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Υπάρχει μεγάλη διακύμανση σε αυτά τα ποσοστά μεταξύ των διαφόρων περιοχών. Στην Αφρική το ποσοστό είναι σε 40/1000, στην Ανατολική Μεσόγειο 38/1000, στη Νότιο-ανατολική Ασία 35/1000, στην Αμερική 11/1000 και στην Ευρώπη 10/1000. Η διακύμανση αυτή γίνεται ακόμη μεγαλύτερη μεταξύ κρατών: από 1/1000 στην Ισλανδία και τη Σιγκαπούρη έως 66/1000 στη Λιβερία. Από τα 4 εκατομμύρια παιδιά έως 5 ετών που πεθαίνουν, το 25-50% πεθαίνουν τις πρώτες 24 ώρες της ζωής τους. Υπάρχουν, παγκοσμίως, τρεις βασικές αιτίες νεογνικού θανάτου: η περιγεννητική ασφυξία (23%), οι λοιμώξεις (36%) και η προωρότητα (28%).<sup>32,33,34</sup> (Πίνακας 1)

Η περιγεννητική ασφυξία αποτελεί, παγκοσμίως, την 5<sup>η</sup> αιτία θανάτου σε παιδιά ηλικίας μικρότερης από 5 ετών. Εκτιμάται ότι 4 εκατομμύρια νεογέννητα υποφέρουν από περιγεννητική ασφυξία και από αυτά τα 904.000 καταλήγουν

στο θάνατο. Ο νεογνικός θάνατος, περί τον τοκετό, αποτελεί το 10% των θανάτων, παγκοσμίως, στις ηλικίες κάτω των 5 ετών.<sup>33,34,35</sup>

Η επίπτωση της νόσου ποικίλει ανά χώρα και ανά κέντρο. Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των διαφόρων περιοχών οφείλονται στις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες, σε γενετικούς παράγοντες, στο σύστημα υγείας και στην ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών (προγεννητικός έλεγχος και περιγεννητική φροντίδα), στις συνθήκες διαβίωσης και στα γεωγραφικά δεδομένα. Επιπλέον, η διακύμανση αυτή οφείλεται και στον τρόπο ορισμού της διάγνωσης αλλά και στην επιλογή του πληθυσμού της εκάστοτε μελέτης.<sup>36</sup>

Η συχνότητα της ανάγκης για ανάνηψη στον τοκετό είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Το γεγονός ότι ένα νεογνό έλαβε αναζωογόνηση, δε σημαίνει ότι τη χρειαζόταν απαραίτητα για να επιβιώσει. Μία από τις εγκυρότερες μελέτες έχει διεξαχθεί στη Σουηδία. Μελετήθηκαν, για ένα έτος, όλες οι γεννήσεις (100.000). Μόνο 10 στα 1000 νεογνά από αυτά που ζύγισαν τουλάχιστον 2,5 kg χρειάστηκαν αερισμό με μάσκα ή επί αποτυχίας αυτού ακολουθούσε διασωλήνωση. Από αυτά 8 στα 1000 ανταποκρίθηκαν στον αερισμό με μάσκα και 2 στα 1000 διασωληνώθηκαν. Σε μία πολύ μικρότερη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο που περιλάμβανε 18.000 γεννήσεις, 4 νεογνά στα 1000 – ηλικίας κύησης πάνω από 37 εβδομάδες – διασωληνώθηκαν.<sup>35,37</sup>

Παρόλο που οι περιγεννητικοί δείκτες θνησιμότητας είναι χαμηλότεροι στην Σκανδιναβία από ότι στο Ηνωμένο Βασίλειο, αναλογικά, οι περιγεννητικοί δείκτες θνητότητας σε σχέση με το βάρος γέννησης είναι παρόμοιοι. Ο εξοπλισμός που ήταν διαθέσιμος για μηχανικό αερισμό με προσωπίδα και ασκό

πριν από 30 χρόνια δεν ήταν ικανοποιητικός και η έλλειψη εμπιστοσύνης γι' αυτή τη μέθοδο δεν ήταν διαδεδομένη, αυτό, ίσως να αποτελεί και την αιτία του αριθμού των διασωληνώσεων εκείνη τη χρονική περίοδο.<sup>38</sup> Την τελευταία δεκαετία, στο Ηνωμένο Βασίλειο, η χρήση των масκών με προσωπίδα σε ικανοποιητικό επίπεδο οδήγησαν σε μείωση του αριθμού των διασωληνώσεων.

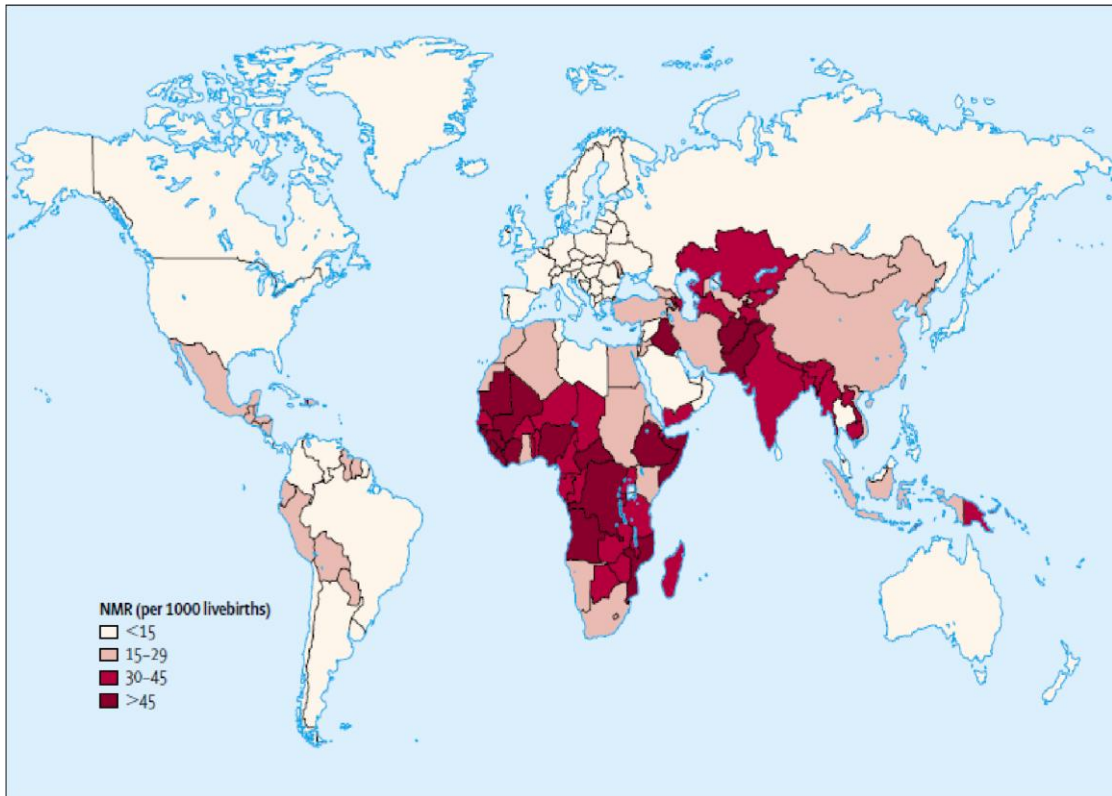
Δυστυχώς, στην Ελλάδα δεν υπάρχουν επαρκή αλλά ούτε και πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα. Στην πρώτη πανελλήνια περιγεννητική έρευνα, μελετήθηκαν 11.048 αλληπάλληλες γεννήσεις που έγιναν στην Ελλάδα, τον Απρίλιο του 1983. Η έρευνα αυτή ανέδειξε, εξαιρετικά, υψηλό ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας σε σχέση με άλλες χώρες (21.6 νεογνικοί θάνατοι ανά 1.000 ζώντες γεννήσεις).<sup>39,40</sup> Ενδεικτικά, αναφέρεται ότι το ποσοστό αυτό ήταν 3 φορές μεγαλύτερο από το αντίστοιχο ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας στη Δανία. Περαιτέρω κατηγοριοποίηση έδειξε ότι το 40% των θανάτων αυτών οφειλόταν σε αίτια σχετιζόμενα με περιγεννητική ασφυξία, ποσοστό που ήταν επίσης 10 φορές μεγαλύτερο από το αντίστοιχο στη Δανία. Μεταγενέστερη αναδρομική μελέτη από τη Βορειοδυτική Ελλάδα έδειξε ότι το ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας ελαττώθηκε σημαντικά από την περίοδο 1996-1999 μέχρι την περίοδο 2000-2004, καθώς και ότι η περιγεννητική ασφυξία δεν είναι πλέον η πρώτη αιτία περιγεννητικής θνησιμότητας στη σχετικώς αναφερόμενη γεωγραφική περιοχή. Υπάρχει, ωστόσο, σημαντική έλλειψη πρόσφατων επιδημιολογικών δεδομένων για τον ελλαδικό χώρο, τόσο για την επίπτωση και τον επιπολασμό της περιγεννητικής ασφυξίας και της συνεπακόλουθης υποξαιμικής ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας, όσο και για την άμεση και μακροχρόνια εξέλιξη των πασχόντων νεογνών.<sup>40,41</sup>



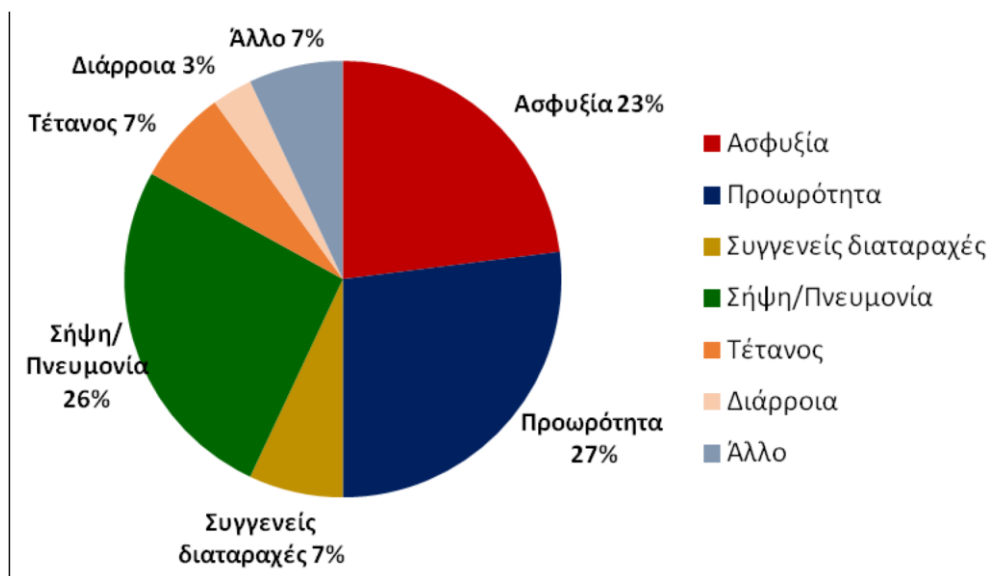
Όσον αφορά στην πρόγνωση των νεογνών με υποξαιμική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια γενικότερα, αυτή εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος της βλάβης και τη σταδιοποίηση της νόσου, δηλαδή ήπια, μέτρια ή σοβαρή. Κατά συνέπεια, τα περισσότερα νεογνά με ήπια ΥΙΕ θα έχουν φυσιολογική νευροαναπτυξιακή εξέλιξη και φυσιολογική παιδική και ενήλικη ζωή ενώ 25% των νεογνών με ήπια προς μέτρια βαρύτητας ΥΙΕ θα παρουσιάσουν σοβαρά νευροαναπτυξιακά ελλείμματα.<sup>40,41,42</sup> Αντιθέτως, το 80% των νεογνών με σοβαρή ΥΙΕ θα παρουσιάσουν σημαντικές επιπλοκές, με ποσοστό θνητότητας μεταξύ 25 και 50%, ενώ μόνο το 10% εκτιμάται ότι θα έχουν μετέπειτα φυσιολογική ζωή. Ακόμα και σε εξειδικευμένα νεογνολογικά κέντρα αναφοράς σε ανεπτυγμένες χώρες, 53-61% των νεογνών διαγνωσμένων με μέτρια ή σοβαρή ΥΙΕ θα πεθάνουν ή θα παρουσιάσουν σημαντικές αναπηρίες.<sup>5,42,43</sup>

	Επίπτωση νεογνικής θνησιμότητας ανά 1000 ζώντες γεννήσεις (εύρος ανάμεσα σε χώρες)	Ποσοστό παιδικών θανάτων (<5 ετών) κατά τη νεογνική περίοδο	Μεταβολή ποσοστού νεογνικής θνησιμότητας από το 1996 μέχρι το 2005
<b><u>Χώρες ανά εισόδημα</u></b>			
Χώρες υψηλού εισοδήματος	4 (1-11)	63%	-29%
Χώρες μεσαίου ή χαμηλού εισοδήματος	33 (2-70)	38%	-8%
<b><u>Περιοχές κατά WHO</u></b>			
Αφρική	44 (9-70)	24%	5%
Αμερική	12 (4-34)	48%	-40%
Ανατολική Μεσόγειος	40 (4-63)	40%	-9%
Ευρώπη	11 (2-38)	49%	-18%
Νοτιοανατολική Ασία	38 (11-43)	50%	-21%
Δυτικός Ειρηνικός	19 (1-40)	56%	-39%

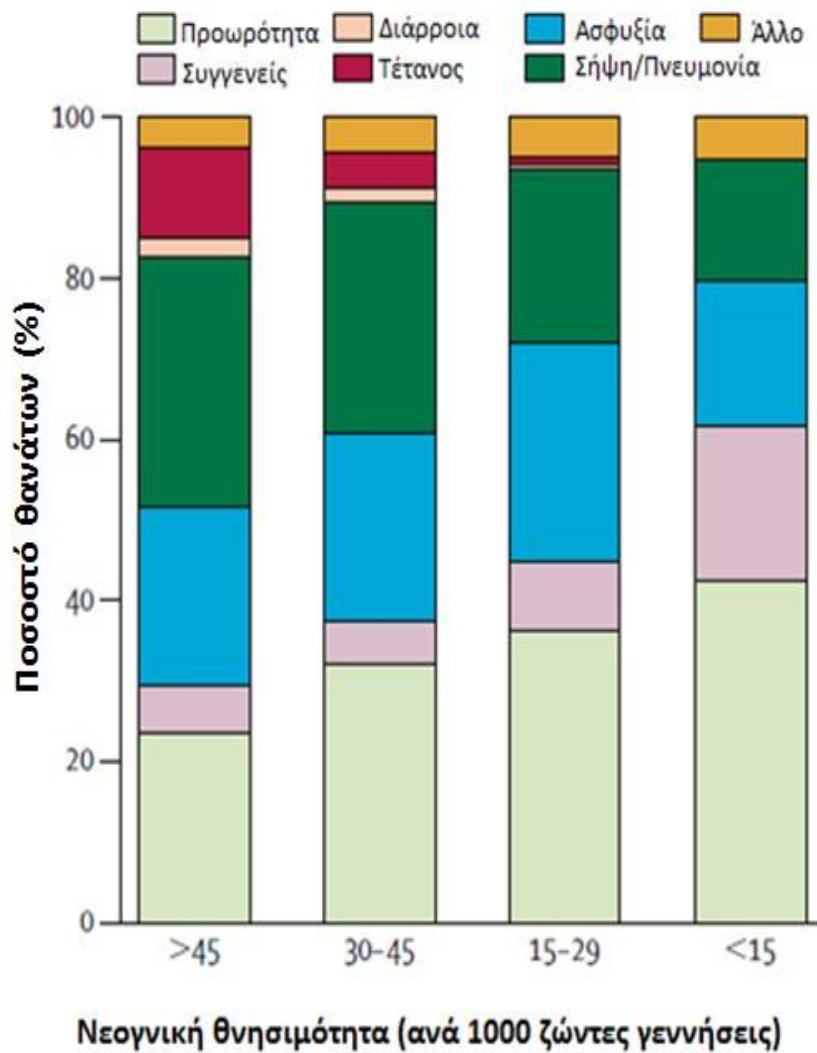
**Πίνακας 1:** Επίπτωση νεογνικής θνησιμότητας, ποσοστού παιδικών θανάτων κατά τη νεογνική περίοδο και μεταβολή νεογνικής θνησιμότητας μεταξύ 1996 και 2005, ανά χώρες υψηλού/χαμηλού εισοδήματος και γεωγραφικές περιοχές (Πίνακας μεταφρασμένος και προσαρμοσμένος από: *JE Lawn et al. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why?, Lancet 2005*)



**Εικόνα 4:** Γεωγραφική κατανομή επίπτωσης νεογνικής θνησιμότητας (NMR, Neonatal Mortality Rate) ανά 1000 ζώντες γεννήσεις (JE Lawn et al. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? Lancet 2005)



**Διάγραμμα 1:** Παγκόσμια εκτιμώμενη κατανομή αιτιών 4 εκατομμυρίων νεογνικών θανάτου το έτος 2000 (βασισμένη σε εθνικές καταγραφές 45 χωρών και μοντέλα εκτίμησης 147 χωρών (JE Lawn et al. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? Lancet 2005)



**Διάγραμμα 2:** Εκτιμώμενη κατανομή αιτιών νεογνικού θανάτου για 192 χώρες, ανάλογα με το ποσοστό νεογνικής θνησιμότητας (JE Lawn et al. 4 million neonatal deaths: When?Where? Why? Lancet 2005)

## 2.3 Παθοφυσιολογία

Ο μηχανισμός της περιγεννητικής ασφυξίας είναι μια πολύπλοκη συνάρτηση πολλών μεταβλητών σε κυτταρικό και βιοχημικό επίπεδο. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν ακόμη κενά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας, οι μελέτες των τελευταίων δεκαετιών έχουν αποσαφηνίσει σε μεγάλο βαθμό τις κυτταρικές μεταβολές που ακολουθούν τα, περί τον τοκετό, ασφυκτικά φαινόμενα.<sup>44,45,46</sup>

Έως τα τέλη δεκαετίας του '50, η ανάνηψη νεογνών δεν είχε μελετηθεί συστηματικά. Πολλές τεχνικές, όπως η χορήγηση ενδογαστρικά  $O_2$ , η ενστάλαξη διεγερτικών φαρμάκων του αναπνευστικού στην γλώσσα του νεογνού, η μέθοδος του Ene, που περιλάμβανε κούνημα του νεογνού, η χρήση του υπερβαρικού  $O_2$ , καθώς και η ταχεία υποθερμία υιοθετήθηκαν κι εφαρμόστηκαν με αρκετή επιτυχία. Πρόσφατα, η θεραπευτική μείωση της θερμοκρασίας έχει δείξει πώς μειώνει τη νευρολογική έκβαση μετά από εκσεσημασμένη ασφυξία, παρόλα αυτά, όμως, δεν βοηθά στην διαδικασία ανάνηψης. Όλες οι παραπάνω τεχνικές έχουν εγκαταλειφθεί κι έχει φανεί πώς περισσότερο βλάπτουν παρά ωφελούν. Μέχρι τώρα, 90% των νεογνών, στα οποία έχουν εφαρμοστεί οι παραπάνω τεχνικές, έχουν επιβιώσει, κυρίως, λόγω των ικανοτήτων αυτοανάνηψης που διαθέτουν τα ίδια τα νεογνά.<sup>46,47,48</sup>

Το κύριο αίτιο της περιγεννητικής ασφυξίας είναι η διακοπή της αιματικής ροής από τον πλακούντα προς το έμβρυο, η οποία μπορεί να προκληθεί από πολλούς παράγοντες είτε από το έμβρυο, είτε από τη μητέρα. Η διακοπή αυτή και η συνεπακόλουθη διακοπή της ανταλλαγής αερίων οδηγεί στη μείωση ή διακοπή της άρδευσης όλων των οργάνων.<sup>48,49</sup>

Η εγκεφαλική βλάβη, ορίζεται ως υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια και αποτελεί τη πρώτη νοσολογική οντότητα που αναγνωρίστηκε και μελετήθηκε, εκτενώς. Σήμερα είναι γνωστό ότι τα υποξικά νεογνά που ανανήπτουν μετά την αναζωογόνηση έχουν υποστεί βλάβες σε πολλαπλά όργανα. Οι νεφροί, οι πνεύμονες, η καρδιά και ο εγκέφαλος είναι τα περισσότερο ευάλωτα όργανα στην υποξαιμία.<sup>49,50</sup> Οι συνηθέστερες επιπλοκές είναι η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, η νεφρική ανεπάρκεια, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η ηπατική δυσλειτουργία και το πνευμονικό οίδημα. Είναι, επίσης αποδεδειγμένο ότι οι βλάβες στα όργανα συντελούνται τόσο κατά τη φάση του υποξικού-ισχαιμικού γεγονότος, όσο και κατά τη φάση της επανοξυγόνωσης.<sup>50</sup>

Σε κυτταρικό επίπεδο, οι υποξικές βλάβες οφείλονται σε ένα συνδυασμό μεταβολών στα ενδοκυττάρια φορτία, στα συστήματα παραγωγής οξειδωτικών ουσιών και στα συστήματα αντιοξειδωτικής άμυνας.<sup>6,51,52</sup>

Η μη οξυγόνωση των κυττάρων οδηγεί στην ενεργοποίηση της αναερόβιας γλυκόλυσης. Η κατάσταση αυτή, καθώς είναι ενεργειακά ανεπαρκής, οδηγεί στη γρήγορη κατανάλωση των αποθεμάτων ATP, στη συσσώρευση γαλακτικού οξέος και στη συνεπακόλουθη δυσλειτουργία των διαμεμβρανικών αντλιών  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , οι οποίες είναι και υπεύθυνες για τη διατήρηση εύρυθμων κυτταρικών λειτουργιών. Η δυσλειτουργία αυτή ευθύνεται για την αποπόλωση των κυττάρων, είσοδο νατρίου, καλίου και ύδατος και κατά συνέπεια οδηγεί σε κυτταροτοξικό οίδημα, ενεργοποίηση φλεγμονωδών διαδικασιών και συχνά λύση του κυττάρου. Το  $\text{Ca}^{++}$ , επίσης, παίζει ρόλο σε πολλές ενζυματικές διαδικασίες και η ενδοκυττάρια συγκέντρωσή του είναι σε φυσιολογικές συνθήκες πολύ χαμηλή. Η διαταραχή της ηλεκτρικής ισορροπίας και των φυσιολογικών ενζυμικών συστημάτων της μεμβράνης έχει σαν αποτέλεσμα την

απότομη είσοδο μεγάλων ποσοτήτων ιόντων ασβεστίου μέσα στο κύτταρο. Επιπλέον, η υποξία επιφέρει απελευθέρωση ασβεστίου και από τα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο. Η απότομη αυτή αύξηση ενεργοποιεί πολλά ένζυμα όπως πρωτεάσες και φωσφολιπάσες. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε καταστροφή των βασικών δομών του κυττάρου και τελικά το θάνατό του.<sup>52,53,54</sup>

Ο McCord πρότεινε ένα μοντέλο που εξηγεί με ποιο τρόπο η επανοξυγόνωση επιδεινώνει την υποξική βλάβη μέσω αύξησης της παραγωγής δραστικών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS). Σήμερα γνωρίζουμε ότι στην κυτταρική βλάβη που ακολουθεί την υποξία εμπλέκονται τόσο οι (ROS) όσο και οι δραστικές ρίζες αζώτου (Reactive Nitric Species - RNS). Οι παραπάνω επηρεάζουν τη μετάδοση σημάτων στα κύτταρα και δίνουν την εκκίνηση σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο με τη μορφή της απόπτωσης ή της νέκρωσης.<sup>4,54,55</sup>

Υπάρχουν, φυσιολογικά, πολλές πηγές δραστικών ριζών, όπως είναι διάφορα ένζυμα και τα μιτοχόνδρια. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη δραστηριότητα της δεϋδρογονάσης και της οξειδάσης της ξανθίνης, του κύκλου οξειδοαναγωγής του σιδήρου και της οξειδάσης του NADPH αυξάνουν την παραγωγή (ROS).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι ελεύθερες ρίζες καταστρέφονται από αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως είναι η γλουταθειόνη (G), η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η καταλάση, ενδοϋπεροξειδάση, το ασκορβικό οξύ και άλλα ένζυμα. Ωστόσο, φαίνεται από μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε καλλιέργειες διαφορετικών ιστών, ότι η υποξία επιδρά στους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς, με κυρίαρχη απάντηση τη μειωμένη έκφραση και δραστηριότητά τους.<sup>54,55,56</sup>

Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου και αζώτου ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για τις βλάβες από την επανοξυγόνωση, ωστόσο το NO είναι δυνατό να έχει ταυτόχρονα επιβλαβή αλλά και προστατευτική δράση. Σε πολλούς κυτταρικούς τύπους η υποξία επάγει τη συνθάση του νιτρικού οξέος (nitric oxide synthase - NOS). Το παραγόμενο οξείδιο του αζώτου (NO) αντιδρά ταχέως με O<sub>2</sub>, με αποτέλεσμα τη δημιουργία του ανιόντος του υπεροξειδίου του αζώτου (ONOO<sup>-</sup>)-ένα ισχυρό οξειδωτικό, το οποίο αν λάβει ένα πρωτόνιο μετατρέπεται σε (ONOOH). Αποκτά δηλαδή τις ιδιότητες της ρίζας του υδροξυλίου (OH<sup>-</sup>).<sup>56</sup>

Το υπεροξείδιο του αζώτου (ONOO<sup>-</sup>) καθιστά ανενεργή τη συνθάση της προστακυκλίνης (PGI<sub>2</sub> synthase) με αποτέλεσμα τη διακοπή του μεταβολισμού της προσταγλανδίνης H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). Συνεπώς, παρατηρείται μείωση της προστακυκλίνης, η οποία ενισχύεται και από τη μείωση της υπεροξειδικής δισμουτάσης και την αύξηση των ελευθέρων ριζών O<sub>2</sub>, και αύξηση της προσταγλανδίνης H<sub>2</sub>. Ο παραπάνω καταρράκτης μεταβολών στο ενδοθήλιο της ομφαλικής φλέβας οδηγεί σε αγγειοσύσπαση, συσσώρευση αιμοπεταλίων και σχηματισμό θρόμβου.<sup>57</sup>

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) αναστέλλει την κυτταρική αναπνοή δεσμεύοντας την οξειδάση του κυτοχρώματος. Οι δραστικές ρίζες – παράγωγα του NO ενισχύουν τη φλεγμονή καθιστώντας ορισμένα αντιοξειδωτικά ανενεργά π.χ. τη γλουταθειόνη και το ασκορβικό. Το NO ωστόσο έχει και αντίστροφη δράση, λειτουργεί δηλαδή και προστατευτικά στη βλάβη που προκύπτει από την υποξία – επανοξυγόνωση.<sup>58</sup>



Σημαντικό ρόλο στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ιστικής καταστροφής διαδραματίζουν τα μιτοχόνδρια. Οι παραγόμενες μέσα στα οργανίδια δραστικές ρίζες οξυγόνου και αζώτου μπορούν να βλάψουν τα ίδια αλλά και τις υπόλοιπες κυτταρικές δομές. Η περίσσεια  $O^{\cdot-}$  αναστέλλει την οξειδωτική φωσφορυλίωση και την αναπνοή και αυξάνει τις συγκεντρώσεις του υπεροξειδίου του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ), το οποίο και οδηγεί στο σχηματισμό ριζών υδροξυλίου. Το  $H_2O_2$  αντιδρά με τις πρωτεΐνες της αναπνευστικής αλυσίδας ή διαχέεται έξω από τα μιτοχόνδρια, όπου εμπλέκεται στη μετάδοση ενδοκυττάρων σημάτων.<sup>59,60</sup>

Οι ROS δρουν ως μόρια μετάδοσης σήματος σε διάφορους τύπους κυττάρων, τροποποιώντας τα φυσιολογικά γεγονότα που συνδέονται με την πρόσδεση σε υποδοχείς και την ενεργοποίηση της μεταγραφής. Τα μονοπάτια που ενεργοποιούνται, εμπλέκονται στον κυτταρικό θάνατο μετά την επανοξυγόνωση. Οι μοριακοί στόχοι των ROS, οι οποίοι αποτελούν τμήμα των οδών μετάδοσης σημάτων νέκρωσης και απόπτωσης, είναι μεταξύ άλλων οι πρωτεϊνικές κινάσες (ERK, MAPK, SAPK) ο πρωτεϊνικός παράγοντας κΒ (NF-κΒ) και διάφορες κασπάσες.

Οι κυτταροκίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ιστικής βλάβης. Αποτελούν μία μεγάλη ομάδα μορίων, η οποία ενορχηστρώνει πολλές λειτουργίες του οργανισμού σχετικά με την αύξηση και την ανάπτυξη του καθώς και την απάντησή του σε οξέα συμβάματα, όπως η φλεγμονή. Η υπεροξία κατά την επανοξυγόνωση είναι γνωστό ότι διεγείρει τα κυψελιδικά μακροφάγα, ώστε να παράγουν Il-8 μέσα στις κυψελίδες. Η Il-8 αυξάνει την παραγωγή MMP-2 και MMP-9, οι οποίες ως προ-φλεγμονώδεις κυττοκίνες αποτελούν σημαντικό παράγοντα στη δημιουργία πνευμονικής βλάβης.

Το αποτέλεσμα των ανωτέρω διεργασιών είναι ο κυτταρικός θάνατος είτε με τη μορφή της απόπτωσης, είτε με τη μορφή της νέκρωσης. Η απόπτωση αποτελεί τον προγραμματισμένο, γενετικώς, κυτταρικό θάνατο, ο οποίος συνίσταται σε θρυμματισμό του DNA, συμπύκνωση της χρωματίνης, συρρίκνωση της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και αποσύνθεση του κυττάρου. Στο οξειδωτικό στρες, η απόπτωση ξεκινάει με την αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης του μιτοχονδρίου και την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c. Αποτέλεσμα αυτού είναι η ενεργοποίηση των κασπασών 3 και 9, οι οποίες με τη σειρά τους διασπούν πρωτεΐνες απαραίτητες για την επιβίωση το κυττάρου και αδρανοποιούν άλλες που προστατεύουν το κύτταρο από την απόπτωση. Η χορήγηση σε πειραματικά μοντέλα αναστολέων των κασπασών 3,8 και 9 είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη ιστική βλάβη. Άλλες πρωτεΐνες που επάγονται από την υποξία και ενεργοποιούν το μηχανισμό της απόπτωσης είναι η CD95L (APO-1/Fas), η Bax και η p53. Η Bax αυξάνεται κατά την υποξία και στη φάση της επανοξυγόνωσης εισέρχεται στα μιτοχόνδρια όπου και διεγείρει τη διαδικασία του κυτταρικού θανάτου. Η CD95L (APO-1/Fas) είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η έκφραση της οποίας διεγείρεται από το μηχανισμό υποξίας – επανοξυγόνωσης και οδηγεί σε ενεργοποίηση των κασπασών.<sup>60,61,62</sup>

Το κύτταρο, ωστόσο, διαθέτει και προστατευτικούς μηχανισμούς που εμποδίζουν την απόπτωση (πρωτεΐνες Bcl-2 και HSP-72). Η Bcl-2 εμποδίζει την ενεργοποίηση των κασπασών και την απελευθέρωση το κυτοχρώματος c στο κυτταρόπλασμα. Κατά την υποξία – επανοξυγόνωση στα κύτταρα του καρδιακού μυός, η έκφραση του συγκεκριμένου μορίου μειώνεται, με ταυτόχρονη αύξηση της έκφρασης της πρωτεΐνης FAS. Οι μεταβολές αυτές

ευθύνονται σε ένα βαθμό για την επακόλουθη νέκρωση του ιστού. Στην περίπτωση που δεν ενεργοποιείται η γενετικώς προγραμματισμένη απόπτωση των κυττάρων, μπορεί να επέλθει κυτταρικός θάνατος, άμεσα, λόγω της τοξικότητας βλαπτικών ουσιών που παράγονται κατά την υποξία – επανοξυγόνωση. Η νέκρωση σε αυτή την περίπτωση συνδέεται με ιστική φλεγμονή και οι δραστικές ρίζες  $O_2$  εμπλέκονται και σε αυτό το μηχανισμό.

. Στον άνθρωπο τα πνευμονικά επιθηλιακά κύτταρα υφίστανται νέκρωση και όχι απόπτωση. Οι παράγοντες που οδηγούν σε φλεγμονή και κυτταρική νέκρωση είναι η μειωμένη παραγωγή υπεροξειδικής δισμουτάσης και η περίσσεια  $H_2O_2$ .

Συνοπτικά, οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια της υποξίας και της επανοξυγόνωσης, συνοψίζονται στον πίνακα 1. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε απόπτωση είναι πολυπαραγοντικοί και δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως. Η σύγχρονη έρευνα στρέφεται προς την ανίχνευση των φυσιολογικών αντι-αποπτωτικών ενδοκυττάρων συστημάτων και την ενίσχυσή τους, ώστε να μειωθεί η ιστική βλάβη.<sup>8,62,63,64</sup>

<b>Υποξία - Επανοξυγόνωση</b>
Εξασθενημένη μιτοχονδριακή λειτουργία και αυξημένη μιτοχονδριακή παραγωγή δραστικών ριζών O <sub>2</sub> (ROS)
Μετατροπή της δεϋδρογονάσης της ξανθίνης (XD) σε οξειδάση της ξανθίνης (XO) ή φωσφορυλίωση
Μειωμένη δραστικότητα της γλουταθειόνης και των αντιοξειδωτικών ενζύμων
Αυξημένη παραγωγή (ROS)
Ενεργοποίηση της πρωτεΐνης NF-κB
Τροποποιημένη μεταφορά ιόντων στα επιθηλιακά κύτταρα
Μείωση της προστακυκλίνης (PGI <sub>2</sub> )
Επαγωγή της συνθάσης του νιτρικού οξέος (NOS), αύξηση της παραγωγής δραστικών ριζών αζώτου (RNS)
Αυξημένη κυτταρική διαπερατότητα
Κυτταρική και μιτοχονδριακή είσοδος Ca <sup>++</sup>
Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης c (PKC) και της οδού των κινασών Απόπτωση, νέκρωση
Επαγωγή της πρωτεΐνης του θερμικού στρες (HSP)

Πίνακας 2. Σημαντικοί μηχανισμοί και επακόλουθα της κυτταρικής βλάβης από την επανοξυγόνωση

## **2.4 Κλινική εικόνα**

Η κλινική εικόνα των νεογνών που έχουν υποστεί υποξία – επανοξυγόνωση εκδηλώνεται κι έχει επιπτώσεις, εκτός από το Κεντρικό Νευρικό σύστημα, σε όλα τα συστήματα.

**Καρδιαγγειακό:** υπόταση, μειωμένη συσταλτικότητα, ισχαιμία του μυοκαρδίου

**Αναπνευστικό:** πνευμονική υπέρταση, πνευμονική αιμορραγία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

**Κεντρικό νευρικό σύστημα:** σπασμοί, σπαστική παραπληγία ή τετραπληγία, εγκεφαλικό οίδημα, εγκεφαλική αιμορραγία, απουσία στήριξης της κεφαλής

**Νεφροί:** οξεία σωληναριακή νέκρωση, νέκρωση φλοιού, ατονία κύστης

**Γαστρεντερικό:** διάτρηση, έλκη, νεκρωτική εντεροκολίτιδα

**Ήπαρ:** υπολευκωματιναιμία, διαταραχές πήξης, χολόσταση, αύξηση τρανσαμινασών

**Επινεφρίδια:** αιμορραγία επινεφριδίων

## **3.ΑΝΑΝΗΨΗ ΝΕΟΓΝΟΥ**

### **3.1 Εισαγωγή**

Η μετάβαση από την ενδομήτριο στην εξωμήτριο ζωή συνοδεύεται από μία σειρά πολύπλοκων φυσιολογικών μεταβολών για την προσαρμογή από το υγρό και προστατευμένο περιβάλλον στον ατμοσφαιρικό αέρα. Εκτιμάται ότι 10% των νεογνών που θα γεννηθούν, θα χρειαστούν κάποιου βαθμού υποστήριξη για να ξεκινήσουν να αναπνέουν και 1% θα χρειαστούν περισσότερο εξειδικευμένη αναζωογόνηση. Τα περισσότερα ώριμα νεογνά θα αναπνεύσουν ή θα κλάψουν μέσα σε 90 δευτερόλεπτα από την γέννηση. Μερικά χρειάζονται μικρή βοήθεια και πολύ λίγα χρειάζονται ανάνηψη ακόμη και μετά από καισαρική τομή.<sup>10,12,66</sup> Η πραγματική, όμως, συχνότητα με την οποία απαιτείται ανάνηψη, κατά τη γέννηση, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Παρά ταύτα κάθε νεογνό θα πρέπει να αξιολογείται κατά την γέννηση. Σε πολλά μαιευτικά κέντρα υπάρχει πολιτική για το ποιοι τοκετοί απαιτούν την παρουσία παιδιάτρου. Παρά την ύπαρξη κατευθυντήριων οδηγιών, κάποια νεογνά θα γεννηθούν με την ανάγκη της αναζωογόνησης, χωρίς αυτό να έχει προβλεφθεί. Συνεπώς, κρίνεται απαραίτητη η εκπαίδευση στην αναζωογόνηση του νεογνού όλων των επαγγελματιών υγείας που εμπλέκονται στον τοκετό. Το 2000, ο Παγκόσμιος Σύνδεσμος των Επιτροπών για την Αναζωογόνηση (International Liaison Committee on Resuscitation - ILCOR) εξέδωσε οδηγίες για την ανάνηψη κατά τη γέννηση, οι οποίες αναθεωρούνται κάθε πέντε χρόνια.<sup>67,68</sup>

### 3.2 Ιστορική εξέλιξη

Η ανάνηψη των νεογνών περιεγράφηκε από την αρχαιότητα, με ποικιλία μεθόδων και πρακτικών. Ο Ιπποκράτης, πρώτος, περιέγραψε τη διασωλήνωση της τραχείας στον άνθρωπο για την υποστήριξη της αναπνοής, ενώ ο Σωρανός ο Εφέσιος περιέγραψε «πώς να αναγνωρίσει κανείς το νεογνό που αξίζει να ανατραφεί» και ασκούσε κριτική «στην πλειονότητα των βαρβάρων», οι οποίοι εμβάπτιζαν το νεογέννητο σε παγωμένο νερό. Ο Γαληνός εμφυσούσε τους πνεύμονες νεκρών ζώων μέσω της τραχείας και συμπέρανε ότι η κίνηση αέρα προκαλούσε την ανύψωση του θώρακα. Ωστόσο, το έργο του δεν αξιολογήθηκε για πολλά χρόνια. Πρώτος ο Ιπποκράτης πρότεινε την ύπαρξη ενός ζωογόνου συστατικού στον αέρα και ο Robert Boyle (1627-1691) έδειξε ότι διάφορα ζώα πέθαιναν, όταν τοποθετούνταν σε θαλάμους κενούς αέρος.<sup>12,14,66</sup>

Το 1774, ο Joseph Priestly – Άγγλος χημικός – απομόνωσε τον «αποφλογισμένο αέρα». Παρατήρησε ότι κρατούσε ζωντανά τα ποντίκια και έκανε τα κεριά να καίγονται περισσότερο έντονα. Ο Lavoisier ονόμασε το αέριο παραγωγό οξέος ή οξυγόνο και έδειξε, μαζί με τον Laplace (1749–1827), ότι η αναπνοή είναι μια οξειδωτική διαδικασία, κατά την οποία παράγεται νερό και διοξείδιο του άνθρακα καθώς και ότι οι πνεύμονες προσλαμβάνουν οξυγόνο και αποβάλλουν διοξείδιο του άνθρακα. Ακολούθησαν πολλοί επιστήμονες, οι οποίοι έβαλαν ένα μικρό λιθαράκι με τα μέσα και τις επιστημονικές μεθόδους που διέθεταν στην ανεύρεση διαφόρων μεθόδων μετάδοσης αέρα και ανάνηψης αυτού κατά την διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής.<sup>13,67</sup>

Από το 1850 και για έναν αιώνα οι τεχνικές που χρησιμοποιούνταν για την ανάνηψη του νεογνού περιλάμβαναν:

- αιώρηση του νεογνού (μέθοδος Schultze)
- συμπίεση του στήθους ( μέθοδος Prochownich)
- ανύψωση και κατέβασμα των χεριών πάνω και κάτω ενώ ένας βοηθός συμπιέζει το στήθος ( μέθοδος Sylvester )
- ρυθμική έλξη της γλώσσας (μέθοδος Laborde )
- γαργάλημα στο στήθος, στο στόμα ή στο λαιμό
- φωνές, κούνημα του νεογνού
- διαστολή του δακτυλίου (μια τεχνική που χρησιμοποιούνταν ήδη από τους αναισθησιολόγους για να αφυπνίσουν τον ασθενή)
- εμβάπτιση σε παγωμένο νερό, μερικές φορές εναλλάσσοντας την με εμβάπτιση σε ζεστό νερό
- τρίψιμο, χτυπήματα, τσιμπήματα, ηλεκτροσόκ, αλκοολούχοι ατμοί, εμφύσηση καπνού στο ορθό

Οι παραπάνω αναφερόμενες τεχνικές χρησιμοποιούνταν στην καθημερινή κλινική πρακτική μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1950. Με την εξαίρεση της πρόκλησης θεραπευτικής υποθερμίας που συστήνεται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μετά την αναζωογόνηση και την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας όλες οι παραπάνω τεχνικές έχουν εγκαταλειφθεί και κάποιες έχουν αποδειχτεί ότι είναι επιβλαβείς. Ωστόσο, περισσότερο από το 90% των νεογνών που υποβλήθηκαν σε αυτές επέζησαν, το οποίο αποτελεί ζωντανή μαρτυρία του γεγονότος ότι τα περισσότερα νεογνά στη γέννησή τους έχουν αξιοσημείωτες εφεδρείες και δυνατότητες να επανέλθουν.<sup>13,14,66</sup>



Τα περισσότερα από όσα γνωρίζουμε και εφαρμόζουμε σήμερα βασίζονται στις γνώσεις που αποκτήθηκαν από το 1957 έως το 1967 – μία δεκαετία πλήρους μεταμόρφωσης του τρόπου ανάνηψης των νεογνών. Η χρήση της αναζωογόνησης στόμα με στόμα εκτιμήθηκε πρωτίστως από τον Safar το 1958 και δύο χρόνια αργότερα περιεγράφηκε η συμπληρωματική τεχνική των θωρακικών συμπίεσεων. Ωστόσο, πέρασαν ,σχεδόν, τριάντα χρόνια για να υιοθετηθεί, ευρέως, η τεχνική της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης τη δεκαετία του 1960, παρόλο που συστηνόταν θερμά από τον Flagg από το 1928, από τους Blaikey και Gibberd το 1935 και χρησιμοποιούνταν ως ρουτίνα από την Virginia Apgar από το 1950.

Τη δεκαετία του 1970 Αμερικάνικη Ένωση Καρδιολογίας (American Heart Association - AHA) και η Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής (American Academy of Pediatrics – AAP) αναγνώρισαν την ανάγκη βελτίωσης στη φροντίδα των νεογνών. Το 1985, μία κοινή επιτροπή των παραπάνω εταιρειών ανέπτυξε το πρόγραμμα Αναζωογόνησης του Νεογνού (Neonatal Resuscitation Programme -NRP) και το 1987 εκδόθηκε το πρώτο εγχειρίδιο NRP. Το 1992, αναπτύχθηκε ο Παγκόσμιος σύνδεσμος των Επιτροπών για την Αναζωογόνηση (International Liaison Committee on Resuscitation - ILCOR) και το 1997 δημοσίευσε διεθνείς οδηγίες συμφωνίας στην αναζωογόνηση για τους ενήλικες και συστάσεις για την αναζωογόνηση στα παιδιά και στα νεογέννητα. Αξιοσημείωτη είναι η δήλωση που συνόδευε τις παραπάνω συστάσεις ότι «η έλλειψη κλινικών δεδομένων της έκβασης σε παιδιά και νεογέννητα καθιστά την επιστημονική τεκμηρίωση των συστάσεων δύσκολη». Ο ILCOR δημοσίευσε το 1999 μία σύνοψη των συστάσεων από τις, κατά τόπους, Επιτροπές

Αναζωογόνησης και το 2000 εξέδωσε τις Κατευθυντήριες Οδηγίες με τον πιο πρόσφατο επαναπροσδιορισμό αυτών το 2015.<sup>67,68,69</sup>



Εικόνα 5. Η Virginia Apgar κατά την εκτίμηση και διασωλήνωση του νεογέννητου. Πηγή από το διαδίκτυο,google images

### 3.3 Φυσιολογία Περιγεννητικής Ασφυξίας

Κατά την διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής παρατηρείται άπνοια ή έκπτωση της κυκλοφορίας ή και τα δύο. Στον ενήλικα, πιθανά, να οφείλεται σε καρδιακό έμφρακτο ή σε κάποια άλλης αιτιολογίας αρρυθμία κι εκδηλώνεται με την διακοπή της αναπνοής αλλά και την πλήρη απουσία μηχανικής λειτουργίας της καρδιάς.<sup>1,70</sup> Συνεπώς, ο ανανήπτης θα πρέπει να μιμηθεί την δράση της καρδιάς αλλά και των πνευμόνων, ώστε να εξοικονομηθεί όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ποσότητα οξυγονωμένου αίματος που θα σταλεί στον εγκέφαλο και την περιφερική κυκλοφορία. Στα νεογνά διαφοροποιούνται ο τρόπος ανάνηψης κι αντιμετώπισης αυτών, συνολικά, λόγω του μεγέθους τους αλλά και των αιτιών πρόκλησης της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής. Ενδομήτρια, το έμβρυο οξυγονώνεται διαμέσου του πλακούντα. Μετά την γέννηση, αυτό αναλαμβάνεται από τους πνεύμονες.<sup>70,71</sup> Κατά τον φυσιολογικό τοκετό, εξελίσσεται βαθμιαία, η μετάβαση από τον ένα τρόπο οξυγόνωσης ή αερισμού στον άλλο. Αυτό είναι δυνατόν να διαρκέσει μερικά λεπτά για να ολοκληρωθεί, αν και στις περισσότερες περιπτώσεις επιτελείται πολύ γρήγορα. Καθώς γίνεται αυτό, ολοκληρώνεται και η ανακατανομή του αίματος μεταξύ του πλακούντα και του νεογνού. Υπάρχουν πολλές περιπτώσεις, όμως, που δεν ακολουθείται η προαναφερόμενη διαδικασία και το νεογνό χρήζει νεογνικής ανάνηψης.<sup>3,15,72</sup>

Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιείται κατά την αναζωογόνηση του νεογνού στη γέννηση έχει βασιστεί στις παραπάνω γνώσεις της φυσιολογίας αλλά και στις διαφορές που έχουν τα νεογνά σε σχέση με τους ενήλικες. Κατά τη δίοδο

από το γεννητικό κανάλι το μωρό υποβάλλεται, με όρους ενήλικα, σε ένα κατεξοχήν υποξικό επεισόδιο, καθώς οποιαδήποτε αναπνευστική ανταλλαγή μέσω του πλακούντα διακόπτεται για 50 έως 75 δευτερόλεπτα, όσο δηλαδή διαρκεί η σύσπαση της μήτρας.<sup>4,11,72</sup>

Αν και τα περισσότερα νεογνά ανέχονται αυτά τα επεισόδια, κάποια δεν το καταφέρνουν και συνεπώς μπορεί να χρειαστούν βοήθεια, ώστε να εγκαταστήσουν ικανοποιητική αναπνοή μετά τον τοκετό. Συνεπώς, στα νεογέννητα το πρόβλημα είναι πάντα αναπνευστικό.<sup>16</sup> Επιπλέον, τα αποθέματα γλυκογόνου που, φυσιολογικά, υπάρχουν στον καρδιακό μυ του τελειόμηνου εμβρύου έχουν ως αποτέλεσμα τη διατήρηση της σύσπασής του για 20 λεπτά ή και περισσότερο, παρά την παρατεταμένη ανοξία. Σε αυτό το διάστημα, οι αποτυχημένες αναπνευστικές προσπάθειες καθώς και το εφεδρικό αντανακλαστικό των σπασμωδικών αναπνοών θα έχουν σταματήσει αλλά η καρδιακή λειτουργία μπορεί να παραμένει παρούσα.<sup>18,73</sup>

Το νεογέννητο είναι φυσιολογικά «σχεδιασμένο» να διέλθει από το κολπικό κανάλι και ο εγκέφαλός του μπορεί να αντέχει στην έλλειψη οξυγόνου για πολύ περισσότερο χρόνο από τον ενήλικα. Επιπλέον, οι πνεύμονες του νεογνού, κατά τη γέννηση, είναι γεμάτοι υγρό γεγονός που τροποποιεί τον αρχικό αερισμό τους. Ο χόνδρινος θωρακικός κλωβός του νεογνού και το αναλογικά μεγαλύτερο μέγεθος της καρδιάς καθιστούν τις θωρακικές συμπίεσεις πολύ πιο εύκολες και αποτελεσματικές. Τέλος, η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση στο νεογέννητο έχει στόχο να διατηρήσει την παροχή οξυγονωμένου αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες και τον καρδιακό μυ σε αντίθεση με τον ενήλικα που οξυγονωμένο αίμα πρέπει να φτάσει στην καρδιά αλλά και τον εγκέφαλο.<sup>19,74</sup>

Κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού, οι επαναλαμβανόμενες συσπάσεις της μήτρας παρεμβαίνουν στην ανταλλαγή οξυγόνου στον πλακούντα, έχοντας ως αποτέλεσμα, κάποιου βαθμού υποξία του εμβρύου. Η διαδικασία του τοκετού, επίσης, διεγείρει την παραγωγή αδρεναλίνης από το έμβρυο και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης από τη μητέρα. Οι ορμόνες αυτές δρουν στα υπεύθυνα κύτταρα για την έκκριση πνευμονικού υγρού στο έμβρυο και προκαλούν την αναστολή της παραγωγής του και έναρξη της απορρόφησής του από τις κυψελίδες προετοιμάζοντας τους πνεύμονες για την αναπνοή στον ατμοσφαιρικό αέρα.<sup>20,75</sup>

Η πλειοψηφία των γνώσεων γύρω από τη φυσιολογία της υποξίας, κατά τον τοκετό, βασίστηκε σε πειραματικές μελέτες σε ζώα. Σε αυτά τα πειράματα, η εγκυμονούσα μήτρα κάθε ζώου ανοίχθηκε με μία τομή, ώστε να αποφευχθούν οι συσπάσεις και στη συνέχεια το κεφάλι του εμβρύου τοποθετήθηκε σε σακούλα με φυσιολογικό ορό, ώστε να μην αεριστούν οι πνεύμονες, ενώ αποκλείστηκε και η μητροπλακουντιακή κυκλοφορία. Δημιουργήθηκαν, δηλαδή, συνθήκες οξείας υποξίας που προσομοιώνουν την ενδομήτριο υποξία του ανθρώπινου εμβρύου και καταγράφηκαν οι παρατηρήσεις. Σήμερα, έχουμε την δυνατότητα να γνωρίζουμε τι συμβαίνει όταν τα θηλαστικά υφίστανται αιφνίδια υποξία κατά την διάρκεια του τοκετού, χάρη στο έργο των Geoffrey Dawes στην Οξφόρδη και Kenneth Cross στο Λονδίνο, καθώς και άλλων γυναικολόγων, με αποτέλεσμα την καλύτερη γνώση για λογικότερη και αποδοτικότερη παρέμβαση.<sup>22,76,77</sup>

Κατά την έναρξη της οξείας υποξίας το έμβρυο αναπτύσσει ταχύπνοια αυξάνοντας, ταυτόχρονα, το βάθος των αναπνοών. Σύντομα, η τιμή του  $pO_2$  πέφτει κατακόρυφα, ενώ παρατηρείται απώλεια των αισθήσεων. Εντός ολίγων

λεπτών, οι ρυθμικές αναπνευστικές κινήσεις παύουν καθώς τα υπεύθυνα κέντρα του εγκεφάλου αδυνατούν να συνεχίσουν τη λειτουργία τους, εξαιτίας της έλλειψης οξυγόνου. Το έμβρυο σε αυτή τη φάση εισέρχεται στην περίοδο της πρωτογενούς άπνοιας. Μέχρι αυτό το σημείο ο καρδιακός ρυθμός παραμένει ο ίδιος αλλά σύντομα πέφτει στο μισό της αρχικής συχνότητας παρά το ότι η αρτηριακή πίεση δε μεταβάλλεται.<sup>23,78,79</sup>

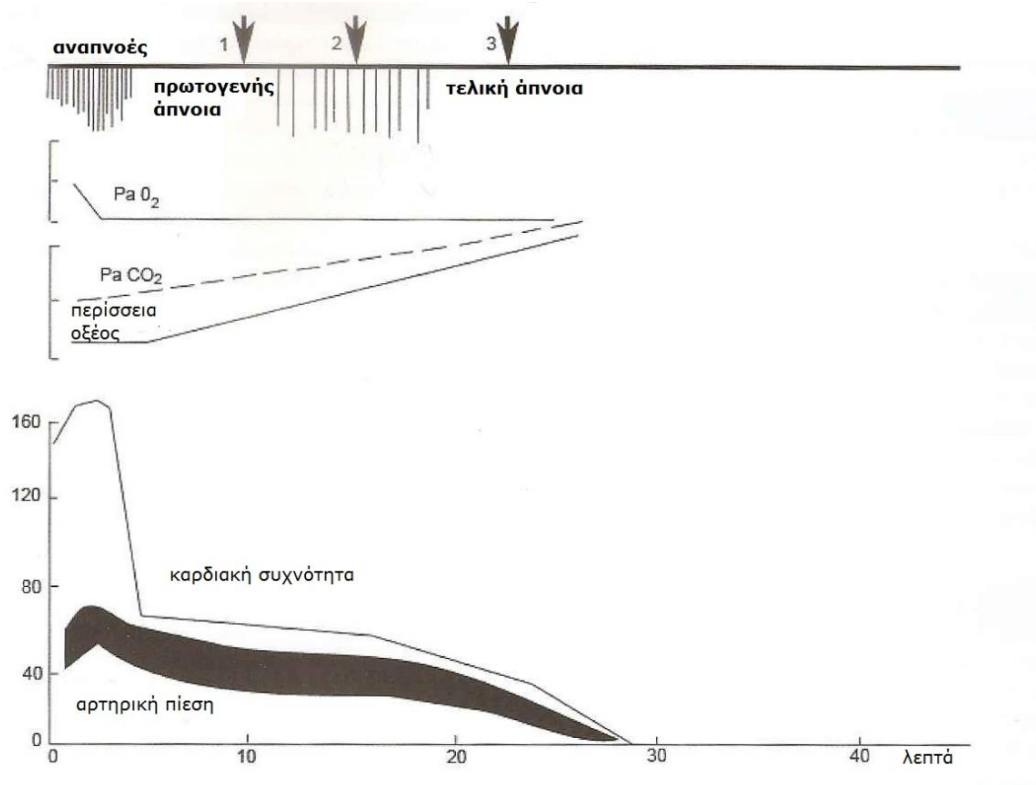
Η μείωση της καρδιακής συχνότητας προάγεται από το πνευμονογαστρικό στην αρχή αλλά, στην συνέχεια, διατηρείται εξαιτίας του γεγονότος ότι η έλλειψη οξυγόνου επιβάλλει στον καρδιακό μυ να συσπάται με αναερόβιο μεταβολισμό – έναν μηχανισμό μη επαρκή, ενεργειακά. Η κυκλοφορία παύει, μέσω αγγειοσύσπασσης και διατηρείται μόνο στα ζωτικά όργανα, ώστε να διατηρηθεί η αρτηριακή πίεση παρά τη χαμηλή καρδιακή συχνότητα. Ταυτόχρονα, η μείωση αυτής της συχνότητας εξασφαλίζει μεγαλύτερο χρόνο χάλασης στις κοιλίες, ώστε να επαναπληρούνται στη διαστολή, με συνέπεια τη μικρή αύξηση του όγκου παλμού.<sup>80</sup> Στο σύνολο, η καρδιακή παροχή πέφτει αλλά όχι στον προβλεπόμενο βαθμό με βάση την πτώση της καρδιακής συχνότητας. Με τους παραπάνω μηχανισμούς, η κυκλοφορία διατηρείται στα ζωτικά όργανα του σώματος αλλά με το κόστος της περαιτέρω επιδείνωσης του βιοχημικού προφίλ, εξαιτίας της παραγωγής γαλακτικού οξέος, ως παραπροϊόν του αναερόβιου μεταβολισμού.<sup>25,80</sup>

Αν το υποξικό επεισόδιο συνεχιστεί και το έμβρυο δε γεννηθεί, τα αρχέγονα νωτιαία αντανεκλαστικά ελεύθερα, πλέον, από τον έλεγχο των ανώτερων αναπνευστικών κέντρων, προκαλούν σπασμωδικές αναπνοές gasping με συχνότητα 12 / λεπτό. Ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι την έναρξη του gasping ποικίλει. Κατασταλτικά σκευάσματα και φάρμακα, όπως η πεθιδίνη, που ίσως

έχουν χορηγηθεί στη μητέρα μπορεί να αυξήσουν το χρόνο της πρωτογενούς άπνοιας με συνακόλουθη, όμως, μείωση της περιόδου gasping που έπεται.<sup>81</sup>

Στη διάρκεια αυτής περιόδου gasping η καρδιακή παροχή διατηρείται, αν όμως αυτές οι αναπνοές αποτύχουν να αερίσουν τους πνεύμονες σταματούν, σταδιακά, καθώς η αυξανόμενη οξέωση και η υποξία διακόπτουν τη συναπτική επικοινωνία μεταξύ των νευρικών κυττάρων. Τότε το έμβρυο εισέρχεται στην τελική άπνοια. Το ταχέως επιδεινούμενο βιοχημικό προφίλ προκαλεί, επίσης, την παύση της σύσπασης του καρδιακού μυός, αποτελεσματικά, χωρίς περαιτέρω παρέμβαση και το έμβρυο πεθαίνει. Όλη η παραπάνω διαδικασία διαρκεί περίπου 20 λεπτά στο ανθρώπινο νεογέννητο.<sup>82,83</sup>

Συμπερασματικά, την στιγμή της γέννησης ένα νεογνό που δεν αναπνέει μπορεί να βρίσκεται σε πρωτογενή άπνοια, gasping ή σε τελική άπνοια. Στην πρώτη περίπτωση μπορεί να αναζωογονηθεί μόνο του με την προϋπόθεση ότι ο αεραγωγός του είναι ανοιχτός. Μετά από μία παύση λίγων λεπτών αυτό το νεογνό θα πάρει την πρώτη μιας σειράς gasping αναπνοών. Αν οι πνεύμονες αεριστούν με επιτυχία, οξυγονωμένο αίμα θα μεταφερθεί προς τις στεφανιαίες αρτηρίες, επειδή η κυκλοφορία λειτουργεί ακόμη και η καρδιακή συχνότητα θα αυξηθεί.<sup>16,83</sup>



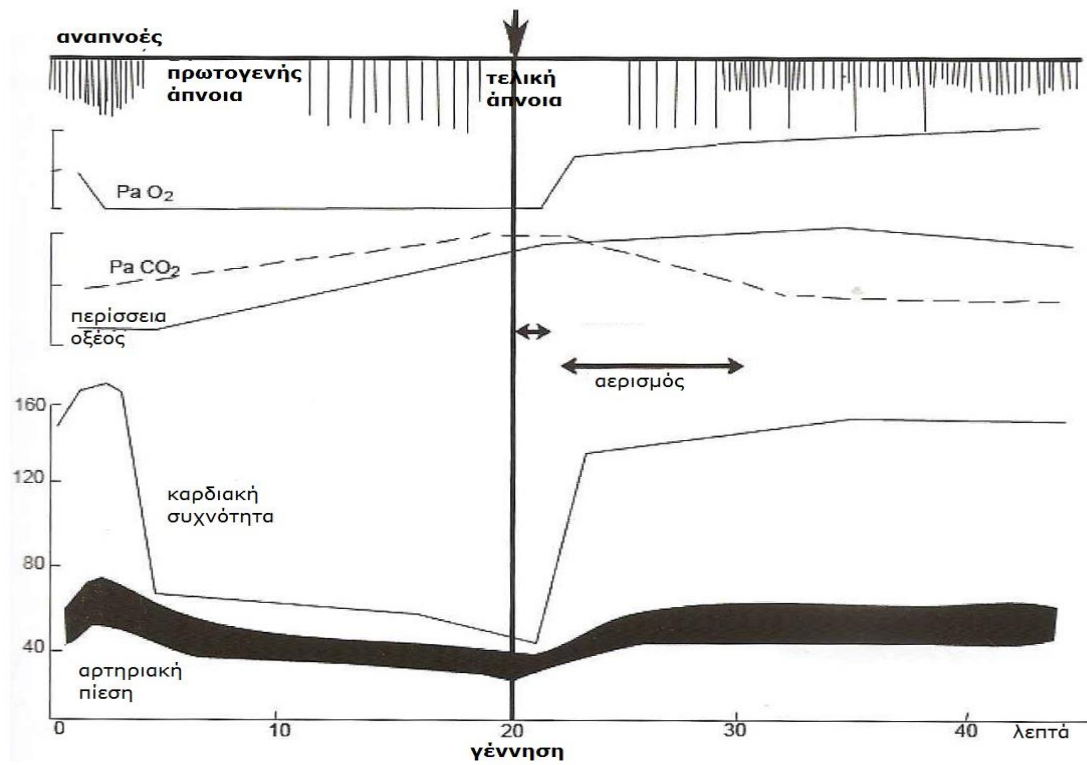
Εικόνα 6. . Σχηματική απεικόνιση της πρωτογενούς και της τελικής άπνοιας μετά από αιφνίδια ολική ασφυξία στο χρόνο 0 (από το εγχειρίδιο "Υποστήριξη της Ζωής του Νεογνού", ©Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης, 2011 ©).

Ακολουθώς, οξυγονωμένο αίμα θα μεταφερθεί με τη αύξηση της καρδιακής συχνότητας στον εγκέφαλο. Μόλις το αναπνευστικό κέντρο λειτουργήσει ξανά, θα αποκατασταθεί η φυσιολογική ρυθμική αναπνοή και το gasping θα σταματήσει. Παρόμοια αλληλουχία γεγονότων θα συμβεί αν το νεογνό γεννηθεί στη χρονική στιγμή του gasping αν και η επάνοδος μπορεί να είναι βραδύτερη.

Αν, ωστόσο, το νεογνό γεννηθεί σε τελική άπνοια και μείνει χωρίς εξωτερική παρέμβαση, θα πεθάνει. Παρόλα αυτά, η αποτελεσματική οξυγόνωση των



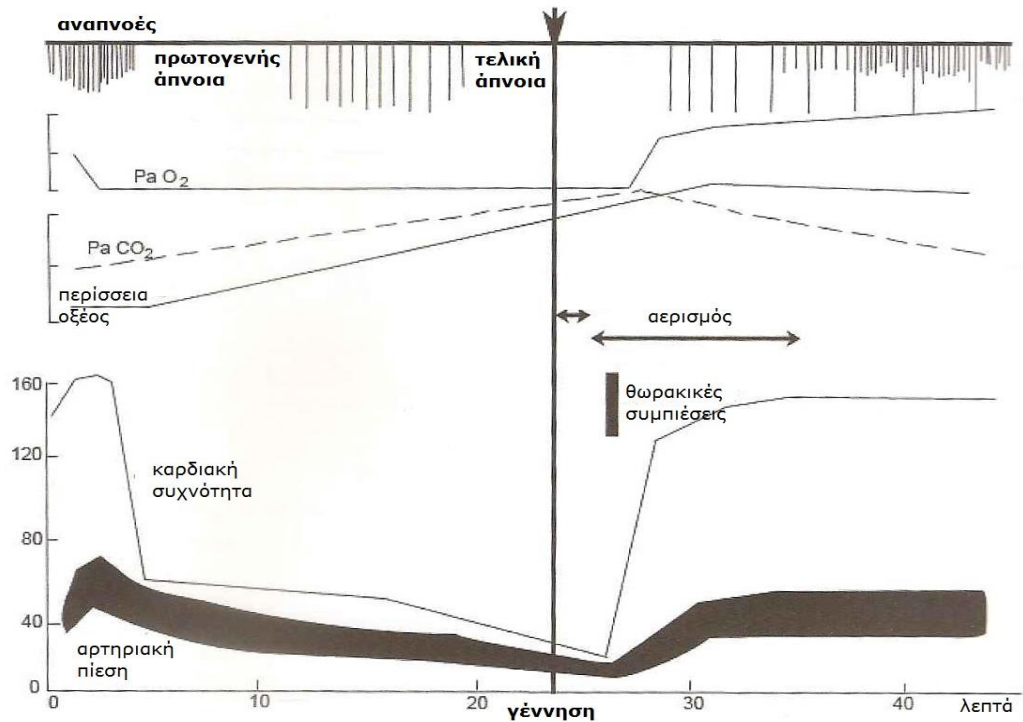
πνευμόνων μπορεί να επιφέρει ταχεία ανάκαμψη, με την προϋπόθεση ότι υπάρχει κυκλοφορία ώστε να φέρει οξυγονωμένο αίμα στην καρδιά.<sup>55,67,84</sup>



Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση φυσιολογικού αποτελέσματος πνευμονικού αερισμού σε νεογνό που γεννιέται στα αρχικά στάδια τελικής άπνοιας (από το εγχειρίδιο "Υποστήριξη της Ζωής του Νεογνού", ©Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης, 2011 ©).

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κατάσταση μπορεί να έχει προχωρήσει μέχρι το στάδιο, στο οποίο η κυκλοφορία δεν είναι πλέον αποτελεσματική και η καρδιά αδυνατεί να μεταφέρει οξυγονωμένο αίμα από τους πνεύμονες στο στεφανιαίο δίκτυο, παρά την επαρκή έκπτυξη των πνευμόνων. Σε αυτή την

περίπτωση είναι δυνατή η ανάνηψη, αν εφαρμοστούν θωρακικές συμπίεσεις, ώστε οξυγονωμένο αίμα να μεταφερθεί στην καρδιά.<sup>58,69,85</sup>(Εικόνα 8)



Εικόνα 8. Σχηματική απεικόνιση του φυσιολογικού αποτελέσματος των θωρακικών συμπίεσεων σε νεογνό που γεννήθηκε σε πρόωρη τελική άπνοια και δεν ανταποκρίνεται στον πνευμονικό αερισμό (από το εγχειρίδιο "Υποστήριξη της Ζωής του Νεογνού", ©Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης, 2011 ©).

### **3.4 Αλγόριθμος ανάνηψης νεογνικού μοντέλου**

Η ανάνηψη του νεογνού έχει μεγαλύτερες πιθανότητες να επιτύχει άμεσα, εάν ξεκινήσει πριν το νεογνό γίνει σοβαρά ανοξικό, οπότε όλες οι δυνατότητες αναπνευστικής λειτουργίας έχουν εξαλειφθεί. Νεογνά σε πρωτογενή άπνοια μπορούν συνήθως να ανανήψουν από μόνα τους, με την προϋπόθεση ότι έχουν ανοικτό αεραγωγό. Αυτός ήταν ο λόγος που αρκετές μη χρηστικές μέθοδοι, κάποιες εκ των οποίων δυνητικά βλαπτικές, θεωρούνταν αποτελεσματικές και αξιόπιστες για μεγάλο χρονικό διάστημα.<sup>87,88,89</sup>

Τις περισσότερες φορές δεν είναι εύκολα αναγνωρίσιμο εάν ένα απνοϊκό νεογνό, που καλούμαστε ν' ανανήψουμε, βρίσκεται σε πρωτογενή ή σε τελική άπνοια, θα πρέπει να υιοθετηθεί μία κοινή δομημένη τακτική προσέγγισης, η οποία να εφαρμόζεται σε όλες τις περιπτώσεις.<sup>16,17</sup>

Το πρώτο βήμα στον αλγόριθμο είναι το στέγνωμα και η κάλυψη του νεογνού. Το βρεγμένο νεογνό χάνει ταχέως θερμότητα και μπορεί να γίνει υποθερμικό. Είναι δεδομένο, πλέον, ότι όσα νεογέννητα υποβάλλονται στο "stress" που προκαλεί το ψύχος, αμέσως μετά τη γέννηση, έχουν μικρότερη μερική πίεση οξυγόνου και αυξημένη μεταβολική οξέωση. Υπάρχουν στοιχεία ότι η υποξία, η οξέωση και η υποθερμία τείνουν να αναστέλλουν την παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα στα ζώα.

Το δεύτερο βήμα στον αλγόριθμο της αναζωογόνησης λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της πρόληψης της υποθερμίας και αφορά στην εκτίμηση της κατάστασης. Οι παράγοντες που ελέγχονται κατά την εκτίμηση του νεογνού

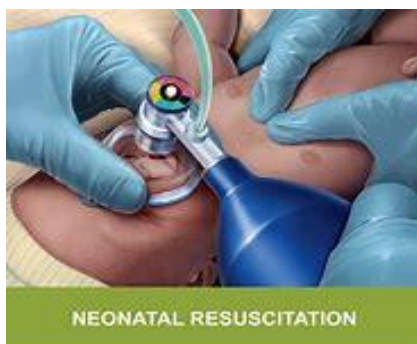
είναι το χρώμα, ο μυϊκός τόνος, η αναπνοή και η καρδιακή συχνότητα. Τα φυσιολογικά νεογνά γεννιούνται κυανωτικά αλλά, σύντομα, εάν αναπνέουν επαρκώς, αποκτούν ροδαλό χρώμα. Όσα έχουν υποστεί κάποιου βαθμού "stress", έχουν χρώμα κυανό που δεν βελτιώνεται ή ωχρό, δείγμα παρατεταμένης υποξίας ή σπανιότερα υποογκαιμίας.<sup>67,77,78</sup> Το χρώμα, συνεπώς, είναι ανεπαρκές για την αξιολόγηση της οξυγόνωσης και είναι προτιμότερη η χρήση οξυμέτρου, αν είναι δυνατόν. Ο μυϊκός τόνος, φυσιολογικά, είναι ικανοποιητικός με τα άκρα σε κάμψη, ενώ παρατηρούνται ζωηρές κινήσεις. Τα επιβαρυμένα, ενδομητρίως, νεογνά δεν έχουν καλό τόνο και ζωηρές κινητικές αντιδράσεις ή ενδεχομένως, πλήρως άτονα και χωρίς κινήσεις. Η αναπνοή στα φυσιολογικά νεογέννητα είναι ρυθμική και με συχνότητα 30/λεπτό. Μπορεί όμως να γεννηθούν με "gasping" ή και σε άπνοια. Η καρδιακή συχνότητα κυμαίνεται φυσιολογικά από 120 έως 160 το λεπτό και εκτιμάται αν είναι χαμηλή (<100), πολύ χαμηλή (<60) ή και απύουσα. Η καρδιακή συχνότητα είναι και ο δείκτης που χρησιμοποιείται σε όλη τη διάρκεια της εκτίμησης και αναζωογόνησης του νεογνού καθώς ανταποκρίνεται, ταχύτερα, από τις υπόλοιπες παραμέτρους στις ενέργειες του ανανήπτη. Αφού αυξηθεί η καρδιακή συχνότητα απαιτείται κάποιος χρόνος για τη βελτίωση του χρώματος και του μυϊκού τόνου και κατ' επέκταση την αποκατάσταση ρυθμικής αναπνοής.

Τα νεογνά που γεννιούνται με καλό μυϊκό τόνο, κυανό χρώμα που γίνεται ροδαλό, με την πάροδο του χρόνου, με καλή αναπνευστική προσπάθεια και καρδιακή συχνότητα πάνω από 100/λεπτό, δε χρειάζονται καμία παρέμβαση πέρα από τη μέριμνα για τη διατήρηση της θερμοκρασίας τους.

Αν το νεογνό χρειάζεται παρέμβαση, το πρώτο βήμα είναι η διάνοιξη του αεραγωγού. Τα νεογνά που βρίσκονται σε πρωτογενή άπνοια θα ανανήψουν

μόνα τους με την προϋπόθεση ότι είναι ανοιχτός ο αεραγωγός. Σε ένα αναισθητο νεογνό στην ύπτια θέση η γλώσσα έχει την τάση να γλιστράει προς τα πίσω, λόγω χαλάρωσης του γενειογλωσσικού μυός με αποτέλεσμα να αποφράσσει την είσοδο του λάρυγγα. Επιπλέον, το προέχον ινίο έχει ως αποτέλεσμα την κάμψη της κεφαλής. Η διάνοιξη του αεραγωγού γίνεται με την τοποθέτηση της κεφαλής από την κάμψη στην ουδέτερη θέση και με την ανάσπαση της κάτω γνάθου.<sup>65,80,90</sup>

Αν παρά τον ανοιχτό αεραγωγό δεν υπάρχουν σημεία αναπνοής ακολουθεί η εμφύσηση αέρα. Αρχικά χορηγούνται 5 εμφυσήσεις έκπυξης, διάρκειας 2 έως 3 δευτερολέπτων. Οι εμφυσήσεις έκπυξης γίνονται με τη χρήση μάσκας και αυτοδιατεινόμενου ασκού (AMBU Bag) ή ιδανικότερα μέσω συστήματος T-piece με μέγιστη θετική πίεση 30 cm H<sub>2</sub>. Ο στόχος είναι η έκπυξη των πνευμόνων και η εγκατάσταση λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας, καθώς οι πνεύμονες, πριν τη γέννηση, είναι γεμάτοι υγρό. Κατά τη διάρκεια των εμφυσήσεων παρατηρείται αν υπάρχει κίνηση στο θώρακα.



Μετά τις εμφυσήσεις έκπυξης γίνεται επαναξιολόγηση του νεογνού. Αν ο θώρακας κινείται και η καρδιακή συχνότητα παραμένει χαμηλή τότε εφαρμόζονται εμφυσήσεις αερισμού διάρκειας ενός δευτερολέπτου. Μετά από 30 δευτερόλεπτα αερισμού επαναλαμβάνεται η αξιολόγηση του νεογνού. Αν ο θώρακας κινείται και η καρδιακή συχνότητα παραμένει χαμηλή (>60 σφύξεις το λεπτό) τότε εφαρμόζονται θωρακικές συμπίεσεις. Σε αυτή την περίπτωση, το

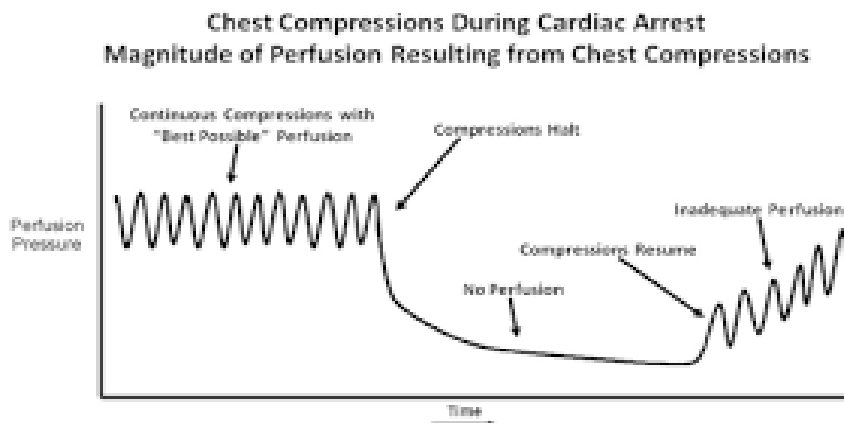
νεογνό έχει πιθανότατα γεννηθεί αρκετά αργά σε τελική άπνοια. Χρήζει, λοιπόν, της υποστήριξης της κυκλοφορίας με θωρακικές συμπιέσεις, ώστε να μετακινηθεί οξυγονωμένο αίμα από τους πνεύμονες στην καρδιά. Οι συμπιέσεις εφαρμόζονται στο κατώτερο τριτημόριο του στέρνου, ώστε ο θώρακας να κατεβαίνει κατά το 1/3 της προσθοπίσθιας διαμέτρου. Η επιδιωκόμενη συχνότητα είναι 90/λεπτό. Οι τρέχουσες οδηγίες συστήνουν το λόγο θωρακικών συμπιέσεων με αναπνοές στο 3:1. Η καρδιακή συχνότητα θα ανταποκριθεί γρήγορα με την εφαρμογή αποτελεσματικών συμπιέσεων. Η καρδιακή συχνότητα επανεκτιμάται κάθε 30 δευτερόλεπτα.<sup>67,89,91</sup>



Εικόνα 9. Αναπαράσταση καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης σε νεογνικό πρόπλασμα. Πηγή από το διαδίκτυο, google images.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν προκαθορισμένη σχέση θωρακικών συμπιέσεων κι εμφυσήσεων σε αναλογία 3:1, ώστε να επιτευχθούν 90 ΘΣ και 30 αναπνοές, μέσα σε ένα λεπτό. Σκοπός του ανανήπτη είναι να πετυχαίνει σωστή συμπίεση αλλά και ομοίως την επαναφορά του θώρακα.<sup>91</sup> Η

καρδιακή συχνότητα επιτυγχάνεται μολονότι επηρεάζεται η ενδοτικότητα του θωρακικού τοιχώματος του νεογνού. Η φυσιολογική καρδιακή συχνότητα είναι 140/λεπτό, κατά την διάρκεια της ανάνηψης η τεχνική που ακολουθείται υστερεί σε σύγκριση με την φυσιολογική καρδιακή λειτουργία. Μετά την συμπίεση θα πρέπει να μεσολαβεί ο απαιτούμενος χρόνος επαναπλήρωσης του θώρακα. Στόχος είναι η μεταφορά μικρής ποσότητας οξυγονωμένου αίματος σε μικρή απόσταση, ώστε να επανεκκινηθεί η καρδιακή λειτουργία. Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στις επαρκείς θωρακικές συμπίεσεις σε συνδυασμό με αποτελεσματικό αερισμό των πνευμόνων, οι πιο πιθανές αιτίες είναι η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου δευτεροπαθώς από γαλακτική οξέωση, άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα ή πιθανή εξάντληση του γλυκογόνου του μυοκαρδίου.<sup>91,92</sup>



Εικόνα 10. Πίεση πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων κατά την διάρκεια των ΘΣ. Πηγή από το διαδίκτυο, google images.

Σε έναν αριθμό νεογνών δεν θα υπάρξει ανταπόκριση παρά τις αποτελεσματικές εμφυσήσεις και τις θωρακικές συμπίεσεις. Σε αυτή την περίπτωση, έχει συσσωρευτεί γαλακτικό οξύ εξαιτίας του αναερόβιου μεταβολισμού και ταυτόχρονη εξάντληση των αποθεμάτων γλυκογόνου του καρδιακού μυός. Η χρήση φαρμάκων έχει θέση εδώ και η έγχυση γίνεται μέσω καθετήρα που τοποθετείται στην ομφαλική φλέβα. Η αδρεναλίνη χρησιμοποιείται για τη διέγερση του μυοκαρδίου σε δόση 10-30 mcg/ml (0,1-0,3 ml/kg από το διάλυμα 1:10.000). Αν το μυοκάρδιο δεν ανταποκριθεί είναι πιθανό ότι υπάρχει έντονη οξέωση καθώς η αδρεναλίνη είναι γνωστό ότι αδρανοποιείται σε πολύ χαμηλό pH. Συνεπώς, αν δεν αποκατασταθεί η αυτόματη κυκλοφορία, παρά τον αποτελεσματικό αερισμό και τις θωρακικές συμπίεσεις, είναι πιθανό η αναστροφή της οξέωσης το μυοκαρδίου να βελτιώσει τη λειτουργία του.<sup>68,93</sup> Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη σύσταση της χρήσης διττανθρακικών ως στην ανάνηψη του νεογνού. Δε συστήνεται η χρήση τους σε βραχείας διάρκειας αναζωογόνηση. Αν χρησιμοποιηθούν θα πρέπει να είναι σε παρατεταμένη ανάνηψη και σε δόση 1-2 mmol/kg. Αν υπάρχει υποψία απώλειας υγρών ή το νεογέννητο μοιάζει να βρίσκεται σε καταπληξία (ωχρο, πτωχή άρδευση, ασθενής σφυγμός) και δεν έχει ανταποκριθεί στα υπόλοιπα μέτρα αναζωογόνησης, τότε συστήνεται η χορήγηση υγρών. Σε έλλειψη κατάλληλου αίματος (ακτινοβολημένο, λευκαφαιρεμένο 0Rh-) τα ισοτονικά κρυσταλλοειδή είναι το διάλυμα επιλογής. Η δόση είναι 10ml/kg και μπορεί να απαιτηθεί επανάληψη.<sup>93</sup>

Σε όλη τη διάρκεια της αναζωογόνησης η αξιολόγηση επαναλαμβάνεται κάθε 30 δευτερόλεπτα. Σε περίπτωση που ανακτάται η κυκλοφορία, η



υποστήριξη της αναπνοής συνεχίζεται με αερισμό 30 αναπνοές / λεπτό, μέχρι το νεογνό να αποκτήσει αυτόματη ρυθμική αναπνοή.



Εικόνα 11. Αερισμός νεογνού με μάσκα και ασκό. Πηγή από το διαδίκτυο, google images

Εάν στην γέννηση δεν υπήρχαν καρδιακές σφύξεις και δεν επανήλθαν μετά τα 10 λεπτά, η επιβίωση είναι απίθανη και στους σπάνια, μακροχρόνια, επιζήσαντες, η σοβαρή νευρολογική βλάβη είναι καθολική. Το δυσκολότερο στάδιο στην ανάνηψη του νεογνού αποτελεί η απόφαση για διακοπή αυτής. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες του ILCOR οι τοπικές και εθνικές επιτροπές καθορίζουν τις ενδείξεις για τον τερματισμό των προσπαθειών αναζωογόνησης. Συστήνεται, ωστόσο, ότι αν ένα νεογνό γεννηθεί χωρίς σφυγμό και μετά από 10 λεπτά αναζωογόνησης παραμένει άσφυγμο, η ομάδα ανάνηψης θα πρέπει να σκεφτεί τον τερματισμό των προσπαθειών. Παράγοντες που μπορεί να καθορίσουν την απόφαση για διακοπή της αναζωογόνησης είναι το αίτιο του συμβάματος, η ηλικία κύησης, η πιθανή αναστρεψιμότητα της κατάστασης και η εκπεφρασμένη επιθυμία των γονέων να αποδεχθούν τον κίνδυνο της νοσηρότητας.<sup>59,64,95</sup>

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ) ο ορισμός ζώσας γεννήσεως είναι « η πλήρης αποβολή ή εξαγωγή από τη μητέρα του ενός προϊόντος σύλληψης ανεξάρτητα από την διάρκεια της εγκυμοσύνης, το οποίο μετά τον αποχωρισμό αναπνέει ή δείχνει άλλα σημεία ζωής, όπως καρδιακές σφύξεις ,σφύξεις στον ομφάλιο λώρο ή βέβαιη κίνηση των γραμμωτών μυών, ανεξάρτητα αν έχει κοπεί ο ομφάλιος λώρος ή έχει αποκολληθεί ο πλακούντας. Κάθε προϊόν τέτοιου τοκετού θεωρείται γεννηθέν εν ζωή. Τα δίδυμα που γεννήθηκαν ζωντανά μετρούν δύο ζώσες γεννήσεις, αλλά το παιδί που πεθαίνει από ασφυξία οφειλόμενη σε δυστοκία των ώμων μετά τον τοκετό της κεφαλής, αλλά πριν τον τοκετό του σώματος, δεν αποτελεί ζώσα γέννηση». Δεν χρησιμοποιείται ο όρος θνησιγενής γέννηση αλλά αναφέρεται στον όρο εμβρυϊκός θάνατος, οποίος ορίζεται ως «θάνατος πριν να ολοκληρωθεί η αποβολή ή εξαγωγή από τη μητέρα του, ενός προϊόντος σύλληψης, ανεξάρτητα από την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο θάνατος αποδεικνύεται από το γεγονός ότι, μετά τον αποχωρισμό, το έμβρυο δεν αναπνέει ή δεν δείχνει άλλο τεκμήριο ζωής, όπως καρδιακός ρυθμός ,σφυγμός στον ομφάλιο λώρο ή βέβαιη κίνηση των γραμμωτών μυών».



Contents lists available at ScienceDirect

# Resuscitation

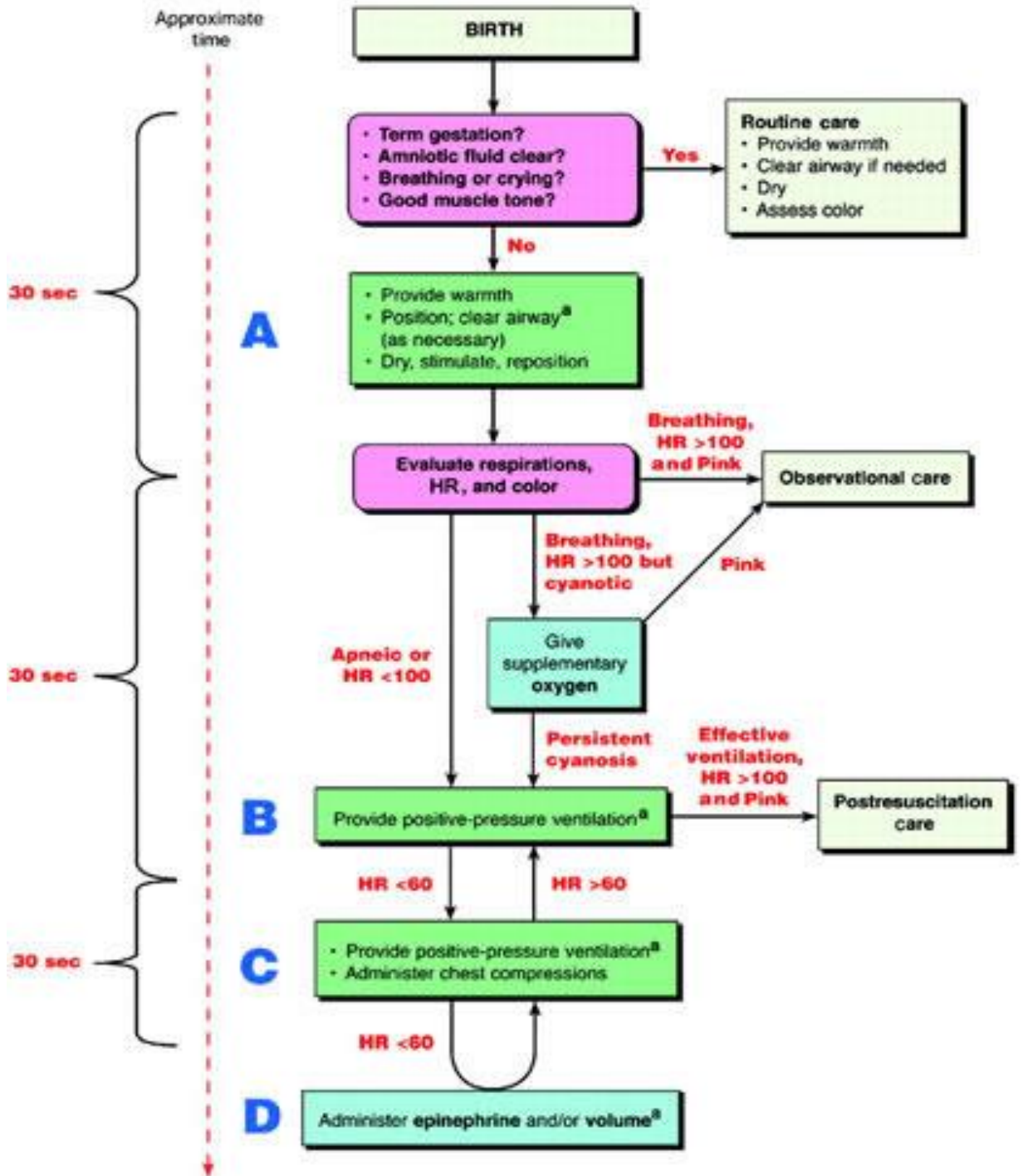
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/resuscitation](http://www.elsevier.com/locate/resuscitation)

## Part 7: Neonatal resuscitation

### 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations<sup>☆,☆☆</sup>



Jonathan Wyllie (Co-Chair)<sup>☆,1</sup>, Jeffrey M. Perlman (Co-Chair)<sup>1</sup>, John Kattwinkel,  
Myra H. Wyckoff, Khalid Aziz, Ruth Guinsburg, Han-Suk Kim, Helen G. Liley,  
Lindsay Mildenhall, Wendy M. Simon, Edgardo Szyld, Masanori Tamura,  
Sithembiso Velaphi, on behalf of the Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators<sup>2</sup>



Εικόνα 12. Αλγόριθμος ανάνηψης νεογνικού μοντέλου σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες 2015, του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης

Οι επαγγελματίες υγείας που απαρτίζουν και την ομάδα ανάνηψης του νεογνού λαμβάνουν σπουδαίο ρόλο στην επιβίωση αυτού, οπότε και χρήζει σωστής και ολοκληρωμένης εκπαίδευσης.<sup>96,97,98</sup> Η θεωρητική και πρακτική εκπαίδευση, αυτή που παρέχεται σε προγράμματα του Συμβουλίου Αναζωογόνησης του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης ή της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας των Η.Π.Α. έχει φανεί ότι είναι αποτελεσματική για την βασική κατανόηση και τις πρακτικές δεξιότητες. Δόκιμο θα ήταν ο καθένας, ξεχωριστά, να είναι εξοικειωμένος με τις πρακτικές δεξιότητες και τον εξοπλισμό.<sup>99,100</sup> Η επιτυχής ανάνηψη εξαρτάται από τον προσχεδιασμό και την κατάλληλη γνώση της ομάδας, ώστε τα νεογνά να λάβουν, στο μέτρο του δυνατού, την σωστότερη κάλυψη των αναγκών της παρούσας δύσκολης κατάστασης αλλά και την περαιτέρω φροντίδα.<sup>101,102</sup>

Οι κατευθυντήριες οδηγίες ανάνηψης του νεογνού αποτελούν οδηγό στην ανάνηψη κατά την γέννηση. Πιο συνοπτικά, αντιπροσωπεύει την κοινή γνώμη ανθρώπων με μεγάλη προσωπική εμπειρία κι επιστημονική γνώση στην εφαρμογή και διδασκαλία της ανάνηψης. Επιπλέον, δεν έχει συμβουλευτικό χαρακτήρα σχετικά με τον τρόπο που θα πρέπει να εφαρμόζεται η ανάνηψη στη γέννηση αλλά αποτελεί αποδεκτή κοινή γνώμη στο πώς η ανάνηψη κατά την γέννηση θα εφαρμόζεται με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.<sup>2,103,104</sup>

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 4.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, τόσο στην μαιευτική παρακολούθηση όσο και στην περιγεννητική φροντίδα και στη νεογνολογία, η περιγεννητική υποξία αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας κατά τη νεογνική και παιδική ηλικία. Σήμερα, είναι γνωστό ότι 15-20% των πασχόντων νεογνών θα καταλήξουν σε θάνατο, ενώ το υπόλοιπο 25% θα αναπτύξει σοβαρά και πολύ συχνά μόνιμα, νευροαναπτυξιακά ελλείμματα, όπως διανοητική καθυστέρηση, οπτικές ή ακουστικές διαταραχές, εγκεφαλική παράλυση και άλλα.<sup>104,105</sup> Οι επιπτώσεις της περιγεννητικής υποξίας είναι αδιαμφισβήτητα τεράστιες, τόσο για τα πάσχοντα νεογνά και τις οικογένειές τους, όσο για την κοινωνία και τα συστήματα υγείας.<sup>15,106,107</sup>

Οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη νεογνική ανάνηψη έχουν καθιερώσει μέχρι και σήμερα την αναλογία 3:1 θωρακικών συμπίεσεων κι εμφυσήσεων, με σκοπό να επιτευχθούν 90 ΘΣ και 30 εμφυσήσεις /λεπτό, εάν η καρδιακή συχνότητα είναι χαμηλή έως μη ανιχνεύσιμη (<60/λεπτό). Λαμβάνοντας υπόψιν την ιδιαιτερότητα της παθοφυσιολογίας στην καρδιοαναπνευστική ανακοπή και θεωρώντας δεδομένο ότι η ασφυξία αποτελεί την κύρια αιτία ανακοπής στα νεογνά, στην παρούσα μελέτη δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στον αερισμό κι ενισχύεται με την συνεχή χορήγηση ΘΣ κι εμφυσήσεων, γεγονός που καταδεικνύει και την βέλτιστη καρδιαγγειακή άρδευση του νεογνού.<sup>108,109,110</sup> Συνεπώς, η παρούσα προσπάθεια πραγματοποιείται προκειμένου να εξεταστούν οι διαφορές μεταξύ των

καρδιαγγειακών και αναπνευστικών παραμέτρων και στην ανάκτηση αυτόματη κυκλοφορίας (ROSC), συγκριτικά σε δύο μεθόδους 3:1 και ασύγχρονη χορήγηση ΘΣ κι εμφυσήσεων σε χοίρειο μοντέλο νεογνικής ασφυξίας στην καρδιακή ανακοπή.



## **5.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Η χρήση χοιριδίων σε πειραματικά μοντέλα περιγεννητικής ασφυξίας έχει κερδίσει έδαφος τα τελευταία χρόνια, εξαιτίας των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζουν σε σχέση με άλλα είδη. Πέραν της ευκολίας στην εκτροφή, διατήρηση και προμήθεια, τα συγκεκριμένα ζώα παρουσιάζουν πολλές ομοιότητες με τον άνθρωπο, στο επίπεδο της ανατομίας και της φυσιολογίας. Το καρδιαγγειακό σύστημα των χοίρων είναι αρκετά όμοιο με το ανθρώπινο, γι' αυτόν τον λόγο θεωρούνται ιδανικό μοντέλο για τη μελέτη καρδιαγγειακών παθήσεων και ειδικότερα της ανακοπής. Τα περιφερικά αγγεία διαφέρουν στο ότι είναι πιο ευαίσθητα, ειδικά στα νεογνά, οπότε και είναι πιο επιρρεπή σε αγγειοσύσπαση. Η καρδιακή συχνότητα των νεογέννητων χοιριδίων κυμαίνεται στις ίδιες φυσιολογικές τιμές με αυτές των νεογνών. Οι πνεύμονες και η τραχεία έχουν την ίδια ανατομία και φυσιολογία. Σε σχέση με όλα τα άλλα είδη ζώων εργαστηρίου, οι νεφροί έχουν αξιοσημείωτη ομοιότητα με του ανθρώπου, γεγονός που τα καθιστά ιδανικά ζώα για μοντέλα αναπτυξιακής και παιδιατρικής ουρολογίας. Το έντερο και το ήπαρ παρουσιάζουν κάποιες διαφορές συγκριτικά με το ανθρώπινο σώμα αλλά η διαδικασία της πέψης είναι η ίδια. Ο εγκέφαλος των χοιριδίων είναι σχετικά μεγάλος, ενώ η ανατομία, η λειτουργία και η αιμάτωση του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι παρόμοια με το ανθρώπινο είδος.<sup>111,112,113,114</sup>

ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΧΟΙΡΟΥ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΟΥ
Ανατομία καρδιάς
Τρόπος ανάπτυξης του καρδιαγγειακού συστήματος
Αρτηριακή πίεση
Καρδιακή συχνότητα
Αναπνευστικό σύστημα και αέρια αίματος
Αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι
Μετα-υποογκαιμική μεταβολική και βιοχημική ανταπόκριση

**Πίνακας 2. Ομοιότητες καρδιαγγειακού συστήματος μεταξύ χοίρου και ανθρώπου.**

Οι χοίροι είναι πολύτοκα ζώα και η επίπτωση θνησιγενών χοιριδίων έχει αναφερθεί σε ποσοστό 6-15% κυήσεων. Τα χοιρίδια είναι εξαιρετικά ευαίσθητα στην ενδομήτρια υποξία, παρά το γεγονός ότι είναι αρκετά ώριμα τη στιγμή της γέννησής τους, σε σχέση με άλλα θηλαστικά.<sup>115,116,117</sup> Οι παράγοντες κινδύνου για περιγεννητική υποξία και θνησιμότητα περιλαμβάνουν, όπως και στους ανθρώπους, ιστορικό προηγούμενων αποβολών ή θνησιγενών νεογνών, πολυτοκία, αυξημένο βάρος εμβρύων, παρατεινόμενος τοκετός, ανάγκη μαιευτικών χειρισμών και χορήγηση αυξημένων δόσεων ωκυτοκίνης. Η ενδομήτρια υποξία στα χοιρίδια, οφείλεται σε πλακουντιακή ανεπάρκεια, σε πρόωρη αποκόλληση πλακούντα ή σε απόφραξη και σε βλάβη ή αποκοπή του ομφαλίου λώρου.<sup>118,119,120</sup> Επιπλέον, έχει αποδειχτεί ότι οι υποκείμενοι

παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιγεννητικής υποξίας είναι αρκετά όμοιοι μεταξύ των χοιριδίων και των ανθρώπων.<sup>122</sup> Οι κύριες μεταβολές του αναπνευστικού και κυκλοφορικού συστήματος κατά τη μετάβαση από την ενδομήτριο στην εξωμήτριο ζωή, επιτελούνται τα πρώτα λεπτά μετά τη γέννηση.<sup>122,123</sup>

Η μεθοδολογία των πειραματικών μοντέλων υποξίας με χοιρίδια, παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία. Βασική παράμετρος που διαφοροποιείται μεταξύ των διαφορετικών μελετών είναι ο τρόπος πρόκλησης υποξίας. Τα πρώτα μοντέλα υποξίας με χοιρίδια περιεγράφηκαν την περασμένη δεκαετία. Σε αυτά πραγματοποιούνταν σταδιακή ελάττωση της συγκέντρωσης του εισπνεόμενου οξυγόνου και προσθήκη διοξειδίου στο χορηγούμενο μίγμα αερίων, σε αναλογία τέτοια ώστε να μην οδηγείται σε καρδιακή ανακοπή. Στα περισσότερα μοντέλα σήμερα, η υποξαιμία επιτυγχάνεται κατόπιν διασωλήνωσης ή τραχειοτομής του ζώου. Στη συνέχεια μειώνεται το εισπνεόμενο οξυγόνο και σε κάποια προστίθεται άζωτο ή διοξείδιο του άνθρακα.<sup>123,124,125</sup> Σε κάποια μοντέλα έχει χρησιμοποιηθεί προσωρινή αμφοτερόπλευρη απόφραξη καρωτίδων, σε συνδυασμό με υποξία. Σε άλλες μελέτες αποφράσσεται ο τραχειοσωλήνας ή γίνεται προσωρινή διακοπή της λειτουργίας του αναπνευστήρα. Τέλος, έχει περιγραφεί μοντέλο περιγεννητικής υποξίας με καισαρική τομή και απολίνωση του ομφαλίου λώρου τελειόμηνων εμβρύων. Η απάντηση στην υποξία και οι βλάβες, ωστόσο, στο συγκεκριμένο πείραμα δεν ήταν τόσο σοβαρές και συμβατές με τις αναμενόμενες μετά από σοβαρή ασφυξία. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην πλειοψηφία των πειραματικών μελετών της βιβλιογραφίας παρατηρείται ότι μαζί με την υποξία συνυπάρχει υπερκαπνία.<sup>126,127,128,129</sup>

Πέραν του μηχανισμού που προκαλείται υποξία, η διάρκεια της εφαρμογής της είναι, επίσης, μία παράμετρος που ποικίλει ανάμεσα στα διάφορα μοντέλα.<sup>130,131</sup> Όπως φαίνεται από τη βιβλιογραφία, περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενα διακεκομμένα διαστήματα υποξίας ή συνεχόμενη υποξία, διάρκειας από 10 έως 60 λεπτά. Διαφοροποίηση, επίσης, παρατηρείται και στη χρονική στιγμή έναρξης της επανοξυγόνωσης – αναζωογόνησης, ανάλογα με τα κριτήρια που θέτουν οι ερευνητές ως προς την πάροδο σημαντικού χρόνου υποξίας. Υπό αυτό το πρίσμα, ικανός χρόνος υποξίας θεωρείται ανάλογα με την ερευνητική ομάδα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα της ώρας, η παρουσία βραδυκαρδίας, η υπόταση ή ακόμη και η παρατήρηση αλλαγών στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.<sup>132,133,134</sup> Η διάρκεια επανοξυγόνωσης, η χρονική στιγμή λήξης του πειράματος και η λήψη ιστών προς εξέταση, εμφανίζουν επίσης διαφοροποιήσεις. Σε κάποιες μελέτες, η επανοξυγόνωση διαρκεί μέχρι την επάνοδο των αιμοδυναμικών παραμέτρων στις τιμές της σταθεροποίησης. Υπάρχουν όμως μοντέλα, στα οποία η επανοξυγόνωση συνεχίζεται για αρκετές ώρες. Συνεπώς οι παρατηρούμενες ιστικές βλάβες αντιστοιχούν, για κάθε μοντέλο, σε διαφορετική χρονική στιγμή της διαδικασίας επανοξυγόνωσης – επαναιμάτωσης.<sup>135,136,137</sup>

Στο παρόν πειραματικό πρωτόκολλο ο επιστημονικός στόχος τίθεται στην αντιμετώπιση νεογνών χοίρειων μοντέλων που αφορούν στην υποξία ως κύρια αιτία ανακοπής και στην ανάνηψη αυτών με την συμβολή της καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης. Η αναλογία των ΘΣ κι Εμφυσήσεων στην διαδικασία αυτή θα αποτελεί πάντα το έναυσμα διερεύνησης αυτών προκειμένου να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα στην επιβίωση του

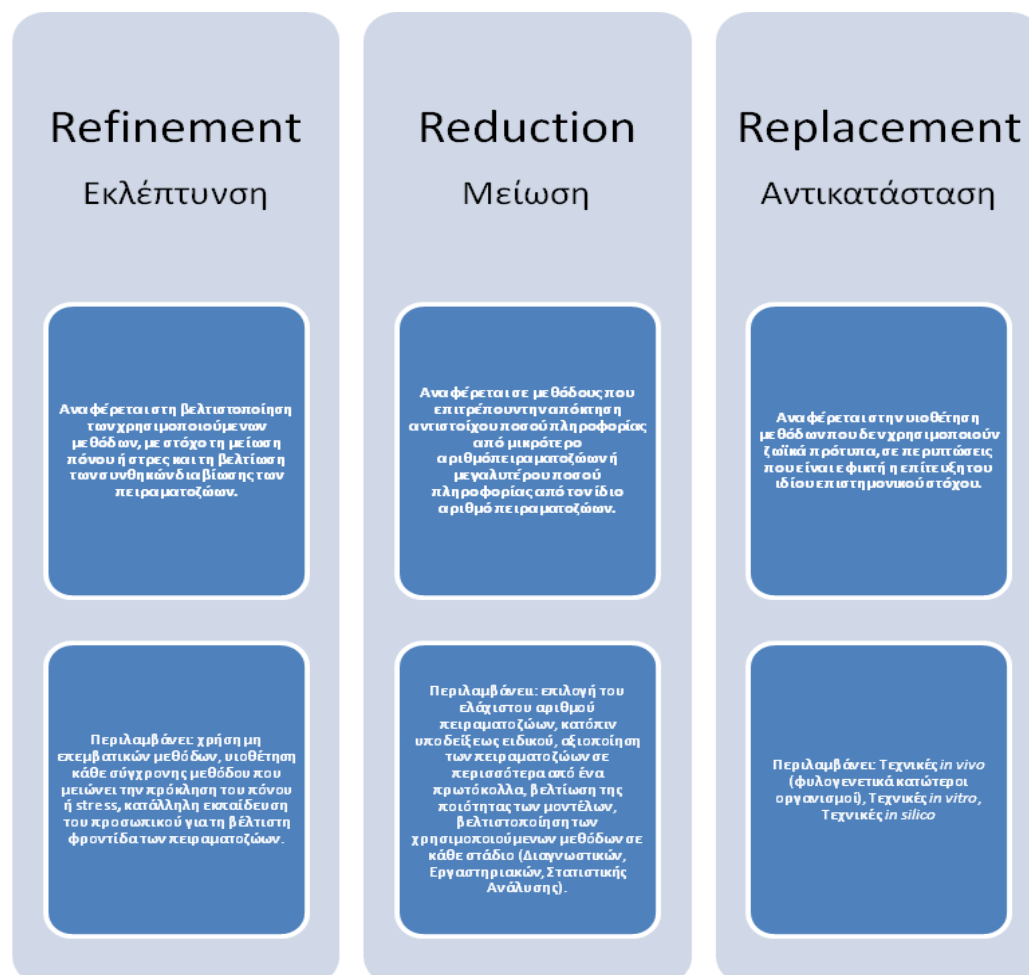
νεογνού, όπως επίσης, πόλος έλξης αποτελεί η επιβίωση αυτού και η αρτιότητα στη μετέπειτα ζωή του.

### **5.1 Φάση προετοιμασίας**

Το πρωτόκολλο του πειράματος εγκρίθηκε από την Ελληνική Κτηνιατρική Υπηρεσία (αριθμός άδειας 7406/16-01-2014 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») και την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Πρόκειται για μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη. Είκοσι νεογνά χοιρίδια Landrace/Large White, αρσενικά, ηλικίας 1-4 ημερών που προέρχονταν από την ίδια ζωοκομική μονάδα (Βαλιδάκης, Κορωπί, Ελλάδα), χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε στις εγκαταστάσεις του Ερευνητικού – Πειραματικού Κέντρου ELPEN (ευρωπαϊκός αρ. αναφοράς EL 09 BIO 03). Η επιλογή για τον αριθμό των πειραματόζων έγινε σύμφωνα με τις διεθνώς αποδεκτές θεσμοθετημένες αρχές που διέπουν τον ορθό πειραματισμό με τη χρήση ζωικών προτύπων και συγκεκριμένα την αρχή της Μείωσης (Reduction) (Εικόνα 13). Όλα τα ζώα έλαβαν προνάρκωση με ενδομυϊκή ένεση υδροχλωρικής κεταμίνης 10 mg/kg (Merial, Lyon, France), μιδαζολάμης 0,5 mg/kg (Roche, Athens, Greece) και ατροπίνης 0,01 mg/kg (Demo, Athens, Greece). Με την εξασφάλιση φλεβικής γραμμής, μετά από

καθετηριασμό της έξω ωτιαίας φλέβας (BD Venflon 20GA 1.26IN), έγινε εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη 1 mg/kg (Diprivan 1% W/V, Astra Zeneca, Luton, United Kingdom) και φεντανύλη 10mcg/kg (Janssen, Pharmaceutica, Beerse, Belgium).

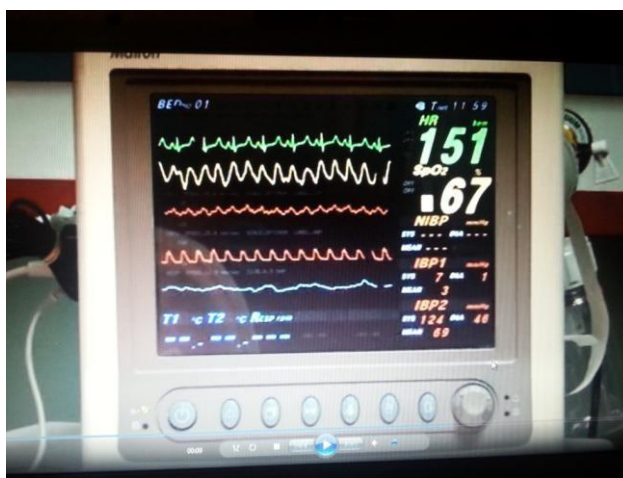


**Εικόνα 13 . Τα τρία «R» τα οποία πρέπει να τηρούνται κατά τον πειραματισμό με ζωικά πρότυπα.**

Στη συνέχεια, ενώ τα υπό μελέτη ζώα βρίσκονταν υπό αναισθησία αλλά διατηρούσαν αυτόματη αναπνοή, ακολουθούσε ενδοτραχειακή διασωλήνωση με τη χρήση λαρυγγοσκοπίου (Portex, ID Smiths Medical, Keene, NH) (μεγάλη ευθεία λάμα) και ενδοτραχειακού σωλήνα μεγέθους 4.0. Η σωστή τοποθέτηση

του ενδοτραχειακού σωλήνα επιβεβαιωνόταν μετά από εμφύσηση 10ml αέρα, μέσω του σωλήνα με τη βοήθεια απλής σύριγγας, με τη χρήση καπνογράφου και την ακρόαση των πνευμόνων αμφοτερόπλευρα, ενώ ο θώρακας θα έπρεπε ν' ανυψωθεί συμμετρικά. 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. Η διατήρηση των υγρών γινόταν με τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης φυσιολογικού ορού 0,9% 10ml/kg/h και δεξτρόζης 5% 5ml/kg/h. Στη συνέχεια, χορηγούταν cis-ατρακούριο 0,15mg/kg (Nimbex GlaxoSmithKline, Athens, Greece), φεντανύλη 20mcg/kg και τα χοιρίδια συνδέονταν στον αναπνευστήρα (Siare Alpha-Delta Lung Ventilator, Siare s.r.l. Hospital Supplies, Bologna, Italy). Ο αερισμός οριζόταν με αναπνεόμενο όγκο  $V_T$ : 10-15 ml/kg με μέγιστη εισπνευστική πίεση 19 cm H<sub>2</sub>O και αναπνευστική συχνότητα 30-40/λεπτό, ώστε να κυμανθεί το τελοεκπνευστικό CO<sub>2</sub> μεταξύ 35 και 40 mmHg. Τα ζώα θα διατηρούνταν αναισθητοποιημένα με έγχυση προποφόλης 8-10 mg/kg/h και bolus δόσεις φεντανύλης 10 mcg/kg και cis-ατρακουρίου 0,15 mg/kg, για την καλύτερη συνεργασία και με τον αερισμό. Κατά τη διάρκεια του πειράματος, τα χοιρίδια διατηρούνταν σε θερμοκρασία σώματος  $38 \pm 1^\circ\text{C}$ , η οποία καταγραφόταν συνεχώς με διορθικό θερμόμετρο κι ενισχυόταν με τη χρήση θερμαινόμενης κουβέρτας. Επίσης, καταγράφονταν η καρδιακή συχνότητα, το ηλεκτροκαρδιογράφημα και ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με παλμικό οξύμετρο (Matron, BPM 1000, VET, ET Medical Devices SpA), ως δείκτης της περιφερικής ιστικής οξυγόνωσης, με τον αισθητήρα τοποθετημένο στη γλώσσα του διασωληνωμένου ζώου. Όλα τα ζώα ήταν συνδεδεμένα με μόνιτορ (Mennen Medical, Envoy, Papapostolou, Athens, Greece), καθ' όλη τη

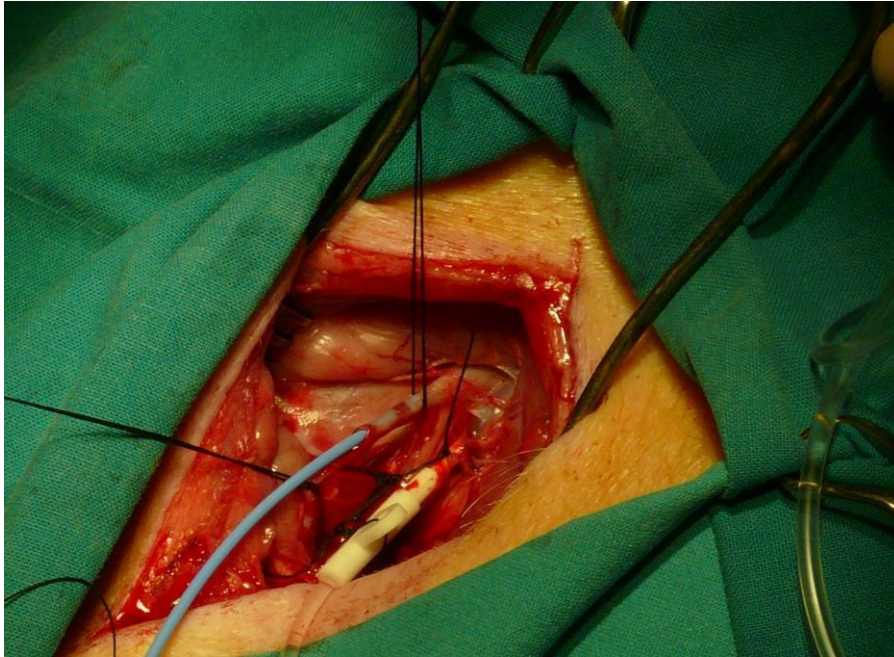
διάρκεια του πειράματος με τη χρήση των απαγωγών I, II, III, aVR, aVL, aVF, γι' ανάλυση του καρδιακού ρυθμού και την παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας. Η χορηγούμενη συγκέντρωση οξυγόνου, κατά την περίοδο της σταθεροποίησης προσαρμοζόταν ανάλογα, ώστε το SpO<sub>2</sub> να διατηρείται 90-95%.



**Εικόνα 14 . Monitor παρακολούθησης καρδιακού ρυθμού, παλμικής οξυμετρίας, αρτηριακού και σφυγμικού φλεβικού κύματος.**

Έπειτα, διενεργούταν χειρουργική αποκάλυψη της έσω σφαγίτιδας (Opticath 5,5 F, 75 cm, Abbott, Athens, Greece) και της καρωτίδας τους (μοντέλο 6523, USCI CR, Bart, Paparostolou, Athens, Greece). Οι καθετήρες (3,5 Fr) συνδέονταν με μορφομετατροπείς για τη συνεχή καταγραφή της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης και τη μέτρηση πίεσης δεξιού κόλπου, οι οποίες παρακολουθούνταν με τη χρήση ενός συμβατικού μορφομετατροπέα εξωτερικής πίεσης.





Εικόνα 15 . Χειρουργική παρασκευή δεξιάς κοινής καρωτίδας αρτηρίας και έσω σφαγίτιδας φλέβας σε χοίρειο μοντέλο.

Μετά την τοποθέτηση των καθετήρων και την σύνδεση τους με τα όργανα παρακολούθησης ακολουθούσε η φάση της σταθεροποίησης των χοιριδίων για τριάντα λεπτά. Ως σταθεροποίηση ορίστηκαν οι ακόλουθες τιμές:

- α) καρδιακή συχνότητα 120-180: σφύξεις / λεπτό
- β) συστολική αρτηριακή πίεση: 70-90 mmHg
- γ) μέση αρτηριακή πίεση : 60-80 mm Hg

δ) διαστολική αρτηριακή πίεση : 40-60 mm Hg

ε) κεντρική φλεβική πίεση: 2-8 mm Hg

στ) κορεσμός αιμοσφαιρίνης: 90-95%

η) θερμοκρασία σώματος :  $38\pm 1^{\circ}\text{C}$

Στο τέλος κάθε φάσης, λαμβάνονταν δείγματα αίματος (1 δείγμα γενικής αίματος και 1 δείγμα Wasserman), ούρων και αέρια αρτηριακού αίματος (pH, pO<sub>2</sub> mmHg, pCO<sub>2</sub> mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mEq/L), τα οποία μετρήθηκαν σε αναλυτή αερίων αίματος (IRMA SL Blood Analysis System, Part 436301, Diametrics Medical Inc., USA). Μετέπειτα, γινόταν τυχαία κατανομή των χοιριδίων σε δύο ομάδες, στην ομάδα ελέγχου ( n=10) και στην ομάδα παρέμβασης (n=10). Η τυχαιοποίηση πραγματοποιήθηκε με σφραγισμένους φακέλους και μόνο ο ερευνητής είχε επίγνωση της κατάστασης, χωρίς να συμμετέχει στην συλλογή δεδομένων.

## 5.2 Πειραματικό πρωτόκολλο

Στη συνέχεια, η φάση πρόκλησης της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής προκαλούταν, αφού φράσσαμε τον ενδοτραχειακό σωλήνα με την βοήθεια μιας λαβίδας. Ο χρόνος πρόκλησης της ανακοπής ποίκιλλε ανάμεσα στα χοιρίδια, μιας και ο χρόνος πρόκλησης δεν ήταν ορισμένος, συνεπώς ούτε και συγκεκριμένος, αλλά και μοναδικός για το κάθε χοιρίδιο, χωριστά. Η συγκεκριμένη φάση ολοκληρωνόταν όταν το χοιρίδιο άγγιζε τις 60 σφύξεις/λεπτό ή η ΜΑΠ ήταν 15mmHg, όπως ορίζεται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες νεογνικής ανάνηψης.<sup>54,138,139,140</sup> Αμέσως μετά, ξεκινούσε η φάση της

καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Σε όλα τα ζώα, γινόταν διακοπή της συνεχούς έγχυσης του φαρμάκου καταστολής προποφόλης και του cis-ατρακούριου, καθώς επίσης δεν γινόταν οποιαδήποτε άλλη χορήγηση φαρμάκου, όπως η επινεφρίνη που συμβάλλει στην επίτευξη της αυτόματης ανάκτησης της κυκλοφορίας.<sup>140,141,142</sup>



Εικόνα 16. Ο χώρος διεξαγωγής των πειραμάτων στο Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ΕΛΠΕΝ Α.Ε. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας.

Ακολούθως, σύμφωνα με το πρωτόκολλο, εφόσον πληρούσαν τα δεδομένα έναρξης της νεογνικής ανάνηψης, όπως αυτά έχουν προαναφερθεί, ξεκινούσε η χορήγηση των θωρακικών συμπίεσεων και των εμφυσήσεων μέσω συγκεκριμένου νεογνικού αναπνευστήρα, που ονομάζεται Neopuff (Fisher & Paykel Healthcare), οι ρυθμίσεις χορήγησης συγκεκριμένου αερισμού 30cm H<sub>2</sub>O και όγκος έγχυσης αέρα 8L/min, ενώ το μείγμα O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) είναι 21% και είναι

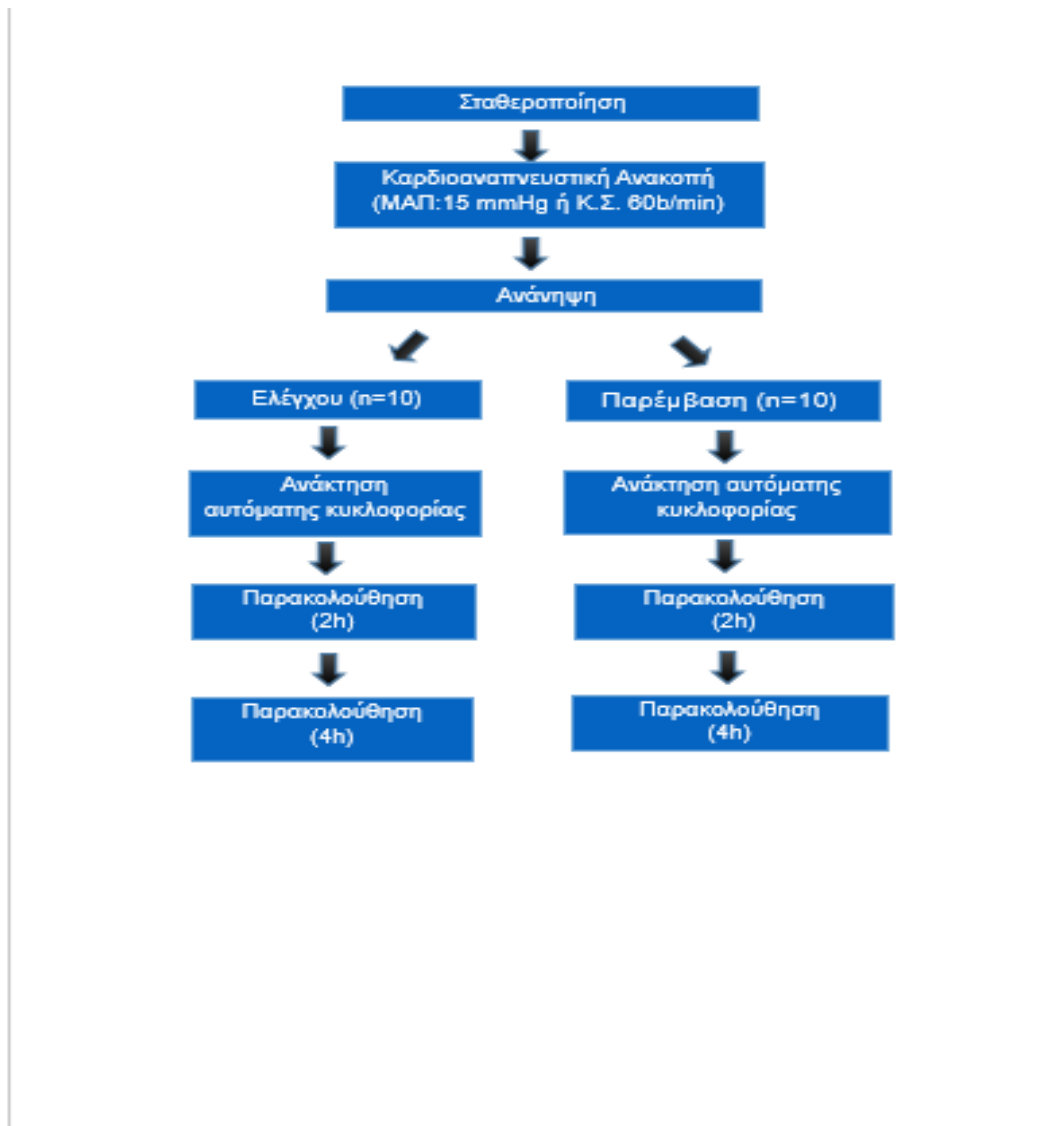
πάντα συγκεκριμένες και προεπιλεγμένες από την ερευνητική ομάδα.<sup>156,158,167,169</sup> Αντίστοιχα, οι θωρακικές συμπίεσεις εκτελούνταν, από έναν συγκεκριμένο ανανήπτη, πιστοποιημένο από το σεμινάριο νεογνικής ανάνηψης (NLS), με την τεχνική των δύο δαχτύλων στο θωρακικό κλωβό του εκάστοτε χοιριδίου, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες (2015).<sup>66,143</sup> Απαραίτητο εργαλείο για την επίτευξη της σωστής συχνότητας των θωρακικών συμπίεσεων αποδείχθηκε ο μετρονόμος, ο οποίος ελαχιστοποιούσε το ανθρώπινο λάθος κατά την εφαρμογή της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Στην ομάδα ελέγχου (control group) στα νεογνά χοιρίδια χορηγήθηκαν τρεις θωρακικές συμπίεσεις και μία εμφύσηση, 3 : 1, αναλογία που ισχύει μέχρι και σήμερα στη νεογνική ανάνηψη. Στην ομάδα παρέμβασης (intervention group), αντίθετα, χορηγήθηκαν ασύγχρονα θωρακικές συμπίεσεις προς εμφυσέςεις με αποτέλεσμα να υπολογίζονται 90/ λεπτό και 30/λεπτό,(120 γεγονότα / λεπτό) αντίστοιχα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση, ως ορισμένα σημεία ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας, ελέγχονταν από τον ανανήπτη κάθε 30'' και καταγράφονταν κατά την διάρκεια της ανάνηψης.<sup>66,67,144</sup>

Ο στόχος της της ερευνητικής ομάδας ήταν η ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC) στα νεογνά χοιρίδια με την ένδειξη της καρδιακής συχνότητας 100 / λεπτό ή η μέση αρτηριακή πίεση να αγγίζει τα 50mmHg, ώστε να θεωρούνταν τα νεογνά ότι έχουν ανανήψει ή όχι.<sup>150,165,178</sup> Στη φάση της ανάνηψης δεν είχε ορισθεί συγκεκριμένος χρόνος για την ολοκλήρωση της αλλά τα 10 λεπτά νεογνικής ανάνηψης αποτελούν και το χρονικό όριο για την διακοπή τέλεσης της αναζωογόνησης στα νεογνά, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες.<sup>66,67,145</sup>

Στη συνέχεια, ακολουθούσε η φάση "ROSC" με την αυτόματη ανάκτηση κυκλοφορίας του νεογνού, ανεξάρτητα από την ομάδα, στην οποία ανήκε, όπου καταγράφονταν τα ζωτικά σημεία, δύο νέα δείγματα αίματος για εργαστηριακό έλεγχο και αερίων αίματος λαμβάνονταν, καθώς επίσης και δείγματος ούρων. Ακολούθως, γινόταν η επανέναρξη της στάγδην έγχυσης προποφύλης και αναπλήρωσης του ενδοαγγειακού όγκου με την χορήγηση υγρών και πιο συγκεκριμένα N/S 0,9% και D/W 5%, ο ρυθμός έγχυσης δεν ήταν προκαθορισμένος αλλά εξατομικευμένος για το κάθε χοιρίδιο χωριστά, ανάλογα με τις ανάγκες του καθένα. Επίσης, αποτελεί σημαντικό να αναφερθεί ότι παράλληλα με την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας ο ένας ανανήπτης σταματούσε τη χορήγηση των θωρακικών συμπιέσεων και ο δεύτερος απέσυρε το Neoruff και τοποθετούσε τη μηχανική υποστήριξη στο νεογνό, οι παράμετροι της οποίας και ρυθμιζόταν μετά την λήψη των αερίων αίματος.

Αφού ολοκληρωνόταν η φάση της αυτόματης ανάκτησης κυκλοφορίας (ROSC), ακολουθούσε η φάση παρακολούθησης για 4 ώρες χωρίς καμία άλλη φαρμακευτική ή άλλου είδους παρέμβαση στα νεογνά χοιρίδια. Κατά τη φάση αυτή και πιο συγκεκριμένα στις 2 ώρες, καταγράφονταν τα ζωτικά σημεία και λαμβάνονταν αέρια αίματος για τον έλεγχο της κλινικής εικόνας του νεογνού χοιριδίου. Αφού πραγματοποιούνταν οι τελευταίες μετρήσεις στις 4 ώρες, τα ζώα υποβάλλονταν σε ευθανασία με ενδοφλέβια έγχυση θειοπεντάλης 2gr. Σε κάθε ζώο που συμμετείχε στο ερευνητικό πρωτόκολλο, ακόμη και σε αυτά που δεν ανένησαν ή δεν είχαν επιβίωση στις 2 ή 4 ώρες, πραγματοποιούνταν νεκροτομή σε επιμέρους όργανα όπως η νήστιδα του εντέρου, τα δύο επινεφρίδια, τους δύο νεφρούς, τον δεξιό λοβό του πνεύμονα, το ωτίο και τον δεξιό κόλπο του μυοκαρδίου καθώς επίσης και την παρεγκεφαλίδα, τα οποία

τοποθετούνταν σε υγρό άζωτο και συντήρηση στους - 80°C με την προοπτική, μετέπειτα, να εξετάζονταν για οποιαδήποτε υποκείμενη παθολογία ή ιστική βλάβη ,σύμφωνα με τις σύγχρονες αρχές της ιατροδικαστικής επιστήμης, ενώ δεν υπήρχε η δυνατότητα μετέπειτα μελέτης της νευρολογικής έκβασης των ζώων.



Εικόνα 17 . Σχηματική απεικόνιση των φάσεων του πειραματικού πρωτοκόλλου

## 6. Στατιστική ανάλυση

Η κατανομή των δεδομένων εξετάστηκε με την εφαρμογή του Kolmogorov-Smirnov test . Η παρουσίαση των ποσοτικών μεταβλητών έγινε ως μέσος  $\pm$  τυπική απόκλιση (mean  $\pm$  standard deviation) για τις κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές ή ως διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) (median IQR), σε αντίθετη περίπτωση. Η διερεύνηση διαφορών μεταξύ των κανονικά κατανεμημένων ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή του *Student's t-test*. Επιπλέον, το μη παραμετρικό Mann-Whitney U test εφαρμόστηκε. Περαιτέρω, για τη σύγκριση δεδομένων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων μεταξύ των δύο ομάδων, κατά τη διάρκεια της ανάνηψης και μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία ANOVA for repeated measurements, λαμβάνοντας υπόψιν όλες τις αντίστοιχες χρονικές στιγμές μέτρησης, ενώ για τη σύγκριση δεδομένων δυο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε το Wilcoxon Signed Rank test. Η ανάλυση επιβίωσης με την εφαρμογή καμπυλών Kaplan-Meier curve και του μη παραμετρικού log-rank test χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση διαφορών στην επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων. Για τη στατιστική ανάλυση του δείγματος πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS, έκδοση 23.0 (SPSS Inc, Chicago IL, USA). Η p-value τιμή  $< 0,05$  θεωρήθηκε ως το κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας, ωστόσο όλες οι μετρούμενες p-value τιμές καταγράφηκαν.

## **7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### ***Γενικά***

Συνολικά, στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 20 νεογνά χοιρίδια , εκ των οποίων τυχαιοποιήθηκαν σε δύο επιμέρους ομάδες (ομάδα ελέγχου και ομάδα παρέμβασης). Οι αιμοδυναμικές παράμετροι , όπως η καρδιακή συχνότητα, η κεντρική φλεβική πίεση, η αρτηριακή πίεση και η καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος ήταν συνεχείς, καθ' όλη την διάρκεια των φάσεων όπως η καρδιοαναπνευστική ανακοπή, η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και κατά την φάση παρακολούθησης των τεσσάρων ωρών μετά την επιτυχή ανάνηψη. Η λήψη αερίων αίματος, όπως έχει, ήδη, προαναφερθεί πραγματοποιούταν στην φάση σταθεροποίησης, καρδιοαναπνευστική ανάνηψη και στην παρακολούθηση των δύο και των τεσσάρων ωρών. Επίσης, σε κάθε πείραμα γινόταν καταγραφή του χρόνου κατά την φάση της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης και για τη φάση παρακολούθησης των τεσσάρων ωρών, μετρήθηκαν όλες οι παράμετροι.

### ***Αιμοδυναμικές παράμετροι***

Κατά τη φάση της σταθεροποίησης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές στατιστικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες (πίνακας 4). Η επιπρόσθετη



χορήγηση φαρμάκων, μυοχάλασης και προποφύλης, δεν επέφεραν σημαντικές αλλαγές ( $p=0.374$ ). Επίσης, η χρονική διάρκεια που αφορούσε στην παρέμβαση της απόφραξης του ενδοτραχειακού σωλήνα και την πρόκληση της ασφυξίας ήταν παραπλήσια στις δύο ομάδες ( $359\pm 84$  δευτ. vs.  $371\pm 155$  δευτ. ομάδα παρέμβασης κι ελέγχου,  $p=0.832$ ). Τέλος, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο γκρουπ όσον αφορά τη ΜΑΠ, πριν τη φάση της αναζωογόνησης ( $35.8\pm 11.6$  vs.  $37.3\pm 3.7$  για την ομάδα ελέγχου και παρέμβασης, αντίστοιχα,  $p=0.702$ ).

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ mean $\pm$ SD	ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ mean $\pm$ SD	P value
ΒΑΡΟΣ (g)	1690 $\pm$ 179	1610 $\pm$ 273	0.448
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (ΣΦ)	184 $\pm$ 9.1	186 $\pm$ 8.5	0.601
ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΑΠ (mmHg)	81.4 $\pm$ 3.9	79.1 $\pm$ 9.5	0.487
ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΑΠ (mmHg)	50 $\pm$ 7.6	45 $\pm$ 6.7	0.145
ΜΕΣΗ ΑΠ (mmHg)	65.2 $\pm$ 4.1	62.6 $\pm$ 10.3	0.468
ΔΕΞΙΟΣ ΚΟΛΠΟΣ (mmHg)	4.9 $\pm$ 1.4	3.9 $\pm$ 1.7	0.169
SpO <sub>2</sub> (%)-ΟΞΥΜΕΤΡΙΑ	97.8 $\pm$ 1.2	97.3 $\pm$ 1.2	0.362
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ (°C)	39 $\pm$ 0.46	39 $\pm$ 0.5	0.785
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pH	7.37 $\pm$ 0.05	7.41 $\pm$ 0.05	0.196
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pO <sub>2</sub> (mmHg)	127.4 $\pm$ 31.0	135.9 $\pm$ 34.4	0.567
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pCO <sub>2</sub> (mmHg)	39.7 $\pm$ 4.4	39.2 $\pm$ 5	0.786
HCO <sub>3</sub> (mmol/L) - ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΑ	23.05 $\pm$ 2.99	22.78 $\pm$ 2.78	0.831
ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ (mmol/L)	1.35 $\pm$ 0.26	1.32 $\pm$ 0.32	0.807

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά των δύο ομάδων στη φάση σταθεροποίησης (means $\pm$ SD)

## ΦΑΣΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗΣ

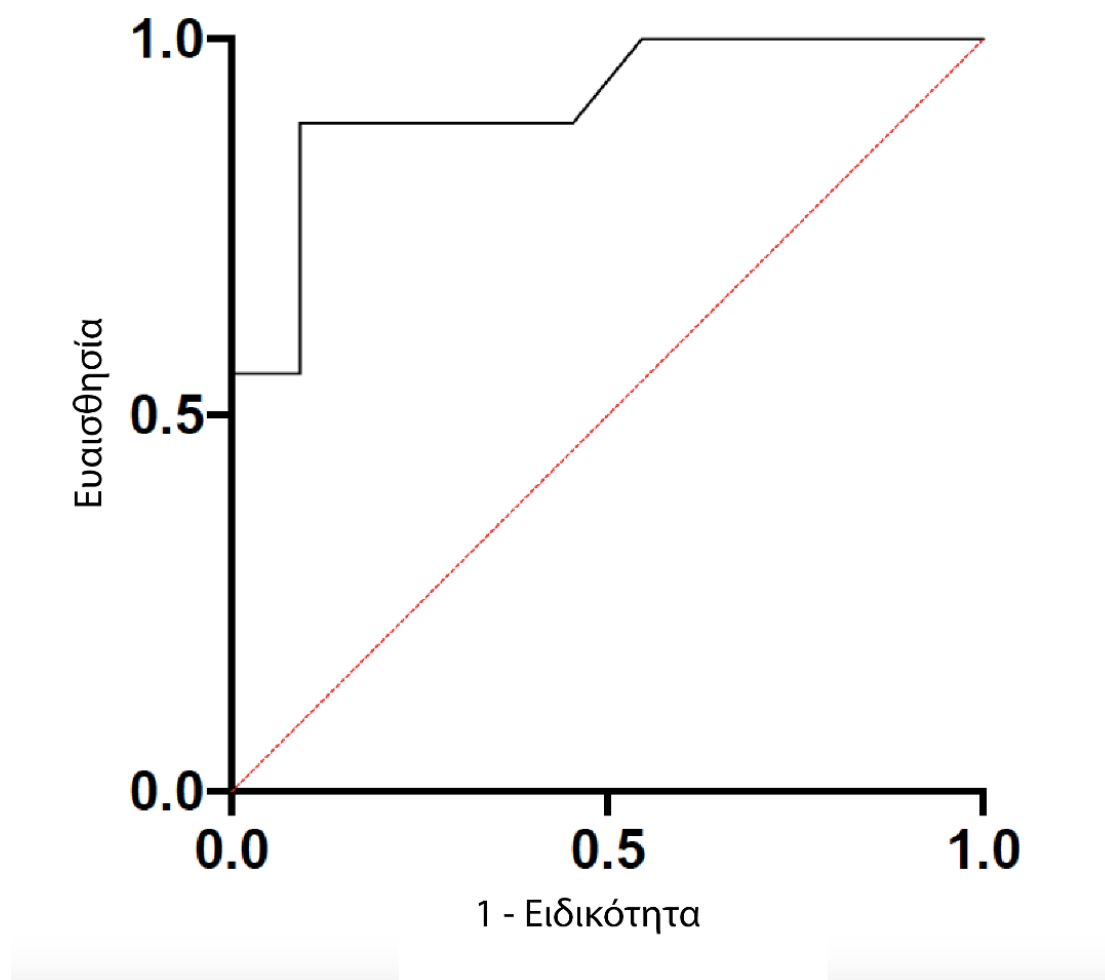
Στη παρούσα φάση δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους κατά την έναρξη της φάσης αναζωογόνησης εκτός από τις τιμές που αφορούν στην πίεση του δεξιού κόλπου (πίνακας 5.) Η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων στα πρώτα 30'' της αναζωογόνησης φαίνεται να είναι υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης ( $45.7 \pm 16.9$  vs  $21.8 \pm 6$ ,  $p < 0.001$ ) έναντι της ομάδας ελέγχου και παραμένει στα ίδια υψηλά επίπεδα καθ' όλη την διάρκεια του πειραματικού πρωτοκόλλου.<sup>179,195,198</sup> Άλλη μία στατιστικώς σημαντική διαφορά φαίνεται στην Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, στα 30'', ανάμεσα στις δύο ομάδες κατά την διάρκεια της ΚΑΑ ( $50.6 \pm 17.5$  vs.  $25.8 \pm 6$  ομάδα παρέμβασης έναντι ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα,  $p < 0.001$ ). Επιπλέον, η Μέση Αρτηριακή Πίεση ήταν εμφανώς υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης ( $66.7 \pm 16.2$  vs.  $36.5 \pm 13$ ,  $p < 0.001$ ) έναντι της ομάδας ελέγχου, ωστόσο δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην Πίεση του Δεξιού Κόλπου ( $4.9 \pm 1.2$  vs.  $4 \pm 1.4$ ,  $p = 0.14$ ).

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ mean $\pm$ SD/median (IQR)	ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ mean $\pm$ SD/median (IQR)	P value
Καρδιακή συχνότητα (ΣΦ)	60 $\pm$ 0.0	60 $\pm$ 0.0	1.0
ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΑΠ (mmHg)	54 $\pm$ 13.6	52 $\pm$ 5.1	0.731
ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΑΠ (mmHg)	26.8 $\pm$ 7.9	25.4 $\pm$ 2.6	0.59
ΜΕΣΗ ΒΡ (mmHg)	35.8 $\pm$ 11.6	37.3 $\pm$ 3.7	0.702
ΔΕΞΙΟΣ ΚΟΛΠΟΣ (mmHg)	3.0 (1.25)	4.0 (1.25)	0.036

Πίνακας 5. Αιμοδυναμικές παράμετροι πριν την έναρξη της φάσης Αναζωογόνησης (means $\pm$ SD)

All p-values  $> 0.05$ , unless indicated \* $p < 0.05$ .

Προχωρώντας στην φάση αναζωογόνησης διαπιστώσαμε μέσα από την στατιστική ανάλυση ότι η ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΜΑΠ και η Πίεση Πλήρωσης Στεφανιαίων Αγγείων, συγκρίνοντας τις τιμές τους με την φάση της σταθεροποίησης είναι σημαντικά υψηλότερες ( $p < 0.001$  για όλες τις παραμέτρους), ενώ η ΣΑΠ φαίνεται να είναι σημαντικά στατιστικώς σημαντική στην ομάδα παρέμβασης με την ασύγχρονη χορήγηση θωρακικών συμπίεσεων κι εμφυσήσεων ( $84.9 \pm 19.4$  vs.  $56.2 \pm 15.4$ ,  $p = 0.002$ ). Επιπρόσθετα, το τελεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα (ETCO<sub>2</sub>) φάνηκε ότι ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα παρέμβασης, μετά την έναρξη της ΚΑΑ και παρέμεινε στο ίδιο επίπεδο καθ' όλη την διάρκεια του πειράματος. Οριοθετώντας, από την αρχή το όριο του τελεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα στα 19mmHg, μας έδωσε την δυνατότητα να προβλέψουμε την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC) με ποσοστά (84%) ευαισθησία και ακρίβεια (69,2%).<sup>195,200</sup> Επίσης, λαμβάνοντας υπόψιν, εκ των προτέρων ως όριο του τελεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα το 28,5mmHg, διαπιστώθηκε ότι η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων αποτελεί εξίσου σωστός προγνωστικός δείκτης για την αυτόματη ανάκτηση κυκλοφορίας (ROSC), με την ίδια, περίπου, ευαισθησία (88.9%) και ακρίβεια πολύ υψηλότερη (90.9%).<sup>205,208</sup> Στην παρακάτω παράσταση (Fig.2) αναπαρίσταται η καμπύλη της αυτόματης ανάκτησης κυκλοφορίας, η οποία απεικονίζει την προβλεπόμενη ακρίβεια της πίεσης πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων, που μετρήθηκε στα πρώτα 30'' της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, στα χοίρεια μοντέλα που διακρίθηκαν για την επιβίωση τους.



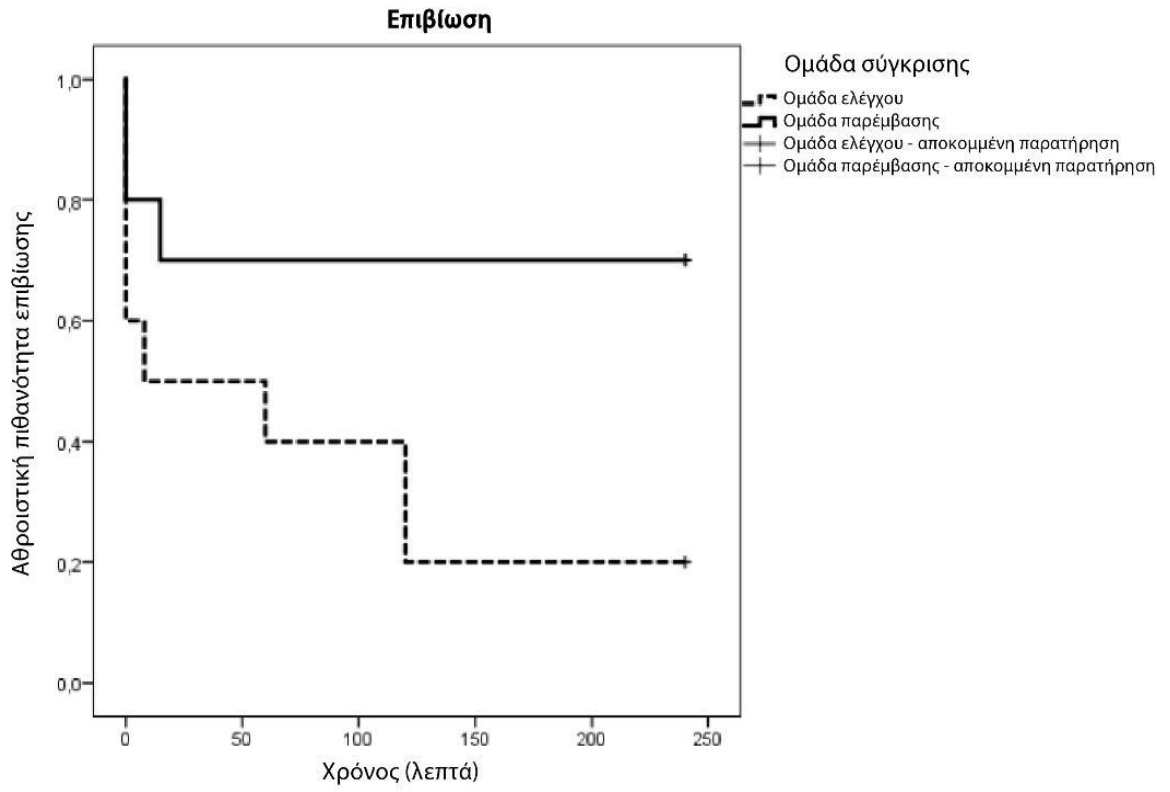
Γράφημα 2. Αναλογία ακριβείας κι ευαισθησίας ETCO<sub>2</sub>

Στην παρούσα ερευνητική μελέτη, παρατηρήθηκε ότι 6 (60%), από το συνολικό αριθμό της ομάδας ελέγχου, ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία με την αναλογία 3:1 θωρακικών συμπίεσεων/εμφυσήσεων, έναντι της ομάδας παρέμβασης με ασύγχρονη χορήγηση θωρακικών συμπίεσεων/εμφυσήσεων όπου ανέκτησαν 9 (90%) του συνολικού αριθμού των χοίρειων μοντέλων. Ο χρόνος, επίσης, ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα παρέμβασης με την ασύγχρονη χορήγηση θωρακικών συμπίεσεων/εμφυσήσεων (30 (30-30) vs. 60 (60-60),  $p=0.021$ ).

Παρόλα αυτά , 7 χοιρίδια από την ομάδα παρέμβασης κι 1 από την ομάδα ελέγχου κατάφεραν να έχουν αυτόματη ανάκτηση κυκλοφορίας στα 30΄΄.

### **Αιμοδυναμικές παράμετροι μετά – αναζωογόνηση φάση**

Κατά τη φάση της μετά αναζωογόνησης δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους ανάμεσα στις δύο ομάδες. Στην φάση των 4 ωρών μετά την αναζωογόνηση, 2 (20%) μόλις χοιρίδια επεβίωσαν από την ομάδα ελέγχου σε σύγκριση με την ομάδα παρέμβασης που επεβίωσαν 7 (70%), όπως αναπαρίσταται στην παρακάτω αναπαράσταση (Fig.3). Η αρτηριακή μέτρηση του pH (7.34 vs.  $7.39 \pm 0.05$ ,  $p=0.19$ ), η μέτρηση του επιπέδου γαλακτικού οξέος στα χοιρίδια που επεβίωσαν ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική διαφορά ( $0.93 \pm 0.08$  vs  $0.93 \pm 0.19$ ,  $p=0.96$ ). Η νεκροτομή πραγματοποιήθηκε χωρίς να έχουν προκληθεί τραύματα στα ζωικά πρότυπα ούτε όταν ήταν στα κλουβιά τους ούτε και δευτερογενώς κατά την διάρκεια της εκτέλεσης του πειραματικού πρωτοκόλλου.



Γράφημα 3. Καμπύλη Kaplan- Meier

## **ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ**

Σήμερα, προβάλλονται ηθικοί προβληματισμοί, διλήμματα και αμφισβητήσεις όσον αφορά την πραγματοποίηση κλινικών ερευνών. Αφενός, η αδιάκοπη προσπάθεια του ανθρώπου να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής του συνόλου, προϋποθέτει την ανάπτυξη της ιατρικής έρευνας προκειμένου να μελετηθούν ασθένειες, να αναλυθούν υποκείμενοι μηχανισμοί ή αιτιολογικοί παράγοντες και να δοκιμαστούν καινούριες θεραπευτικές μέθοδοι.<sup>165,190,203</sup> Αφετέρου, αποτελεί θέμα ζωτικής σημασίας η προστασία των συμμετεχόντων στις έρευνες αυτές, από αμφισβητούμενες ή ενδεχομένως επιβλαβείς επιδράσεις σε αυτούς. Η προσπάθεια ισορροπίας ανάμεσα στις δύο αυτές αντίθετες βασικές αρχές προκαλεί, αναπόφευκτα, εντάσεις και προβληματισμούς.<sup>157,178,209</sup>

Η επιστημονική έρευνα που αφορά στον εξαιρετικά ευαίσθητο παιδιατρικό πληθυσμό αποτελεί ιδιαίτερη περίπτωση, η οποία με την πάροδο των ετών, έχει δημιουργήσει αμέτρητες συζητήσεις σε επιστημονικό και νομικό επίπεδο. Το 1966, ο Henry Beecher δημοσίευσε στο περιοδικό *New England Journal of Medicine*, έναν κατάλογο ερευνών σε παιδιά, τις οποίες χαρακτήρισε "ηθικά μη αποδεκτές", λόγω του γεγονότος ότι οι κίνδυνοι για τα παιδιά ήταν πολύ μεγάλοι ή ότι η συγκατάθεση για συμμετοχή στις μελέτες αυτές ήταν ελλιπής. Η έρευνα αυτή πυροδότησε πολλές δημοσιεύσεις και διφορούμενες απόψεις ανάμεσα στην επιστημονική κοινότητα. Η ιδιαιτερότητα της παιδιατρικής ομάδας συνίσταται στην ανεπάρκεια συγκατάθεσης υπό την έννοια ότι, οι έρευνες, εν γένει, χρησιμοποιούν τα υποκείμενα (άνθρωποι, ζώα, αντικείμενα) ως μέσα προκειμένου να αποκτηθεί και να γενικευτεί, γνώση επί του μελετούμενου θέματος, και οι ενήλικες, μετά από πλήρη ενημέρωση, μπορούν να δώσουν τη

συγκατάθεσή τους για τη δική τους συμμετοχή σε τέτοιες έρευνες, ενώ τα παιδιά ή τα νεογνά δεν μπορούν ενσυνείδητα να δώσουν συγκατάθεση, οπότε καλούνται γονείς, κηδεμόνες και ιατροί να αποφασίσουν γι' αυτά. Το γεγονός αυτό επιβάλλει οι οποιοσδήποτε αποφάσεις και ενέργειες να είναι εξαιρετικά ενδεδελεχείς και προσεκτικές, ακόμα και στις περιπτώσεις, στις οποίες το ίδιο το παιδί μπορεί να συναινέσει, εάν αυτό κρίνεται αρκετά ώριμο και υπεύθυνο για να κατανοήσει τα οφέλη και τους κινδύνους για το άτομό του από τη συμμετοχή του στην έρευνα και εφόσον επιτρέπεται από το νομικό πλαίσιο κάθε χώρας. Και στις δύο περιπτώσεις, ωστόσο, έχει αμφισβητηθεί πολλές φορές η μεθοδολογία, τα επιχειρήματα και οι συνθήκες κάτω από τις οποίες καλείται ο γονέας ή και το παιδί να συναινέσουν προκειμένου να λάβουν μέρος στις έρευνες αυτές.

Η έγκριση αυτών των ερευνών ανατίθεται σε ειδικές επιστημονικές και κυβερνητικές επιτροπές, μέσω πολύπλοκων διαδικασιών. Παρόλα αυτά, η πολυπλοκότητα του θέματος, η ενίοτε ασάφεια των παραπάνω ορισμών, η έλλειψη ενός ισχυρού και αυστηρού νομοθετικού πλαισίου και η ιδιαιτερότητα διαφόρων περιπτώσεων θέτουν, πολλές φορές, σωστά, φραγμούς στην πραγμάτωση κλινικών ερευνών σε παιδιά και νεογνά, με αποτέλεσμα την έλλειψη ισχυρών επιστημονικών δεδομένων.

Σχετικά με τις έρευνες ανάνηψης, αυτές αποτελούν ακόμη ειδικότερη περίπτωση διεξαγωγής κλινικών ερευνών. Εκτός των δυσκολιών συγκατάθεσης, όπως αυτές αναφέρθηκαν προηγουμένως, οι έρευνες με αντικείμενο την ανάνηψη έχουν τον επιπλέον περιορισμό ότι η εφαρμογή αμφισβητούμενων τεχνικών ή η μη εφαρμογή μεθόδων αναζωογόνησης, ειδικά σε άτομα σε τέτοιο κριτικό σημείο ζωής ή θανάτου, δεν είναι ηθικά αποδεκτές. Επιπλέον, η περίπτωση ανάγκης ανάνηψης ενός ατόμου είναι απρόσμενη και μη



προβλέψιμη, ενώ τόσο οι συνθήκες όσο και το κλινικό περιβάλλον στο οποίο συντελούνται οι προσπάθειες ανάνηψης (αίθουσα επειγόντων, μονάδες εντατικής θεραπείας, αίθουσα τοκετών κλπ.), δεν αποτελούν το ειδικό πλαίσιο για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών. Το επείγον και απρόσμενο των καταστάσεων αυτών, κάνει τη συγκατάθεση σε ερευνητικές μελέτες ακόμα πιο δύσκολη, έως αδύνατη και ηθικά, μη αποδεκτή.<sup>189,198,202</sup>

Η χρήση χοιριδίων σε πειραματικά μοντέλα περιγεννητικής ασφυξίας έχει κερδίσει έδαφος τα τελευταία χρόνια, λόγω αρκετών πλεονεκτημάτων που παρουσιάζουν σε σχέση με άλλα είδη. Εκτός από την ευκολία εκτροφής, πρόσβασης και μεταφοράς, η ανατομία και η φυσιολογία των χοιριδίων έχει πολλές ομοιότητες με αυτές των ανθρώπων.<sup>32,56,89,108</sup>

Οι παραπάνω ιδιότητες των χοιριδίων και οι ομοιότητές τους με τους ανθρώπους συνέβαλαν, όπως ήταν φυσικό, στην ανάπτυξη μοντέλων περιγεννητικής υποξίας και ανάνηψης με νεογνά χοιρίδια.<sup>67,90,98,158</sup> Τα πειράματα αυτά αφορούν είτε τη μελέτη φυσιολογικών διαδικασιών ή των ιστικών βλαβών μετά από υποξία ή την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων, την επίδραση διαφορετικών συγκεντρώσεων οξυγόνου, τη δοκιμή θεραπευτικών μεθόδων και άλλα. Η μεθοδολογία ανάμεσα στις πολλές, μέχρι σήμερα, δημοσιευμένες μελέτες ποικίλει σε διαφορετικά σημεία. Ο τρόπος πρόκλησης υποξίας ανήκει σε μία από αυτές τις μεταβλητές.<sup>45,98,205</sup>

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει, επίσης, ότι η διάρκεια της υποξίας διαφέρει στην εκάστοτε μελέτη, καθώς μπορεί να περιλαμβάνει μικρά επαναλαμβανόμενα διαστήματα υποξίας ή συνεχόμενη υποξία, διαφορετικής όμως διάρκειας που κυμαίνεται μεταξύ 10 και 60 λεπτών.<sup>67,99,123</sup>

Το χρονικό σημείο έναρξης επανοξυγόνωσης ή ανάνηψης, επίσης διαφέρει μεταξύ των μοντέλων, ανάλογα με τα κριτήρια που θέτουν οι εκάστοτε ερευνητές, ως πάροδο σημαντικού χρόνου υποξίας.<sup>88,135,176</sup> Υπό αυτή την έννοια, άλλοι ερευνητές θέτουν ως κριτήριο την πάροδο προκαθορισμένου, από την αρχή του πειράματος, χρονικού διαστήματος ή την έλευση βραδυκαρδίας, ή συστηματικής υπότασης ή ακόμα και την διαπίστωση αλλαγών στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Επιπλέον, η διάρκεια επανοξυγόνωσης και το χρονικό σημείο συλλογής ιστών προς εξέταση ποικίλει, καθώς μπορεί να περιορίζεται στο διάστημα, το οποίο χρειάζεται, μέχρι να επανέλθουν οι αιμοδυναμικές παράμετροι σε σταθερά επίπεδα ή να επεκτείνεται περισσότερο, για αρκετές ώρες μετά τη σταθεροποίηση. Κατά συνέπεια, οι ιστικές βλάβες και άλλες εξεταζόμενες παράμετροι του εκάστοτε μοντέλου αντιστοιχούν σε διαφορετικό σημείο της φάσης επανοξυγόνωσης - επαναιμάτωσης μετά από υποξικό επεισόδιο διαφορετικής διάρκειας.<sup>22,56,176</sup> Αξίζει να σημειωθεί, ακόμη, ότι τα περισσότερα μοντέλα εξετάζουν άμεσα αποτελέσματα της περιγεννητικής υποξίας στους ιστούς και δεν υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα ως προς την μακροχρόνια νευρολογική εξέλιξη και πιθανές συμπεριφορικές διαταραχές των ζώων αυτών.<sup>35,66,192,204</sup>

Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες νεογνικής καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης (2015), η αναλογία 3:1 θωρακικών συμπίεσεων κι εμφυσήσεων εφαρμόζεται στα νεογνά που έχουν νηματοειδή ή καθόλου ψηλαφητό σφυγμό (<60σφ/λεπτό). Δυστυχώς, οι ερευνητικές προσπάθειες για την διερεύνηση της σωστής αναλογίας και των αποτελεσμάτων αυτών στην ανάνηψη κι επιβίωση των νεογνών είναι σπάνιες. Η παρούσα ερευνητική μελέτη κατέδειξε ότι η ασύγχρονη χορήγηση θωρακικών συμπίεσεων κι εμφυσήσεων μειώνει το χρόνο

για την αυτόματη ανάκτηση κυκλοφορίας (ROSC) και ταυτόχρονα αυξάνει την γρήγορη αλλά κι εμμένουσα επιβίωση των νεογνών σε σύγκριση με την ισχύουσα μέχρι σήμερα, 3:1 αναλογία θωρακικών συμπίεσεων/εμφυσήσεων.<sup>12,78,124,202</sup>

Αυτό που αξίζει να αναφερθεί είναι ότι κανένας χειρισμός ανάνηψης δε πραγματοποιήθηκε προκειμένου να επιτευχθεί βελτίωση στην αναπνοή ή την κυκλοφορία. Έχουν προηγηθεί, στο παρελθόν, διάφορες ερευνητικές προσπάθειες με σύγκριση των θωρακικών συμπίεσεων όπως (3:1 έναντι 9:2 έναντι 15:2) αλλά δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στην ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, τη θνητότητα, τη χορήγηση οξυγόνου, τις αιμοδυναμικές παραμέτρους αλλά ούτε ακόμη και με τη χορήγηση επινεφρίνης, κατά τη νεογνική ανάνηψη.<sup>197,198,204</sup> Στην συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη ,εφαρμόστηκε συνεχής χορήγηση θωρακικών συμπίεσεων χωρίς όμως να διαφοροποιηθεί η καθαυτή χορήγηση συμπίεσεων κι εμφυσήσεων σε μία προσπάθεια να επιτευχθεί βελτίωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων χωρίς ,φυσικά, να επηρεάζεται ,αρνητικά, ο αερισμός. Η παρούσα προσέγγιση με την εκτέλεση των συνεχών θωρακικών συμπίεσεων είχε ως αποτέλεσμα να φανεί η σημαντική διαφορά της υψηλής αύξησης πίεσης πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων ενώ εφαρμόστηκε συγκεκριμένη καρδιοαναπνευστική νεογνική ανάνηψη.<sup>185,193,204,205</sup>

Οι ερευνητικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων θα πρέπει να είναι  $15 > \text{mmHg}$  για τους ενήλικες προκειμένου να επιτευχθεί αυτόματη ανάκτηση κυκλοφορίας.<sup>11,49,54,207</sup> Παρόλα αυτά, η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων αυξάνεται ,προοδευτικά, μετά την έναρξη της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης ενώ έχει επιζήμιο

αποτέλεσμα όσο γίνονται διακοπές στις θωρακικές συμπίεσεις τόσο στην ιστική άρδευση όσο και στην περιφερική αγγειακή αιμάτωση. Επιπρόσθετα, είναι ευρέως γνωστό, ότι η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων αποτελεί το μοναδικό κλειδί για την επιτυχημένη καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και καλό προγνωστικό δείκτη για την επιβίωση έως και 48 ώρες από την πρόκληση της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής.<sup>32,70,165,205,208</sup> Στην συγκεκριμένη μελέτη, η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων είναι εμφανώς πολύ υψηλή με τη συνεχή χορήγηση θωρακικών συμπίεσεων καθ' όλη την διάρκεια του πειραματικού πρωτοκόλλου και αυτό προκύπτει από την αυτόματη ανάκτηση κυκλοφορίας που ήταν πιο γρήγορη στην ομάδα παρέμβασης αλλά και από την επιβίωση στην ίδια ομάδα, στις 4 ώρες, όπως προβλεπόταν από την εκτέλεση του πειράματος. Από την άλλη πλευρά, η προσέγγιση της ομάδας ελέγχου με την αναλογία 3:1 θωρακικών συμπίεσεων /εμφυσήσεων, την διακοπή των θωρακικών συμπίεσεων για την εκτέλεση της εμφύσησης, δεν συνέβαλε θετικά ώστε να αυξηθεί η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων με αποτέλεσμα να μην προκύψει αυτόματη ανάκτηση κυκλοφορίας σε μεγάλο αριθμό χοιριδίων και ακόμη χειρότερα σε μικρότερο αριθμό αυτών στην επιβίωση.

Το τελεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα αποτελεί, επίσης, προγνωστικός δείκτης κατά την διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης κι άμεσα υποδεικνύει την επίτευξη ή μη της αυτόματης ανάκτησης κυκλοφορίας.<sup>204,206</sup> Επιπλέον, ο συγκεκριμένος δείκτης έχει ήδη χρησιμοποιηθεί, επικουρικά στο παρελθόν, για τη μέτρηση της καρδιακής παροχής και των πνευμονικών πιέσεων αν και επηρεάζεται ταυτόχρονα και από την αιμοδυναμική αλλά και την αναπνευστική οδό.<sup>199,202,205</sup> Στην παρούσα ερευνητική προσπάθεια, οι

υψηλότερες τιμές κατά την μέτρηση του τελεκπνευστικού διοξειδίου παρατηρήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης με τη συνεχή χορήγηση θωρακικών συμπίεσεων και είναι φανερό ότι σχετίζεται άμεσα με την σημαντική βελτίωση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους, στην ιστική άρδευση (παροχή δεξιού κόλπου), στην βελτίωση του αερισμού και κατ'έπείκταση και του διοξειδίου του άνθρακα, με αποτέλεσμα την βελτίωση και του μεταβολισμού.

Στο πρόσφατο παρελθόν, έχουν πραγματοποιηθεί ακόμη δύο παρόμοιες μελέτες, με αδιάκοπη χορήγηση θωρακικών συμπίεσεων, τα αποτελέσματα των οποίων δεν κατάφεραν να αναδείξουν αύξηση τόσο στην εγκεφαλική όσο και στην περιφερική αιμάτωση, σε αντίθεση με το παρόν πειραματικό πρωτόκολλο όπου και διαφοροποιείται ουσιαστικά και από τις δύο συγκεκριμένες μελέτες.<sup>190,191</sup> Πιο συγκεκριμένα, ο Berkowitz και ο Hou χορήγησαν 60 θωρακικές συμπίεσεις έναντι 60 εμφυσήσεων ανά λεπτό. Στην δική μας μελέτη χορηγήθηκαν 90 θωρακικές συμπίεσεις έναντι 30 εμφυσήσεων ανά λεπτό. Η υψηλή και σωστή συχνότητα θωρακικών συμπίεσεων συνδέεται, άμεσα, με τις βελτιωμένες τιμές της ΔΑΠ,ΜΑΠ και πίεσης πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων. Πράγματι, στην παρούσα μελέτη εφαρμόστηκε ενδοπνευμονική πίεση 30cm H<sub>2</sub>O, σε σύγκριση με την αντίστοιχη πίεση στα 60 cm H<sub>2</sub>O που εφαρμόστηκε στις προαναφερθείσες μελέτες από τον Berkowitz και τον Hou και φαίνεται ότι συμβάλλει σημαντικά στη χαμηλή αιματική ροή.<sup>190,191,193</sup>

Ο μηχανισμός της αιματικής ροής, ενώ εφαρμόζονται θωρακικές συμπίεσεις κατά τη νεογνική ανάνηψη, βασίζεται στην καρδιακή και θωρακική θεωρία της «αντλίας».<sup>205,206</sup> Παρόλα αυτά, οι συγκεκριμένες θεωρίες βασίζονται στις θωρακικές συμπίεσεις που πραγματοποιούνται κατά την ανακοπή των ενηλίκων χωρίς να υπάρχει η δυνατότητα για κάποια άλλη συσχέτιση. Αντίθετα,

στα νεογνά, κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι εφαρμόζοντας έναν ανεξάρτητο ρυθμό θωρακικών συμπίεσεων θα μπορούσε να προκαλέσει κολποκοιλιακό αποκλεισμό και να επιβαρύνει την αιμάτωση στο μυοκάρδιο.<sup>198</sup> Στην δική μας μελέτη φαίνεται ότι η ΣΑΠ αυξάνεται κατακόρυφα στα 30΄΄ της νεογνικής ανάνηψης και στις δύο ομάδες, αποτέλεσμα που έρχεται σε αντίθεση με την προαναφερθείσα θεωρία. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί, ότι συγκρίνοντας ανάμεσα στις δύο ομάδες τη μέτρηση της ΣΑΠ πριν από την έναρξη της νεογνικής ανάνηψης προκύπτει ότι ο συγκεκριμένος δείκτης είναι υψηλότερος στην ομάδα παρέμβασης με τη συνεχή χορήγηση θωρακικών συμπίεσεων.

Ο αερισμός, λοιπόν, αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της επιτυχημένης νεογνικής ανάνηψης.<sup>204,205</sup> Παρά ταύτα, θα ήταν προτιμότερο να αυξανόταν περισσότερο η ιστική άρδευση παρά τα ποσοστά επιβίωσης. Στην συγκεκριμένη μελέτη και με τη μέθοδο που εφαρμόσαμε φάνηκε ότι αυξάνεται η ιστική άρδευση χωρίς να επηρεάζεται, αρνητικά, ο αερισμός και η οξυγόνωση. Ωστόσο, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν περισσότερες ερευνητικές προσπάθειες προκειμένου να δοθεί έμφαση στην βελτιστοποίηση τόσο της αιματικής ροής όσο και της χορήγησης οξυγόνου κατά τη νεογνική ανάνηψη.

## **8.1 Περιορισμοί**

Αναγνωρίζεται, φυσικά, ότι η παρούσα έρευνα διεπτόταν από αρκετούς περιορισμούς. Καταρχάς, επρόκειτο για πειραματική μελέτη βασικής έρευνας. Κατ' επέκταση, το χοίρειο μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε δεν αντικατόπτριζε με ακρίβεια το κλινικό σενάριο σε επίπεδο ανθρώπινου οργανισμού. Ο χοίρος, αν

και συνιστά, συγκριτικά, ιδανική επιλογή για τη διεξαγωγή πειραματισμών, εντούτοις δεν παύει να έχει διαφορές από τον άνθρωπο, σε ό,τι αφορά το καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα. Παρόλο που η μελέτη προσομοιάζε την καρδιοαναπνευστική ανακοπή οφειλόμενη σε ασφυξία, εντούτοις δεν οφειλόταν σε παθολογικά αίτια παρά μόνο σε τεχνητά. Επίσης, τα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν φαινομενικά υγιή χωρίς γνωστή, προηγούμενη, νοσηρότητα ή παθολογία.

Παρατηρήθηκε, λοιπόν, από την ερευνητική ομάδα ότι υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην επιβίωση στις 4 ώρες των νεογνών χοιριδίων που αναζωογονήθηκαν με ασύγχρονη χορήγηση ΘΣ κι εμφυσήσεων έναντι της πολύ μικρής επιβίωσης των χοιριδίων στην αναλογία 3:1 ,στον αντίστοιχο χρόνο. Παρόλαυτά οι αιμοδυναμικές παράμετροι κατά τη φάση της ανάνηψης και τη φάση "ROSC" ήταν οι ίδιες και στις δύο ομάδες. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο αερισμός και η οξυγόνωση βελτιώθηκαν πολύ στην ομάδα παρέμβασης τόσο στη φάση "ROSC", όσο και στις επόμενες φάσεις των 2 και 4 ωρών επιβίωσης, αντίστοιχα. Η συγκεκριμένη παρατήρηση αποτελεί σημαντική διαπίστωση για την συνεχή χορήγηση θωρακικών συμπίεσεων κι έχει ως αποτέλεσμα την βελτίωση της επιβίωσης κι αποδεικνύεται αυτό στην ομάδα παρέμβασης που έλαβε ασύγχρονη χορήγηση ΘΣ κι εμφυσήσεων.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Εν κατακλείδι, η ασύγχρονη χορήγηση θωρακικών συμπίεσεων κι εμφυσήςσεων κατά την διάρκεια καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης στην ομάδα παρέμβασης καταδεικνύουν ότι τα στατιστικά αποτελέσματα ήταν παρόμοια κατά τη φάση "ROSC" , ενώ φαίνεται να υπερτερούν στη φάση των 4 ωρών, η τελευταία φάση του πειράματος, οι αναπνευστικοί παράμετροι φαίνεται να είναι βελτιωμένοι και η επιβίωση των νεογνών χοιριδίων, που αποτελεί και το σημαντικότερο αποτέλεσμα για την περαιτέρω εξέλιξη της ζωής των νεογνών με την λιγότερη ή παντελή έλλειψη νευρολογικού ελλείματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και την αναλογία 3:1 σε νεογνό χοιρίδιο που αποτελεί μοντέλο προσομοίωσης ασφυξία. Επίσης, οι αδιάλειπτες θωρακικές συμπίεσεις, είναι εφικτό να πραγματοποιηθούν και φέρουν βελτιωμένα αποτελέσματα οπότε και θα πρέπει να γίνουν αντικείμενο μελέτης για την αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών. Αποτελεί, λοιπόν, επιτακτική ανάγκη να πραγματοποιηθούν περισσότερες ερευνητικές προσπάθειες προκειμένου να αναδείξουν και κυρίως να βελτιώσουν, επιστημονικά, την κλινική έρευνα που αφορά στην νεογνική ανάνηψη.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η νεογνική ανάνηψη αποτελεί ένα από τα καίρια ζητήματα στην παγκόσμια βιβλιογραφία και χρήζει συνεχούς εξέλιξης για την επιτυχή έκβαση κι επιβίωση του νεογνού με συνοδό βελτίωση της νευρολογικής εικόνας, όσο αυτό είναι εφικτό. Αυτό αποτέλεσε το κίνητρο για την έναρξη της παρούσας ερευνητικής μελέτης, η διερεύνηση και η σύγκριση δύο διαφορετικών μεθόδων καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης σε χοίρειο μοντέλο ασφυξίας και η επιβίωση, σε κάθε περίπτωση.

**Υλικό και μέθοδοι:** Τα χοίρεια μοντέλα που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη ήταν είκοσι. Οι φάσεις του ερευνητικού πρωτοκόλλου ήταν έξι: η σταθεροποίηση, η πρόκληση καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης, η καρδιοαναπνευστική ανάνηψη, η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC), η παρακολούθηση κι έλεγχος στις 2 και στις τέσσερις ώρες. Σε όλα τα ζώα προκλήθηκε καρδιοαναπνευστική ανακοπή, ως κύρια αιτία την ασφυξία, έως ότου η καρδιακή συχνότητα να αγγίξει τις 60σφ/λεπτό ή η ΜΑΠ τα 15mmHg. Είκοσι νεογνά χοιρίδια χωρίστηκαν σε δύο επιμέρους ομάδες των δέκα, την ομάδα ελέγχου και την ομάδα παρέμβασης. Στην ομάδα ελέγχου ακολούθησε καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση με αναλογία 3:1 θωρακικών συμπίεσεων κι εμφυσήσεων ενώ στην ομάδα παρέμβασης ακολούθησε καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση με ασύγχρονη χορήγηση θωρακικών συμπίεσεων κι εμφυσήσεων, υπολογίζονται 90 θωρακικές συμπίεσεις και 30 εμφυσήσεις περίπου το λεπτό, κατά τη φάση της αναζωογόνησης, έως ότου καταφέρουν να ανανήψουν, με συγκεκριμένα κριτήρια όπως η καρδιακή συχνότητα να είναι περίπου 100/λεπτό ή η ΜΑΠ να αγγίξει τα 50mmHg.

**Αποτελέσματα:** Η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων στα πρώτα 30΄ της αναζωογόνησης φαίνεται να είναι υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης ( $45.7 \pm 16.9$  vs  $21.8 \pm 6$ ,  $p < 0.001$ ) έναντι της ομάδας ελέγχου και παραμένει στα ίδια υψηλά επίπεδα καθ΄ όλη την διάρκεια του πειραματικού πρωτοκόλλου. Άλλη μία στατιστικώς σημαντική διαφορά φαίνεται στην Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, στα 30΄, ανάμεσα στις δύο ομάδες κατά την διάρκεια της ΚΑΑ ( $50.6 \pm 17.5$  vs.  $25.8 \pm 6$  ομάδα παρέμβασης έναντι ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα,  $p < 0.001$ ). Επιπλέον, η Μέση Αρτηριακή Πίεση ήταν εμφανώς υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης ( $66.7 \pm 16.2$  vs.  $36.5 \pm 13$ ,  $p < 0.001$ ) έναντι της ομάδας ελέγχου, ωστόσο δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην Πίεση του Δεξιού Κόλπου ( $4.9 \pm 1.2$  vs.  $4 \pm 1.4$ ,  $p = 0.14$ ). Επίσης, στη φάση των 4 ωρών μετά την αναζωογόνηση, 2 (20%) μόλις χοιρίδια επεβίωσαν από την ομάδα ελέγχου σε σύγκριση με την ομάδα παρέμβασης που επεβίωσαν 7 (70%).

**Συμπέρασμα:** Η ακολουθία και η ασύγχρονη χορήγηση θωρακικών συμπίεσεων φαίνεται να υπερτερεί ως μέθοδος νεογνικής ανάνηψης τόσο στην αυτόματη ανάκτηση κυκλοφορίας και την πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων όσο και στην επιβίωση των ζωικών προτύπων στις 4 ώρες, σύμφωνα με το παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Neonatal resuscitation is not only a major issue in scientific literature but it is also one that requires constant development for the survival of the neonate and the improvement of its neurological profile to the extent that this is possible. This has been the motive for the present research paper. The inquiring and comparison of two different methods of cardiopulmonary resuscitation on piglet model and its survival in any case.

**Material and methods:** Twenty piglet models were included in this study. The research protocol was separated in six phases: stabilization, cardiopulmonary arrest, return of spontaneous circulation (ROSC), observation and monitoring every 2 and 4 hours. All the animals suffered cardiopulmonary arrest, caused by asphyxia to the point that the heart rate dropped to 60pulses/minute or the MAP 15mmHg. Twenty neonate piglets were divided in two groups of ten, the control group and the intervention group. In the control group cardiopulmonary resuscitation was performed in an analogy 3:1 of chest compressions and infusions, while in the intervention group cardiopulmonary resuscitation was performed with continuous chest compressions and infusions, about 90 chest compressions and 30 infusions per minute during resuscitation until they resuscitated according to specific criteria such as heart rate at about 100/minute or MAP at 50 mmHg..

**Results:** Coronary perfusion pressure at the first 30 sec of CPR was higher in the experimental group ( $45.7 \pm 16.9$  vs  $21.8 \pm 6$ ,  $p < 0.001$ ) and remained significantly elevated throughout the experiment. A statistically significant difference in diastolic aortic pressure was also noted between groups at 30 sec of CPR ( $50.6 \pm 17.5$  vs.  $25.8 \pm 6$  in the experimental and control group, respectively,  $p < 0.001$ ). Furthermore, MAP was significantly higher in the experimental group ( $66.7 \pm 16.2$  vs.  $36.5 \pm 13$ ,  $p < 0.001$ ). However, no difference was observed in right atrial pressure ( $4.9 \pm 1.2$  vs.  $4 \pm 1.4$ ,  $p = 0.14$ ). Also, at 4 hours, 2 (20%) animals survived in the control group compared to 7 (70%) animals in the experimental group.

**Conclusion:** Continuous performance of chest compressions seems to take advantage as a method of neonate resuscitation when it comes to spontaneous recovery of circulation as well as the survival of the animal models during the four hours according to the present research protocol.

## Βιβλιογραφία

1. Παπαδημητρίου Λ. Καρδιοαναπνευστική Ανακοπή. Παπαδημητρίου Λ. Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση, σελ.20-24. 1<sup>η</sup> έκδοση. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα, 2006.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1269-76.
3. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-63.
4. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010; 81: 1305-52.
5. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005; 67: 75-80.
6. Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE et al. Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2004; 93:1455 – 60 .
7. Cummins R, Thies W. Automated external defibrillators and the Advanced Cardiac Life Support Program: a new initiative from the American Heart Association. *Am J Emerg Med* 1991; 9: 91-93.
8. Waalewijn RA, Nijpels MA, Tijssen JG, Koster RW. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 54: 31-36.
9. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, et al. Survival after application of automated external defibrillators before arrival of the emergency medical

- system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J Am Coll Cardio* 2010; 55: 1713-20.
10. Van Alem AP, Vrenken RH, de Vos R, Tijssen JG, Koster RW. Use of automated external defibrillator by first responders in out of hospital cardiac arrest: prospective controlled trial. *BJM* 2003; 327: 1312
11. 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.
12. Xanthos T, Iacovidou N, Pantazopoulos I et al. Ischemia-modified albumin predicts the outcome of cardiopulmonary resuscitation: An experimental study. *Resuscitation* 2010; 81: 591-595.
13. Nichol G, Thomas E, Callaway CW et al. Regional variation in out of hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008; 300: 1423-31.
14. Πατσούρης Ε. Εγκεφαλοπάθεια μετά από Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση. Παπαδημητρίου Λ. Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση, σελ. 276-283. 1<sup>η</sup> έκδοση. Αθήνα. Εκδόσεις Βήτα 2006.
15. Xanthos T, Lelovas P, Vlachos I et al. Cardiopulmonary arrest and resuscitation in Landrace/Large White swine: a research model. *Laboratory Animals* 2007; 41: 353-362.
16. Knippenberg R, Lawn JE, Darmstadt GL, Begkoyian G, Fogstad H, Walelign N, Paul VK. Systematic scaling up of neonatal care in countries. *Lancet* 2005, 365 (9464):1087-1098.

17. Saugstad OD. Reducing global neonatal mortality is possible. *Neonatology* 2011, 99(4):250-257.
18. Lawn JE, Lee AC, Kinney M, Sibley L, Carlo WA, Paul VK, Pattinson R, Darmstadt GL. Two million intrapartum-related still births and neonatal deaths: where, why, and what can be done? *Int J Gynaecol Obstet* 2009, 107 Suppl 1:S5-18, S19.
19. Lawn JE, Bahl R, Bergstrom S, Bhutta ZA, Darmstadt GL, Ellis M, English M, Kurinczuk JJ, Lee AC, Meriardi M et al. Setting research priorities to reduce almost one million deaths from birth asphyxia by 2015. *PLoS Med* 2011, 8(1):e1000389.
20. Little WJ. On the Influence of Abnormal Parturition, Difficult Labours, Premature Birth and Asphyxia Neonatorum on the Mental and Physical Condition of the Child, Especially in Relation to Deformity. *Trans Obstet Soc London* 1861, 3:293.
21. Eastman NJ. Foetal Blood Studies 1. The Oxygen Relationship of Umbilical Cord Blood and Birth, . *Bull J Hop Hosp* 1930 :221.
22. Eastman NJ, McLane CM. Foetal Blood Studies II. The Lactic Acid Content of Umbilical Cord Blood Under Various Conditions. *Bull J Hop Hosp* 1931, 48:261.
23. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953, 32(4):260-267.
24. Cross KW. Resuscitation of the asphyxiated infant. *Br Med Bull* 1966, 22(1):73-78.
25. Dawes GS. Sudden death in babies: physiology of the fetus and newborn. *Am J Cardiol* 1968, 22(4):469-478

26. Cross KW. Resuscitation of the asphyxiated infant. *Br Med Bull* 1966, 22(1):73-78.
27. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005, 365(9462):891-900.
28. Allwood AC, Madar RJ, Baumer JH, Readdy L, Wright D. Changes in resuscitation practice at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003, 88(5):F375-379.
29. Pantou K, Drougia A, Krallis N, Hotoura E, Papassava M, Andronikou S. Perinatal and neonatal mortality in Northwest Greece (1996-2004). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010, 23(10):1237-1243.
30. 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 7: Neonatal resuscitation. *Resuscitation*, 2015: 249 -263
31. Richmond S, Wyllie J. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation* 2010; 81:1389–99.
32. Louapre P, Grongnet JF, Tanguay RM, David JC. Effects of hypoxia on stress proteins in the piglet heart at birth. *Cell Stress Chaperones* 2005, 10(1):17-23.
33. Distefano G, Pratico AD. Actualities on molecular pathogenesis and repairing processes of cerebral damage in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ital J Pediatr* 2010, 36:63.
34. Garcia-Munoz Rodrigo F, Rivero Rodriguez S, Siles Quesada C. Hypothermia risk factors in the very low weight newborn and associated morbidity and mortality in a neonatal care unit. *An Pediatric (Barc)* 2014; 80:144–50.



35. Szyld E, Aguilar A, Musante GA, et al. Comparison of devices for newborn ventilation in the delivery room. *J Pediatric* 2014; 165:e3234–9.
36. Kamlin CO, Schilleman K, Dawson JA, et al. Mask versus nasal tube for stabilization of preterm infants at birth: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013; 132:e381–8.
37. Lelovas P, Kostomitsopoulos NG, Xanthos T. A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2014, 53(5):432-438.
38. Alonso-Spilsbury M, Mota-Rojas D, Villanueva-Garcia D, Martinez-Burnes J, Orozco H, Ramirez-Necoechea R, Mayagoitia AL, Trujillo ME. Perinatal asphyxia pathophysiology in pig and human: a review. *Anim Reprod Sci* 2005, 90(1-2):1-30.
39. Curtis SE. Responses of the piglet to perinatal stressors. *J Anim Sci* 1974, 38(5):1031-1036.
40. Faa A, Xanthos T, Fanos V, Fanni D, Gerosa C, Pampaloni P, Pais ME, Faa G, Iacovidou N. Hypoxia-induced endothelial damage and microthrombosis in myocardial vessels of newborn landrace/large white piglets. *Biomed Res Int* 2014, 2014:619284.
41. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005, 365(9460):663-670.
42. Cummins RO, Chamberlain DA. Advisory statements of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 1997, 95(8):2172-2173

43. Nadkarni V, Hazinski MF, Zideman D, Kattwinkel J, Quan L, Bingham R, Zaritsky A, Bland J, Kramer E, Tiballs J. Pediatric resuscitation: an advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 1997, 95(8):2185-2195.
44. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010, Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation* 2010, 81(10):1389-1399.
45. Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, Guinsburg R, Hazinski MF, Morley C, Richmond S et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010, 81 Suppl 1:e260-287.
46. Bjorklund LJ, Hellstrom-Westas L. Reducing heat loss at birth in very preterm infants. *J Pediatr* 2000, 137(5):739-740.
47. Stanley FJ, Alberman EV. Infants of very low birthweight, I: perinatal factors affecting survival. *Dev Med Child Neurol* 1978;20:300–12.
48. Meyer MP, Payton MJ, Salmon A, Hutchinson C, de Klerk A. A clinical comparison of radiant warmer and incubator care for preterm infants from birth to 1800 grams. *Pediatrics* 2001; 108:395–401.
49. Pinheiro JM, Furdon SA, Boynton S, Dugan R, Reu-Donlon C, Jensen S. Decreasing hypothermia during delivery room stabilization of preterm neonates. *Pediatrics* 2014; 133:e218–26.
50. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012;345:e7976.

51. Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Wiswell TE, Aguilar AM, Vivas NI. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:597–602
52. Dargaville PA, Copnell B, Mills JF, et al. Fluid recovery during lung lavage in meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatrica* 2013; 102: e 90–93.
53. Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, et al. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2010; 81:Se260–87 [Suppl 1].
54. Wood FE, Morley CJ, Dawson JA, et al. Assessing the effectiveness of two round neonatal resuscitation masks: study 1. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F235–7.
55. Tracy MB, Klimek J, Coughtry H, et al. Mask leak in one-person mask ventilation compared to two-person in newborn infant manikin study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F 195–200.
56. Zhu XY, Lin BC, Zhang QS, Ye HM, Yu RJ. A prospective evaluation of the efficacy of the laryngeal mask airway during neonatal resuscitation. *Resuscitation* 2011;82:1405–9.
57. Ingimarsson J, Bjorklund LJ, Curstedt T, Gudmundsson S, Larsson A, Robertson B, Werner O. Incomplete protection by prophylactic surfactant against the adverse effects of large lung inflations at birth in immature lambs. *Intensive Care Med* 2004, 30(7):1446-1453.

58. Schmolzer GM, Agarwal M, Kamlin CO, Davis PG. Supraglottic airway devices during neonatal resuscitation: an historical perspective, systematic review and meta-analysis of available clinical trials. *Resuscitation* 2013; 84:722–30.
59. Kempley ST, Moreiras JW, Petrone FL. Endotracheal tube length for neonatal intubation. *Resuscitation* 2008, 77(3):369-373.
60. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 2011; 128:e1069–76.
61. Houry PK, Frank LR, Menegazzi J, Taylor R. A randomized, controlled trial of two-thumb vs two-finger chest compression in a swine infant model of cardiac arrest [see comment]. *Prehosp Emerg Care: Off J Natl Assoc EMS Phys Natl Assoc State EMS Dir* 1997;1:65–7.
62. Christman C, Hemway RJ, Wyckoff MH, Perlman JM. The two-thumb is superior to the two-finger method for administering chest compressions in a manikin model of neonatal resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F99–101.
63. Dellimore K, Heunis S, Gohier F, et al. Development of a diagnostic glove for unobtrusive measurement of chest compression force and depth during neonatal CPR. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013;2013: 350–3.
64. Dorfsman ML, Menegazzi JJ, Wadas RJ, Auble TE. Two-thumb vs two finger chest compression in an infant model of prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Acad Emerg Med: Off J Soc Acad Emerg Med* 2000;7: 1077–82.
65. Martin PS, Kemp AM, Theobald PS, Maguire SA, Jones MD. Do chest compressions during simulated infant CPR comply with international recommendations? *Arch Dis Child* 2013;98:576–81.

66. Park J, Yoon C, Lee JC, et al. Manikin-integrated digital measuring system for assessment of infant cardiopulmonary resuscitation techniques. *IEEE J Biomed Health Inf* 2014;18:1659–67.
67. Udassi S, Udassi JP, Lamb MA, et al. Two-thumb technique is superior to two-finger technique during lone rescuer infant manikin CPR. *Resuscitation* 2010; 81:712–7.
68. Saini SS, Gupta N, Kumar P, Bhalla AK, Kaur H. A comparison of two-fingers technique and two-thumbs encircling hands technique of chest compression in neonates. *J Perinatol: Off J California Perinat Assoc* 2012;32:690–4.
69. Dannevig I, Solevag AL, Saugstad OD, Nakstad B. Lung injury in asphyxiated newborn pigs resuscitated from cardiac arrest—the impact of supplementary oxygen, longer ventilation intervals and chest compressions at different compression-to-ventilation ratios. *Open Respir Med J* 2012; 6:89–96.
70. Klein GW, Hojsak JM, Schmeidler J, Rapaport R. Hyperglycemia and outcome in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr* 2008, 153(3):379-384.
71. Dannevig I, Solevag AL, Sonerud T, Saugstad OD, Nakstad B. Brain inflammation induced by severe asphyxia in newborn pigs and the impact of alternative resuscitation strategies on the newborn central nervous system. *Pediatr Res* 2013; 73:163–70.
72. Hemway RJ, Christman C, Perlman J. The 3:1 is superior to a 15:2 ratio in a newborn manikin model in terms of quality of chest compressions and number of ventilations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F42–5.
73. Solevag AL, Dannevig I, Wyckoff M, Saugstad OD, Nakstad B. Extended series of cardiac compressions during CPR in a swine model of perinatal asphyxia. *Resuscitation* 2010; 81:1571–6.

74. Solevag AL, Dannevig I, Wyckoff M, Saugstad OD, Nakstad B. Return of spontaneous circulation with a compression: ventilation ratio of 15:2 versus 3:1 in newborn pigs with cardiac arrest due to asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F417–21.
75. Solevag AL, Madland JM, Gjaerum E, Nakstad B. Minute ventilation at different compression to ventilation ratios, different ventilation rates, and continuous chest compressions with asynchronous ventilation in a newborn manikin. *Scand J Trauma Resuscitation Emerg Med* 2012;20:73.
76. Linner R, Werner O, Perez-de-Sa V, Cunha-Goncalves D. Circulatory recovery is as fast with air ventilation as with 100% oxygen after asphyxia-induced cardiac arrest in piglets. *Pediatr Res* 2009; 66:391–4.
77. Solevag AL, Dannevig I, Nakstad B, Saugstad OD. Resuscitation of severely asphyctic newborn pigs with cardiac arrest by using 21% or 100% oxygen. *Neonatology* 2010;98:64–72.
78. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005, 365(9460):663-670.
79. Harrington DJ, Redman CW, Moulden M, Greenwood CE. The long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: a systematic review of the literature and hospital-based cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:e1-5.
80. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353:1574–84.

81. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361:1349–58.
82. Dalili H, Nili F, Sheikh M, Hardani AK, Shariat M, Nayeri F. Comparison of the four proposed Apgar scoring systems in the assessment of birth asphyxia and adverse early neurologic outcomes. *PloS One* 2015; 10:e0122116.
83. Davis PG, Tan A, O'Donnell CP, Schulze A: Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004, 364 (9442):1329-1333.
84. Rudiger M, Braun N, Gurth H, Bergert R, Dinger J. Preterm resuscitation : clinical approaches to improve management in delivery room. *Early Hum* 2011; 87:749–53.
85. Perez-de-Sa V, Cunha-Goncalves D, Nordh A, Hansson S, Larsson A, Ley D et al. High brain tissue oxygen tension during ventilation with 100% oxygen after fetal asphyxia in newborn sheep. *Pediatr Res.* 2009;65(1):57–61
86. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Marlow N, Porter E et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009, 361(14):1349-1358.
87. Buonocore G, Groenendaal F. Anti-oxidant strategies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007, 12(4):287-295.
88. Martin RJ, Prakash YS, Hibbs AM. Why do former preterm infants wheeze? *J Pediatr* 2013, 162(3):443-444.
89. Sabir H, Jary S, Tooley J, Liu X, Thoresen M. Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J Pediatr* 2012, 161(3):409-416.

90. Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2008, 94(3):176-182.
91. Guay J, Lachapelle J. No evidence for superiority of air or oxygen for neonatal resuscitation: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2011, 58(12):1075-1082.
92. Goldsmith JP, Kattwinkel J. The role of oxygen in the delivery room. *Clin Perinatol* 2012, 39(4):803-815.
93. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010, 125(6):e1340-1347.
94. Perlman J, Kattwinkel J, Wyllie J, Guinsburg R, Velaphi S. Neonatal resuscitation: in pursuit of evidence gaps in knowledge. *Resuscitation* 2012, 83(5):545-550.
95. Rudiger M, Braun N, Gurth H, Bergert R, Dinger J. Preterm resuscitation : clinical approaches to improve management in delivery room. *Early Hum Dev* 2011; 87:749–53.
96. Baskett PJ, Steen PA, Bossaert L. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005 Section 8. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation* 2005; 67:S171–80 [Suppl 1].
97. Fulbrook P, Latour J, Albarran J, et al. The presence of family members during cardiopulmonary resuscitation: European federation of Critical Care Nursing associations. European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care and European Society of Cardiology Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions Joint Position Statement. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2007; 6:255–8.



98. Lelovas P, Kostomitsopoulos N, Xanthos T. A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2014, 53(5):432-438.
99. Newborn Life Support: European Resuscitation Council; 2008
100. Chalak LF, Barber CA, Hynan L, Garcia D, Christie L, Wyckoff MH. End-tidal CO<sub>2</sub> detection of an audible heart rate during neonatal cardiopulmonary resuscitation after asystole in asphyxiated piglets. *Pediatr Res* 2011; 69:401–5.
101. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, Tsirikos-Karapanos N, Lelovas P, Papadimitriou D, Dontas I, Papadimitriou L. 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(5):21-25.
102. Sabir H, Jary S, Tooley J, Liu X, Thoresen M. Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J Pediatr* 2012, 161(3):409-416
103. Vogel ER, Britt RD, Jr., Trinidad MC, Faksh A, Martin RJ, MacFarlane PM, Pabelick CM, Prakash YS: Perinatal oxygen in the developing lung. *Can J Physiol Pharmacol* 2015, 93(2):119-127.
104. Toma A, Albu D, Dambenau I, Constantinescu A, Nanea M, Scheiner M, Vamescu B, Lancu M, Ghinea R. 21% versus 100% Oxygen in the Resuscitation of Term Infants. In: *ESPR*. Prague ; 2007.
105. Bhandari V. Hyperoxia-derived lung damage in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010, 15(4):223-229.

106. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ, 2nd, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J et al: Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics* 2009, 124(3):e 439-449.
107. Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2008, 94(3):176-182.
108. Guay J, Lachapelle J. No evidence for superiority of air or oxygen for neonatal resuscitation: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2011, 58(12):1075-1082.
109. Goldsmith JP, Kattwinkel J. The role of oxygen in the delivery room. *Clin Perinatol* 2012, 39(4):803-815.
110. Rabi Y, Yee W, Chen SY, Singhal N. Oxygen saturation trends immediately after birth. *J Pediatr* 2006, 148(5):590-594.
111. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010, 125(6):e1340-1347.
112. Ong SL, Gravante G, Metcalfe MS, Dennison AR. History, ethics, advantages and limitations of experimental models for hepatic ablation. *World J Gastroenterol* 2013, 19(2):147-154.
113. Barouxis D, Chalkias A, Syggelou A, Iacovidou N, Xanthos T. Research in human resuscitation: what we learn from animals. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012, 25(Suppl 5):44-46.

114. Fritz KI, Zubrow A, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Hypercapnia induced modifications of neuronal function in the cerebral cortex of newborn piglets. *Pediatr Res* 2005, 57(2):299-304.
115. Saugstad OD. The role of oxygen in neonatal resuscitation. *Clin Perinatol* 2004, 31(3):431-443.
116. Del Duca D, Tadevosyan A, Karbassi F, Akhavein F, Vaniotis G, Rodaros D, Villeneuve LR, Allen BG, Nattel S, Rohlicek CV et al. Hypoxia in early life is associated with lasting changes in left ventricular structure and function at maturity in the rat. *Int J Cardiol* 2012, 156(2):165-173.
117. Faa A, Xanthos T, Papalois A, Locci A, Pampaloni P, Pais ME, Aroni F, Gazzolo D, Faa G, Iacovidou N. S100B immunoreactivity: a new marker of hypoxia-related cardiac damage in newborn piglets. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Oct; 26 Suppl 2:72-6.
118. Tsoporis JN, Marks A, Haddad A, et al. S100b expression modulates left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 2005; 111:598–606.
119. Zhao P, Gao S, Lin B. Elevated levels of serum S100B is associated with the presence and outcome of hemorrhagic shock. *Clin Lab* 2012; 58:1051–5.
120. Faa A, Iacovidou N, Xanthos T, Locci A, Pampaloni P, Aroni F, Papalois A, Faa G, Fanos V. Hypoxia/reoxygenation-induced myocardial lesions in newborn piglets are related to interindividual variability and not to oxygen concentration. *Clinics (Sao Paulo)* 2012, 67(5):503-508.
121. Fotopoulos S, Mouchtouri A, Xanthou G, Lipsou N, Petrakou E, Xanthou M. Inflammatory chemokine expression in the peripheral blood of neonates with

- perinatal asphyxia and perinatal or nosocomial infections. *Acta Paediatr* 2005, 94(6):800-806.
122. Baumans V. Use of animals in experimental research: an ethical dilemma? *Gene Ther* 2004, 11 Suppl 1:S64-66.
123. Munkeby BH, Borke WB, Bjornland K, Sikkeland LI, Borge GI, Halvorsen B, Saugstad OD. Resuscitation with 100% O<sub>2</sub> increases cerebral injury in hypoxemic piglets. *Pediatr Res* 2004, 56(5):783-790.
124. Harrington DJ, Redman CW, Moulden M, Greenwood CE. The long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: a systematic review of the literature and hospital-based cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: e 1–5.
125. Patel H, Beeby PJ. Resuscitation beyond 10 minutes of term babies born without signs of life. *J Paediatr Child Health* 2004;40:136–8.
126. Kasdorf E, Laptook A, Azzopardi D, Jacobs S, Perlman JM. Improving infant outcome with a 10 min Apgar of zero. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F102–5.
127. Sarkar S, Bhagat I, Dechert RE, Barks JD. Predicting death despite therapeutic hypothermia in infants with hypoxic - ischemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F423–8.
128. Nuffield Council on Bioethics. Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues. 2006 ISBN 1 904384 14
129. Swamy R, Mohapatra S, Bythell M, Embleton ND. Survival in infants live born at less than 24 weeks' gestation: the hidden morbidity of non-survivors. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F293–4.

130. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GC, Pell JP, Nelson SM. Apgar score and the risk of cause-specific infant mortality: a population-based cohort study. *Lancet* 2014; 384:1749–55.
131. Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, et al. In-hospital cardiac arrest: A review. *JAMA* 2019; 321(12):1200-1210.
132. Wyllie J, Bruinenberg J, Roeher CC, et al. European resuscitation guidelines for resuscitation 2015. Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 2015; 95:249-263.
133. Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, et al. Part 7: Neonatal resuscitation. 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2015; 95:169-201.
134. Wyckoff MH, Berg RA. Optimizing chest compressions during delivery-room resuscitation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13:410-5.
135. Xanthos T, Lelovas P, Vlachos I, et al. Cardiopulmonary arrest and resuscitation in Landrace/Large White swine: a research model. *Lab Anim* 2007; 41:353-62.
136. Schmolzer GM, O'Reilly M, LaBossiere J, et al. 3:1 Compression to ventilation ratio versus continuous chest compression with asynchronous ventilation in a porcine model of neonatal resuscitation. *Resuscitation* 2014; 85:270-275.
137. Sigal AP, Sandel KM, Buckler DG, et al. Impact of adrenaline dose and timing on out-of-hospital cardiac arrest survival and neurological outcomes. *Resuscitation* 2019; 139:182-188.

138. Vali P, Sankaran D, Rawat M, et al. Epinephrine in neonatal resuscitation. *Children (Basel)* 2019; 6(4).
139. Jung E, Babbs CF, Lenhart S, et al. Optimal strategy for cardiopulmonary resuscitation with continuous chest compression. *Acad Emerg Med* 2006; 13:715-21.
140. Solevag AL, Madland JM, Gjaerum E, et al. Minute ventilation at different compression to ventilation ratios, different ventilation rates, and continuous chest compressions with asynchronous ventilation in a newborn manikin. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012; 20:73.
141. Solevag AL, Lee TF, Lu M, et al. Tidal volume delivery during continuous chest compressions and sustained inflation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102:85-87.
142. Solevag AL, Schmolzer GM. Optimal chest compression rate and compression to ventilation ratio in delivery room resuscitation: Evidence from newborn piglets and neonatal manikins. *Front Pediatr* 2017; 5:3.
143. Schmolzer GM. Chest compressions during sustained inflation during cardiopulmonary resuscitation in newborn infants translating evidence from animal studies to the bedside. *JACC Basic Transl Sci* 2019; 4:116-121.
144. Laventhal N, Tarini BA, Lantos J. Ethical issues in neonatal and pediatric clinical trials. *Pediatr Clin North Am.* 2012 Oct; 59(5):1205–20.
145. Barouxis D, Chalkias A, Syggelou A, Iacovidou N, Xanthos T. Research in human resuscitation: what we learn from animals. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Oct; 25(Suppl 5):44–6.
146. Yager JY, Ashwal S. Animal models of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Neurol.* 2009 Mar; 40(3):156–67.

147. Rooney T, Raju TN, Moustogiannis AN. Animal models for the study of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a critical analysis. *Early Hum Dev.* 1997 Jan 20; 47(2):115– 46.
148. Northington FJ. Brief update on animal models of hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal stroke. *ILAR J.* 2006; 47(1):32–8.
149. Derrick M, Luo NL, Bregman JC, Jilling T, Ji X, Fisher K, et al. Preterm fetal hypoxia-ischemia causes hypertonia and motor deficits in the neonatal rabbit: a model for human cerebral palsy? *J Neurosci.* 2004 Jan 7; 24(1):24–34.
150. Derrick M, Drobyshesky A, Ji X, Tan S. A model of cerebral palsy from fetal hypoxia-ischemia. *Stroke.* 2007 Feb; 38(2 Suppl):731–5.
151. Myers RE. A unitary theory of causation of anoxic and hypoxic brain pathology. In: Fahn S, Davis JN, Rowland LP, eds. *Cerebral Hypoxia and Its Consequences: Advances in Neurology*  
New York, NY: Raven Press Publishers; 1979:195-213
152. Levine S. Anoxic-ischemic encephalopathy in rats. *Am J Pathol.* 1960 Jan; 36:1–17.
153. Rice JE 3rd, Vannucci RC, Brierley JB. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Ann Neurol.* 1981 Feb; 9(2):131–41.
154. Crick SJ, Sheppard MN, Ho SY, Gebstein L, Anderson RH. Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. *J Anat.* 1998 Jul; 193 (Pt 1):105–19.
155. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, Tsirikos-Karapanos N, Lelovas P, Papadimitriou D, 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 Sep; 46(5):21–5.
157. Swindle MM, Smith AC. Comparative anatomy and physiology of the pig. *Scand J Anim Sci.* 1998; 25(1):1-10
158. Alonso-Spilsbury M, Mota-Rojas D, Villanueva-García D, Martínez-Burnes J, Orozco H, Ramírez-Necoechea R, et al. Perinatal asphyxia pathophysiology in pig and human: a review. *Anim Reprod Sci.* 2005 Nov; 90(1-2):1–30.
159. Curtis SE. Responses of the piglet to perinatal stressors. *J Anim Sci.* 1974 May; 38(5):1031–6.
160. Pastorelli G, Neil M, Wigren I. Body composition and muscle glycogen contents of piglets of sows fed diets differing in fatty acids profile and contents. *Livestock Science.* 2009 Aug; 123(2-3):329–34.
161. Goplerud JM, Kim S, Delivoria - Papadopoulos M. The effect of post-asphyxial reoxygenation with 21% vs. 100% oxygen on Na<sup>+</sup>,K<sup>(+)</sup>-ATPase activity in striatum of newborn piglets. *Brain Res.* 1995 Oct 23; 696(1-2):161–4.
162. Børke WB, Munkeby BH, Mørkrid L, Thaulow E, Saugstad OD. Resuscitation with 100% O<sub>2</sub> does not protect the myocardium in hypoxic newborn piglets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 Mar; 89(2):F156–160.
163. Lorek A, Takei Y, Cady EB, Wyatt JS, Penrice J, Edwards AD, et al. Delayed (“secondary”) cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res.* 1994 Dec; 36(6):699–706.



164. Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B, Bainbridge A, Andorka C, Price D, et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain*. 2013 Jan; 136(Pt 1):90–105.
165. Oláh O, Németh I, Tóth-Szúki V, Bari F, Domoki F. Regional Differences in the Neuronal Expression of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in the Newborn Pig Brain. *Acta Histochem Cytochem*. 2012 Jun 28; 45(3):187–92.
166. Domoki F, Zimmermann A, Cserni G, Bori R, Temesvári P, Bari F. Reventilation with room air or 100% oxygen after asphyxia differentially affects cerebral neuropathology in newborn pigs. *Acta Paediatr*. 2006 Sep; 95(9):1109–15.
167. Domoki F, Oláh O, Zimmermann A, Németh I, Tóth-Szúki V, Hügyecz M, et al. Hydrogen is neuroprotective and preserves cerebrovascular reactivity in asphyxiated newborn pigs. *Pediatr Res*. 2010 Nov; 68(5):387–92.
168. Goplerud JM, Wagerle LC, Delivoria-Papadopoulos M. Regional cerebral blood flow response during and after acute asphyxia in newborn piglets. *J Appl Physiol*. 1989 Jun; 66(6):2827–32.
169. Bari F, Errico RA, Louis TM, Busija DW. Influence of hypoxia/ischemia on cerebrovascular responses to oxytocin in piglets. *J Vasc Res*. 1997 Aug; 34(4):312–20.
170. Van Dijk AJ, van Loon JPAM, Taverne MAM, Jonker FH. Umbilical cord clamping in term piglets: a useful model to study perinatal asphyxia? *Theriogenology*. 2008 Sep 1; 70(4):662–74.
171. Kecskes Z, Dunster KR, Colditz PB. NSE and S100 after hypoxia in the newborn pig. *Pediatr Res*. 2005 Nov; 58(5):953–7.

172. Jantzie LL, Cheung P-Y, Obaid L, Emara M, Johnson ST, Bigam DL, et al. Persistent neurochemical changes in neonatal piglets after hypoxia-ischemia and resuscitation with 100%, 21% or 18% oxygen. *Resuscitation*. 2008 Apr; 77(1):111–20.
173. Fritz KI, Zubrow A, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Hypercapnia-induced modifications of neuronal function in the cerebral cortex of newborn piglets. *Pediatr Res*. 2005 Feb; 57(2):299–304.
174. Shibata K, Cregg N, Engelberts D, Takeuchi A, Fedorko L, Kavanagh BP. Hypercapnic acidosis may attenuate acute lung injury by inhibition of endogenous xanthine oxidase. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Nov; 158(5 Pt 1):1578–84.
175. Massik J, Jones MD Jr, Miyabe M, Tang YL, Hudak ML, Koehler RC, et al. Hypercapnia and response of cerebral blood flow to hypoxia in newborn lambs. *J Appl Physiol*. 1989 Mar; 66(3):1065–70.
176. Saugstad OD. The role of oxygen in neonatal resuscitation. *Clin Perinatol*. 2004 Sep; 31(3):431–43.
177. Solas AB, Kutzsche S, Vinje M, Saugstad OD. Cerebral hypoxemia–ischemia and reoxygenation with 21% or 100% oxygen in newborn piglets: effects on extracellular levels of excitatory amino acids and microcirculation. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:340–5
178. Presti AL, Kishkurno SV, Slinko SK, et al. Reoxygenation with 100% oxygen versus room air: late neuroanatomical and neurofunctional outcome in neonatal mice with hypoxic– ischemic brain injury. *Pediatr Res* 2006; 60:55–9
179. Matsiukevich D, Randis TM, Utkina-Sosunova I, Polin RA, Ten VS. The state of systemic circulation, collapsed or preserved defines the need for

- hyperoxic or normoxic resuscitation in neonatal mice with hypoxia–ischemia. *Resuscitation* 2010; 81:224–9
180. Dawes GS. Foetal neonatal physiology birth asphyxia resuscitation and brain damage. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers; 1968. p. 141–159
181. Delivoria-Papadopoulos M, Ashraf QM, Mishra OP. Differential expression of apoptotic proteins following hypoxia-induced CREB phosphorylation in the cerebral cortex of newborn piglets. *Neurochem Res.* 2007 Jul; 32(7):1256–63.
182. Pirzadeh A, Mammen A, Kubin J, Reade E, Liu H, Mendoza A, et al. Early regional response of apoptotic activity in newborn piglet brain following hypoxia and ischemia. *Neurochem Res.* 2011 Jan; 36(1):83–92.
183. Solberg R, Enot D, Deigner H-P, Koal T, Scholl-Bürgi S, Saugstad OD, et al. Metabolomic analyses of plasma reveals new insights into asphyxia and resuscitation in pigs. *PLoS ONE.* 2010; 5(3):e9606.
184. Idris AH, Becker LB, Ornato JP, et al: Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. Writing Group. *Circulation* 1996; 94:2324–2336
185. Schmolzer GM, O'Reilly M, LaBossiere J, et al. 3:1 Compression to ventilation ratio versus continuous chest compression with asynchronous

- ventilation in a porcine model of neonatal resuscitation. *Resuscitation* 2014; 85:270-275.
186. Pantazopoulos IN, Xanthos TT, Vlachos I, Troupis G, Kotsiomitis E, Johnson E, Papalois A, Skandalakis P. Use of the impedance threshold device improves survival rate and neurological outcome in a swine model of asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2012 Mar; 40(3):861-8.
187. International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation. *Pediatrics* 2006 May; 117(5):e978-88.
188. Kattwinkel J, Perlman J, Aziz K, et al. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010 Nov 2; 122(18 Suppl 3):S909-19.
189. Caen AR, Berg MD, Chameides L et al. Part 12: Pediatric Advanced Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015 Nov 3; 132(18 Suppl 2):S526-42.
190. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015 Nov 3; 132(18 Suppl 2):S543-60.
191. Wyckoff MH, Berg RA. Optimizing chest compressions during delivery-room resuscitation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13:410–5.

192. Harrington DJ, Redman CW, Moulden M, Greenwood CE. The long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: a systematic review of the literature and hospital based cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:463.e1e5.
193. Wyckoff MH, Berg RA. Optimizing chest compressions during delivery-room resuscitation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13(6):410-5.
194. Georgiou M, Papathanassoglou E, Xanthos T (2014) Systematic review of the mechanisms driving effective blood flow during adult CPR. *Resuscitation* 85:1586–1593.
195. Vikash Agrawal, Satyan Lakshminrusimha, Praveen Chandrasekharan. Chest Compressions for Bradycardia during Neonatal Resuscitation-Do We Have Evidence? *Children (Basel)* 2019 Oct 29; 6(11):119.
196. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, et al: Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1990; 263:1106–1113
197. Pantazopoulos IN, Xanthos TT, Vlachos I, Troupis G, Kotsiomititis E, Johnson E, Papalois A, Skandalakis P. Use of the impedance threshold device improves survival rate and neurological outcome in a swine model of asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2012 Mar; 40(3):861-8.
198. Solevåg AL, Dannevig I, Wyckoff M, Saugstad OD, Nakstad B. Extended series of cardiac compressions during CPR in a swine model of perinatal asphyxia. *Resuscitation.* 2010 Nov; 81(11):1571-6.
199. 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: pediatric basic life support. *Pediatrics* 2006; 117:e989–1004.

200. Kern KB, Hilwig R, Berg RA, Ewy GA. Efficacy of chest compression-only BLS CPR in the presence of an occluded airway. *Resuscitation* 1998; 39:179–88.
201. Solevåg AL, Dannevig I, Wyckoff M, Saugstad OD, Nakstad B. Return of spontaneous circulation with a compression:ventilation ratio of 15:2 versus 3:1 in newborn pigs with cardiac arrest due to asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96:F417–F421.
202. Berkowitz ID, Chantarojanasiri T, Koehler RC, Schleien CL, Dean JM, Michael JR, Rogers MC, Traystman RJ. Blood flow during cardiopulmonary resuscitation with simultaneous compression and ventilation in infant pigs. *Pediatr Res.* 1989; 26:558–564.
203. Hou SH, Lue HC, Chu SH. Comparison of conventional and simultaneous compression-ventilation cardiopulmonary resuscitation in piglets. *Jpn Circ J.* 1994; 58:426–432.
204. Charalampos Pantazopoulos, Theodoros Xanthos, Ioannis Pantazopoulos, Apostolos Papalois, Evangelia Kouskouni, Nicoletta Iacovidou. A Review of Carbon Dioxide Monitoring During Adult Cardiopulmonary Resuscitation 2015 Nov; 24(11):1053-61
205. Lewis DI. Animal experimentation: Implementation and application of the 3Rs. *Emerg Top Life Sci* 2019; 3:675-9 // Smith AJ, Lilley E. The Role of the Three Rs in Improving the Planning and Reproducibility of Animal Experiments. *Animals* 2019; 9:975
206. Chalkias A, Xanthos T. Airway Pressure Monitoring May Improve Small Airway Flow, Hemodynamics, and Tissue Oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Apr 1; 199(7):928-929

207. Chalkias A, Pavlopoulos F, Koutsovasilis A, d'Aloja E, Xanthos T. Airway pressure and outcome of out-of-hospital cardiac arrest: A prospective observational study. *Resuscitation*. 2017 Jan; 110:101-106
208. Redberg RF, Tucker KJ, Cohen TJ, et al. Physiology of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. A transesophageal echocardiographic study. *Circulation* 1993; 88(2):534-42.
209. Gudipati CV, Weil MH, Bisera J, et al: Expired carbon dioxide: A noninvasive monitor of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 1988; 77:234–239













