

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

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Συγκριτική μελέτη αερισμού με διαφυγή και χωρίς διαφυγή
στην έκβαση της παρατεταμένης νεογνικής ασφυξίας**

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΔΟΥΒΑΝΑΣ

Νοσηλεύτης MSc



ΑΘΗΝΑ 2021

«Η έγκρισις Διδακτορικής Διατριβής υπό την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχής των γνώμων του συγγραφέως»
Κανονισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ. 2, Νόμος 5343/1932

ΘΕΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

«Συγκριτική μελέτη αερισμού με διαφυγή και χωρίς διαφυγή στην έκβαση της παρατεταμένης νεογνικής ασφυξίας»

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ: 15/5/2014

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 3/6/2014

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Καθηγητής κ. Γεώργιος Γκιόκας (επιβλέπον μέλος)

Καθηγήτρια κ. Νικολέττα Ιακωβίδου

Καθηγήτρια κ. Χρυσάνθη Τζουμάκα - Μπακούλα

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 7/7/2014

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΕΩΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 16/11/2021

ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ Δ. ΣΙΑΣΟΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞ. ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 25/11/2021

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Καθηγητής κ. Γεώργιος Γκιόκας

Καθηγήτρια κ. Νικολέττα Ιακωβίδου

Καθηγήτρια κ. Χρυσάνθη Τζουμάκα – Μπακούλα

Καθηγητής κ. Θεόδωρος Ξάνθος


Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Θεοδώρα Μπούτσικου

Επίκουρος Καθηγητής κ. Αθανάσιος Χαλκιάς

Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Ζωή Ηλιοδρομίτη

ΒΑΘΜΟΣ: « ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ»

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 ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, 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 ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΪΕΙΝ, ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΪΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΩ
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ 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 ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ
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
ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Αφιερώνεται

**στη σύζυγό μου Μαρία και στην κόρη μου Μαριάντα
καθώς επίσης
στη μητέρα μου, στον αδερφό μου
και ιδιαιτέρως στη μνήμη του πατέρα μου, που πιστεύω ότι θα ήταν υπερήφανος
σήμερα.**

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΔΟΥΒΑΝΑΣ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ

ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ ΤΚ:

ΤΗΛΕΦΩΝΑ

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ :

e-mail:

ΣΠΟΥΔΕΣ

Εκπαιδευτικό ίδρυμα : Τ.Ε.Ι Αθήνας

Σχολή: Νοσηλευτική Α

Έτος κτήσης πτυχίου: 1999

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ

ΣΠΟΥΔΕΣ

Κάτοχος ΜΔΕ (MSc) στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών της Ιατρικής Σχολής Αθηνών με τίτλο: « ΜΕΘ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»,

Εκπαιδευτικό ίδρυμα: ΕΚΠΑ

Σχολή: Ιατρική Αθήνας, ΠΜΣ «ΜΕΘ και επείγουσα Νοσηλευτική».

Έτος κτήσης ΜΔΕ: 2012

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ

ΕΜΠΕΙΡΙΑ

30/05/2002 μέχρι σήμερα: Γενικό νοσοκομείο παιδών Αθηνών Π&Α Κυριακού.

Θέση:

1. Νοσηλευτής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Παιδιών από το 2002-2011,
2. ΝΕΛ, Ειδικός Πρόληψης Λοιμώξεων, μέλος της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων από το 2012 μέχρι σήμερα

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ
ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- Διδασκαλία ως Ωρομίσθιος σε ΕΠΑΛ στην ειδικότητα Β. Νοσηλευτικής τα έτη 2013-14.
- Διδασκαλία σε δημόσια και ιδιωτικά ΙΕΚ στις ειδικότητες: Β. Νοσηλευτικής Γενικής Νοσηλείας, Β. Νοσηλευτικής ΜΕΘ, Β. Νοσηλευτικής Χειρουργείου και Β. Νοσηλευτική Τραυματιολογίας από Οκτώβριος 2009 έως σήμερα.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ
ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΣΕ ΤΟΜΟΥΣ
ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ ΔΙΕΘΝΩΝ
ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΜΕ
ΚΡΙΤΕΣ

1. **Douvanas A**, Kalafati M, Salemi G, Skopelitou M, Psas P, Kyritsi E, Marvaki C Depression and Anxiety of ICUs and PICUs Nursing Personnel. 5th European federation of Critical Care Nurses association (EfCCNa) and UINARS Congress 2013, Sava Centar, Belgrade, Serbia, 23-25 May 2013
2. Psas P, Skopelitou M, **Douvanas A**, Kalafati M, Heleni Kyritsi. Assessment of Delirium in ICU and Cardiac Units Patients Using the Scale CAM-ICU. 5th European federation of Critical Care Nurses association (EfCCNa) and UINARS Congress 2013, Sava Centar, Belgrade, Serbia, 23-25 May 2013
3. Kalafati M, Skopelitou M, Psas P, **Douvanas A**, Koulouri A, Kyritsi H. Investigating Stressing Factors for ICU Nurses. 5th European federation of Critical Care Nurses association (EfCCNa) and UINARS Congress 2013, Sava Centar, Belgrade, Serbia, 23-25 May 2013
4. N. Iakovidou, A. Aggelina, A. Papalois, P. Pliatsika, **A. Douvanas**, G. Gkiokas, T. Xanthos. Asynchronous chest compressions vs synchronous improve 2- hour survival in an experimental piglet model of asphyxia cardiac arrest. 4th International Congress of UENPS, Athens, Greece, December 11th – 14th 2014
5. **A. Douvanas**, M Kalafati, E. Tamvaki, A. Papalois, E Papathanassoglou. The use of endotracheal tube with leak in newborn asphyxia. In 11th Hong Kong International Nursing Forum 2021

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
ΑΡΘΡΩΝ ΣΕ
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ
ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕ ΚΡΙΤΕΣ

1. **Douvanas A**, Koulouglioti C, Kalafati M.A comparison between the two methods of chest compression in infant and neonatal resuscitation. A review according to 2010 CPR guidelines. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Mar;31(6):805-816
2. Aggelina A, Pantazopoulos I, Giokas G, Chalkias A, Mavrounis G, Papalois A, **Douvanas A**, Xanthos T, Iacovidou N. Continuous chest compressions with asynchronous ventilation improve survival in a neonatal swine model of asphyxial cardiac arrest. Am J Emerg Med. 2021 Oct;48:60-66.
3. **Douvanas A**, Kalafati M, Tamvaki E, Nieri A, Papalois A, Koulouglioti C, Aggelina A, Papathanassoglou E. Ventilation with or Without Endotracheal Tube Leak in Prolonged Neonatal Asphyxia. Cureus. 2021 Sep 7;13(9):e17798.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
ΑΡΘΡΩΝ ΣΕ
ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ
ΜΕ ΚΡΙΤΕΣ

1. **Δουβανάς Α.**, Μπάλιου Μ., Παντελάκη Α., Πουσδέρκη Π., Μαρβάκη Χ. Πιλοτική μελέτη διερεύνησης επαγγελματικής εξουθένωσης ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού Μονάδων Εντατικής Θεραπείας παιδιατρικού νοσοκομείου, Το Βήμα του Ασκληπιού 10(2), Απρίλιος – Ιούνιος 2011, σελ.373-388

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

- ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΑΠΟΒΛΗΤΩΝ» Ε.Π «ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ. ΔΙΑΡΚΕΙΑ: 84 ΩΡΕΣ, ΦΟΡΕΑΣ: ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΟ, ΑΘΗΝΑ 15/5- 26/6/2012.
- ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗΣ,(EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, ERC). ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΑΝΑΝΗΠΤΩΝ ΣΤΗΝ: ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ. ΑΘΗΝΑ 13 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2013.
- ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΣΤΙΣ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ» ΔΙΑΡΚΕΙΑ 35 ΩΡΕΣ,ΦΟΡΕΑΣ: ΕΚΔΔΑ, ΑΘΗΝΑ 2016
- ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ» ΔΙΑΡΚΕΙΑ 35

ΩΡΕΣ,ΦΟΡΕΑΣ: ΕΚΔΔΑ, ΑΘΗΝΑ 2016

- ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «MANATZMENT ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ» ΔΙΑΡΚΕΙΑ 35 ΩΡΕΣ,ΦΟΡΕΑΣ: ΕΚΔΔΑ, ΑΘΗΝΑ 2016
- ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ « ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΩΝ: ΗΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ - COACHING AND MENTORING» ΔΙΑΡΚΕΙΑ 35 ΩΡΕΣ,ΦΟΡΕΑΣ: ΕΚΔΔΑ, ΑΘΗΝΑ 2017
- ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ « ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΩΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΩΝ:ΗΓΕΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΣΚΕΨΗΣ- ΟΡΓΑΝΩΣΙΑΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ» ΔΙΑΡΚΕΙΑ 35 ΩΡΕΣ,ΦΟΡΕΑΣ: ΕΚΔΔΑ, ΑΘΗΝΑ 2017
- ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ» ΔΙΑΡΚΕΙΑ 35 ΩΡΕΣ,ΦΟΡΕΑΣ: ΕΚΔΔΑ, ΑΘΗΝΑ 2017
- ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ « ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΩΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΩΝ:ΕΠΙΛΥΣΗ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ (PROBLEM SOLVING) ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΛΗΨΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ» ΔΙΑΡΚΕΙΑ 35 ΩΡΕΣ,ΦΟΡΕΑΣ: ΕΚΔΔΑ, ΑΘΗΝΑ 2018

ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ
ΣΥΝΕΔΡΙΑ –
ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- 16ο Σεμινάριο Επείγουσας και Εντατικής Παιδιατρικής. 2002, ΘΕΜΑ: «ΑΤΥΧΗΜΑΤΑ - ΚΑΚΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ»
- 17ο Σεμινάριο Επείγουσας και Εντατικής Παιδιατρικής 2003, ΘΕΜΑ: «ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ»
- 251 ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΕΡΟΠΟΡΙΑΣ
ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ: ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: «Η συμβολή της εκπαίδευσης στη φροντίδα του βαρέως πάσχοντος. 20 Ιουνίου 2003
- 9ο Διατομεακό Μεταπτυχιακό σεμινάριο.
ΘΕΜΑ: «ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ: ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ», Θεσσαλονίκη 12 -13 Νοεμβρίου 2004

- 18ο Σεμινάριο Επείγουσας και Εντατικής Παιδιατρικής. 2004
ΘΕΜΑ: «ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ»
- 19ο Σεμινάριο Επείγουσας και Εντατικής Παιδιατρικής 2005,
ΘΕΜΑ: «ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ»
- 3ο Επιστημονικό Νοσηλευτικό Συμπόσιο Νοσηλευτών Ηπείρου
ΘΕΜΑ: ΤΟ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ – ΚΛΙΝΙΚΑ ΒΙΩΜΑΤΑ – ΣΧΕΣΕΙΣ ΜΕ ΤΗΝ ΚΟΙΝΩΝΙΑ. ΙΩΑΝΝΙΝΑ 8, 9 & 10 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2005.
- 3ο Επιστημονικό Νοσηλευτικό Συμπόσιο Νοσηλευτών Ηπείρου
WORKSHOP ΜΕ ΘΕΜΑ: «ΠΡΟΛΗΨΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ: ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΩΡΙΑ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ». ΙΩΑΝΝΙΝΑ 09/12/2005
3ο ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑΣ & ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΝΟΠΛΩΝ ΔΥΝΑΜΕΩΝ ΘΕΜΑ: Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΙΝΑΙ ΤΕΧΝΗ. 2-3 ΙΟΥΝΙΟΥ 2005
- 20ο Σεμινάριο Επείγουσας και Εντατικής Παιδιατρικής 2006,
ΘΕΜΑ: «ΑΝΑΝΗΨΗ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΙΑΤΡΙΚΗ: Η ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ»
- 21ο Σεμινάριο Επείγουσας και Εντατικής Παιδιατρικής 2007,
ΘΕΜΑ: «ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΞΕΩΝ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ»
- 21ο Σεμινάριο επείγουσας και εντατικής παιδιατρικής 2008.
ΘΕΜΑ: «ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ»
- 5ο ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΕΝΟΠΛΩΝ ΔΥΝΑΜΕΩΝ ΘΕΜΑ: ΗΜΕΡΕΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ 18-19 ΜΑΪΟΥ 2007
- 1ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ & ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ ΛΕΥΚΑΔΑ 12-15 ΜΑΪΟΥ 2008
- 4ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ. ΚΥΠΡΟΣ- ΛΕΜΕΣΣΟΣ 21-22 ΜΑΡΤΙΟΥ 2009

- 13^ο STATE OF THE ART. ΑΘΗΝΑ 2-4 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2009
- 36^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΣΝΕ.
ΘΕΜΑ: ΣΥΝΘΕΤΟΝΤΑΣ ΤΟ ΠΑΖΛ ΤΗΣ ΘΕΩΡΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ. ΜΥΚΟΝΟΣ 4-7 ΜΑΪΟΥ 2009
- 7^ο ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΝΟΠΛΩΝ ΔΥΝΑΜΕΩΝ. ΑΘΗΝΑ 29-30 ΜΑΪΟΥ 2009.
- 26^ο ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012. ΘΕΜΑ: ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΣΤΗΝ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.
- 32^ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ.
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2012.
- 33^ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ.
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2013.
- 34^ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ.
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2014.
- 35^ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ.
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2015.
- 36^ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ.
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2016.
- 37^ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ.
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2017.
- 38^ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ.
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2018.
- 39^ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ.
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2019.
- 40^ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ.
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2020.
- 41^ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ.
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2021.
- 8^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ.
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (ΕΕΕΛ)
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2016
- 9^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (ΕΕΕΛ)
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2017

- 10^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ.
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (ΕΕΕΛ)
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2018
- 11^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ.
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (ΕΕΕΛ)
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2019
- 12^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ.
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (ΕΕΕΛ)
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2020
- 13^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ.
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (ΕΕΕΛ)
ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2021

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ
ΟΡΓΑΝΑ:

- ΜΕΛΟΣ ΤΗΣ ΟΛΟΜΕΛΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ
ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ (ΚΕΣΥ), ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΑΠΟ ΤΟ ΜΑΪΟ 2019 ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ
- ΜΕΛΟΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ
ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (ΕΕΕΛ)

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΕΡΓΟ:

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΚΟΙΝΩΦΕΛΟΥΣ ΕΠΙΧΕΙΡΙΣΗΣ ΔΗΜΟΥ
ΝΕΑΣ ΦΙΛΑΔΕΛΦΕΙΑΣ – ΝΕΑΣ ΧΑΛΚΗΔΟΝΑΣ ΑΠΟ
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟ 2020 ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ.

ΓΛΩΣΣΕΣ:

ΑΓΓΛΙΚΑ. ΠΤΥΧΙΟ: FIRST CERTIFICATE IN ENGLISH
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΣ ΦΟΡΕΑΣ: UNIVERSITY OF CAMBRIDGE

ΓΝΩΣΕΙΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΚΑΤΟΧΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ECDL (7 ΕΝΟΤΗΤΕΣ)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την διδακτορική μου διατριβή θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε εκείνους που με καθοδήγησαν, που μου συμπαραστάθηκαν καθώς και σε όλα τα μέλη της επιστημονικής ομάδας που προσέφεραν τη βοήθειά τους προκειμένου να επιτευχθεί ο επιστημονικός μου στόχος.

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή κ. Θεόδωρο Ξάνθο, ο οποίος υπήρξε ο εμπνευστής του αρχικού επιστημονικού ερωτήματος και μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο ερευνητικό θέμα. Τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη στο πρόσωπό μου, την αμέριστη συμπαράσταση και την πάντα πρόθυμη και καθοριστική συμβολή του στην εκπόνηση της διατριβής.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Χειρουργικής, κ. Γεώργιο Γκίοκα, επιστημονικά υπεύθυνο του συγκεκριμένου συγγράμματος, για την επίβλεψη, την άριστη καθοδήγηση, τις εύστοχες παρατηρήσεις και την εποικοδομητική κριτική του.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω την κα Νικολέττα Ιακωβίδου, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, μέλος της τριμελούς επιτροπής, για την ουσιαστική βοήθεια και καθοδήγησή της κατά την πειραματική διαδικασία. Η υποστήριξη και η παρότρυνσή της αποτέλεσαν για εμένα τον επιστημονικό οδηγό προκειμένου να ολοκληρωθεί επιτυχώς το επιστημονικό μου εκπόνημα.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής κ. Χρυσούλα Μπακούλα, για τις πολύτιμες συμβουλές της καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής της διατριβής μου. Η πολυετής συνεργασία μας στο ΓΝΠΙΑ «Π&Α Κυριακού», το επαγγελματικό της ήθος, η επιστημονική της αρτιότητα και η έντονη προσωπικότητά της αποτέλεσαν για εμένα πρότυπο.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον κ. Απόστολο Παπαλόη, Διευθυντή του Ερευνητικού-Πειραματικού Κέντρου της ΕΛΠΕΝ, για την ηθική, υλική και επιστημονική υποστήριξή του. Το σύνολο των πειραμάτων και η διατήρηση των δειγμάτων έγινε στο Πειραματικό Εργαστήριο της ΕΛΠΕΝ με την πλήρη οικονομική υποστήριξη της εταιρείας. Θα ήθελα να

ευχαριστήσω επιπλέον όλο το προσωπικό του Πειραματικού Εργαστηρίου για τη βοήθεια στη διεξαγωγή των πειραμάτων για την άψογη συνεργασία μας, τη συνεχή υποστήριξη και τις συμβουλές τους και κυρίως για την πολύτιμη βοήθειά τους στην άρτια διεξαγωγή του πειραματικού πρωτοκόλλου. '

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στη συνάδελφο Δρ. Αγγελινά Αφροδίτη για την πολύτιμη βοήθειά της κατά την διαδικασία των πειραμάτων, για την άριστη συνεργασία μας στην εκπόνηση της διατριβής καθώς και σε προσωπικό επίπεδο για τη στήριξη που μου προσέφερε στην ολοκλήρωση της διαδικασίας συγγραφής.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου Δρ. Μαρία Καλαφάτη για την πολύπλευρη στήριξή της στην πορεία για την επίτευξη του στόχου μου καθώς και για την υπομονή της και την επιστημονική της αρωγή.

Περιεχόμενα

Συγκριτική μελέτη αερισμού με διαφυγή και χωρίς διαφυγή στην έκβαση της παρατεταμένης νεογνικής ασφυξίας.....	1
«Συγκριτική μελέτη αερισμού με διαφυγή και χωρίς διαφυγή στην έκβαση της παρατεταμένης νεογνικής ασφυξίας»	4
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ: 15/5/2014.....	4
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 3/6/2014.....	4
ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:	4
Καθηγητής κ. Γεώργιος Γκιόκας (επιβλέπον μέλος).....	4
Καθηγήτρια κ. Νικολέττα Ιακωβίδου	4
Καθηγήτρια κ. Χρυσάνθη Τζουμάκα - Μπακούλα	4
Καθηγήτρια κ. Χρυσάνθη Τζουμάκα – Μπακούλα.....	4
Καθηγητής κ. Θεόδωρος Ξάνθος.....	4
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Θεοδώρα Μπούτσικου	4
Επίκουρος Καθηγητής κ. Αθανάσιος Χαλκιάς.....	4
Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Ζωή Ηλιοδρομίτη	4
1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	23
1.1. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	23
Συγκριτική μελέτη αερισμού με διαφυγή και χωρίς διαφυγή στην έκβαση της παρατεταμένης νεογνικής ασφυξίας.	23
1.2 ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ-ABSTRACT	25
Conclusion:	25
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	27
2. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΞΙΑ – ΑΣΦΥΞΙΑ	28
2.1 Εισαγωγή	28
2.2. Ορισμός.....	31
2.3. Ιστορική αναδρομή	34

2.4. Επιδημιολογία.....	38
2.5. Παθοφυσιολογία	47
2.6. Κλινική Εικόνα	55
3. ΑΝΑΝΗΨΗ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ	60
3.1. Εισαγωγή	60
3.2. Ιστορία της αναζωογόνησης και της χρησιμοποίησης ενδοτραχειακού σωλήνα	61
3.3. Φυσιολογία της ανάνηψης νεογνού	75
3.4. Κατευθυντήριες Οδηγίες 2021 ¹⁴	80
3.5. Αλλαγές στις κατευθυντήριες οδηγίες καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης νεογνών από το 2015 στο 2021 ¹⁴	102
4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ.....	105
4.1. Εισαγωγή	105
4.2. Πειραματικά μοντέλα περιγεννητικής υποξίας.....	108
4.3. Πειραματικά μοντέλα περιγεννητικής υποξίας σε χοιρίδια.....	112
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	117
2. ΣΚΟΠΟΣ	118
3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	118
6.1. Ηθική της έρευνας -Έγκριση πειράματος.....	118
6.2. Χοιρίδια	120
7. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ	121
7.1. Α' φάση πειράματος: προετοιμασία – σταθεροποίηση.....	121
7.2. Β' φάση πειράματος: πρόκληση υποξίας.....	126
7.3. Γ' Φάση πειράματος: Επανοξυγόνωση – Ανάνηψη	126
7.4. Τερματισμός πειράματος	127
7.5. Παράμετροι που αξιολογούταν καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος..	128
8. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	130
9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	131

9.1 Διαφορές μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή	131
9.1.1. Διαφορές μεταξύ των ομάδων στην Φάση Σταθεροποίησης.....	131
9.1.2. Στατιστικά σημαντικές διαφορές στην Φάση Σταθεροποίησης (Baseline) για τις Ομάδα Α και Ομάδα C	135
9.1.3. Διαφορές στην Φάση Σταθεροποίησης (Baseline) για τις Ομάδα Β και Ομάδα C	137
9.1.4. Διαφορές στη φάση Αναπνευστικής Ανακοπής (Time 1)	140
9.1.5. Διαφορές στην Φάση Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας (ROSC)	143
9.1.6. Διαφορές στη Φάση 2 ώρες μετά τη ROSC (time 2h).....	148
9.1.7. Διαφορές στη Φάση 4 ώρες μετά τη ROSC (time 4h).....	151
9.2. Μεταβολές παραμέτρων μέσα στο χρόνο	155
9.2.1. Μεταβολές αιμοδυναμικών παραμέτρων μέσα στο χρόνο	155
9.2.2. Μεταβολές παραμέτρων εκτίμησης αερισμού.....	159
9.3. Μεταβολές αιμοδυναμικών και αναπνευστικών παραμέτρων στις φάσεις Σταθεροποίησης – Ανακοπής- Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας.....	164
9.4. Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.....	169
9.5. Έλεγχος επιβίωσης.....	171
10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	176
11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	179
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	180

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

1.1. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Συγκριτική μελέτη αερισμού με διαφυγή και χωρίς διαφυγή στην έκβαση της παρατεταμένης νεογνικής ασφυξίας.

Εισαγωγή: Η σοβαρή και παρατεταμένη ασφυξία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα είτε τον ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο όσο και τον θάνατο στον τοκετό ή την πολυοργανική ανεπάρκεια στα επιζώντα νεογνά. Η διασφάλιση αποτελεσματικού αερισμού είναι ο πρωταρχικός στόχος της αναζωογόνησης σε νεογνά με ασφυξία. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση της έκβασης της παρατεταμένης νεογνικής ασφυξίας μετά από ανάνηψη που πραγματοποιείται με αερισμό με Ενδοτραχειακό Σωλήνα με διαφυγή ή χωρίς διαφυγή

Υλικό και Μέθοδος: Πρόκειται για μια προοπτική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη εργαστηριακή μελέτη. Χρησιμοποιήθηκαν 30 νεογνά χοιρίδια (Landrace/Large-White), ηλικίας 1-4 ημερών και βάρους 1.754 ± 218 gr. Τα ζώα τυχαιοποιήθηκαν σε 3 διαφορετικές ομάδες ανάλογα με τον ενδοτραχειακό σωλήνα (ETT) που είχαν διασωληνωθεί. Η Ομάδα C (ελάχιστη διαφυγή, ETT no 4.0, n=10), Ομάδα A (μεγάλη διαφυγή, ETT no 3.0, n=10) και η Ομάδα B (μέτρια διαφυγή, ETT no 3.5, n=10). Υποβλήθηκαν σε ασφυξία και αφέθηκαν χωρίς θεραπεία έως ότου ο καρδιακός ρυθμός ήταν μικρότερος από 60 bpm ή η μέση αρτηριακή πίεση ήταν κάτω από 15 mmHg. Σε όλα τα ζώα με ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC) παρακολουθούταν για 4 ώρες οι αιμοδυναμικές τους παράμετροι, ο αρτηριακός κορεσμός οξυγόνου και τα επίπεδα γαλακτικού οξέος.

Αποτελέσματα: Βρέθηκε ότι το 70% των ζώων που επέζησαν οξυγονώνονταν με ETT με διαφυγή (νούμερο 3,5 και 3). Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην PO₂ (p=0,032) στο Group B ($126.4 \pm 53,4$ mmHg) σε σχέση με το Group A (72.28 ± 29.18 mmHg) και το Group C (94.28 ± 20.46 mmHg) και επίσης στη Πίεση του Δεξιού Κόλπου (p<0.001) ανάμεσα στο Group C (4,5 mmHg) σε σχέση με τα Groups A (2 mmHg) και B (2 mmHg) στη φάση ROSC. Τα επίπεδα Γαλακτικού Οξέος ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα (p=0.035) στο Group C (mean=0.92± 0.07 mmol/L) σε σχέση με το Group A (mean=1.13±0.1 mmol/L) και το Group B (mean= 1.08 ± 0.07 mmol /L; p = 0.034) 4h μετά την φάση ROSC.

Συμπέρασμα: Η μελέτη μας δείχνει ότι η διασωλήνωση με ΕΤΣ με διαφυγή βελτίωσε σημαντικά τη ROSC στα 30 δευτερόλεπτα και την επιβίωση σε μοντέλο χοίρου ανάνηψης νεογνών. Τα Landrace/Large λευκά χοιρίδια έχουν πολύ καλή προσαρμογή για τον πειραματισμό σε νεογνική υποξία.

1.2 ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ-ABSTRACT

A comparative study of ventilation with or without endotracheal tube leak at the outcome of prolonged neonatal asphyxia: an animal study

Background: Severe and prolonged asphyxia can result in either intrauterine fetal death and stillbirth or multiorgan failure in surviving neonates. Establishing effective ventilation is the primary aim of resuscitation in newborns with asphyxia. The objective of this study was to compare the outcome of resuscitation by applying an endotracheal tube (ETT) with less, an ETT with moderate, and an ETT with high leakage during mechanical ventilation in swine neonates after a prolonged perinatal asphyxia.

Methods: A prospective, randomized controlled laboratory study was performed. Thirty Landrace / Large-White pigs, aged 1-4 days and weighted 1.754 ± 218 gr, were randomly allocated into three groups depending on the ETT size: Group C (less leak: ETT no 4.0, n=10). Group A (high leak: ETT no 3.0, n=10) and Group B (moderate leak: ETT no 3.5, n=10). Mechanical asphyxia was performed until their heart rate was less than 60 bpm or their mean arterial pressure was below 15 mmHg. All animals with Return of Spontaneous Circulation (ROSC) were monitored for 4 hours for their hemodynamic parameters, arterial oxygen saturation and lactate acid levels.

Results: We demonstrate that 70% of the surviving animals were ventilated with an ETT with leak (no 3.5 and 3). It was noted a statistically significant difference in PO_2 ($p=0.032$) between Group B (126.4 ± 53.4 mmHg) compared to Group A (72.28 ± 29.18 mmHg) and Group C (94.28 ± 20.46 mmHg) and also in the right atrial pressure ($p < 0.001$) between Group C (4,5mmHg) vs Groups A (2mmHg) and B (2mmHg) during in ROSC time. Lactate levels were statistically significantly lower ($p=0.035$) in Group C (mean= 0.92 ± 0.07 mmol/L) compared to Group A (mean= 1.13 ± 0.1 mmol/L) and Group B (mean= 1.08 ± 0.07 mmol /L; $p = 0.034$) at 4h post-ROSC.

Conclusion: We provide preliminary evidence that ventilation with ETT with moderate leakage improves survival after 2h of ROSC, along with oxygenation and hemodynamic parameters in a porcine model of neonatal asphyxia and resuscitation, compared to less leakage ETT.

Keywords: neonatal asphyxia, perinatal asphyxia, endotracheal tube leakage, neonatal resuscitation, birth respiratory support, swine models, return of spontaneous circulation

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΞΙΑ – ΑΣΦΥΞΙΑ

2.1 Εισαγωγή

Παρά τις μεγάλες προόδους που έγιναν στη Νεογνολογία τα τελευταία 20 χρόνια, η περιγεννητική ασφυξία παραμένει ένα σοβαρό πρόβλημα με υψηλή θνησιμότητα καθώς και άμεση και μακροχρόνια νοσηρότητα.¹

Η συχνότητα της περιγεννητικής ασφυξίας είναι δύο ανά 1000 γεννήσεις στις ανεπτυγμένες χώρες, αλλά το ποσοστό είναι έως και 10 φορές υψηλότερο στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου μπορεί να υπάρχει περιορισμένη πρόσβαση σε μητρική και νεογνική φροντίδα. Από τα βρέφη που επηρεάζονται, το 15-20% πεθαίνει στη νεογνική περίοδο και έως και το 25% των επιζώντων μένει με μόνιμα νευρολογικά ελλείμματα.²

Σε μελέτη του Saugstad OD αναφέρεται ότι παγκοσμίως 4 εκατομμύρια νεογνά σε ετήσια βάση υφίστανται περιγεννητική ασφυξία.³ Επίσης, σε μελέτη του Lai et al αναφέρεται ότι 15-20% των νεογνών στα οποία συμβαίνει περιγεννητική ασφυξία δεν επιβιώνει καθώς επίσης και ότι το 25% θα αναπτύξει σοβαρές και μόνιμες νευρολογικές βλάβες.⁴ Η περιγεννητική ασφυξία είναι μια κατάσταση ανεπαρκούς ροής αίματος ή ανταλλαγής αερίων που οδηγεί σε επίμονη υποξαιμία και υπερκαπνία που συμβαίνει περιγεννητικά (χρόνος κοντά στον τοκετό) και ενδομήτρια (τοκετός).⁵

Οι πρωταρχικά συσχετιζόμενοι παράγοντες κινδύνου είναι ηλικία της μητέρας ≥ 35 ετών, το οικογενειακό ιστορικό των επιληπτικών κρίσεων ή νευρολογικές διαταραχές και η θεραπεία της στειρότητας. Οι περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τις προθρομβωτικές διαταραχές της μητέρας, νόσο θυρεοειδούς, σοβαρή προεκλαμψία, πολλαπλή κύηση, χρωμοσωμικές/γενετικές ανωμαλίες, συγγενείς δυσπλασίες, περιορισμό ενδομήτριας ανάπτυξης, τραύμα και αιμορραγία κατά τον τοκετό. Μερικοί από τους παράγοντες κινδύνου, που σχετίζονται με την υποξία κατά την ενδομήτρια περίοδο, είναι ο ανώμαλος εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός κατά τη διάρκεια του τοκετού, η έκτακτη καισαρική τομή και η χορήγηση γενικής αναισθησίας, η απόφραξη του πλακούντα, η ρήξη της μήτρας και η εμβρυϊκή αποβολή. Η νεογνική ασφυξία μπορεί επίσης να εμφανιστεί στην άμεση μεταγεννητική περίοδο, μετά από πνευμονικές, νευρολογικές ή καρδιαγγειακές ανωμαλίες.⁵ Χαρακτηρίζεται

από διαλείπουσες υποξικές και ισχαιμικές περιόδους που οδηγούν σε μη αναστρέψιμη βλάβη στους οξυ-ρυθμιστικούς ιστούς εξαρτώμενοι από τη διάρκεια και την έντασή τους, με αποτέλεσμα την ανακατανομή της ροής του αίματος τόσο στα μη ζωτικά όργανα όσο και στα ζωτικά όργανα.

Μία από τις πιο συχνές άμεσες επιπτώσεις της περιγεννητικής ασφυξίας είναι η υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια (HIE), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες νευρολογικές καταστάσεις όπως επιληπτικές κρίσεις, εγκεφαλική παράλυση, γνωστικές καθυστερήσεις και κινητικές αναπηρίες.⁶ Η υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια είναι η κύρια αιτία πολυοργανικής ανεπάρκειας (κεντρικό νευρικό σύστημα 28%, καρδιαγγειακό σύστημα 25%, νεφρά 50% και πνεύμονες 23%) σε βρέφη και αντιπροσωπεύει τη δεύτερη αιτία νευρο-αναπηρίας παγκοσμίως.⁷⁻⁹ Πρέπει να σημειωθεί ότι οι συστηματικές επιδράσεις της περιγεννητικής ασφυξίας μπορεί να είναι παρούσες ακόμη και σε απουσία εγκεφαλοπάθειας.¹⁰ Η σοβαρή και παρατεταμένη ασφυξία μπορεί να οδηγήσει είτε σε ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο και αποβολή είτε σε πολυοργανική ανεπάρκεια στα επιζώντα νεογνά.¹¹

Η υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια είναι μια προοδευτική διαδικασία. Η πρωτογενής φάση χαρακτηρίζεται από μείωση της εγκεφαλικής ροής αίματος που οδηγεί σε μείωση του οξυγόνου και της γλυκόζης και σε σημαντικά μειωμένη παραγωγή ενέργειας (ATP) η οποία ενεργοποιεί τον αναερόβιο μεταβολισμό και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος. Τα χαμηλά επίπεδα ATP προκαλούν αποτυχία των μηχανισμών που διατηρούν την ακεραιότητα των κυττάρων, οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο. Η πρωτογενής φάση ακολουθείται από μερική ανάκαμψη λόγω επαναιμάτωσης και επαναοξυγόνωσης του εγκεφαλικού ιστού, γνωστή ως λανθάνουσα περίοδος, που θεωρείται ως ο ιδανικός χρόνος για θεραπευτικές παρεμβάσεις και λαμβάνει χώρα 1 έως 6 ώρες μετά την πρωτογενή φάση. Η δευτερογενής φάση εμφανίζεται συνήθως 6 έως 48 ώρες μετά την υποξική-ισχαιμική βλάβη. Οι ακριβείς μηχανισμοί δεν είναι σαφείς, αλλά φαίνεται να σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες, την διεγερτική τοξικότητα και τη φλεγμονή.^{12,13} Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μετάβαση στην εξωμήτρια ζωή στα τελειόμηνα μωρά πραγματοποιείται φυσικά χωρίς καμία βοήθεια. Ωστόσο, λόγω του μεγάλου αριθμού νεογνών με ασφυξία παγκοσμίως, η διαθεσιμότητα επαρκούς και έγκαιρης παρέμβασης σώζει ζωές για εκατομμύρια νεογέννητα ετησίως. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, το 5% των τελειόμηνων βρεφών χρειάζονται αερισμό υπό θετική πίεση (PPV) για επιτυχημένη μετάβαση, το 2% απαιτεί

διασωλήνωση, το 0,1% χρειάζεται καρδιακές συμπίεσεις και το 0,05% χρειάζεται συμπίεσεις με αδρεναλίνη.¹⁴

Πολλά νεογέννητα βρέφη, ακόμη και εκείνα που έχουν ασφυξία, θα ανταποκριθούν στην αναπνευστική υποστήριξη μόνα τους. Ως αποτέλεσμα, το επίκεντρο για την ανάνηψη των νεογνών στοχεύει πρώτα στην εξασφάλιση αποτελεσματικού αερισμού και η υποστήριξη της κυκλοφορίας παρέχεται μόνο σε όσα έχουν παρατεταμένη βραδυκαρδία ή ασυστολία. Για τα νεογέννητα βρέφη που λαμβάνουν αναπνευστική υποστήριξη κατά τη γέννηση, προτείνεται μια αρχική χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου (21% έως 30%) που είναι προτιμότερη από την υψηλή συγκέντρωση οξυγόνου (60% έως 100%).¹⁴

Η χρήση χαμηλής συγκέντρωσης οξυγόνου προκαλεί λιγότερη βλάβη από τα μόρια των ελευθέρων ριζών. Ενώ η υπεροξία μετά από μια υποξική κατάσταση δημιουργεί προϋπόθεση για εμφάνιση οξειδωτικού στρες και πολυοργανικής ανεπάρκειας, η οποία επίσης σχετίζεται στενά με το χρόνο ανάρρωσης. Παρά τις πρόσφατες συστάσεις, η ανταπόκριση του βρέφους στη θεραπεία με οξυγόνο είναι απρόβλεπτη και η βέλτιστη συγκέντρωση οξυγόνου για ανάνηψη εξακολουθεί να συζητείται.^{15,16} Η περιγεννητική ασφυξία είναι η αιτία για το 20,9% των νεογνικών θανάτων και ένας από τους κύριους λόγους που χρειάζονται αναζωογόνηση τα νεογνά. Ανεξάρτητα από την αιτία της ασφυξίας, απαιτείται η κατοχύρωση επαρκούς αυτόματης αναπνοής και καρδιακής παροχής για την πρόληψη του υποξικού-ισχαιμικού ιστικού τραυματισμού, που σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα.^{14,17}

Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση ενδείκνυται σε ασφυξία νεογέννητου όταν α) έχει γίνει αναρρόφηση μηκονίου από την τραχεία, β) ο αερισμός με την μάσκα ασκού είναι αναποτελεσματικός ή παρατεταμένος, και γ) απαιτούνται θωρακικές συμπίεσεις.¹⁷ Η περιγεννητική ασφυξία και οι απώτερες επιπτώσεις της επηρεάζουν σε πολύ υψηλό επίπεδο τα πάσχοντα νεογνά και τις οικογένειες τους, καθώς επίσης αποτελούν σοβαρό πρόβλημα για τα συστήματα υγείας και τον κοινωνικό ιστό.

2.2. Ορισμός

Η περιγεννητική ασφυξία (ΠΑ, Perinatal Asphyxia, PA) είναι μια σημαντική αιτία θανάτου και αναπηρίας στα νεογνά, που σχετίζεται με δυσμενή γεγονότα τα οποία εξελίσσονται κατά τη διαδικασία της γέννησης. Προκαλείται από την διαταραχή πλακουντιαίας και πνευμονικής ανταλλαγής αερίων.¹⁸

Αρκετοί ορισμοί δόθηκαν κατά διαστήματα για να προσδιορίσουν καλύτερα την περιγεννητική ασφυξία. Η περιγεννητική ασφυξία ορίζεται ως στέρηση του οξυγόνου που συμβαίνει κατά τη στιγμή της γέννησης και δυνητικά προκαλείται από περιγεννητικά συμβάντα όπως μητρική ή εμβρυϊκή αιμορραγία, διαλείπουσα ή οξεία συμπίεση του ομφάλιου λώρου, ρήξη της μήτρας ή δυστοκία ώμου, επηρεάζοντας την παροχή οξυγονωμένου αίματος στο έμβρυο. Επιπλέον, ως ασφυξία ορίζεται η μειωμένη ανταλλαγή αερίων μητέρας-εμβρύου που προκαλεί υποξαιμία, και συνοδεύεται από την ανάπτυξη αναπνευστικής και μεταβολικής οξέωσης. Η ασφυξία επομένως οδηγεί σε λειτουργικές και δομικές βλάβες του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών, λόγω ισχαιμίας.¹⁹⁻²¹

Ο ορισμός που δόθηκε το 1997 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αναφορικά με την περιγεννητική ασφυξία είναι ελλιπής. Πρωτίστως, περιγράφει μία σοβαρή κλινική κατάσταση, που χρήζει αναζωογόνησης, ωστόσο δεν προβλέπει την έκβαση, ούτε υποδηλώνει το αίτιο, αναφέροντάς τη ως «αποτυχία του εμβρύου να κινήσει ή να διατηρήσει ρυθμική αναπνοή κατά τη γέννηση».²² Ο ορισμός της περιγεννητικής ασφυξίας περιλαμβάνει την ελλιπή ροή αίματος ή ανταλλαγή αερίων προς ή από το έμβρυο κατά την περίοδο αμέσως πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη διαδικασία του τοκετού.²³

Πολλές φορές ο όρος περιγεννητική υποξία εναλλάσσεται με τον όρο περιγεννητική ασφυξία και συχνά βλέπουμε στη βιβλιογραφία να χρησιμοποιούνται και οι δύο όροι με τον ίδιο τρόπο, δεδομένου ότι περιγράφουν την ίδια κατάσταση που υπόκεινται τα νεογνά. Επίσης λόγω των επιπτώσεων που επιφέρει αυτή η κατάσταση στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος των νεογνών αναφέρεται και ως υποξαιμική-ισχαιμική-εγκεφαλοπάθεια (ΥΙΕ). Η υποξαιμική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια περιγράφεται ως η παθολόγος κατάσταση κατά την οποία ο εγκεφαλικός ιστός πλήττεται από ελλιπή παροχή οξυγόνου. Παρά το γεγονός ότι η ΥΙΕ συνήθως αποτελεί την πάθηση που λόγω της περιγεννητικής ασφυξίας προκαλείται στο

νεογνό από την στέρηση οξυγόνου, μπορεί ωστόσο να συμβεί, ως επιπλοκή της καρδιακής ανακοπής σε όλες τις ηλικίες.²⁴

Η περιγεννητική ασφυξία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές συστηματικές και νευρολογικές συνέπειες λόγω της μειωμένης ροής αίματος και/ή οξυγόνου στο έμβρυο ή βρέφος κατά την περίοδο του τοκετού. Όταν η ανταλλαγή αερίων του πλακούντα (προγεννητικά) ή των πνευμόνων (αμέσως μετά τον τοκετό) διακυβεύεται ή σταματά εντελώς, υπάρχει μερική (υποξία) ή πλήρης (ανοξία) έλλειψη οξυγόνου στα ζωτικά όργανα. Αυτό οδηγεί σε προοδευτική υποξαιμία και υπερκαπνία. Εάν η υποξαιμία είναι αρκετά σοβαρή, οι ιστοί και τα ζωτικά όργανα (μυς, ήπαρ, καρδιά και τελικά ο εγκέφαλος) θα αναπτύξουν ανεπάρκεια οξυγόνου με αποτέλεσμα την αναερόβια γλυκόλυση και γαλακτική οξέωση.²⁵ Επιπλέον, εάν η υποξία παραταθεί ή είναι αρκετά σοβαρή, καταστέλλεται η λειτουργία του μυοκαρδίου και ελαττώνεται η αιμάτωση του εγκεφάλου με αποτέλεσμα ισχαιμία. Συνεπώς ο όρος «υποξαιμικό-ισχαιμικό επεισόδιο στη γέννηση» περιγράφει καλύτερα την παθοφυσιολογία της ασφυξίας, δίνοντας έμφαση και στα δύο κύρια χαρακτηριστικά της.¹⁹ Η νεογνική υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια αναφέρεται συγκεκριμένα στις νευρολογικές συνέπειες της περιγεννητικής ασφυξίας.²⁵

Τα έμβρυα εμφανίζουν συνήθως κάποιου βαθμού υποξία κατά τον τοκετό, λόγω των συσπάσεων της μήτρας. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί για την πρόκληση υποξαιμίας/υποξίας ενδομητρίως, κατά τον τοκετό, ή αμέσως μετά την γέννηση: α) εμβρυϊκή υποξία λόγω διακοπής της αιματικής ροής στον ομφάλιο λώρο π.χ. πρόπτωση ομφαλίδας, συμπίεση ή περιίδεση ομφάλιου λώρου, β) εμβρυϊκή υποξία οφειλόμενη σε διαταραχή στην ανταλλαγή οξυγόνου στον πλακούντα, λόγω αποκόλλησης, ή ανεπάρκειας πλακούντα γ) εμβρυϊκή υποξία εξαιτίας ανεπαρκούς άρδευσης του πλακούντα π.χ. σε περίπτωση υπότασης ή υπέρτασης μητέρας, έντονες συσπάσεις μήτρας δ) νεογνική ασφυξία λόγω ανεπιτυχούς έκπτυξης των κυψελίδων και συνεπώς ανεπαρκούς αερισμού/οξυγόνωσης, καθώς και ε) μη εγκατάσταση πνευμονικής κυκλοφορίας αμέσως μετά τη γέννηση. Επιπροσθέτως, νεογνική ασφυξία αμέσως μετά τον τοκετό μπορεί να προκληθεί και από τη μη σωστή διαχείριση του αεραγωγού του νεογνού.^{26,27} Επιπλέον, η περιγεννητική ασφυξία μπορεί να συμβεί λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας της μητέρας (εμβολή αμνιακού υγρού), παθήσεων της μήτρας (ρήξη μήτρας) ή λοίμωξης. Η ασφυξία μπορεί να συμβεί πριν από τη γέννηση

ή μπορεί να συμβεί αμέσως κατά τη γέννηση και να απαιτηθεί καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση.²⁸

Η Διαμαντή (2008a), επισημαίνει, εκτός των παραπάνω ότι οι παράγοντες οι οποίοι έχει παρατηρηθεί ότι συμβάλλουν στην πρόκληση περιγεννητικής ασφυξίας κατά τον τοκετό, είναι η μη ικανοποιητική οξυγόνωση της μητέρας λόγω καρδιοπνευμονικών προβλημάτων, η αναιμία, η υπόταση, η υπέρταση, οι έντονες συσπάσεις της μήτρας και τέλος η αδυναμία του νεογνού να προσαρμοσθεί στο εξωμήτριο περιβάλλον.²⁸

Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα του ΠΟΥ, η θνησιμότητα των νεογνών αντιπροσωπεύει περίπου το 44% των θανάτων παιδιών κάτω των 5 ετών, εκ των οποίων το ένα τέταρτο των συνολικών θανάτων νεογνών (περίπου 700.000) αποδίδεται στην ασφυξία κατά τη γέννηση, που ορίζεται ως η αποτυχία έναρξης και διατήρησης της αναπνοής κατά τη γέννηση.²⁹ Η περιγεννητική ασφυξία παραμένει ένα σοβαρό πρόβλημα με υψηλή θνησιμότητα καθώς και άμεση και μακροχρόνια νοσηρότητα παρά τις μεγάλες προόδους που έγιναν στη Νεογνολογία τα τελευταία 20 χρόνια

2.3. Ιστορική αναδρομή

Η εγκυμοσύνη, ο τοκετός και άλλες φυσιολογικές λειτουργίες, είχαν απασχολήσει ιδιαίτερα τον πρωτόγονο άνθρωπο διότι είχε να αντιμετωπίσει ζωτικά προβλήματα επιβίωσης.³⁰ Από την αρχαιότητα οι άνθρωποι γνώριζαν τη σημασία του πρώτου κλάματος και το συσχετίζαν με τη ζωή, ενώ η διατήρηση του νεογέννητου στεγνού και ζεστού περιγράφεται σαν σημαντική ιατρική παρέμβαση. Η θεά Ήρα κατά τους αρχαίους Έλληνες είχε εμπεδώσει στις βοηθούς της την αντίληψη ότι το βιολογικό υπόστρωμα του τοκετού συμπλεκόταν αρμονικά με θεϊκές, ιατρικές, κοινωνικές, ψυχολογικές και κοσμολογικές διαδικασίες. Κατά τη Μινωική και Μυκηναϊκή περίοδο επικρατούσε η θρησκευτική θεραπευτική που αναφέρονταν σε μυθικούς θεραπευτές, θεούς ή ήρωες.³¹ Αναφορές για το νεογνό, την εκτίμηση και τη φροντίδα του, υπάρχουν από την αρχαιότητα και αναφέρθηκαν ιδιαίτερα σε αυτή ο Ιπποκράτης, ο Πλάτωνας, και ο Αριστοτέλης. Ο πρώτος που ασχολήθηκε με τη φυσιολογία της πρώτης αναπνοής ήταν ο Εμπεδοκλής ο Ακραγαντινός. Είναι ο πρώτος που εισήγαγε τον όρο του αμνιακού χιτώνα, επισημαίνοντας ότι το έμβρυο περιβάλλεται από χιτώνα, λεπτό και μαλακό τον οποίο ονόμασε «άμνιον». Ο όρος «άμνιος χιτών» εισήχθη τον 5ο αιώνα π.Χ. από τον Εμπεδοκλή και από το όνομα αυτό και η θεά Ειλείθια ονομάστηκε «Αμνιάς» και το υγρό μέσα στο χιτώνα «ενάμνιο». Σύμφωνα με όσα περιγράφει αφού απομακρυνθεί το αμνιακό υγρό δημιουργείται χώρος που επιτρέπει την είσοδο αέρα στους βρόγχους που έχουν διανοιχτεί. Επιπλέον ο Εμπεδοκλής διατύπωσε ότι ο ομφαλός έχει τέσσερα αγγεία, δύο φλέβες και δύο αρτηρίες. Άρα γνώριζε ότι το έμβρυο στη μήτρα τρέφεται και αναπτύσσεται μέσω του πλακούντα και του ομφάλιου λώρου.³²

Ο Ιπποκράτης επίσης τόνισε τους κινδύνους που υπάρχουν τη στιγμή της μετάβασης από την ενδομήτρια στην εξωμήτρια ζωή, δεδομένου ότι το νεογνό έχει να αντιμετωπίσει το πρόβλημα της αναπνοής και της διατροφής, αλλά ακόμη και του σπαραγνώματος και αναφέρει ότι οτιδήποτε συμβαίνει στο νεογνό είναι απόλυτα καινούργιο και διαφορετικό, αποτελείται από πράγματα “εντελώς ξένα, ωμότερα, στεγνότερα και όχι τόσο κατάλληλα για τον άνθρωπο”.³³ Επιπλέον, ο Ιπποκράτης είχε δώσει μεγάλη βαρύτητα όσον αφορά τη βιωσιμότητα του νεογνού, στην ηλικία καθώς και στο βάρος γέννησης, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στον κίνδυνο που αντιμετωπίζουν τα λιποβαρή νεογνά. Στις αναφορές του περιγράφεται ότι ο ομφάλιος λώρος πρέπει να αποκόπτεται

όταν το νεογνό κλαίει δυνατά και είναι ζωνρό. Συγκεκριμένα αναφέρει «*Εάν ο ομφάλιος λώρος διογκωθεί με αέρα σαν πουγκί, το παιδί θα κινηθεί ή θα φτερνιστεί και θα φωνάζει. Τότε μπορείτε να κόψετε τον ομφάλιο λώρο και το παιδί θα αναπνεύσει. Εάν, όμως μετά από ένα ορισμένο χρονικό διάστημα, ο ομφάλιος λώρος δεν διογκώνεται με αέρα ούτε κινείται το παιδί, δεν θα επιβιώσει.*» Ανέφερε ότι όταν το νεογνό δείχνει υποτονικό όπως και όταν παραμένει άσφυγμο για πολλή ώρα ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες επιβίωσης. Ο Ιπποκράτης με αυτές του της αναφορές ήταν από τους πρώτους που περιέγραψε την περιγεννητική ασφυξία.³⁴ Ο τοκετός στην αρχαία Ελλάδα ήταν μια διαδικασία επικίνδυνη τόσο για τη μητέρα όσο και για το βρέφος και οι πιθανότητες θανάτου ήταν αυξημένες και για τους δύο (Εικόνα 1). Υπήρχαν περιπτώσεις που η μητέρα έχανε την ζωή της στη γέννα ιδιαίτερα εξαιτίας της κακής θέσης του εμβρύου στη μήτρα. Η γυναίκα γεννούσε γονατιστή στο δάπεδο ή καθιστή σε καρέκλα με τη βοήθεια της μαίας. Όταν γεννιόταν το παιδί, η μαμή το άφηνε στο έδαφος και παρατηρούσε αν κουνιόταν, έκλαιγε και ήταν αρτιμελές. Αν έκρινε ότι δεν ήταν υγιές, το άφηνε να πεθάνει. Στη συχνότερη, αντίθετη περίπτωση, αφού τού έκοβε τον ομφάλιο λώρο με ένα όστρακο ή καλάμι, το έδινε στις υπηρέτριες να το πλύνουν με κρασί, μερικές φορές αλατισμένο, για να γίνει δυνατό.³²

Αρκετοί αρχαίοι Έλληνες συγγραφείς διαχώριζαν τη νεογνική θνησιμότητα σε πρόωμη και όψιμη αναγνωρίζοντας ότι είναι μεγαλύτερη τις πρώτες 7 ημέρες της 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.³³



Εικόνα 1. Η μαία Στραβωνία η Αττική, με την επίτοκο πάνω σε μαιευτική καρέκλα. Κεραμική πλάκα 2ου μ.Χ. αιώνα, νεκροταφείο Όστιας Ιταλία.. Η επίτοκος κάθεται σε καρέκλα, την υποβαστάζει μια γυναίκα όρθια και η μαία προσπαθεί να βγάλει το μωρό.³⁴

Παρόμοια κείμενα και αναφορές βρίσκει επίσης κανείς στους αρχαίους συγγραφείς της Αιγύπτου και της Ινδίας. Το 19^ο αιώνα πραγματοποιήθηκαν πολλές έρευνες που αφορούσαν την περιγεννητική ιατρική. Ο William Little σε εργασία που δημοσίευσε το 1861 συσχέτισε την δυστοκία και την ασφυξία που ακολουθεί με την *πρόκληση νευρολογικών προβλημάτων στο νεογνό*. Ο Little ήταν από τους πρώτους που σε αντίθεση με άλλους ερευνητές τόνισε ότι, η δυστοκία δεν έχει μόνο σαν αποτέλεσμα την επιβίωση ή το θάνατο του νεογνού αλλά πολύ συχνά μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικές και άλλες επιπλοκές της περιγεννητικής ασφυξίας.³⁵ Στα τέλη του 19ου αιώνα και στις αρχές του 20ου αιώνα τα νεογνά με ασφυξία ταξινομούνταν σε δύο κατηγορίες: με «μπλε» ασφυξία (*asphyxia livida*) όπου κατατάσσονται τα νεογνά που ήταν κυανά, είχαν κίνηση, καλή καρδιακή συχνότητα και ίσως gasping και με «ωχρή» ασφυξία (*asphyxia pallida*) όπου ήταν τα χλωμά, χωρίς κίνηση, με χαμηλή καρδιακή συχνότητα και καμία αναπνευστική προσπάθεια.³⁶

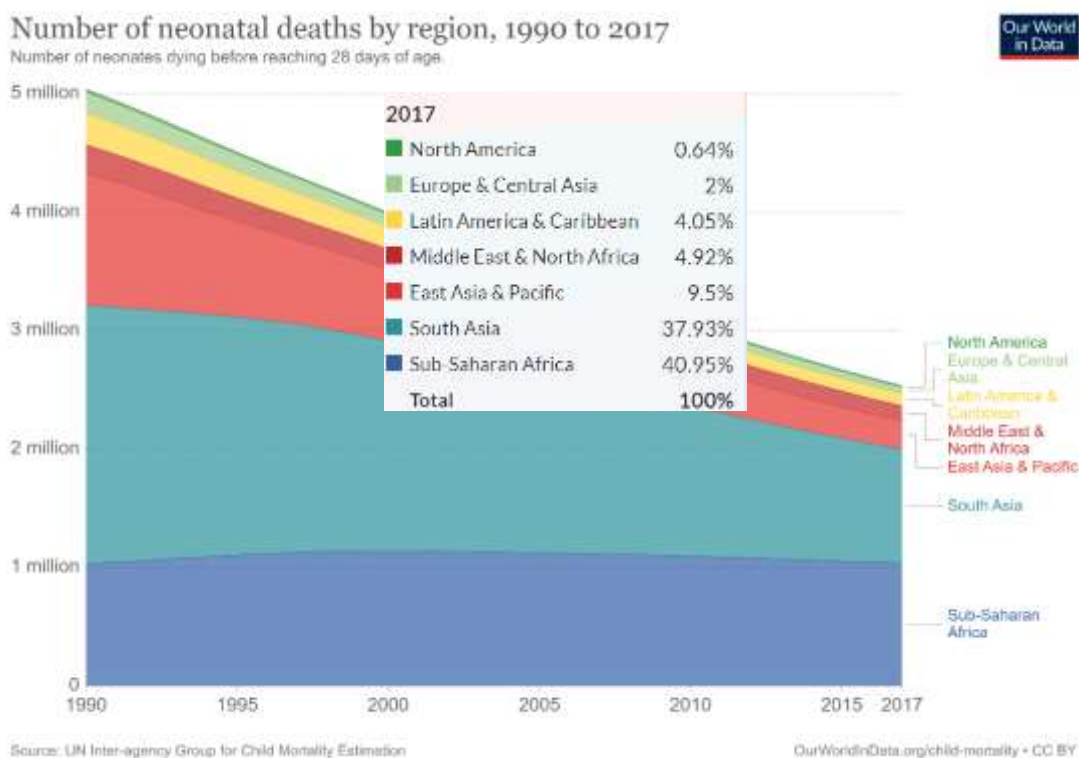
Ο Mathison το 1910 απέδειξε την επίδραση της περιγεννητικής υποξίας στην ελάττωση της καρδιακής παροχής.³⁷ Ένας από τους σημαντικούς ερευνητές της εποχής

του ο N.J. Eastman και όχι μόνο στην περιγεννητική έρευνα, στις αρχές του 1930 όρισε την ασφυξία ως «*τη μη δυνατότητα του παιδιού να αναπνεύσει, και άπνοια σχετιζόμενη με ένδεια του οξυγόνου κατά τη διάρκεια του τοκετού*». Ο Eastman στις μελέτες του επικεντρώθηκε στη φυσιολογική διαδικασία έναρξης της αναπνοής του νεογνού στις συγκεντρώσεις οξυγόνου καθώς και στη μεταφορά οξυγόνου από τον πλακούντα στο νεογνό μέσω των ομφαλικών αρτηριών και φλέβας. Συσχέτισε επίσης τις αυξημένες ποσότητες γαλακτικού οξέος και τη μεταβολική οξέωση και υπερκαπνία στο αίμα του νεογνού, με την περιγεννητική ασφυξία. Το ερευνητικό του έργο δημοσιεύτηκε από το 1931 έως το 1936.³⁸ Το 1953 η αναισθησιολόγος Virginia Apgar δημοσίευσε άρθρο που περιγράφει την κατάσταση των νεογνών αξιολογώντας τις μεθόδους ανάνηψης. Αυτή η δημοσίευση πρόσφερε στο χώρο της νεογνολογίας ένα εργαλείο τεράστιας σημαντικότητας, την «Αξιολόγηση κατά Apgar» που χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα. Το Apgar score χρησιμοποιούσε πολλές μεταβλητές συμπεριλαμβανομένων του είδους της αναισθησίας καθώς και της περιγεννητικής θνησιμότητας. Αποτέλεσε καινοτομία ως μέθοδος βαθμονόμησης της κατάστασης του νεογνού και μέχρι σήμερα χρησιμοποιείται ως ένα εργαλείο συστηματικής προσέγγισης κοινά αποδεκτό από τους επιστήμονες υγείας. Η αναισθησιολόγος Virginia Apgar συνέβαλε σημαντικά στην αναγνώριση αλλά και αντιμετώπιση της περιγεννητικής ασφυξίας.^{39,40} Στο Ηνωμένο βασίλειο ο Geoffrey Dawes και ο Kenneth Cross σε μελέτες τους που δημοσιεύτηκαν μεταξύ 1957 και 1967 διαφοροποίησαν την μέχρι τότε προσέγγιση στην αναζωογόνηση στηριζόμενοι στη γνώση της φυσιολογίας.^{41,42} Πολύ σημαντική θεωρείται η συμβολή του William Windle στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της περιγεννητικής ασφυξίας, χάρη στις πειραματικές του μελέτες που έκανε σε πιθήκους.⁴³ Κατά τη διάρκεια του 19ου και 20ου αιώνα οι ερευνητές που αναφέρθηκαν καθώς και αρκετοί ακόμη μελετώντας στους μηχανισμούς και τις επιπλοκές της περιγεννητικής ασφυξίας συνέβαλλαν πολύ στην επίλυση των προβλημάτων αυτών και βοήθησαν στην βελτίωση της φροντίδας των πασχόντων νεογνών. Στον 21ο αιώνα οι έρευνες συνεχίζονται επιμελώς σε μια προσπάθεια αναγνώρισης των μηχανισμών βλάβης και των ιστικών μεταβολών που προκαλεί η περιγεννητική ασφυξία. Φαίνεται όμως ότι υπάρχει μπροστά πολύς επιστημονικός δρόμος μέχρι να διαλευκανθούν όλες οι παράμετροι και να απαντηθούν ερωτήματα που προκύπτουν.

2.4. Επιδημιολογία

Κάθε χρόνο, παγκοσμίως, 303.000 γυναίκες πεθαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού, 2,7 εκατομμύρια μωρά πεθαίνουν κατά τις πρώτες 28 ημέρες της ζωής και 2,6 εκατομμύρια μωρά είναι θνησιγενή.⁴⁴ Πάνω από 600.000 νεογνά πέθαναν το 2017 λόγω επιπλοκών που προέκυψαν ως αποτέλεσμα του πρόωρου τοκετού.⁴⁵

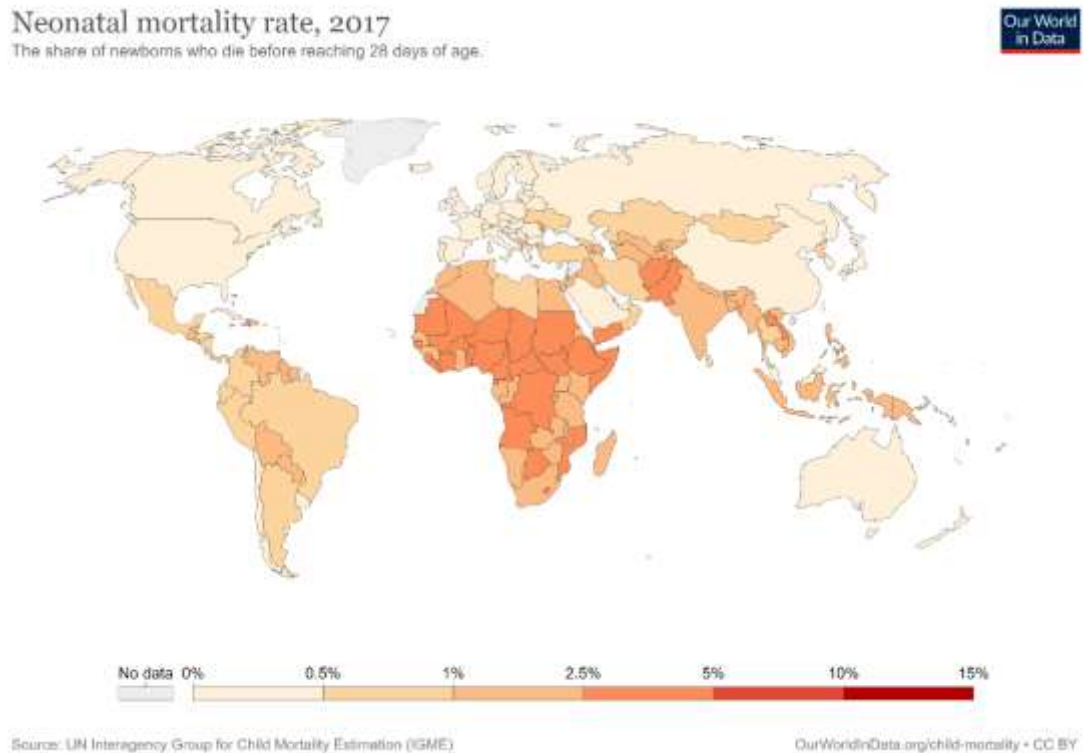
Η πρόωρη γέννηση είναι κοινή σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) περίπου 1 στα 10 νεογέννητα γεννιέται πρόωρα κάθε χρόνο⁴⁶ Ωστόσο, υπάρχει ένα μεγάλο χάσμα μεταξύ των ποσοστών θνησιμότητας λόγω των πρόωρων επιπλοκών μεταξύ των χωρών που έχουν υψηλό εισόδημα και αυτών που έχουν χαμηλό εισόδημα (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1. Αριθμός θανάτων νεογνών ανά περιοχή από το 1990 έως το 2017.⁴⁷

Κάθε χρόνο 130 εκατομμύρια νεογνά γεννιούνται σε παγκόσμιο επίπεδο, από αυτά τα 4 εκατομμύρια πεθαίνουν μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες ζωής. Το 99% των

θανάτων αυτών αφορά σε αναπτυσσόμενες χώρες ενώ το 1% αφορά σε ανεπτυγμένες χώρες (Εικόνα 2).⁴⁵



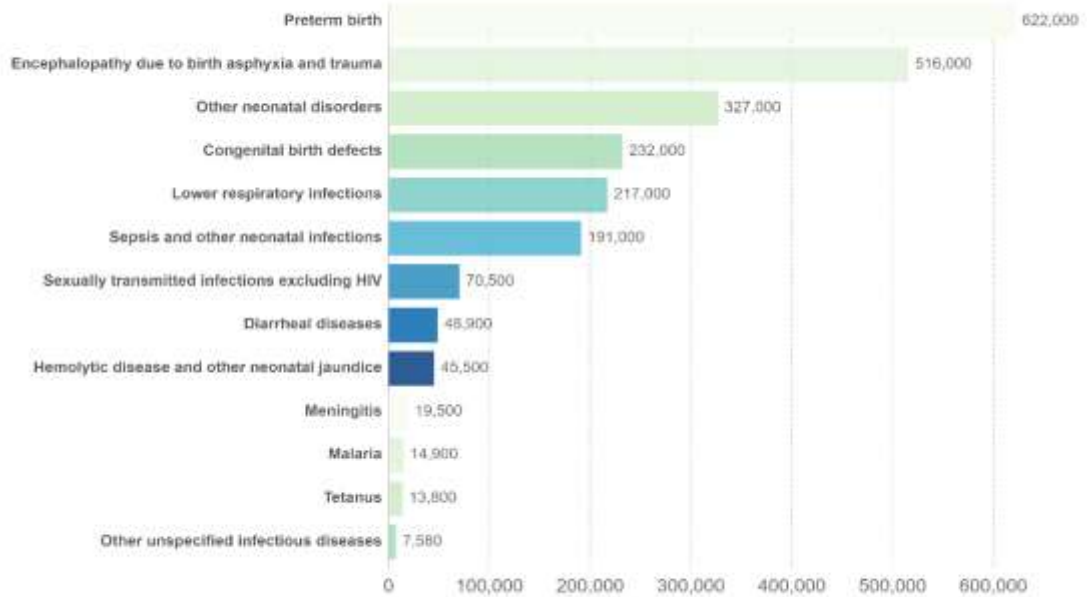
Εικόνα 2. Γεωγραφική κατανομή της θνητότητας των νεογνών⁴⁵

Η νεογνική εγκεφαλοπάθεια λόγω ασφυξίας και τραύματος κατά τη γέννηση είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου στον πρώτο μήνα της ζωής του παιδιού. Σχεδόν μισό εκατομμύριο νεογνά πέθαναν λόγω αυτής της κατάστασης το 2017 (Διάγραμμα 2). Η νεογνική εγκεφαλοπάθεια χαρακτηρίζεται από την ανώμαλη νευρολογική λειτουργία τις πρώτες ημέρες της ζωής και συχνά είναι αποτέλεσμα επιπλοκών κατά τη διάρκεια του τοκετού.⁴⁵

Neonatal deaths by cause, World, 2017

Number of deaths during the first 0-27 days of child's life by cause.

Our World
in Data



Source: IHME, Global Burden of Disease Study (2017)

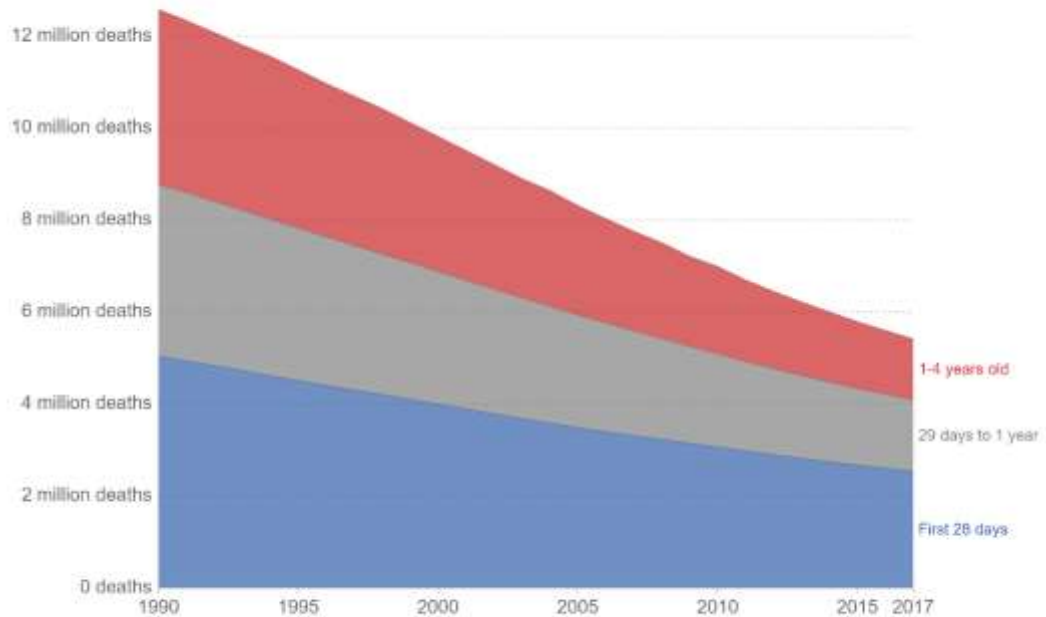
CC BY

Διάγραμμα 2. Αιτίες νεογνικών θανάτων.⁴⁵

Σύμφωνα με το Ινστιτούτο Μετρήσεων και Αξιολόγησης Υγείας (Institute for Health Metrics and Evaluation) το 1990 πέθαναν 11,8 εκατομμύρια παιδιά. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 4, ενώ ο συνολικός αριθμός των θανάτων των παιδιών έχει μειωθεί κατά το ήμισυ από 11,8 εκατομμύρια το 1990 σε 5,4 εκατομμύρια το 2017, οι κύριες αιτίες θανάτων παιδιών παρέμειναν σε μεγάλο βαθμό οι ίδιες. Τρεις φορές περισσότερα παιδιά πεθαίνουν τον πρώτο χρόνο της ζωής τους από αυτά που πεθαίνουν τα επόμενα τέσσερα χρόνια (Διάγραμμα 3). Και η πλειονότητα των παιδιών που πεθαίνουν κατά το πρώτο έτος ζωής, πεθαίνουν στη νεογνική περίοδο, τις πρώτες 27 ημέρες μετά τη γέννηση.⁴⁵

Child deaths by life stage, World, 1990 to 2017

Number of newborns (born alive) who die before reaching the age the five. This is shown based on the stage of life at which they die.



Source: QWID based on UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation

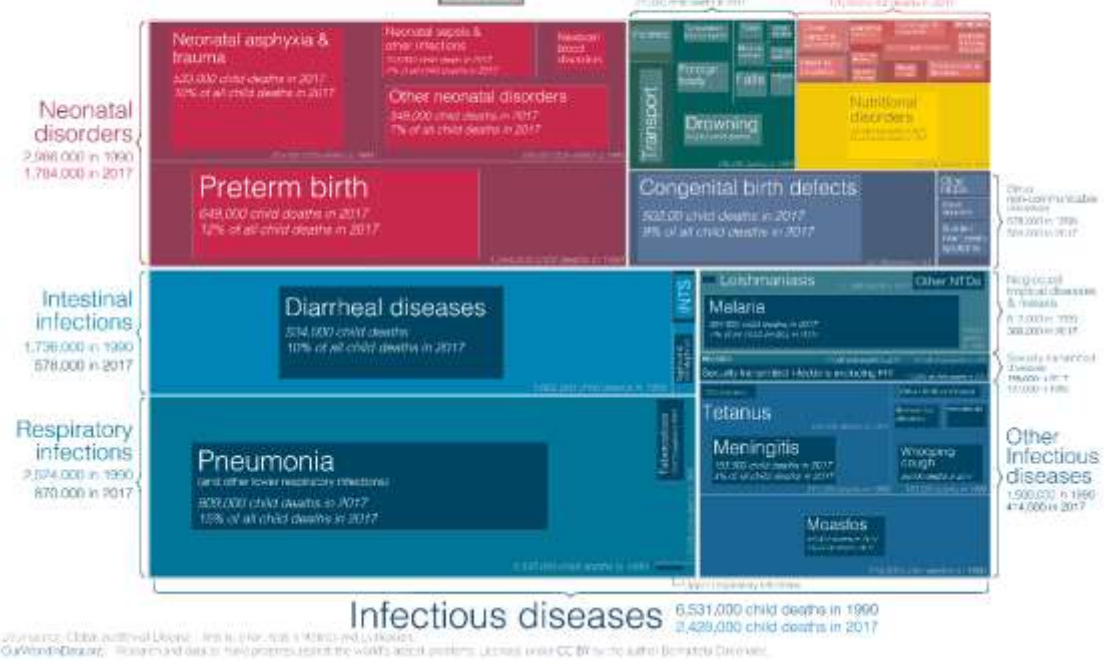
OurWorldInData.org/child-mortality • CC BY

Διάγραμμα 3. Παιδιά που πεθαίνουν παγκοσμίως πριν συμπληρώσουν το 4^ο έτος ζωής τους.⁴⁵

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 3 από το 1,8 περίπου εκατομμύρια νεογνά που πέθαναν το 2017, τα 533.000 πέθαναν από νεογνική ασφυξία και τραύμα ενώ το 12% των συνολικών θανάτων στα παιδιά είναι θάνατοι από πρόωρο τοκετό. Η πρόωρη γέννηση (γέννηση πριν από την 37η εβδομάδα της κύησης) είναι ένας από τους σημαντικότερους καθοριστικούς παράγοντες της θνησιμότητας των νεογνών, και επομένως οι επιπλοκές που προκύπτουν συνήθως από τον πρόωρο τοκετό αναφέρονται ομαδοποιημένες στις νεογνικές διαταραχές⁴⁸ (Εικόνα 3).

What do children die from? And how have the causes of child death changed since 1990?

The area of each rectangle corresponds to the annual number of deaths of children under 5 years old. To see how child health has changed, deaths in 1990 and 2017 are shown.



Εικόνα 3. Αιτίες θανάτου σε παιδιά από το 1990 έως το 2017.⁴⁹

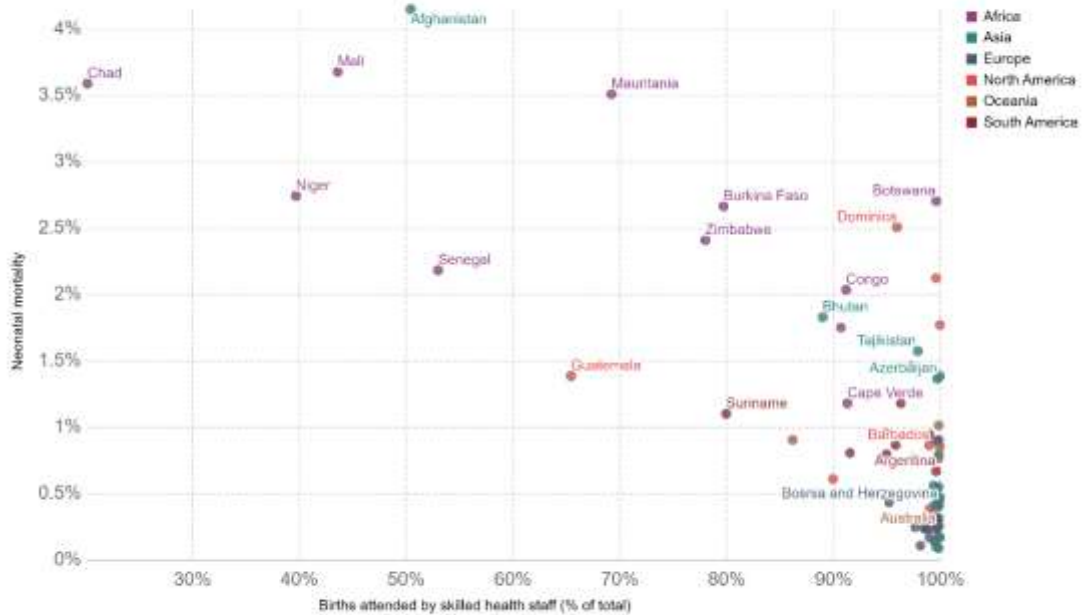
Τα παιδιά που γεννιούνται πρόωρα διατρέχουν υψηλό κίνδυνο τραυματισμών κατά τη γέννηση, εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά πολυοργανικής ανεπάρκειας και είναι επιρρεπή στις μολυσματικές ασθένειες.⁵⁰

Η νεογνική θνησιμότητα εκφράζει το ποσοστό των νεογνών που πεθαίνουν πριν φτάσουν την ηλικία των 28 ημερών. Αν και η θνητότητα των νεογνών φαίνεται να έχει μειωθεί από το 1990 έως το 2017 ταυτόχρονα, ο αριθμός των γεννήσεων έχει αυξηθεί ελαφρώς, έτσι ώστε το ποσοστό της παιδικής θνησιμότητας να έχει μειωθεί ακόμη πιο γρήγορα. Στο Διάγραμμα 4 φαίνονται μείωση του ποσοστού των θανάτων στη νεογνική ηλικία παράλληλα με την αύξηση του ποσοστού των γεννήσεων που πραγματοποιούνται με τη βοήθεια εξειδικευμένου προσωπικού. Το εξειδικευμένο προσωπικό έχει εκπαιδευτεί για να παρέχει την απαραίτητη επίβλεψη στις γεννήσεις, να παρέχει φροντίδα και συμβουλές στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της εργασίας και της περιόδου μετά τον τοκετό.

Neonatal mortality vs. births attended by skilled health staff, 2015

Neonatal mortality is the share of newborns who die in the first 28 days of life. This is shown versus the share of births which are attended by skilled health staff.

Our World
in Data



Source: World Bank

CC BY

Διάγραμμα 4. Ποσοστό νεογνικών θανάτων ανά ποσοστό γεννήσεων με εξειδικευμένο προσωπικό⁵¹

Παγκοσμίως, 2 έως 10 ανά 1000 νεογέννητα παιδιά έχουν βρεθεί αντιμέτωπα με περιγεννητική ασφυξία.⁵² Η έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) έδειξε ότι 4 εκατομμύρια θάνατοι νεογνών συμβαίνουν ετησίως λόγω ασφυξίας κατά τη γέννηση⁵³. Η συχνότητα εμφάνισης ασφυξίας κατά τη γέννηση στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες αντιπροσωπεύει λιγότερο από 0,1% των νεογνικών θανάτων. Όμως, στις αναπτυσσόμενες χώρες, κυμάνθηκε από 4,60 / 1000 έως 7,26 / 1000 ζωντανών γεννήσεων.⁵⁴

Πάνω από το 25,0% των θανάτων των νεογνών στον κόσμο έχουν συμβεί στην Αφρική. Από αυτούς τους θανάτους, η ασφυξία κατά τη γέννηση ανέρχεται στο 24,0%. Από τις 20 χώρες στον κόσμο που εμφανίζουν τον υψηλότερο κίνδυνο νεογνικού θανάτου, το 75,0% αυτών των χωρών βρίσκονται στην Αφρική.⁵⁵ Η περιγεννητική ασφυξία, οι λοιμώξεις και οι επιπλοκές του πρόωγου τοκετού αντιπροσωπεύουν το 88,0% των νεογνικών θανάτων στην Αφρική.⁵⁶

Η περιγεννητική ασφυξία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO), περιλαμβάνεται στις 20 πιο σημαντικές κατηγορίες νοσημάτων ανεξαρτήτου ηλικίας και θεωρείται ότι είναι η πέμπτη

μεγαλύτερη αιτία θανάτου σε ηλικίες κάτω των 5 ετών. Εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 23% των νεογνικών θανάτων παγκοσμίως, το οποίο σε απόλυτο αριθμό ανέρχεται σε περίπου 920.000 θανάτους νεογνών το χρόνο. Η επίπτωση της νόσου διαφέρει ανά χώρα και ανά κέντρο, καθώς εξαρτάται από τον πληθυσμό, τις συνθήκες διαβίωσης, πιθανούς γενετικούς παράγοντες, το εκάστοτε σύστημα υγείας, την ποιότητα παρεχόμενης προγεννητικής και περιγεννητικής φροντίδας, καθώς και από οικονομικούς, τεχνολογικούς και πολλούς άλλους παράγοντες.⁵⁷ Η επίπτωση της περιγεννητικής ασφυξίας είναι δύο ανά 1.000 γεννήσεις στις ανεπτυγμένες χώρες, αλλά το ποσοστό είναι έως και 10 φορές υψηλότερο στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου μπορεί να υπάρχει περιορισμένη πρόσβαση στη μητρική και νεογνική φροντίδα. Από τα βρέφη που επηρεάζονται, το 15-20% πεθαίνει στη περιγεννητική περίοδο και έως και το 25% των επιζώντων νεογνών παρουσιάζουν μόνιμα νευρολογικά ελλείμματα.²

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), η επίπτωση της υποξαιμικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας (YIE) στις ανεπτυγμένες χώρες σήμερα κυμαίνεται μεταξύ 0,1% και 0,5% των ζώντων γεννήσεων.⁵⁸ Στις Ηνωμένες πολιτείες της Αμερικής η διακύμανση του ποσοστού περιγεννητικής ασφυξίας είναι μεταξύ 0,2 και 0,9%. Αυτό οφείλεται σε όλους εκείνους τους παράγοντες που αναφέρθηκαν πιο πάνω αλλά και στον τρόπο με τον οποίο ορίζεται η διάγνωση καθώς και στην πληθυσμιακή επιλογή της κάθε μελέτης.

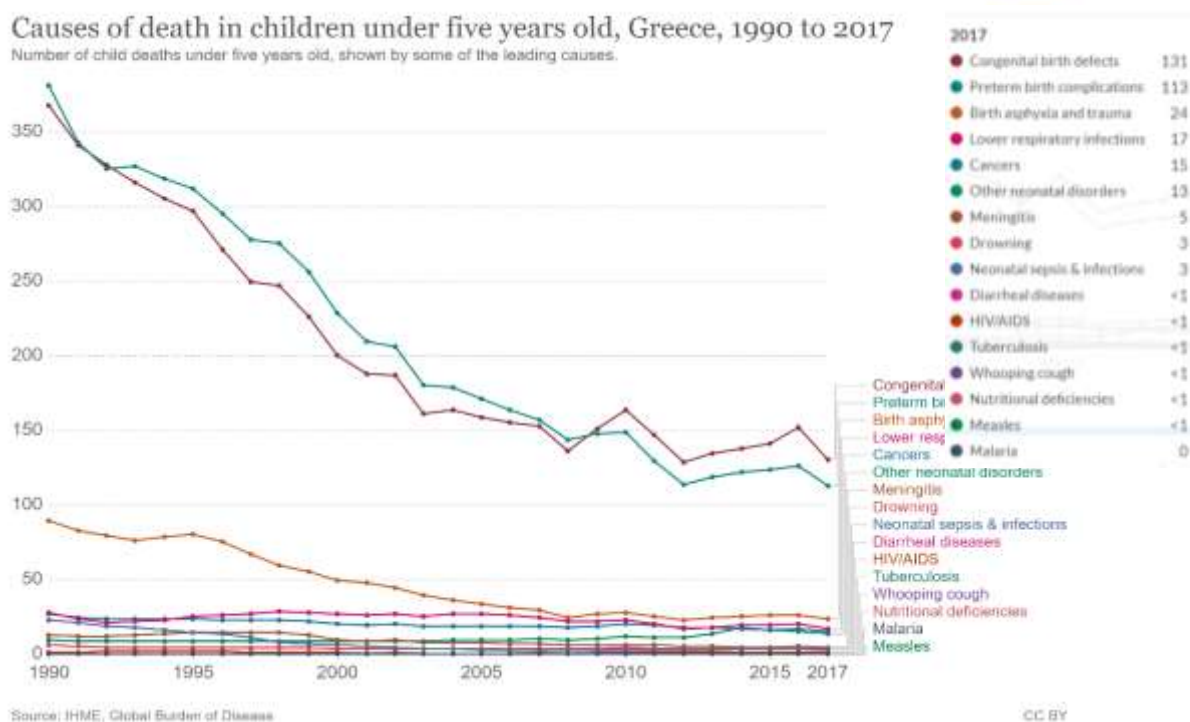
Η αναδρομική μελέτη της Pantou et al το 2010 έδειξε ότι από το 1996 έως το 2004 υπήρξε μείωση της περιγεννητικής θνησιμότητας. Επίσης φαίνεται στην ίδια μελέτη πως η περιγεννητική ασφυξία δεν αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου.⁵⁹

Βιβλιογραφικά αναφέρεται ότι το ποσοστό των νεογνών που πάσχουν από μέτρια έως σοβαρή Υποξική Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια λόγω περιγεννητικής ασφυξίας στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι περίπου 1-1,5% ανά 1000 γεννήσεις. Το ποσοστό αυτό σημειώνει μείωση της τάξεως του 75% σε σχέση με αντίστοιχες μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν τη δεκαετία του 1980 όπου το ποσοστό ήταν περίπου 4,2 πάσχοντα νεογνά ανά 1000 γεννήσεις ($p < 0,0001$).^{60,61} Επίσης στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται τα ποσοστά για τη Σουηδία και είναι 5,4% περιγεννητική υποξία και 1,8% υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια.⁶²

Στην Αίγυπτο, παρά το γεγονός ότι το ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας είναι 3,4% και είναι σημαντικά χαμηλότερο σε σύγκριση με προηγούμενες δεκαετίες,

εντούτοις η περιγεννητική ασφυξία ευθύνεται ακόμα για το 44% των θανάτων αυτών.⁶³

Όσον αφορά την Ελλάδα και τις αιτίες θανάτου σε παιδιά, η περιγεννητική ασφυξία κατέχει την τρίτη θέση από το 1990 έως το 2017 με αρκετά μεγάλη διαφορά σε σχέση με τις συγγενείς γενετικές ανωμαλίες και τις επιπλοκές από τον πρόωρο τοκετό, που κατέχουν την πρώτη και την δεύτερη θέση αντίστοιχα. Φαίνεται επιπλέον να υπάρχει μια σημαντική πτώση του αριθμού των θανάτων που σχετίζονται με περιγεννητική ασφυξία από το 1990 που ήταν 89 θάνατοι στους 24 θανάτους το 2017 (Διάγραμμα 5).⁶⁴



Διάγραμμα 5. Αιτίες θανάτου στα παιδιά κάτω των 5 ετών στην Ελλάδα το χρονικό διάστημα 1990-2017.⁶⁴

Σχετικά με την 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. Σύμφωνα με σχετικές μελέτες φαίνεται ότι τα περισσότερα νεογνά με ήπια ΥΙΕ θα έχουν φυσιολογική νευροαναπτυξιακή εξέλιξη και φυσιολογική παιδική και ενήλικο ζωή ενώ 25% των νεογνών με ήπια προς μέτρια βαρύτητας ΥΙΕ θα παρουσιάσουν σοβαρά νευροαναπτυξιακά ελλείμματα. Αντίθετα στις περιπτώσεις νεογνών με σοβαρή ΥΙΕ, το 80% θα παρουσιάσουν σημαντικές επιπλοκές, με ποσοστό θνητότητας μεταξύ 25 και 50%, ενώ μόνο το 10% εκτιμάται ότι θα έχουν μετέπειτα φυσιολογική ζωή. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ακόμη και σε εξειδικευμένα νεογνολογικά κέντρα αναφοράς που λειτουργούν σε ανεπτυγμένες χώρες το 53-61% των νεογνών που διαγνώστηκαν με μέτρια ή σοβαρή ΥΙΕ θα πεθάνουν ή θα παρουσιάσουν σημαντικές αναπηρίες.^{65,66}

2.5. Παθοφυσιολογία

Η περιγεννητική ασφυξία είναι μια πολύπλοκη διαδικασία τόσο σε κυτταρικό όσο και σε βιοχημικό επίπεδο. Ο όρος «περιγεννητική ασφυξία» (ΠΑ) αναφέρεται στο αποτέλεσμα ενός υποξικού-ισχαιμικού (ΥΙ) επεισοδίου πριν, κατά ή μετά τον τοκετό. Ορίζεται συνήθως ως αποτυχία έναρξης ή διατήρησης της αυτόματης αναπνοής κατά τη γέννηση και σε μερικές περιπτώσεις περιλαμβάνει βαθμολογίες Apgar 1 λεπτό < 7.00.⁶⁷ Η αξιολόγηση κατά Apgar παρέχει ένα ικανοποιητικό τρόπο εκτίμησης της κατάστασης του νεογνού σε δεδομένη χρονική στιγμή μετά τη γέννηση του. (1^ο λεπτό και 5^ο μετά τη γέννηση). Μια χαμηλή όμως βαθμολόγηση δεν σημαίνει απαραίτητα εμβρυική υποξαιμία /οξέωση γιατί μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες όπως: οξύς τοκετός, προωρότητα, συγγενή μυοπάθεια, νευροπάθεια, τραύμα νωτιαίου μυελού, ανωμαλίες του ΚΝΣ ή του πνεύμονα (διαφραγματοκήλη) καθώς και απόφραξη ρινικών χοανών.⁶⁷

Είναι μία από τις κύριες αιτίες της νοσηρότητας και της θνητότητας στη νεογνική ηλικία. Παρά το γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια οι έρευνες και οι εξελίξεις έχουν βοηθήσει πολύ στην κατανόηση του φαινομένου εντούτοις δεν έχουν κατορθώσει να αποσαφηνίσουν τον μηχανισμό πρόκλησης της. Κατά τη διάρκεια του τοκετού η διακοπή της ροής του αίματος από τον πλακούντα οδηγεί σε περιγεννητική ασφυξία. Δύο στοιχεία είναι ιδιαίτερα κρίσιμα, η διάρκεια και η δριμύτητα αυτής της διακοπής. Η μείωση της ροής του αίματος του πλακούντα μπορεί να οφείλεται σε καταστάσεις που σχετίζονται με την μητέρα, όπως η υπέρταση ή η προεκλαμψία, ή να οφείλεται σε δευτερογενές μεταβαλλόμενο αγγειακό σύστημα του πλακούντα.⁶⁸

Καθώς η Υποξική Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια (ΥΙΕ) είναι εκείνη η εγκεφαλική βλάβη που έχει μελετηθεί με έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον και σε επαρκές επίπεδο, γνωρίζουμε ότι τα νεογνά που έχουν υποστεί υποξικό επεισόδιο και μετά από καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση ανανήπτουν, παρουσιάζουν βλάβες σε πολλά ζωτικά όργανα. Ο εγκέφαλος, η καρδιά, οι πνεύμονες και οι νεφροί είναι τα όργανα που βιάλλονται περισσότερο με συνηθέστερες επιπλοκές την κακή λειτουργία του μυοκαρδίου, τη νεφρική ανεπάρκεια, τις ηπατικές βλάβες, τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα και το πνευμονικό οίδημα.^{69,70}

Ο βαθμός της εγκεφαλικής βλάβης καθώς και η έκταση της συναρτάται με την ένταση, το χρόνο που συνέβη καθώς και τη διάρκεια του υποξικού ισχαιμικού επεισοδίου, όπως επίσης και με την ηλικία κύησης, τον τύπο και τα χαρακτηριστικά του βλαπτικού παράγοντα αλλά και από την ιστική ωριμότητα.^{71,72}

Στα τελειόμηνα νεογνά φαίνεται να επηρεάζεται η φαιά ουσία ενώ στα πρόωρα επηρεάζεται η λευκή.⁷³ Οι βλάβες που αναπτύσσονται στα πρόωρα νεογνά είναι: α)τα εστιακά αιμορραγικά έμφρακτα λόγω φλεβικών αποφράξεων, β)η περικοιλιακή-ενδοκοιλιακή αιμορραγία γ) η λευκοεγκεφαλοπάθεια, η οποία θεωρείται συχνή μεταξύ των νεογνών που επιβιώνουν και τα οποία εμφανίζουν νευρολογική έκπτωση.⁷² Οι βλάβες που περιγράφονται στα τελειόμηνα νεογνά είναι: α) η υποξική/ ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, β) η νέκρωση πυρήνων του εγκεφαλικού στελέχους, γ) η υπαραχνοειδής αιμορραγία.^{71,74}

Επιπροσθέτως έχει πλέον αποδειχθεί ότι η βλάβη του εγκεφάλου προκαλείται και στη φάση του υποξικού –ισχαιμικού επεισοδίου αλλά και αργότερα στη φάση ανάνηψης και επανοξυγόνωσης του νεογνού.^{71,74,75}

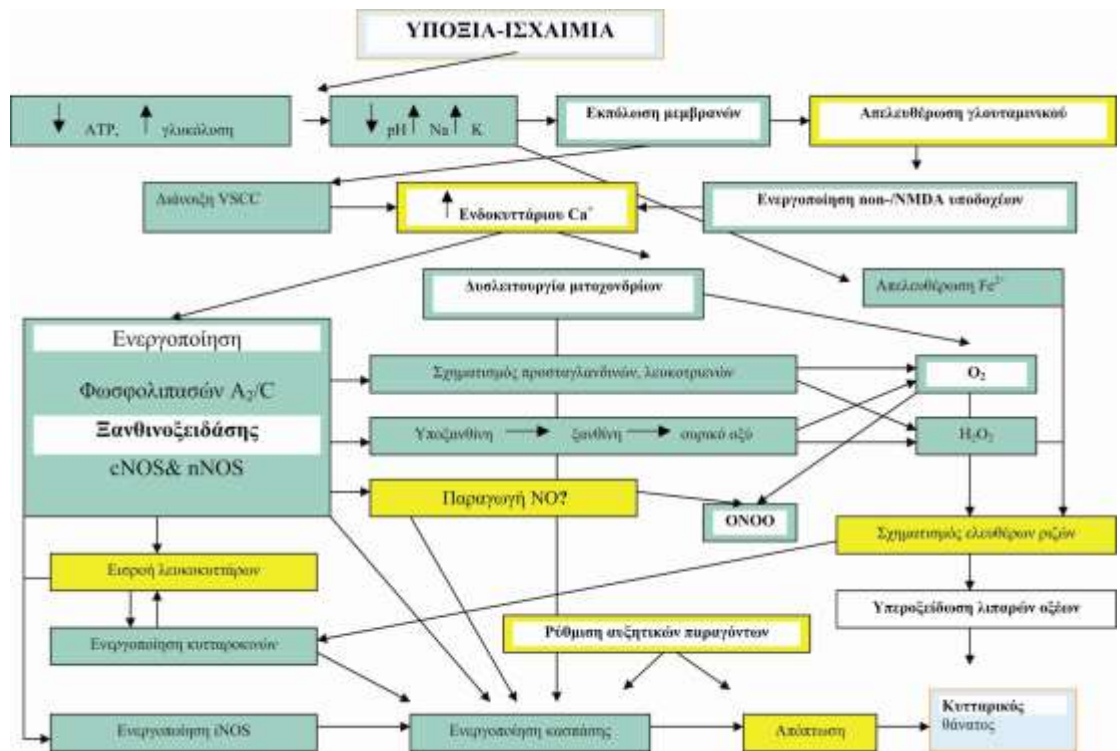
Η κυριότερη αιτία που προκαλεί την περιγεννητική ασφυξία είναι η διακοπή της αιματικής ροής η οποία είναι πολυπαραγοντική και προκαλείται είτε από το έμβρυο είτε από την μητέρα. Συνέπεια αυτής της διακοπής είναι η διαταραχή της ανταλλαγής αερίων μέσω του πλακούντα και η μείωση άρδευσης όλων των οργάνων και ιδιαίτερα της αιμάτωσης του εγκεφάλου του εμβρύου. Επειδή ο μηχανισμός αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής είναι ανώριμος στα νεογνά και επηρεάζεται από τις αυξομειώσεις στις αρτηριακές πιέσεις, η απότομη αύξηση των πιέσεων αυτών οδηγεί σε αιμοραγία ενώ αντιθέτως η μείωση τους προκαλεί ελάτωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής και ισχαιμία.⁷³

Η παθοφυσιολογία της περιγεννητικής ασφυξίας, καθορίζεται αφενός από τους προσαρμοστικούς μηχανισμούς του νεογνού στην ασφυξία, καθώς το νεογνό συγκριτικά με τον ενήλικο, είναι περισσότερο ανθεκτικό στην ασφυξία. Ο οργανισμός ενός ώριμου εμβρύου, θα αντιδράσει στην περιγεννητική ασφυξία με ανακατανομή του αίματος, ώστε η αιμάτωση και η οξυγόνωση στην καρδιά, τα επινεφρίδια και τον εγκέφαλο, να είναι ικανοποιητικά για τη λειτουργία του. Κάτι τέτοιο όμως, έχει ως αποτέλεσμα την μη ικανοποιητική αιμάτωση άλλων οργάνων, όπως είναι τα νεφρά, το ήπαρ, το έντερο και οι πνεύμονες. Στην περίπτωση δε που παραταθεί η υποξία, τότε

είναι πιθανό η λειτουργικότητα του μυοκαρδίου και η καρδιακή παροχή, να παρουσιάσει σοβαρά προβλήματα και η αιμάτωση σε όλα τα όργανα να ελαττωθεί και να εμφανισθεί ισχαιμία. Έτσι, η ισχαιμία θα προξενήσει βλάβη τον εγκέφαλο ή/και άλλα όργανα, αλλά ακόμη και το θάνατο στο νεογνό. Επίσης η παθοφυσιολογία της περιγεννητικής ασφυξίας, καθορίζεται από την απώλεια της αγγειακής αυτορρύθμισης του εγκεφάλου, καθώς δεν είναι εφικτή η φυσιολογική εγκεφαλική ροή του αίματος, η οποία δεν θα επηρεάζεται από τις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης. Έτσι, αν ένα νεογνό έχει γεννηθεί πρόωρα και ειδικότερα αν παρουσιαστεί σε αυτό υποξία, υπερκαπνία ή οξέωση, τότε η αγγειακή αυτορρύθμιση του εγκεφάλου παρουσιάζει προβλήματα. Στην περίπτωση δε, όπου η ασφυξία παρατείνεται, τότε ελαττώνεται η καρδιακή παροχή και προκαλείται υπόταση, η οποία με τη σειρά της θα οδηγήσει στην εγκεφαλική ισχαιμία, εξ αιτία της απώλειας αγγειακής αυτορρύθμισης. Επίσης η περιγεννητική ασφυξία καθορίζεται από την παρουσία βλάβης στους μηχανισμούς των κυττάρων, οι οποίοι μηχανισμοί είναι η πρωτογενής ενεργειακή ανεπάρκεια και η λόγω δευτεροπαθής ενεργειακή ανεπάρκεια. Η πρώτη, οφείλεται στον αναερόβιο μεταβολισμό και στην εξάντληση των αποθεμάτων γλυκόζης και ATP, που έχει ως αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια συσσώρευση Ca^{++} και τον θάνατο των κυττάρων. Η δεύτερη, κατά τη φάση επανοξυγόνωσης και επαναιμάτωσης που ακολουθούν την αναζωογόνηση, οδηγεί στο δευτεροπαθή θάνατο των κυττάρων, που οφείλεται στο μηχανισμό απόπτωσης. Υπάρχουν ενδογενείς νευροπροστατευτικοί μηχανισμοί, που βοηθούν τη βλάβη να αντιμετωπισθεί, όπως είναι η απελευθέρωση των ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών (αδενοσίνη, GABA), η δυνατότητα ανακατανομής της εγκεφαλικής αιματικής ροής, η επιστράτευση αντι-αποπτωτικών νευροτροφινών (IGF-1, TGF- β , FGF) και η ελάττωση της θερμοκρασίας του μέχρι και 2°C. Παρ όλα αυτά, η έκβαση της βλάβης, εξαρτάται από την ισορροπία των βλαπτικών μηχανισμών με τους ενδογενείς νευροπροστατευτικούς μηχανισμούς.⁷⁶

Καθοριστικοί παράγοντες του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της Υ.Ι εγκεφαλικής βλάβης είναι: α) η αυξημένη παραγωγή διεγερτικών αμινοξέων, β) ο σχηματισμός ελευθέρων ριζών, γ) η αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου ασβεστίου και η ενεργοποίηση ενζύμων με καταστροφική επίδραση στη βιωσιμότητα των νευρικών κυττάρων, δ) οι κυτταροκίνες και ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος.⁷¹

Σε κυτταρικό επίπεδο η απορρύθμιση της εγκεφαλικής ροής προκαλεί τη μη οξυγόνωση των εγκεφαλικών κυττάρων και οδηγεί στην αναερόβια γλυκόλυση. 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 Na^+ - K^+ , οι οποίες είναι και υπεύθυνες για τη διατήρηση εύρυθμων κυτταρικών λειτουργιών.⁷⁵ Αυτή η δυσλειτουργία προκαλεί αποπόλωση των κυττάρων, είσοδο νατρίου, καλίου και ύδατος στο κύτταρο και οδηγεί σε κυτταροτοξικό οίδημα, και συσσώρευση γλουταμινικού οξέος. Επίσης ενεργοποιεί τις φλεγμονώδεις διαδικασίες και προκαλεί λύση του κυττάρου. Η συσσώρευση γλουταμινικού οξέος ενεργοποιεί τους νεογλοιακούς υποδοχείς NMDA και AMPA, και προξενεί την τεράστια είσοδο ασβεστίου μέσα στο κύτταρο. Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ασβεστίου υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι πολύ χαμηλή, ενώ η απότομη αύξηση του ενεργοποιεί πολλά ένζυμα όπως πρωτεάσες, φωσφολιπάσες καθώς και συνθάσες μονοξειδίου του αζώτου. Η μετακίνηση του Na^+ και του Cl^- συνεπάγεται ενδοκυττάριο οίδημα λόγω ώσμωσης και, με την αποπόλωση της μεμβράνης, το Ca^{2+} εισέρχεται στους νευρώνες μέσω των ηλεκτρο-ευαίσθητων διαύλων Ca^{2+} καθώς και των υποδοχέων του N-μεθυλο-D-ασπαρτικού (NMDA), και του αμινο-3-υδροξυ-5- μεθυλο-4-ισοξαζολοπροπιονικού οξέος (AMPA). Η διέγερση των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού επιτρέπει την αθρόα εισροή ασβεστίου εντός του κυττάρου. Έτσι ενεργοποιούνται ένζυμα ευαίσθητα στο Ca^{++} , όπως η συνθετάση του οξειδίου του αζώτου (NOS), τα οποία παράγουν ελεύθερες ρίζες, όπως οξείδια του αζώτου (NO). Αυτές οι ρίζες είναι οι ίδιες τοξικές, αλλά επιπλέον σχηματίζουν τα υπεροξυνιτρικά, τα οποία είναι επίσης τοξικά για τις μεμβράνες και τα μιτοχόνδρια. Τα μιτοχόνδρια αποτελούν κεντρικό οργανίδιο στόχο. Σε σοβαρές ασφυκτικές προσβολές συμβαίνει απ' ευθείας καταστροφή και κυτταρικός θάνατος. Σε ηπιότερες επέρχεται προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση). Ο πιθανός μηχανισμός είναι η απελευθέρωση από τα μιτοχόνδρια της πρωτεΐνης κυττόχρωμα C η οποία ενεργοποιεί την κασπάση (πρωτεάση) που οδηγεί στο θρυμματισμό του DNA. Ο θρυμματισμός του DNA μπορεί να ενεργοποιήσει πυρηνικά ένζυμα π.χ. την πολυ(ADP-ριβόζη) πολυμεράση (PARP) η οποία προάγει την επανόρθωση του DNA. Αυτό όμως απαιτεί την κατανάλωση NAD, οπότε μειώνεται η παροχή του στα μιτοχόνδρια, με αποτέλεσμα επιπλέον δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και μεγαλύτερη ενεργειακή απώλεια καταστροφική για το κύτταρο (Εικόνα 4).⁷⁷



Εικόνα 4. Παθοφυσιολογία της περιγεννητικής ασφυξίας⁷⁷

Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί καθώς και η ενεργειακή ανεπάρκεια που προκαλούνται από την περιγεννητική ασφυξία, καταστρέφουν βασικές δομές του κυττάρου με αποτέλεσμα το θάνατο του.^{8,73,78}

Μολονότι μετά τη φάση ανάνηψης του νεογνού και αφού επανέλθει η αιμάτωση και οξυγόνωση των ιστών το pH των κυττάρων επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα, εντούτοις παρουσιάζεται μια δεύτερη φάση εγκεφαλικής βλάβης η οποία λαμβάνει χώρα τις πρώτες 6-72 ώρες και σχετίζεται με τη νευρολογική ανάπτυξη του νεογνού σε μακροχρόνιο ορίζοντα. Η δεύτερη αυτή φάση εγκεφαλικής βλάβης είναι πιο πολύπλοκη και συντελείται σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Η υπερβολική αύξηση του ασβεστίου εντός του κυττάρου προκαλεί πολλές ενζυματικές διαδικασίες, επιτείνει την παραγωγή ελεύθερων τοξικών ριζών και οι βλάβες που προκαλούνται στα εγκεφαλικά κύτταρα καθίστανται μόνιμες.⁷⁸

Στα κύτταρα μετά την ισχαιμική φάση αυξάνεται η διαθεσιμότητα σε οξυγόνο και η αερόβια αναπνοή, που έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) στα μιτοχόνδρια και το κυτταρόπλασμα και που με τη σειρά τους προκαλούν τις οξειδωτικές βλάβες του κυττάρου. Η επαναφορά των πυκνοτήτων της ATP και άλλων αδενυλικών ενώσεων είναι δυνατόν να είναι πλήρης ή μερική και

ενδέχεται για αυτό να απαιτούνται να απαιτούνται αρκετές ώρες προκειμένου να επιτευχθεί. Παρά τη σημαντική οξέωση κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, το pH αποκαθίσταται ταχέως μετά την ανάνηψη. Η αποκατάσταση αυτή δυνατόν να αντανakλά την επαναλειτουργία της εξόδου των H⁺ από τα κύτταρα καθώς επανέρχεται η ATP-εξαρτώμενη ανταλλαγή των ιόντων διαμέσου της πλασματικής μεμβράνης.⁷⁸

Οι ενδογενείς οξειδωτικοί παράγοντες του κυττάρου όπως η καταλάση, ενδοϋπεροξειδάση, οληστερόλη, ασκορβικό οξύ, γλουταθειόνη κ.α. σε φυσιολογικές συνθήκες καταστρέφουν τις ελεύθερες ρίζες, όμως κατά τη φάση της υποξίας όπως και μετά από αυτή οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται είναι τόσο αυξημένες και συσσωρεύονται ώστε οι προστατευτικοί μηχανισμοί του κυττάρου δεν μπορούν να ανταπεξέλθουν με αποτέλεσμα να προκύπτει ο θάνατος του κυττάρου.^{78,79} Την εγκεφαλική βλάβη επιτείνει εκτός από τις τοξικές ρίζες οξυγόνου, η αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου. Η αντίδραση του μονοξειδίου του αζώτου με υδροξύλιο προκαλεί μια πολύ τοξική για τα εγκεφαλικά κύτταρα υπεροξυνιτρώδη ρίζα. Το μονοξείδιο του αζώτου προκαλεί αγγειοδιαστολή και συνεπακόλουθη αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα την ενδοεγκεφαλική διάχυση κυτταροκινών και αντιδραστικών μορίων τα οποία συμβάλουν περαιτέρω στην καταστροφή νευρικών κυττάρων.^{73,78,79} Τα ιστικά επίπεδα της γλυκόζης (τα οποία έχουν εξαντληθεί κατά τη διάρκεια της υποξίας - ισχαιμίας) αυξάνονται πέραν των προ-ισχαιμικών τιμών ενώ ελαττώνονται οι συγκεντρώσεις του γαλακτικού οξέος.⁸⁰ Το εύρημα αυτό υποδηλώνει αναστολή πριν από το σχηματισμό του πυρουβικού οξέος και χρησιμοποίηση του γαλακτικού οξέος ως κύριου υποστρώματος του τρικαρβονικού (TCA) κύκλου.⁸¹ Η αναστολή αυτή αναστρέφεται τελείως μετά από 4 ώρες, οπότε το γαλακτικό, το πυρουβικό και το α-κετογλουταρικό οξύ έχουν επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα.⁸²

Η απόπτωση είναι μια διαδικασία γενετικά ελεγχόμενη η οποία οδηγεί το κύτταρο στο θάνατο. Ο κυτταρικός θάνατος έχει χαρακτηριστεί συμβατικά ως αποπτωτικός ή νεκρωτικός. Ο μηχανισμός νευρωνικού κυτταρικού θανάτου μετά από ΥΙ περιλαμβάνει τη νέκρωση και την απόπτωση, που είναι δύο ποιοτικά διαφορετικές διεργασίες. Η ένταση της διαταραχής μπορεί να διαφοροποιήσει το βαθμό συμμετοχής της κάθε διαδικασίας, καθώς στις πολύ έντονες βλάβες επικρατεί κυτταρική νέκρωση ενώ στις ηπιότερες η απόπτωση.⁸³ Κατά τη φάση της νέκρωσης, ο θάνατος πυροδοτείται

από ένα υπερβολικό εξωτερικό ερέθισμα που προσβάλλει τα κυτταρικά οργανίδια, όπως τα μιτοχόνδρια, με συνέπεια την απώλεια της ακεραιότητας της μεμβράνης και τη διαφυγή του κυτταροπλασματικού περιεχομένου στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Αντιθέτως, κατά την απόπτωση πραγματοποιείται ένα στενά ελεγχόμενο γενετικό πρόγραμμα κυτταρικού θανάτου χωρίς απώλεια της ακεραιότητας της μεμβράνης και με άθικτα τα οργανίδια. Στην τελική φάση, τα κυτταρικά θραύσματα σχηματίζουν συρρικνωμένες έλικες στην πλασματική μεμβράνη που έχει συσταλεί και εμφανίζονται ως αποπτωτικά σωμάτια, τα οποία στη συνέχεια φαγοκυτταρώνονται από γειτονικά υγιή κύτταρα. Εφόσον η αποπτωτική απάντηση στη βλάβη υποδύεται τη φλεγμονώδη απόκριση, ο τύπος αυτός του κυτταρικού θανάτου θα ήταν ιδιαίτερος ευεργετικός για τον εγκέφαλο, ο οποίος διαθέτει περιορισμένη ικανότητα αποκατάστασης και αναγέννησης.⁸⁴

Στη μετά την ασφυξία, η αποπτωτική φάση έχει τον πρωταγωνιστικό ρόλο στην ανάπτυξη νευρολογικών προβλημάτων καθώς επίσης ευθύνεται για τα μακροχρόνια νευρολογικά ελλείμματα που δημιουργούνται. Η απόπτωση ως διαδικασία κυτταρικού θανάτου ακολουθεί την αλληλουχία θρυμματισμού του DNA, συμπύκνωσης της χρωματίνης, συρρίκνωσης της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και τελικής αποσύνθεσης του κυττάρου. Στο οξειδωτικό stress η απόπτωση ξεκινάει με την διάσπαση της κυτταρικής μεμβράνης, έξοδο του κυτταροπλάσματος και φλεγμονή των γύρω ιστών. Με τη διαδικασία αυτή ενεργοποιούνται οι κασπάσες 3 και 9 οι οποίες διασπούν εκείνες τις πρωτεΐνες που είναι απαραίτητες για να επιβιώσει το κύτταρο ενώ παράλληλα αδρανοποιούν άλλες πρωτεΐνες που χρησιμοποιούνται για την προφύλαξη του κυττάρου από την απόπτωση. Όταν σε πειραματικά μοντέλα χορηγήθηκαν αναστολείς των κασπασών 3, 8 και 9 φάνηκε ότι η ιστική βλάβη περιορίστηκε. Η CD95L (APO-1/Fas), η Bax, και η p53 είναι επίσης πρωτεΐνες που ενεργοποιούνται και προκαλούν την απόπτωση. Η διαδικασία υποξίας – ασφυξίας και επανοξυγόνωσης διεγείρει την CD95L (APO-1/Fas) ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη και εκείνη με τη σειρά της προκαλεί το μηχανισμό ενεργοποίησης των κασπασών, επίσης η φάση της υποξίας – ασφυξίας αυξάνει τη Bax, η οποία αμέσως μετά στη φάση της επανοξυγόνωσης εισέρχεται στα μιτοχόνδρια και επισπεύδει τον κυτταρικό θάνατο.⁸⁵

Σε φυσιολογικές συνθήκες υπάρχουν προστατευτικοί μηχανισμοί του κυττάρου που εμποδίζουν την απόπτωση όπως οι πρωτεΐνες Bcl-2 και HSP-72. Η Bcl-2 λειτουργεί ως αναστολέας της ενεργοποίησης των κασπασών και της παράλληλης

απελευθέρωσης κυτοχρώματος c στο κυτταρόπλασμα. Στη διαδικασία όμως ασφυξίας – επανοξυγόνωσης η λειτουργία των προστατευτικών μηχανισμών ιδιαίτερα στα καρδιακά κύτταρα ελαχιστοποιείται ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται η έκλυση της πρωτεΐνης FAS με αποτέλεσμα αυτές οι δυσλειτουργίες των προστατευτικών μηχανισμών να προκαλούν σε μεγάλο βαθμό την ιστική νέκρωση που ακολουθεί. Κατά τη φάση της υποξίας – επανοξυγόνωσης ο θάνατος του κυττάρου επέρχεται λόγω της τοξικότητας των ουσιών που παράγονται. Σε αυτό το μηχανισμό σημαντικό ρόλο στην ιστική νέκρωση διαδραματίζουν οι δραστικές ρίζες O_2 . Τα πνευμονικά επιθηλιακά κύτταρα στον άνθρωπο οδηγούνται στην καταστροφή τους δια της απευθείας νέκρωσης και όχι μέσω απόπτωσης. Η μειωμένη παραγωγή υπεροξειδικής δισμουτάσης και η υπερβολική παραγωγή H_2O_2 οδηγούν στη νέκρωση του κυττάρου.⁸⁶

Εν κατακλείδι στα νεογνά η απόπτωση επέρχεται μέσω πολύπλοκων μηχανισμών που μέχρι σήμερα η επιστημονική κοινότητα έχει μόνο κατά ένα μέρος καταφέρει να κατανοήσει. Η έρευνα συνεχίζεται με αδιάκοπους ρυθμούς ιδιαίτερα σε πειραματικά μοντέλα προκειμένου να ανευρεθούν εκείνες οι παρεμβάσεις που θα ανακόψουν τη διαδικασία της απόπτωσης και θα ελαττώσουν την βλάβη των ιστών τόσο σε μοριακό όσο και σε κυτταρικό επίπεδο.

2.6. Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα της περιγεννητικής ασφυξίας στα νεογνά εξαρτάται από τη βαρύτητα της βλάβης και το Ηλεκτροκαρδιογράφημα. Το οξύ υποξαιμικό-ισχαιμικό επεισόδιο στη γέννηση μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία πολλών οργάνων, λόγω της ανακατανομής του αίματος κατά τη διάρκειά του. Το νεογνό συγκριτικά με τον ενήλικο, είναι περισσότερο ανθεκτικό στην ασφυξία. Ο οργανισμός ενός ώριμου εμβρύου, θα αντιδράσει στην περιγεννητική ασφυξία με ανακατανομή του αίματος, ώστε η αιμάτωση και η οξυγόνωση στην καρδιά, την επινεφρίδια και τον εγκέφαλο, να είναι ικανοποιητικά για τη λειτουργία τους. Κάτι τέτοιο όμως, έχει ως αποτέλεσμα την μη ικανοποιητική αιμάτωση άλλων οργάνων, όπως είναι τα νεφρά, το ήπαρ, το έντερο και οι πνεύμονες. Στην περίπτωση δε που παραταθεί η υποξία, τότε είναι πιθανό η λειτουργικότητα του μυοκαρδίου και η καρδιακή παροχή, να παρουσιάσει σοβαρά προβλήματα και η αιμάτωση σε όλα τα όργανα να ελαττωθεί και να εμφανισθεί ισχαιμία. Έτσι, η ισχαιμία θα προξενήσει βλάβη τον εγκέφαλο ή/και άλλα όργανα, αλλά ακόμη και το θάνατο στο νεογνό.⁷⁶

Το 1976, οι Sarnat και Sarnat δημοσίευσαν μια μελέτη σε είκοσι ένα νεογνά με εγκεφαλοπάθεια που αποδόθηκε σε επεισόδιο εμβρυϊκής στρεσογόνου καταστασης ή σε μια βαθμολογία Apgar 5 ή λιγότερο ένα ή πέντε λεπτά μετά τον τοκετό. Στο σύστημα ταξινόμησης κατά Sarnat (Sarnat Scoring System) διατυπώνεται η πρόγνωση για τη νευρολογική έκβαση διαμέσου της διαδοχικής εξέλιξης των κλινικών σημείων και των αλλαγών στο ΗΚΓ.⁸⁷

Σήμερα, 45 χρόνια αργότερα, η βαθμολογία Sarnat είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο παγκοσμίως κλινικής περιγραφής για τον εντοπισμό νεογνών με εγκεφαλοπάθεια και ιδιαίτερα εκείνων που πληρούν τις προϋποθέσεις για θεραπευτική υποθερμία.⁸⁸

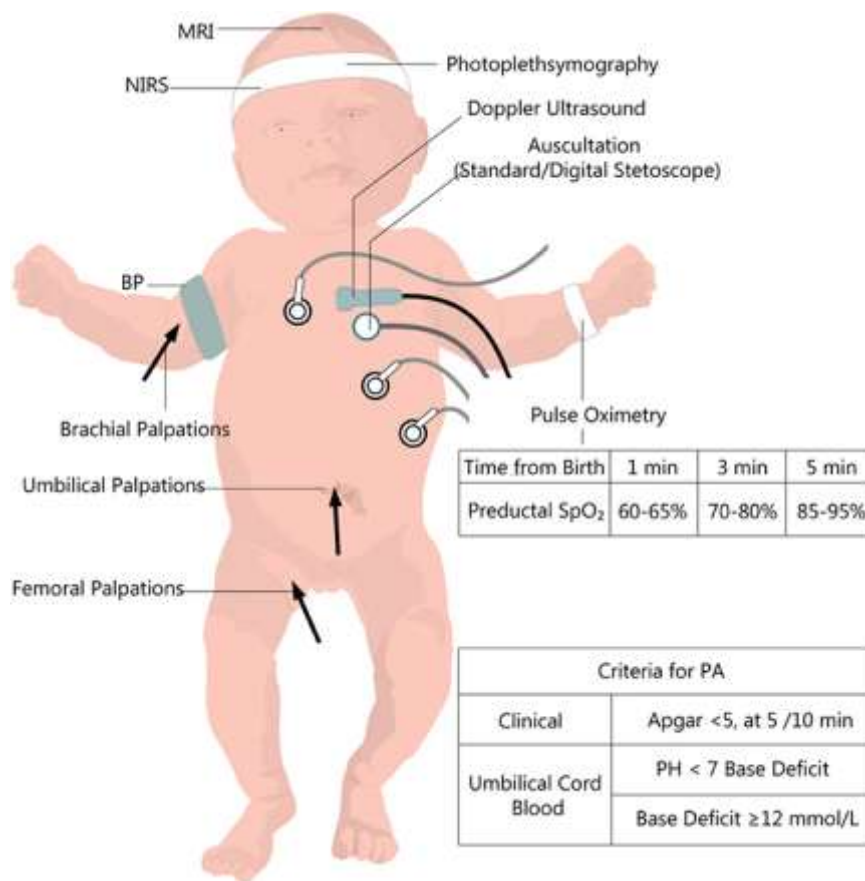
Τα συμπτώματα της περιγεννητικής ασφυξίας είναι ξεχωριστά για κάθε στάδιο από το οποίο διέρχεται και περιλαμβάνουν: 1).Κατά την ήπια περιγεννητική ασφυξία: δυσκολία στη συγκέντρωση ή την προσοχή, κακή κρίση, κακό συντονισμό, ευφορία, λήθαργο, 2)Κατά τη σοβαρή περιγεννητική ασφυξία: σπασμοί, κώμα, μη αντανακλαστικά του εγκεφάλου (π.χ. στην αναπνοή, ή στην ανταπόκριση στο φως), η αρτηριακή πίεση και η καρδιά λειτουργούν αντανακλαστικά.¹³

Η κλινική εικόνα του νεογνού με ΥΙΕ μπορεί από μόνη της να θέσει τη διάγνωση. Η παρουσία ασφυξίας και στη συνέχεια η πρόιμη παρουσία εγκεφαλοπάθειας αποτελούν τον καλύτερο δείκτη εγκεφαλικής βλάβης. Αυτά τα δύο στοιχεία χρησιμοποιούνται σήμερα από τους περισσότερους διεθνείς οργανισμούς για να ταυτοποιήσουν την υποξική εγκεφαλική βλάβη. Η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση είναι η κατά Sarnat και Sarnat όπου διακρίνονται τρεις βαθμοί βαρύτητας νεογνικής εγκεφαλοπάθειας: α) Ήπια εγκεφαλοπάθεια (Στάδιο 1): το νεογνό είναι υπερευαίσθητο, δίνει αυτόματα αντανακλαστικό Moro με μικρούς ερεθισμούς, εμφανίζει τρομώδεις κινήσεις, αλλά όχι σπασμούς και φυσιολογικό ΗΚΓ. Εμφανίζει δυσκολία να θηλάσει, πιθανώς μυδρίαση και ταχυκαρδία. Αναπνέει περιοδικά ή ακανόνιστα. Διαρκεί από 1-18 ώρες. Η κλινική εικόνα συνήθως αποκαθίσταται εντός 48 ωρών και η πρόγνωση είναι καλή στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων. β) Μέτριου βαθμού εγκεφαλοπάθεια (Στάδιο 2): το νεογνό είναι σε λήθαργο που εναλλάσσεται με υπερευαίσθησία, αδυνατεί να θηλάσει, ο μυϊκός του τόνος είναι ασταθής και μπορεί να εναλλάσσεται μεταξύ υπερτονίας - υποτονίας. Παρατηρούνται σπασμοί ελεγχόμενοι με φαρμακευτικά μέσα. Η κλινική εικόνα συχνά αποκαθίσταται εντός μιας εβδομάδας, ενώ παραμένει νευρολογική συμπτωματολογία στο 20 με 25% των νεογνών. γ) Βαριά εγκεφαλοπάθεια (Στάδιο 3). Το νεογνό βρίσκεται σε κώμα, με έντονη υποτονία, βραταχοειδή θέση, απουσία αρχέγονων αντανακλαστικών, παρουσιάζουν καταστολή του εγκεφαλικού στελέχους και πλήρως ή ασυνήθιστα ασυνεχή ΗΚΓ. Υπάρχουν σπασμοί που ανθίστανται στη φαρμακευτική αγωγή. Λόγω σοβαρής αναπνευστικής καταστολής έχουν άμεση ανάγκη για υποστήριξη με μηχανικό αερισμό.. Η πρόγνωση είναι δυσμενής σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις.⁸⁹

Ανάλογα με τη βαρύτητα αλλά και τη διάρκεια, η υποξία-ισχαιμία μπορεί να οδηγήσει είτε σε αναστρέψιμες κυτταρικές βλάβες είτε σε μη αναστρέψιμες κυτταρικές βλάβες και θάνατο του κυττάρου. Περίπου το 82% των νεογνών έχουν ενδείξεις βλάβης σε ένα ή περισσότερα όργανα με κυριότερο το κεντρικό νευρικό σύστημα με εκδηλώσεις όπως: Υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, έμφρακτο, εγκεφαλική αιμορραγία, σπασμοί, εγκεφαλικό οίδημα, υποτονία, υπερτονία. Οι παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση ασφυξίας κατά των τοκετό είναι: α) η μη ικανοποιητική οξυγόνωση της μητέρας που μπορεί να πηγάζει από αναιμία ή καρδιοπνευμονικά προβλήματα, β) η μη ικανοποιητική αιμάτωση του πλακούντα λόγω προβλημάτων της μητέρας όπως υπόταση, υπέρταση ή έντονες συσπάσεις της μήτρας,

γ) φαρμακευτικές δράσεις όπως χορήγηση φαρμάκων κατασταλτικών/αναλγητικών εντός 2-4 ωρών πριν από τον τοκετό, δ) μη ικανοποιητική ή διακοπή της ανταλλαγής αερίων στον πλακούντα λόγω αποκόλλησης, ή ανεπάρκειας του πλακούντα ή αλλοιωμένης αγγειίτιδας του πλακούντα, ε)Πρόωρος /παρατασικός τοκετός, στ)Παρατεταμένη ρήξη μεμβρανών ζ)Δύσοσμο αμνιακό υγρό/κεγχρωσμένο αμνιακό υγρό η) διακοπής της κυκλοφορίας στον ομφάλιο λώρο λόγω πρόπτωσης ομφαλίδος ή συμπίεσης ή περιίδεσης του ομφάλιου λώρου θ) αδυναμία του νεογνού να προσαρμοσθεί στο εξωμήτριο περιβάλλον.⁹⁰

Τα νεογνά που έχουν υποστεί υποξία – επανοξυγόνωση εκτός από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα εκδηλώνουν συμπτωματολογία και βλάβες σε όλα τα συστήματα (Εικόνα 5).⁹¹ Στο καρδιαγγειακό σύστημα εκδηλώνεται Ισχαιμία μυοκαρδίου, ελαττωμένη συσταλτικότητα, ανεπάρκεια τριγλώχινας, υπόταση, αρρυθμίες ενώ στους πνεύμονες εκδηλώνεται πνευμονική υπέρταση, πνευμονική αιμορραγία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Οι νεφροί υπολειτουργούν εκδηλώνοντας οξεία σωληναριακή νέκρωση, φλοιϊκή νέκρωση, ατονία κύστης και τα επινεφρίδια παρουσιάζουν αιμορραγία. Όσον αφορά το γαστρεντερικό σύστημα παρουσιάζεται, διάτρηση των οργάνων, έλκη με αιμορραγία, και νέκρωση. Το ήπαρ πάσχει επίσης εκδηλώνοντας πολευκωματιναιμία, χολόσταση και διαταραχές πήκτικότητας.¹¹



Εικόνα 5. Κλινική και παρακλινική αξιολόγηση νεογνού με περιγεννητική ασφυξία. Δεδομένα από τις ευρωπαϊκές και αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες για το χρονοεξαρτώμενο αρχικό SpO₂¹¹

Μεγάλη επίπτωση υπάρχει στη μεταβολική ισορροπία του νεογνού με εκδηλώσεις Παράδοξης έκκρισης ADH, υπονατριαιμίας, υπογλυκαιμίας, υπασβεστιαμίας, μυοσφαιρινουρίας, γαλακτικής οξέωσης και διαταραχές στη θερμορύθμιση. Επίσης επιπτώσεις της ασφυξίας υπάρχουν στο δέρμα που εκδηλώνονται με υποδόρια νέκρωση λίπους όπως και στο αιμοποιητικό σύστημα με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, θρομβοπενία και πολυκυτταραιμία.⁹² Το έμβρυο παρουσιάζει μια εγγενή αντίσταση στην υποξία, πιθανώς λόγω χαμηλού μεταβολικού ρυθμού του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου εξαιτίας της χαμηλής νευρωνικής δραστηριότητας, η οποία είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τον ενήλικο. Ο ανώριμος εγκέφαλος των προώρων νεογνών σε σχέση με τον τελειόμηνων, είναι περισσότερο ανθεκτικός στην υποξία-ισχαιμία για την εκδήλωση νευρολογικής βλάβης.^{93,94}

Το έμβρυο δραστηριοποιεί και μηχανισμούς νευροπροστασίας όπως η αναδιανομή της αιματικής ροής προς τον εγκέφαλο εις βάρος άλλων οργάνων, έκκριση κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια και ενεργοποίηση του συμπαθητικού, χρησιμοποίηση των ηπατικών αποθεμάτων γλυκογόνου και έκκριση ενδορφινών που σχετίζονται με το stress. Θα πρέπει να συνυπάρχουν τα παρακάτω ευρήματα στο νεογέννητο, προκειμένου να συσχετισθεί η παρουσία νευρολογικών προβλημάτων κατά τη βρεφική ή μετέπειτα ηλικία με υποξαιμικό-ισχαιμικό επεισόδιο κατά τον τοκετό:⁷⁶

1. Σοβαρή μεταβολική ή μικτή οξέωση (PH < 7.00) στη γέννηση.
2. Apgar score 0 έως 3 για περισσότερο από 5 λεπτά.
3. Νευρολογικές εκδηλώσεις στο νεογνό, όπως π.χ. σπασμοί, κώμα, υποτονία.
4. Λειτουργική ανεπάρκεια τουλάχιστον δύο οργάνων (πνεύμονες, καρδιά, ήπαρ, νεφροί, αίμα, έντερο) σαν συνέπεια της οξείας ασφυξίας.⁷⁶

Τέλος, συνοψίζοντας τη σοβαρότητα των αποτελεσμάτων από την νεογνική ασφυξία αναφέρουμε ότι το στάδιο 1 κατά Sarnat και Sarnat έχει καλή πρόγνωση και το στάδιο 3 άσχημη πρόγνωση (θάνατος ή αναπηρία), το στάδιο 2 παρουσιάζει ετερογενές φάσμα νευρολογικών εκδηλώσεων, μαθησιακές ή συμπεριφορικές διαταραχές στην όψιμη παιδική και εφηβική περίοδο.⁹⁵

Επομένως, η σοβαρότητα ενός ασφυκτικού επεισοδίου εξαρτάται από τη διάρκεια της υποξίας-ισχαιμίας (YI), τη βαρύτητα της και την ηλικία του νεογνού. Παρά το γεγονός ότι τα ποσοστά αυτά είναι υψηλότερα στα πρόωρα νεογνά, η μακροπρόθεσμη επίδραση της περιγεννητικής ασφυξίας στα τελειόμηνα νεογνά είναι βαρύτερη από ότι στα πρόωρα επειδή το ανώριμο νευρικό σύστημα έχει μεγαλύτερη πλαστικότητα και αντοχή στις υποξαιμικές-ισχαιμικές βλάβες σε σύγκριση με το ώριμο. Ο εγκέφαλος αποτελεί το πιο ευαίσθητο όργανο στην ανοξία και οι βλάβες που προκαλούνται εμφανίζονται σταδιακά και με βαθμιαία επιδείνωση.⁹⁶

Μια λεπτομερή καταγραφή και αξιολόγηση των περιγεννητικών σημείων για το βρέφος αλλά και της κατάστασης της μητέρας, μπορεί να οδηγήσουν σε έγκαιρη εντόπιση των υπό κίνδυνο νεογνών, ώστε να υπάρξει πρόιμη παρέμβαση και θεραπευτική στρατηγική σε συνδυασμό με μακροχρόνια παρακολούθηση.

3. ΑΝΑΝΗΨΗ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ

3.1. Εισαγωγή

Τα πρώτα λεπτά της ζωής του νεογέννητου ίσως καθορίσουν και την ποιότητα της κατοπινής του ζωής. Κατά τον τοκετό το νεογνό περνά μια περίοδο έντονου stress και αμέσως μετά τον τοκετό, διέρχεται μια μεταβατική κατάσταση, στην οποία συμβαίνουν πολλές φυσιολογικές αλλαγές αναπροσαρμογής από την εμβρυική στην νεογνική ζωή. Η νεογνική ασφυξία καταλαμβάνει το ένα-πέμπτο από τους συνολικά 5 εκατομμύρια νεογνικούς θανάτους που συμβαίνουν παγκοσμίως κάθε χρόνο.²²

Η ανάνηψη στα νεογνά παρουσιάζει διαφοροποιήσεις τόσο από την ανάνηψη των ενηλίκων όσο και από την ανάνηψη των παιδιών. Κατά προσέγγιση 5% με 10% των νεογνών έχουν ανάγκη κάποιου βαθμού ενεργητική αναζωογόνηση και περίπου στο 1% με 10% που γεννήθηκε στο μαιευτήριο αναφέρεται ότι χρειάστηκε υποβοηθούμενος αερισμός.^{97,98}

Έχουν χρησιμοποιηθεί κατά το παρελθόν διάφορες μέθοδοι ανάνηψης που όμως κάθε άλλο παρά ευεργετικές για το νεογνό θα μπορούσε να πει κανείς ότι ήταν. Η επιστημονική κοινότητα προσπαθεί τις τελευταίες δεκαετίες να ακολουθεί μια συστηματικά και κοινά αποδεκτή επιστημονικά διαδικασία ανάνηψης, όμως υπάρχουν πολλά ακόμη ερωτηματικά. Η ILCOR (International Liaison Committee of Resuscitation) εκδίδει οδηγίες για την ανάνηψη κατά τη γέννηση, οι οποίες αναθεωρούνται κάθε πέντε χρόνια με πιο πρόσφατες τις οδηγίες του 2021.

Συνήθως το stress της ασφυξίας της γέννησης είναι μέτριο και το νεογνό μπορεί να το αντισταθμίσει. Όταν όμως η αντισταθμιστική ικανότητα του νεογνού είναι ελαττωμένη ή όταν το stress της ασφυξίας ισχυρό, η αναζωογόνηση είναι απαραίτητη. Περίπου 10% των νεογνών εμφανίζουν προβλήματα προσαρμογής στην εξωμήτρια ζωή, που περιλαμβάνουν, δυσχέρεια έκπτυξης των πνευμόνων, δυσχέρεια εγκατάστασης ρυθμικής αναπνοής και μετατροπής της εμβρυικής κυκλοφορίας σε αυτήν του ενήλικα. Όταν αποτυγχάνουν να συμβούν αυτές οι μεταβολές, τότε απαιτείται άμεση βοήθεια για αναζωογόνηση.

3.2. Ιστορία της αναζωογόνησης και της χρησιμοποίησης ενδοτραχειακού σωλήνα

Η διαδικασία της Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης έχει ύπαρξη όσο και ο άνθρωπος. Με τη μορφή που τη γνωρίζουμε όμως σήμερα, αναπτύχθηκε στα τέλη της δεκαετίας του '50 με αρχές της δεκαετίας του '60. Πρωτοστάτες στην εξέλιξή της υπήρξαν οι Μαίες, οι οποίες κατά τον Μεσαίωνα χωρίς να γνωρίζουν το γιατί, εφάρμοζαν εμπειρικά τη μέθοδο εμφύσησης στόμα με στόμα, στα νεογνά που γεννιόντουσαν με αναπνευστική παύση. Ο μέσος όρος ζωής στην αρχαιότητα ήταν πολύ μικρός και οι άνθρωποι πέθαιναν συνήθως από καρδιακή ανακοπή από πνιγμούς και τραυματισμούς. Η εξέλιξή της προέκυψε μέσα από μια σειρά λαθών και συνεχών ανακαλύψεων. Όμως η αναζωογόνηση μέσω εμφυσήσεων εκπνεόμενου αέρα ήταν ιδιαίτερα αντιληπτή και εφαρμόσιμη. Σύμφωνα με το Κεφ. Β:7 της Γενέσεως της Παλαιάς Διαθήκης, ο Θεός για να δημιουργήσει τον άνθρωπο, τον έπλασε από πηλό και «ενεφύσησεν εις το πρόσωπον αυτού πνοήν ζωής και ἐγένετο ὁ ἄνθρωπος εἰς ψυχήν ζῶσαν».⁹⁹

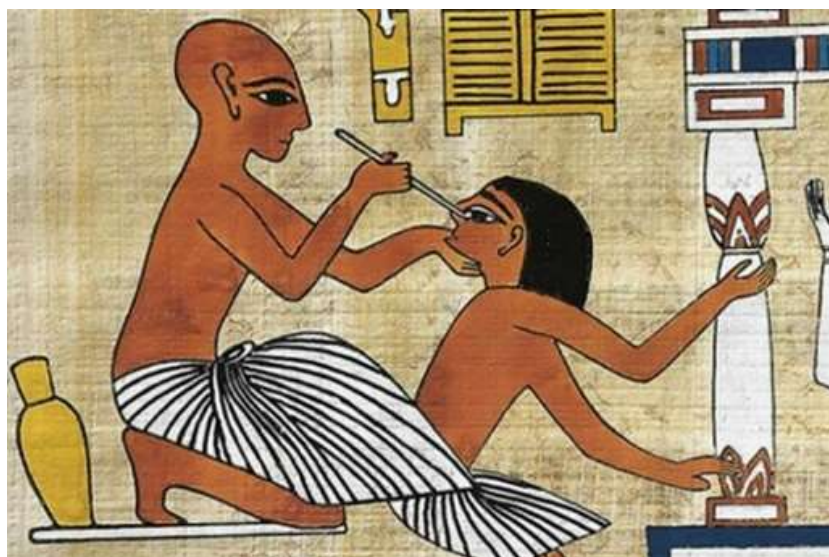
Ιστορικά αναφέρεται από το 1300 π.χ. ότι Εβραίες μαίες χρησιμοποιούσαν τη μέθοδο του αερισμού στόμα με στόμα για την αναζωογόνηση νεογέννητων παιδιών. Επίσης στην Καινή διαθήκη περίπου το 850 π.χ. αναφέρεται ότι ο προφήτης Ελισαίος επανάφερε στη ζωή ένα μικρό αγόρι εμφυσώντας αέρα στο στόμα του και ξάπλωσε επάνω του για να το ζεστάνει (Εικόνα 6).¹⁰⁰

Η πρώτη ιστορική αναφορά για αναζωογόνηση, προέρχεται από την Αρχαία Αίγυπτο, όπου η θεά Ίσιδα (Θεά της Ίασης), έδωσε πνοή στον νεκρό της σύζυγο τον Όσιρη, αναπνέοντας μέσα στο στόμα του και τον επαναφέρει στη ζωή.¹⁰¹



Εικόνα 6. Ελαιογραφία του Rutilio di Lorengo MANETTI (1600-10 μ.Χ.) που αναπαριστά τον προφήτη Ελισαίο να επαναφέρει στη ζωή ένα μικρό αγόρι εμφυσώντας αέρα στο στόμα του.¹⁰²

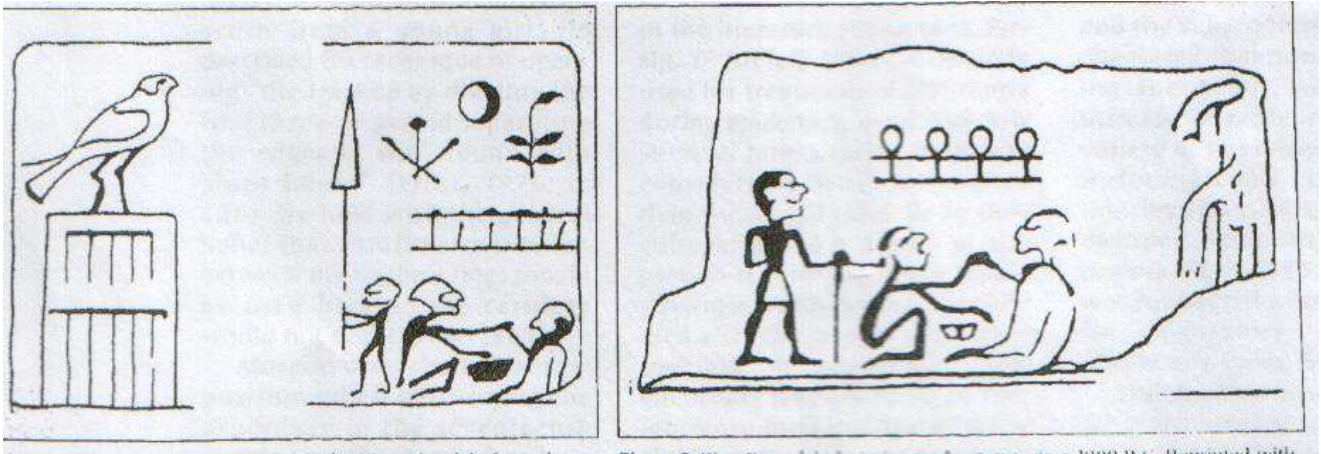
Στην αρχαία Αίγυπτο επίσης ήταν γνωστή και η αναζωογόνηση με τη μέθοδο αερισμού στόμα με μύτη και με κινήσεις των άνω άκρων όπως αναφέρεται στον πάπυρο του Ebers (Εικόνα 7).¹⁰³



Εικόνα 7. Η αναζωογόνηση με τη μέθοδο αερισμού στόμα με μύτη και με κινήσεις των άνω άκρων στον πάπυρο του Ebers.¹⁰³

Αλλά, από την αρχαία Αίγυπτο έρχεται και η πρώτη αναφορά σε τραχειοτομία που απεικονίζεται σε πέτρες που βρέθηκαν στην κοιλάδα του Νείλου και

χρονολογούνται από την εποχή της πρώτης Αιγυπτιακής δυναστείας το 3.100 π.Χ.
(Εικόνα 8).¹⁰⁴



Εικόνα 8. Αναπαραστάσεις πιθανής τραχειοτομής σε Αρχαίες Αιγυπτιακές πλάκες

Ο Γερμανός Αναισθησιολόγος Ocklitz A. ανακατασκεύασε το αιγυπτιακό μηχάνημα διάνοιξης στόματος που του επέτρεψε την άμεση όραση των φωνητικών χορδών σύμφωνα με σχέδια του παπύρου Hunefar. Στον πάπυρο του Hunefar 1300 π.Χ. εμφανίζονται αναπαραστάσεις σωλήνων και μηχανημάτων για την τελετή διάνοιξης του στόματος (Εικόνα 9). Αυτά αποτελούν ενδείξεις ότι στην Αρχαία Αίγυπτο υπήρχαν τα αναγκαία μέσα για την διασωλήνωση της τραχείας¹⁰³



Εικόνα 9. Τελετή διάνοιξης στόματος από τον πάπυρο Hunefar. Στο τραπέζι είναι τοποθετημένες διάφορες συσκευές¹⁰⁵

Στην Αρχαία Ελλάδα επιτυχείς αναζωογονήσεις αποδίδονται στον Ασκληπιό στον Πατέρα της Ιατρικής ο οποίος κατά τη μυθολογία ενόχλησε το Θεό του Άδη, Πλούτωνα, ο οποίος παραπονέθηκε στο Δία για την ερήμωση του κάτω κόσμου και ο Δίας κατακεραύνωσε τον Ασκληπιό.¹⁰⁰ Σε δύο έργα του ο Αριστοτέλης, 4ο αιώνα π.Χ., καταγράφει μια πρωτοποριακή για την εποχή του θεωρία για την αναπνοή κάνοντας μια σειρά επιστημονικών επισημάνσεων. Στο έργο του «Μικρά Φυσικά», στο κεφάλαιο «Περί Αναπνοής», είναι αυτός που αντιλαμβάνεται την άμεση σχέση της αναπνοής με την ζωή. Ενώ στο ίδιο έργο, παρομοιάζει την έκπτυξη και σύμπτυξη του θώρακα κατά την αναπνοή με την πλήρωση και κένωση των φυσερών στα σιδηρουργεία, αποδίδει στην τραχεία το ρόλο της κεντρικής αεροφόρου οδού που η απόφραξή της οδηγεί σε θάνατο και επισημαίνει τον ρόλο της επιγλωττίδας στην διασφάλιση της στεγανότητας της τραχείας.¹⁰⁶ Ο Ιπποκράτης (460- 370 π.Χ) επίσης πρότεινε να φυσάνε αέρα από το στόμα στο σώμα του θύματος που πνίγηκε βάζοντας έναν σωλήνα. Δηλαδή προτείνει την ενδοτραχειακή διασωλήνωση για την υποστήριξη της ζωής σε ανθρώπους με την τοποθέτηση στοματοφαρυγγικού αεραγωγού σε καταστάσεις αναπνευστικής δυσχέρειας. Σε άλλο κείμενό του, προειδοποιεί για τους κινδύνους τραυματισμού των αγγείων του τραχήλου κατά την τραχειοτομή αλλά και για την δυσκολία αντιμετώπισης συριγγίου σε χόνδρινους ιστούς, όπως επίσης και σε κάθε θύμα με απώλεια συνειδήσεως να τοποθετούν κάρβουνα στο στήθος για να επαναφέρουν την καρδιά και να μην κρυώσει το σώμα του.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Ο Όμηρος, ποιητής του Βυζαντίου, περιγράφει τη διάσωση ενός Μακεδόνα στρατιώτη από τον Μέγα Αλέξανδρο (356-323 π.Χ) ο οποίος του έκανε μια τομή στην τραχεία με την αιχμή του σπαθιού του όταν υπέστη απόφραξη αεραγωγού από κόκκαλο.¹⁰¹

Υπήρχαν διάφορες αλλόκοτες μέθοδοι αναζωογόνησης που στηρίχθηκαν στην παρατήρηση επιτυχημένης προσπάθειας ανάνηψης. Σε κάποιες περιπτώσεις τοποθετούσαν τον παθόντα στη ράχη ενός αλόγου, όπου με τη βοήθεια ρυθμικών κραδασμών πάνω στο στήθος του, ο παθών ανακτούσε την αναπνοή του. Άλλες μέθοδοι ήταν η έλξη του παθόντος από άλογο που κάλπαζε μέσα σε αλώνι ή η τοποθέτησή του πάνω σε βαρέλι που γύριζε μπρος και πίσω, έτσι ώστε να αυξομειώνεται η πίεση μέσα στο θώρακά του, ή το κρέμασμα του παθόντος από τα πόδια με ταυτόχρονη άσκηση πίεσης στο στήθος κατά την εκπνοή και διακοπή της πίεσης κατά την εισπνοή. Η τελευταία μέθοδος χρησιμοποιήθηκε στην Αρχαία Αίγυπτο, ενώ έγινε ιδιαίτερα δημοφιλής στην Βόρεια Ευρώπη τον 18ο αιώνα για την

αντιμετώπιση του πνιγμού.¹⁰⁵ Η χορήγηση καπνού στο ορθό εφαρμόστηκε επίσης σε διάφορα πρωτόκολλα αναζωογόνησης, μια διαδικασία που εφαρμοζόταν από τους ινδιάνους της Βόρειας Αμερικής και παρουσιάστηκε στην Αγγλία το 1767 (Εικόνα 10). Τέλος μαστίγωναν το θύμα με σκοπό να προκαλέσουν κάποια αντίδραση.¹¹⁰



Εικόνα 10. Η χορήγηση καπνού στο ορθό εφαρμόστηκε σε διάφορα πρωτόκολλα αναζωογόνησης

Στο ιουδαϊκό βιβλίο Ταλμούντ (200 π.Χ - 400 μ.Χ) περιγράφονται προσπάθειες τεχνητής αναπνοής σε νεογνά και προσπάθεια αναζωογόνησης ενός νεογέννητου αρνιού με την εισαγωγή ενός καλαμιού στην τραχεία του.¹¹¹

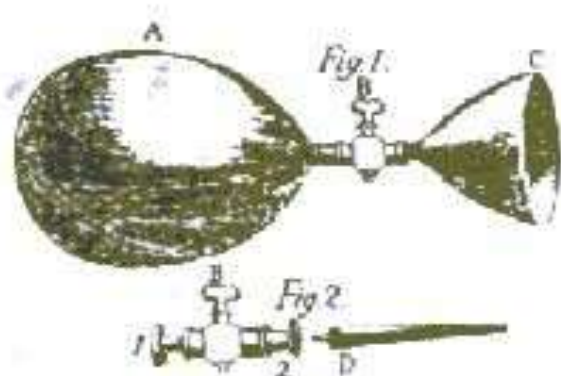
Στην Ελληνορωμαϊκή περίοδο (2ος μ.Χ. αιώνας) γίνονται οι πρώτες πειραματικές μελέτες αναφορικά με τον αερισμό με θετικές πιέσεις στους αεραγωγούς. Ο Γαληνός (129 - 199 μ.Χ.), κάνοντας πολλές ζωοτομές για την μελέτη λειτουργίας της καρδιάς κατέθεσε τη δική του διαδικασία ανάνηψης όταν αναγνώρισε ότι όταν αέριζε τους πνεύμονες νεκρών ζώων με φυσητήρες, με την είσοδο του αέρα στην τραχεία ανυψώνονταν ο θώρακας «αν φυσηξείς αέρα με τη βοήθεια ενός καλαμιού στο λάρυγγα ενός νεκρού ζώου, θα γεμίσεις τους βρόγχους του και θα προξενήσεις στους πνεύμονές του τη μέγιστη έκπτυξη».¹¹²

Διασωλήνωση με σκοπό τον αερισμό περιγράφει ο Αβικένας στο σύγγραμμά του «Liber Canonis» στις αρχές του 11ου αιώνα σύμφωνα με την αραβική μέθοδο. Το 1530, ο Παράκελσος επανέφερε ασθενή στη ζωή εμφυσώντας αέρα στους πνεύμονες, με τη χρήση φυσητήρων σωλήνων που εφάρμοσε στο στόμα του θύματος.¹¹⁰

Το 1674 ο John Mayor πιστοποιεί την αναγκαιότητα του οξυγόνου στη ζωή των ζώων και χρησιμοποιεί τον όρο Spiritus Nitro-Aereus (ο όρος «οξυγόνο» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Lavoisier το 1775) και αναφέρει επίσης ότι σε αυτό οφείλεται το κόκκινο χρώμα του αρτηριακού αίματος.¹¹⁰

Σημαντικό σταθμό στην ιστορία του αερισμού και της αναζωογόνησης αποτελεί το έτος 1780, όταν ο Chaussier κατασκεύασε έναν απλό ασκό και μάσκα προσώπου για τεχνητό αερισμό, ως εναλλακτική μέθοδο στον αερισμό στόμα με στόμα). Ο ίδιος επίσης σχεδίασε μάσκες με βοηθητικούς σωλήνες για τη χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου το οποίο είχε ανακαλύψει ο Scheele το 1770 και είχε μελετήσει τη σημασία του στην αναπνοή ο Lavoisier (Εικόνα 11).¹¹³

Το 1857, παρουσιάζεται η μέθοδος αερισμού του Marshall Hall, κατά την οποία ο ασθενής τοποθετούταν σε πρηνή θέση και ασκούταν πίεση του θώρακα ενώ στη συνέχεια περιστρέφονταν ο κορμός «εξ υπαμοιβής», 16 φορές το λεπτό, κρατώντας το στόμα ανοιχτό για την εισπνοή. Η μέθοδος αυτή τροποποιήθηκε από τον Silvester και Howard το 1860. Η εκπνοή επιτυγχάνονταν με την πίεση των άνω άκρων στο θώρακα και η εισπνοή με την αφαίρεση της πίεσης στον θώρακα και την έκταση και ανάταση των άνω άκρων.¹¹⁰



Εικόνα 11. Η μάσκα και ο ασκός εμφύσησης που χρησιμοποιήθηκαν από τον Chaussier για τεχνητή αναπνοή

Η νεογνική ανάνηψη περιγράφεται από την αρχαιότητα με πολλές και διαφορετικές μεθόδους. Ο Κινέζος αυτοκράτορας Χουάνγκ Τι (2698 – 2599 π.χ) αναγνώρισε και περιέγραψε ότι ο πιο συχνός θάνατος στα νεογνά και ιδιαίτερα στα πρόωρα προκαλούνταν από αναπνευστική ανακοπή. Το 1000 μ.χ ο Άραβας ιατρός και

φιλόσοφος Αβικέννα (980 - 1037 μ.Χ.) περιέγραψε τη διασωλήνωση της τραχείας με τη χρήση σωλήνα από χρυσό ή ασήμι στο πρώτο βιβλίο του που αφορούσε τις παιδικές ασθένειες. Ο Παύλος Βαγγελλάρδος το 1472 περιέγραψε την ανάνηψη νεογνού με εμφύσηση αέρα στόμα με στόμα.¹¹⁴

Το 1752 ο Σκωτσέζος γυναικολόγος William Smellie πρότεινε την άμεση ενδοτραχειακή διασωλήνωση για την αναζωογόνηση νεογνών ενώ επίσης αντιμετώπισε το νεογνό που χρειάζεται ανάνηψη με μεθόδους όπως : τρίψιμο κεφαλής, κροτάφων και θώρακα με οινοπνευματώδη και εφαρμογή σκόρδου, κρεμμυδιού ή μουστάρδας Το 1754 ο Benjamin Pugh, Άγγλος μαιευτήρας είναι ο πρώτος που περιγράφει αεραγωγό ανάνηψης νεογνών δημιουργώντας τον πρώτο σωλήνα, με σκοπό την διασωλήνωση της τραχείας των νεογνών. Ο σωλήνας αυτός ήταν φτιαγμένος από μεταλλικό σπείραμα καλυμμένο με μαλακό δέρμα και τοποθετούνταν στην τραχεία του νεογνού με την μέθοδο ψηλάφησης, μετά φυσούσε μέσα από αυτό. Η μέθοδος ήταν αποτελεσματική όμως η τοποθέτησή του ήταν δύσκολη και πολλές φορές τραυματική.¹¹⁵

Οι μαίες της εποχής ήταν από τους ελάχιστους ανθρώπους που έκαναν προσπάθεια αντιμετώπισης της περιγεννητικής νεογνικής ασφυξίας με εμφυσησεις στόμα με στόμα και μάλιστα αυτό αποτελούσε «το μυστικό των μαιών».^{114,116,117}

Το 1760 ο Cullen προτείνει την χρήση της στοματοτραχειακής διασωλήνωσης και τον αερισμό με φουσερό με σκοπό την αναζωογόνηση.^{118,119}

Η Βασιλική Ανθρωπιστική Εταιρεία στο Λονδίνο το 1774 υιοθέτησε τη μέθοδο εμφύσησης αέρα στόμα με στόμα αργότερα όμως το 1782 και αφού ο William Hunter είχε σχεδιάσει ειδικά σωληνάρια για ενδοτραχειακή διασωλήνωση, υποστήριξε τη μέθοδο της διασωλήνωσης. Ο Hunter επίσης ήταν εκείνος που το 1755 κατασκεύασε τον πρώτο χειροκίνητο αναπνευστήρα με βαλβίδες, συσκευή που κατασκεύασαν και οι Chaussier και Gorey αντίστοιχα. Στα τέλη της δεκαετίας του 1770 ο Chaussier, ένας Γάλλος γυναικολόγος δουλεύοντας σε μαιευτήριο στο Παρίσι εφάρμοσε την διασωλήνωση της τραχείας με αυτοσχέδιους σωλήνες και χορήγησε μέσω του αναπνευστήρα του για πρώτη φορά οξυγόνο σε νεογνά. Το οποίο αποκάλεσε "dephlogistated air" και το οποίο αποτελεί, σύμφωνα με τη θεωρία του Stahl, το πρώτο χορηγούμενο φάρμακο, αποκλειστικά για τα νεογνά.^{118,119}

Το 1788 ο Charles Kite βραβεύεται για την μονογραφία του «An Essay on the Apparently Dead» όπου αναφέρει: «...ένας κυρτός σωλήνας πρέπει να τοποθετηθεί

μέσα στη γλωττίδα περνώντας από το στόμα ή από την μύτη...». Στο ίδιο του έργο προτείνει την πίεση στην κοιλιά για την εκπνοή. Περίπου 27 χρόνια μετά το 1815, την περιγραφή διασωλήνωσης από το στόμα ή την μύτη γίνεται η πρώτη απεικόνιση της Στοματοτραχειακής διασωλήνωσης (Εικόνα 12), από τον James Curry.¹¹⁹



Εικόνα 12. Η τεχνική της διασωλήνωσης από τον J Curry

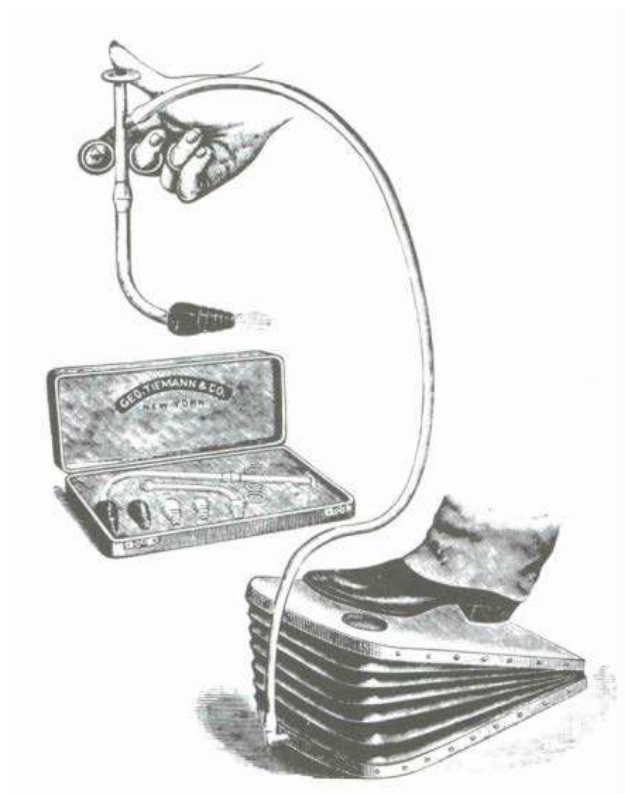
Ωστόσο το 1827 ο Leroy d'Etiolles περιέγραψε μέσα από τις μελέτες του τη συσχέτιση μεταξύ αερισμού με εδοτραχειακό σωλήνα και ανάπτυξης πνευμοθώρακα στα νεογνά. Ταυτόχρονα παρουσίασε ένα δικό του φουσερό με διαβάθμιση για τον χορηγούμενο όγκο ανάλογα με την ηλικία του θύματος καθορίζοντάς τον με μετρήσεις του εκπνεόμενου όγκου σε υγιή άτομα κάθε ηλικίας.¹²⁰ Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα οι επιστήμονες τις εποχής να εναντιώνονται στη μέθοδο αερισμού μέσω ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και να μη την χρησιμοποιούν για περισσότερο από 100 χρόνια.^{114,117,121}

Η τυφλή στοματοτραχειακή διασωλήνωση σε άνθρωπο για τη διατήρηση της βατότητας των αεροφόρων οδών και την προφύλαξη από εισρόφηση αίματος περιγράφεται για πρώτη φορά από τον Sir William MacEwen, καθηγητή Χειρουργικής στο Πανεπιστήμιο της Γλασκόβης, το 1878, ο οποίος χρησιμοποίησε εύκαμπτους τραχειοσωλήνες από ασήμι και λάστιχο και αναφέρεται ότι διασωλήνωσε με πολύ λεπτότητα ασθενή χωρίς αναισθησία.¹⁰⁰

Ο Joseph P. O'Dwyer, το 1885 παρουσίασε μια μέθοδο στοματοτραχειακής διασωλήνωσης σε παιδιά που έπασχαν από λαρυγγίτιδα διφθερίτιδας. Η μέθοδος του O' Dwyer έγινε δεκτή με ενθουσιασμό γιατί φαινόταν σαν ελάχιστα επεμβατική

μέθοδο που διασφάλιζε την βατότητα του αεραγωγού. Δημιούργησε μικρού μεγέθους σωλήνες φτιαγμένους από σκληρό πλαστικό ή μέταλλο με στρογγυλεμένα άκρα κάτι που τους έκανε καλά ανεκτούς. Τοποθετούσε τον σωλήνα στην γλωττίδα με την βοήθεια κυρτού εργαλείου, ενώ στην άκρη του στερέωνε τον σωλήνα που απελευθερώνονταν με ελαφρά πίεση ενός μοχλού. Η μέθοδος διασωλήνωσης που ανέπτυξε ονομάστηκε μέθοδος O'Dwyer.¹²²

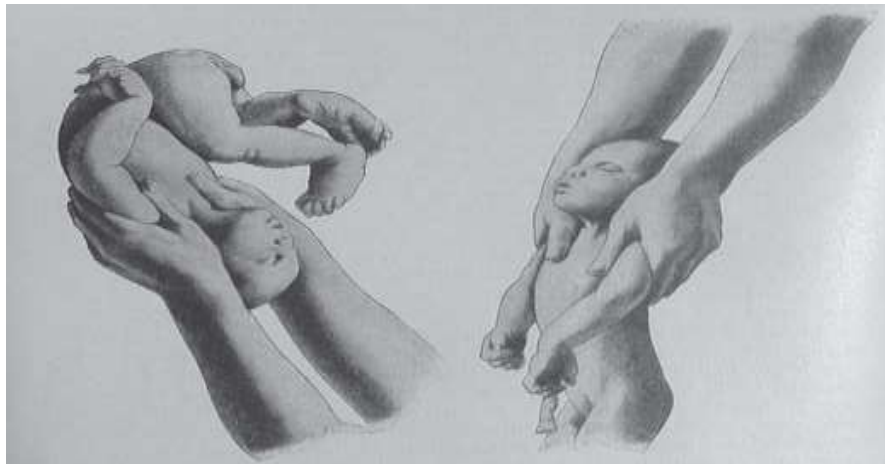
Το 1879 ο Gairal, ένας Γάλλος μαιευτήρας, περιέγραψε μια συσκευή για αερισμό με θετικές πιέσεις που τοποθετούνταν στον ανώτερο αεραγωγό των βρεφών και το 1885 οι George Fell και O'Dwyer κατασκεύασαν τη γνωστή συσκευή Fell O'Dwyer για την εμφύσηση των πνευμόνων της οποίας ο χειρισμός γινόταν με το πόδι και χρησίμευε για αερισμό μεγαλύτερης διάρκειας (Εικόνα 13)¹⁰⁰



Εικόνα 13. Συσκευή Fell O'Dwyer για την εμφύσηση των πνευμόνων

Κατά τη διάρκεια του 19^{ου} αιώνα πολλές εναλλακτικές τεχνικές ανάνηψης των νεογνών χρησιμοποιήθηκαν όπως η μέθοδος Schultze που περιελάμβανε αιώρηση του νεογνού και παθητικές κινήσεις πάνω κάτω (Εικόνα 14), η μέθοδος Prochownich που

γινόταν με την πίεση του θώρακα του νεογνού, η μέθοδος Laborde που γινόταν με τη ρυθμική έλξη της γλώσσας του νεογνού, το ανέβασμα και κατέβασμα των χεριών του νεογνού ενώ άλλος από την ομάδα ανάνηψης πιέζει το θώρακα του νεογνού, όπως συνέβαινε στη μέθοδο Sylvester, καθώς επίσης και άλλες εμπειρικές μέθοδοι όπως το ταρακούνημα του νεογνού, η βύθιση του σε κρύο νερό ή οι εναλλαγές βύθισης σε κρύο και ζεστό νερό, το τρίψιμο και το ράπισμα του νεογνού, το ηλεκτροσόκ και η εμφύσηση καπνού στο ορθό του νεογνού. Αυτές οι εναλλακτικές μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν εκείνη την εποχή και μέχρι τα μέσα του 20^{ου} αιώνα επειδή ήταν πολύ πιο εύχρηστες και θεωρητικά πιο «ακίνδυνες» από την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, αντίληψη που αργότερα και με βάση επιστημονικές μελέτες αποδείχτηκε εσφαλμένη.^{117,123} Το 1905 παρουσιάζεται από τον Heinrich Drager ένας αναπνευστήρας εφαρμογής θετικών πιέσεων με μάσκα, ο Pulmotor, κατασκευασμένος σύμφωνα με τις υποδείξεις του Καθηγητή Bauer. Ο αναπνευστήρας αυτός είχε πολλά προβλήματα αρχικά τα οποία όμως στην πορεία βελτιώθηκαν από τον γιό του Drager τον Hans Schroeder και έτσι μπόρεσε να χρησιμοποιηθεί κυρίως για ΚΑΡΠΑ. Το 1911 ο F. Kuhn περιγράφει τη στοματοτραχειακή διασωλήνωση με τη βοήθεια λαρυγγοσκοπίου και παρουσιάζει το λαρυγγοσκόπιο του και το set διασωλήνωσής του.¹⁰⁰



Εικόνα 14. Μέθοδος Shultze: Η συμπίεση και έκταση του Θώρακα προκαλεί παθητική εισπνοή και εκπνοή.^{114,123}

Η εφαρμογή συνεχούς αερισμού με θετικές πιέσεις στην αναζωογόνηση των νεογνών, περιγράφηκε το 1914 από το Von Reuss, ενώ ο Henderson το 1928 την εφάρμοξε μέσω μάσκας και T-piece.¹¹⁴

Ο Flagg επίσης πρότεινε την ενδοτραχειακή διασωλήνωση με τη χρήση εξοπλισμού παρόμοιου με το σημερινό. Το 1949 οι Julius Hess και Evelyn Lundeen δημοσίευσαν το βιβλίο τους «Το πρόωρο νεογνό: ιατρική και νοσηλευτική φροντίδα». Σε αυτό τόνιζαν τη σημασία της καθυστέρησης ενός πρόωρου τοκετού, την αποφυγή οπιοειδών, βαρβιτουρικών, σκοπολαμίνης και τον περιορισμό της γενικής αναισθησίας. Τόνιζαν επίσης την ανάγκη για τους ελάχιστους χειρισμούς, την αναρρόφηση και τη χορήγηση οξυγόνου.¹⁰³

Μετά το 1950 και ιδιαίτερα την τριετία 1954 με 1957 έγιναν πολλές προσπάθειες συγγραφής κοινά αποδεκτών επιστημονικά οδηγιών ανάνηψης. Συγκεκριμένα οι ερευνητές James Elam και Peter Safar μελετώντας τις μεθόδους ανάνηψης ενηλίκων, ανακάλυψαν ότι όταν γίνονται χειρισμοί διάνοιξης του αεραγωγού και γίνονται εμφυσήσεις αερισμού στόμα με στόμα, αυτές αποδεικνύονται πολύ αποτελεσματικές. Το 1952, το γνωστό και ευρέως χρησιμοποιούμενο μέχρι σήμερα, Apgar score, δημοσιεύθηκε ως μέθοδος αξιολόγησης του νεογνού μετά τη γέννα από την αναισθησιολόγο Virginia Apgar (Εικόνα 15).¹¹⁷ Ο Safar στο Νοσοκομείο της Βαλτιμόρης, ξεκίνησε μελέτες σε εθελοντές, με τις οποίες απέδειξε την αναγκαιότητα της εξασφάλισης του αεραγωγού (Airway) με την έκταση της κεφαλής, τη διάνοιξη του στόματος και την ανάσπαση της κάτω γνάθου.¹²⁴ Την ίδια περίοδο εισάγεται στην κλινική πρακτική και η συσκευή AMBU, η οποία κατασκευάστηκε το 1957 από τον Henning Ruben.¹²⁵

Αν και ο πρώτος που κατασκεύασε και εφάρμοσε τον πρώτο σωλήνα τραχειοστομίας με αεροθάλαμο (cuff) το 1869 ήταν ο Γερμανός Trendelenburg (1844-1924) χορηγώντας την πρώτη ενδοτραχειακή αναισθησία στον άνθρωπο στις αρχές του 1871,¹²⁶ υπήρξαν πολλές βελτιώσεις στον τρόπο διαχείρισης του αεραγωγού και της αναπνοής των νεογνών. Το 1958 κατασκευάστηκε η μάσκα Ambu με προσωπίδα που έγινε ευρέως αποδεκτή για την ικανότητά της να παρέχει πεπιεσμένο οξυγόνο ή αέρα δωματίου μέσω μιας μάσκας προσώπου, καθώς και τη φορητότητα και την ευκολία χρήσης της.¹⁰¹ Η διαχείριση του αεραγωγού με προσωπίδα και συσκευή AMBU έχει παραδοσιακά θεωρηθεί ως κατώτερη από τη διασωλήνωση. Παραδοσιακά, ενδοτραχειακοί σωλήνες (ΕΤΣ) χωρίς cuff χρησιμοποιήθηκαν για τον ενδοτραχειακό αερισμό νεογνών για την πρόληψη της εμφάνισης υπογλωττικής στένωσης λόγω βλάβης του βλεννογόνου από ΕΤΣ με cuff.¹²⁷ Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις βλάβης των αεραγωγών σε βρέφη με εφαρμοστούς ΕΤΣ κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού. ΕΤΣ χωρίς cuff επιτρέπουν τη διαφυγή αέρα κατά τη διάρκεια της μέγιστης

εισπνευστικής πίεσης που παρέχει επαρκή στεγανοποίηση. Παρόλο που, η χρήση ΕΤΣ χωρίς cuff εξακολουθεί να είναι η συνήθης πρακτική σε μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών, τα τελευταία χρόνια έχει εισαχθεί η χρήση ΕΤΣ με μικρο-cuff (Microcuff). Αυτοί οι ενδοτραχειακοί σωλήνες ελαχιστοποιούν τη διαφυγή, παρέχουν έναν πιο αποτελεσματικό αερισμό και μειώνουν τον κίνδυνο πνευμονικής εισρόφησης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετές διαθέσιμες μελέτες για να συγκρίνουν τα πλεονεκτήματα των ΕΤΣ με cuff έναντι ΕΤΣ χωρίςcuff στα νεογνά.¹²⁸

Η σύγχρονη ΚΑΡΠΑ με τη μορφή που τη γνωρίζουμε σήμερα, αναπτύχθηκε στα τέλη της δεκαετίας του '50 και τις αρχές του 1960. Το 1966 στις ΗΠΑ, η Εθνική Ακαδημία Επιστημών πρότεινε κατευθυντήριες οδηγίες για την ανάνηψη ενηλίκων.¹²⁹ Το 1970 η American Heart Association (AHA) και η American Academy of Pediatrics (AAP) αναγνώρισαν την αναγκαιότητα των θωρακικών συμπίεσεων στα νεογνά.¹²⁹

Η πρώτη βέβαια εφαρμογή των θωρακικών συμπίεσεων για τη διατήρηση της κυκλοφορίας σε άνθρωπο έγινε από τον John Howard, (1736-1790). Το 1858, ο Balassa αναζωογόνησε με επιτυχία μια 18χρονη με θωρακικές συμπίεσεις. Λίγα χρόνια αργότερα ο χειρουργός Hill στο Λονδίνο περιέγραψε την πραγματοποίηση θωρακικών συμπίεσεων σε τρεις ασθενείς του, που υπέστησαν καρδιακή ανακοπή. Οι πρώτες προσπάθειες για την αντιμετώπιση των καρδιακών ανακοπών ξεκίνησε τη δεκαετία του 1700 στο Άμστερνταμ, από μια ομάδα πλουσίων πολιτών, οι οποίοι δημιούργησαν την οργάνωση «Society for Recovery of Drowned Persons». Η οργάνωση αυτή εξέδωσε τις πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση θυμάτων από πνιγμό. Λόγω των επιτυχιών της, παρόμοιες οργανώσεις ιδρύθηκαν σε όλη την Ευρώπη και αργότερα στην Αμερική. Το 1741, η Ακαδημία Επιστημών του Παρισιού συνέστησε επισήμως την ανάνηψη στόμα με στόμα για τα θύματα πνιγμονής. Το 1885 ο Kirchstein από το Βερολίνο κατασκεύασε ένα λαρυγγοσκόπιο-ενδοσκόπιο για την επισκόπηση του λάρυγγα και της τραχείας, ενώ το 1911 ο Kuhn περιγράφει τη στοματοτραχειακή διασωλήνωση με την βοήθεια του λαρυγγοσκοπίου παρουσιάζοντας το πρώτο set διασωλήνωσης.¹⁰⁰

Το 1891, ο Friedrich Maass έσωσε με επιτυχίες θωρακικές συμπίεσεις διάρκειας 60 λεπτών, έναν έφηβο. Στον George Crile το 1904, χρεώνεται η πρώτη αμερικάνικη αναφορά στην πραγματοποίηση θωρακικών μαλάξεων. Το 1966 στις ΗΠΑ, η Εθνική Ακαδημία Επιστημών πρότεινε κατευθυντήριες οδηγίες για την ανάνηψη ενηλίκων. Το 1985 η Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας (American Heart Association) και η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (American Academy of

paediatrics), ξεκίνησαν το Πρόγραμμα Ανάνηψης Νεογνών (Neonatal resuscitation Program, NPR) το οποίο μέχρι σήμερα έχει εκπαιδεύσει στην ανάνηψη νεογνού περισσότερο από 1,4 εκατομμύρια επαγγελματίες υγείας.¹³⁰

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το 1980, ο Edmund Hey δημοσίευσε ένα εγχειρίδιο για μαίες, γιατρούς και όσους άλλους εμπλέκονται σε ανάνηψη νεογνού. Μετέπειτα εκδόσεις από το Βόρειο Δίκτυο Νεογνολογικών Κέντρων στην Αγγλία (Northern Neonatal Network), αποτέλεσαν τη βάση για τη δημιουργία του Αγγλικού Συμβουλίου Αναζωογόνησης (UK Resuscitation Council).¹¹⁴ Η Διεθνής Επιτροπή Αναζωογόνησης (International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR), σχηματίστηκε το 1992 σε μία προσπάθεια ένωσης των Επιτροπών Αναζωογόνησης διαφορετικών ανεπτυγμένων χωρών και με σκοπό την δημοσίευση και εφαρμογή κατευθυντήριων οδηγιών αποδεκτών από την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα. Οι επιτροπές αυτές περιλαμβάνουν τις: American Heart Association, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, Resuscitation Council of Asia, Resuscitation Council of Southern Africa the Australia and New Zealand Council on Resuscitation, InterAmerican Heart Foundation.¹³⁰

Το 1985 η American Academy of Pediatrics και η American Heart Association ίδρυσαν μια κοινή επιτροπή με σκοπό την ανάπτυξη του Εθνικού Προγράμματος Νεογνικής Αναζωογόνησης (NRP) η οποία μαζί με τη Νεογνολογική Επιτροπή της International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) αναθεωρεί σχεδόν ανά 5 χρόνια τις πρακτικές νεογνικής ανάνηψης. Η νεογνική ανάνηψη είναι η πιο συχνά πραγματοποιούμενη ιατρική παρέμβαση παγκοσμίως. Οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούσαν την ανάνηψη νεογνού εκδόθηκαν το 1999 και από τότε κάθε 5 χρόνια ανανεώνονται σύμφωνα με τα επικαιροποιημένα επιστημονικά δεδομένα.⁹¹ Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες εκδόθηκαν από την ILCOR το 2020.¹⁴ Παρά το γεγονός ότι σήμερα υπάρχουν αρκετές κλινικές και πειραματικές μελέτες που αφορούν τη νεογνική ανάνηψη, φαίνεται ότι ο επιστημονικός – ερευνητικός δρόμος για την πλήρη κατανόηση και εφαρμογή της καλύτερης δυνατής διαδικασίας αναζωογόνησης των νεογνών είναι ακόμη μακρύς.



Εικόνα 15. Η Virginia Apgar κατά τη διαδικασία αξιολόγησης και διασωλήνωσης νεογνού¹³¹

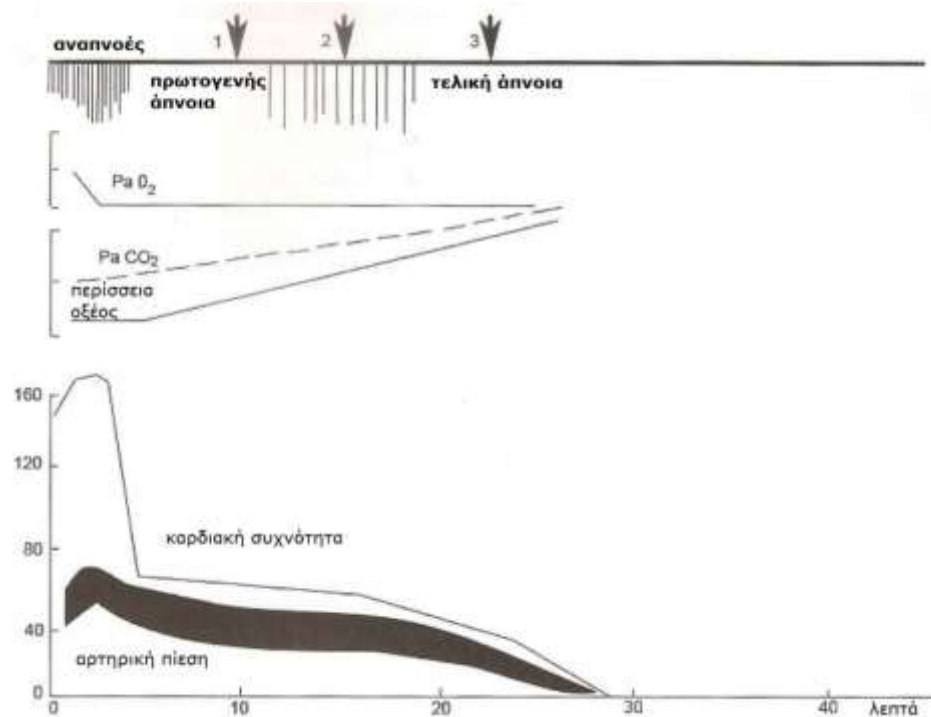
3.3. Φυσιολογία της ανάνηψης νεογνού

Οι γνώσεις της φυσιολογίας της περιγεννητικής ασφυξίας, όπως επίσης και οι διαφορές στην προσέγγιση της ανάνηψης των νεογνών σε σχέση με τους ενήλικες έχουν επιτρέψει στους επιστήμονες να δημιουργήσουν τον γνωστό αλγόριθμο ανάνηψης των νεογνών. Η διαφοροποίηση έγκειται στο γεγονός ότι τα νεογνά δεν είναι μικροί ενήλικες, είναι διαφορετικά από εκείνους και χρήζουν αναζωογόνησης για διαφορετικούς λόγους. Το νεογνό κατά τη φάση της γέννησης υπόκειται μια διαδικασία ασφυξίας καθώς καμία αναπνευστική ανταλλαγή δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί για 50 έως 75 δευτερόλεπτα όσο περίπου διαρκεί η σύσπαση της μήτρας. Τα περισσότερα νεογνά μπορούν και ανταποκρίνονται σε αυτά τα απνοϊκά επεισόδια, υπάρχουν όμως και κάποια που χρειάζονται υποστήριξη ώστε μετά τον τοκετό να καταφέρουν να ενεργοποιήσουν την δική τους αναπνοή. Σχεδόν σε όλα τα νεογνά που θα χρειαστούν αναζωογόνηση, σε αντίθεση με τους ενήλικες, η αιτία εδράζεται στο αναπνευστικό σύστημα. Τα νεογνά επίσης παρουσιάζουν μεγάλη αντοχή στην παρατεταμένη ανοξία λόγω των αποθεμάτων γλυκογόνου που υπάρχουν στον καρδιακό τους μυ έτσι ώστε η καρδιακή λειτουργία να συνεχίζει για 20 λεπτά ή ακόμη και περισσότερο. Παρά το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια αυτών των 20 λεπτών οι αναπνοές των νεογνών αλλά και το εφεδρικό αναπνευστικό τους gasping έχει σταματήσει, ο καρδιακός μυς των νεογνών συνεχίζει και συσπάται. Κατά τη φυσιολογική διαδικασία του τοκετού, ο εγκέφαλος του νεογνού έχει την ικανότητα να αντέχει πολύ περισσότερο χρόνο την υποξία απ' ό τι ένας ενήλικας. Αυτό συμβαίνει γιατί κατά τη γέννηση οι πνεύμονες του νεογνού είναι γεμάτοι υγρό. Το νεογνό έχει πιο μεγάλο θώρακα και καρδιά συγκριτικά με τον ενήλικα γεγονός που καθιστά πιο αποτελεσματικές τις θωρακικές συμπίεσεις. Στόχος της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης στο νεογνό είναι η ικανή παροχή οξυγονωμένου αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες και στον καρδιακό μυ ενώ στον ενήλικα βασική προτεραιότητα είναι να φτάσει οξυγονωμένο αίμα όχι μόνο στην καρδιά αλλά οπωσδήποτε και στον εγκέφαλο. Στην περίπτωση φυσιολογικού τοκετού οι συσπάσεις της μήτρας ανακόπτουν την κυκλοφορία του αίματος από τον πλακούντα στο έμβρυο με αποτέλεσμα την παροδική υποξία. Κατά τη φάση του τοκετού εμφανίζεται από την μεριά του εμβρύου έκκριση αδρεναλίνης ενώ από τη μητέρα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης και οι δύο αυτές ορμόνες είναι υπεύθυνες για την παραγωγή πνευμονικού υγρού στο έμβρυο. Η διέγερση της παραγωγής αυτών των ορμονών όταν συμβαίνει ο τοκετός, αναστέλλει την παραγωγή του πνευμονικού υγρού βοηθά στην

απορρόφησή του από τις κυψελίδες και προετοιμάζει τη διαδικασία για την εξωμήτρια πλέον αναπνοή του νεογνού.^{132,133}

Το νεογνό κατά την πρώτη φάση της οξείας υποξίας ταχυπνοεί και προσπαθεί να αυξήσει το βάθος των αναπνοών του. Ξεκινά η διαδικασία πτώσης της τιμής του PO₂ και η επερχόμενη απώλεια των αισθήσεων. Μέσα σε λίγα λεπτά το νεογνό παύει να έχει ρυθμικές αναπνοές λόγω της έλλειψης οξυγόνου και εισέρχεται στη φάση της πρωτογενούς άπνοιας. Σε αυτή τη φάση ενώ η αρτηριακή πίεση του νεογνού δεν μεταβάλλεται, ο καρδιακός του ρυθμός μειώνεται στο μισό της φυσιολογικής συχνότητας. Ο καρδιακός ρυθμός μειώνεται λόγω του ότι ο καρδιακός μύς εξαιτίας της έλλειψης οξυγόνου συσπάται αναερόβια γεγονός που δεν παρέχει την απαραίτητη ενέργεια στην καρδιά. Με μια φυσική προστατευτική διαδικασία στην υποξία ο οργανισμός του νεογνού διατηρεί την κυκλοφορία του αίματος μόνο στα ζωτικά όργανα έτσι ώστε να μπορεί να διατηρείται η αρτηριακή του πίεση παρά την μείωση της καρδιακής συχνότητας. Παράλληλα με τη μείωση της καρδιακής συχνότητας επιτυγχάνεται η αύξηση του όγκου παλμού. Παρά τους φυσικού προστατευτικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται, όλη αυτή η διαδικασία έχει και αρνητικές επιπτώσεις όπως την παραγωγή γαλακτικού οξέος λόγω αναερόβιου μεταβολισμού. Πάραταση του υποξαιμικού επεισοδίου προκαλεί της σπασμωδικές και επιπόλαιες αναπνευστικές κινήσεις (gasping) που είναι περίπου 12/ λεπτό.^{134,135}

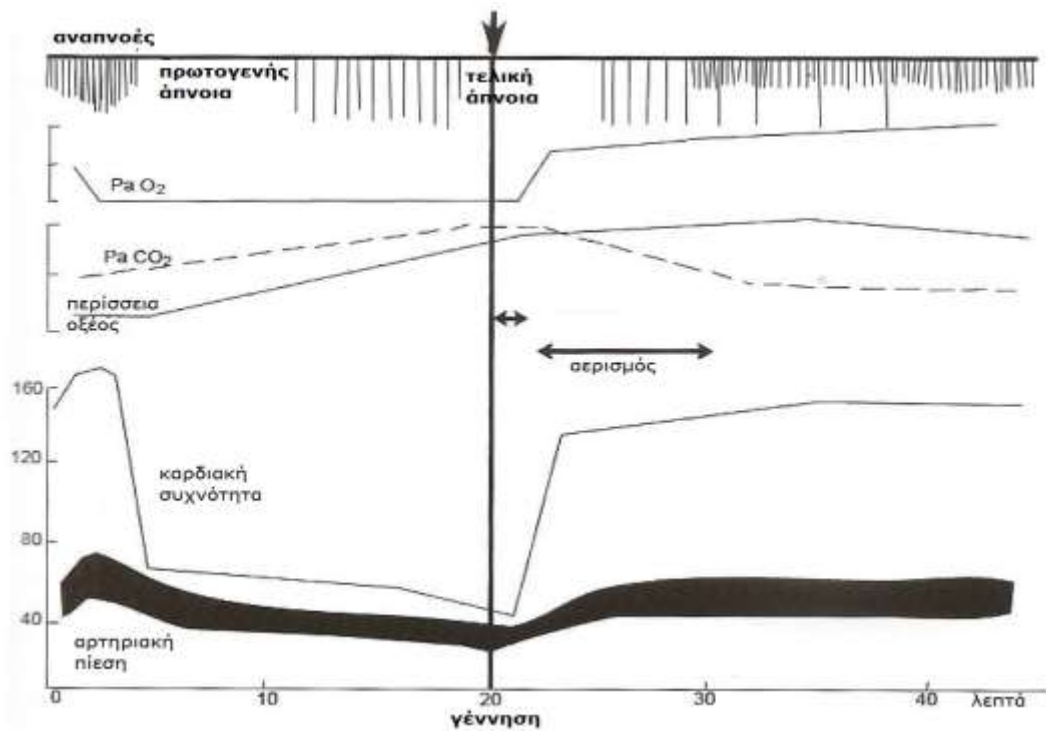
Κατά τη διάρκεια αυτών των σπασμωδικών αναπνευστικών προσπαθειών του νεογνού η καρδιακή παροχή διατηρείται, αν όμως αυτές οι αναπνοές gasping αποτύχουν να αερίσουν τους πνεύμονες τότε επέρχεται η τελική άπνοια και το νεογνό χωρίς περαιτέρω υποστήριξη τελικά καταλήγει. Όλη αυτή διαδικασία διαρκεί περίπου 20 λεπτά (Εικόνα 16).



Εικόνα 16. Σχηματική απεικόνιση της πρωτογενούς και της τελικής άπνοιας μετά από αιφνίδια ολική ασφυξία στο χρόνο 0¹²⁹

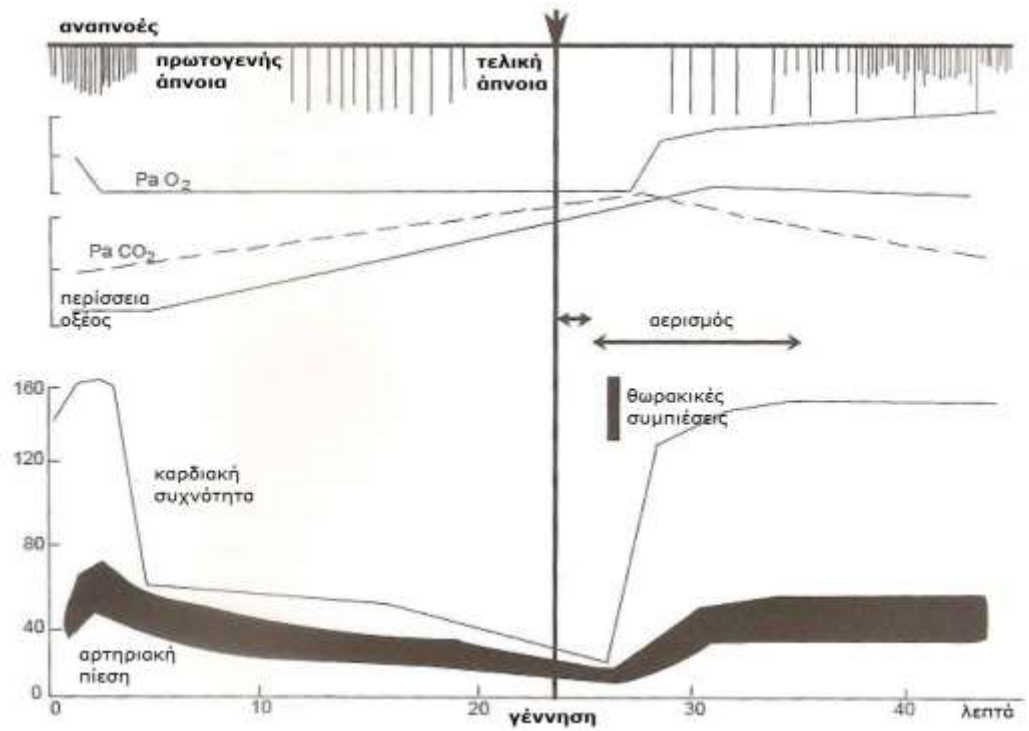
Κατά την παραπάνω περιγραφή της διαδικασίας μπορούμε να πούμε ότι όταν μόλις γεννηθεί ένα νεογνό δεν αναπνέει μπορεί να βρίσκεται σε πρωτογενή άπνοια, gasping ή σε τελική άπνοια. Αν είναι σε πρωτογενή άπνοια μόλις το νεογνό γεννηθεί είναι δυνατόν να ανακάμψει μόνο του αρκεί να είναι ο αεραγωγός του ανοιχτός. Μετά από μικρό χρονικό διάστημα άπνοιας το νεογνό θα ενεργοποιήσει τις αναπνοές gasping ώστε να αεριστούν οι πνευμονες του και οξυγονωμένο αίμα να μεταφερθεί στα στεφανιαία αγγεία της καρδιάς του να αυξηθεί η καρδιακή του συχνότητα ώστε να μεταφερθεί οξυγονωμένο αίμα και στον εγκέφαλο του (Εικόνα 17).^{136,137}

Παρόμοια διαδικασία ακολουθείται και όταν το νεογνό γεννιέται τη στιγμή που προσπαθεί να αναπνεύσει με αναπνοές gasping αλλά μπορεί να επανέλθει με λίγο μεγαλύτερη καθυστέρηση.



Εικόνα 17. Σχηματική απεικόνιση φυσιολογικού αποτελέσματος πνευμονικού αερισμού σε νεογνό που γεννιέται στα αρχικά στάδια τελικής άπνοιας¹²⁹

Υπάρχει όμως και η πιθανότητα ένα νεογνό να γεννηθεί σε τελική άπνοια. Στο νεογνό αυτό αν δεν παρασχεθεί υποστήριξη κατά πάσα πιθανότητα θα καταλήξει. Ειδικότερα όταν το νεογνό βρίσκεται σε τελική άπνοια μπορεί η κατάσταση του να είναι τόσο προχωρημένη που παρά το γεγονός ότι γίνεται αερισμός των πνευμόνων, η καρδιά να αδυνατεί να μεταφέρει αξυγονωμένο αίμα από τους πνεύμονες στα στεφανιαία αγγεία. Σε τέτοια εξαιρετικά δύσκολη για την επιβίωση του νεογνού κατάσταση η μόνη περίπτωση αυτό να διασωθεί είναι με την πλήρη καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση που περιλαμβάνει και τις θωρακικές συμπίεσεις (Εικόνα 18).



Εικόνα 18. Σχηματική απεικόνιση του φυσιολογικού αποτελέσματος των θωρακικών συμπίεσεων σε νεογνό που γεννήθηκε σε πρόωρη τελική άπνοια και δεν ανταποκρίνεται στον πνευμονικό αερισμό¹²⁹

3.4. Κατευθυντήριες Οδηγίες 2021¹⁴

Η μετάβαση από την ενδομήτρια στην εξωμήτρια ζωή κατά τη γέννηση προϋποθέτει αρκετά σημαντικά αλληλεξαρτώμενα φυσιολογικά γεγονότα που θα συμβούν γρήγορα για να επιτραπεί η επιτυχή μετατροπή από τον πλακούντα σε πνευμονική ανταλλαγή αερίων.¹³⁸

Η ανάνηψη των νεογνών διαφέρει σε πολλά σημεία με την ανάνηψη των ενηλίκων με κυριότερη διαφορά ότι τις περισσότερες φορές μπορεί να προβλεφθεί. Έτσι δίνεται η δυνατότητα να υπάρχει εκπαιδευμένο προσωπικό στην ανάνηψη νεογνών στην αίθουσα τοκετού. Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την ανάνηψη νεογνών εκδόθηκαν από την International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) το 2020 (Consensus on Science and Treatment Recommendations (CoSTR) for Neonatal Life Support)¹⁴.

Οι τελευταίες αυτές οδηγίες δεν ορίζουν μόνο τον τρόπο επίτευξης επιτυχούς αναζωογόνησης κατά τη γέννηση. Κυρίως υποδεικνύουν ένα ευρέως αποδεκτό τρόπο αναζωογόνησης του νεογνού που πραγματοποιείται με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

Μετάβαση στην εξωμήτριο ζωή και ανάγκη για βοήθεια¹³⁹

Τα περισσότερα, αλλά όχι όλα τα βρέφη προσαρμόζονται καλά στην εξωμήτρια ζωή, αλλά ορισμένα χρειάζονται βοήθεια για σταθεροποίηση ή ανάνηψη. Τα νεογνά στα οποία απαιτείται αναζωογόνηση αποτελούν τη μειοψηφία, όμως κατά την περιγεννητική περίοδο πολλά περισσότερα παρουσιάζουν προβλήματα και χρειάζονται βοήθεια για τη μετάβαση στην εξωμήτριο ζωή που αν δεν τους παρασχεθεί, τότε η ανάγκη για αναζωογόνηση αποτελεί μονόδρομο. Έως και 85% των τελειόμηνων βρεφών θα αναπνεύσουν άμεσα χωρίς παρέμβαση ή αναζωογόνηση μέσα στα 10-30 δευτερόλεπτα από τη γέννηση.¹⁴⁰

Ένα επιπλέον 10% ανταποκρίνεται αναπνευστικά μετά τη σταθεροποίηση, το στέγνωμα και τους χειρισμούς ανοίγματος των αεραγωγών ενώ περίπου το 5% λαμβάνουν αερισμό θετικής πίεσης (Positive-pressure ventilation, PPV. Τα ποσοστά διασωλήνωσης κυμαίνονται μεταξύ 0,4% και 2%. Λιγότερο από 0,3% των βρεφών δέχονται θωρακικές συμπίεσεις και μόνο 0,05% λαμβάνουν αδρεναλίνη. Αν και τα περισσότερα βρέφη μεταβαίνουν επιτυχώς στην εξωμήτρια ζωή χωρίς βοήθεια στην

αναπνευστική διαδικασία, ο μεγάλος αριθμός γεννήσεων παγκοσμίως σημαίνει ότι η διαθεσιμότητα κατάλληλης και έγκαιρης παρέμβασης μπορεί να αποτρέψει τη νοσηρότητα και να σώσει εκατομμύρια νεογέννητες ζωές κάθε χρόνο.¹⁴¹

Κάθε βρέφος μπορεί να αναπτύξει προβλήματα κατά τη γέννηση. Αναζωογόνηση ή υποστήριξη για την μετάβαση του νεογνού στο εξωμήτριο περιβάλλον είναι πιθανότερο να χρειασθούν τα νεογνά που προέρχονται από επιπλεγμένο τοκετό και εμφανίζουν σημεία εμβρυικής δυσπραγίας, νεογνά μικρότερα των 35 εβδομάδων κύησης, νεογνά με ισχιακή προβολή, μητρικές λοιμώξεις, πολύδυμες κυήσεις.¹⁴² Επίσης, νεογνά υψηλού κινδύνου για ανάγκη αναζωογόνησης είναι αυτά με ύποπτο και παθολογικό καρδιοτοκογράφημα, νεογνά μητέρων που χορηγήθηκαν οπιοειδή κατά το πρώτο στάδιο του τοκετού, με ιστορικό προγεννητικής διάγνωσης για συγγενείς διαμαρτίες, νεογνά σακχαροδιαβητικών μητέρων και νεογνά κατά τον τοκετό των οποίων διαπιστώθηκε πρόπτωση ομφαλίδας, κεχρωσμένο αμνιακό υγρό και αποκόλληση του πλακούντα.¹⁴³

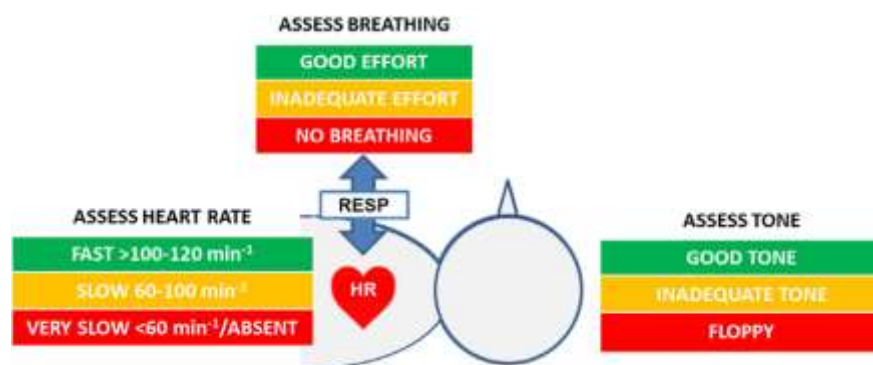
Επιπλέον η καισαρική τομή και ιδίως σε κύηση μικρότερη των 39 εβδομάδων, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο προβλημάτων από το αναπνευστικό που χρήσουν ιατρικών παρεμβάσεων κατά την γέννηση.¹⁴⁴

Βασική προϋπόθεση για την εφαρμογή των κατάλληλων παρεμβάσεων στη νεογνική αναζωογόνηση είναι η αρχική εκτίμηση του νεογνού ως προς τις ζωτικές του λειτουργίες. Το κυριότερο εργαλείο στην αρχική αυτή εκτίμηση είναι η κλίμακα Apgar, που πήρε το όνομά της από τη Virginia Apgar, την αναισθησιολόγο που την εφάρμοσε για πρώτη φορά το 1952. Το Apgar score, όπως είναι ευρέως γνωστό, παίρνει τιμές από 0 έως 10. Η τελική τιμή προκύπτει από το άθροισμα της βαθμολογίας των πέντε παραμέτρων που αξιολογούνται από 0 έως 2 (Πίνακα 1). Η αξιολόγηση κατά Apgar πραγματοποιείται στο 1ο και 5ο λεπτό ζωής του νεογνού, ενώ αν είναι απαραίτητο επαναλαμβάνεται στο 10ο λεπτό ή και περαιτέρω. Γενικά, βαθμολογίες από 7 έως 10 υποδεικνύουν καλή κατάσταση του νεογνού. Οποιαδήποτε τιμή χαμηλότερη του 7 αποτελεί ένδειξη της αναγκαιότητας εφαρμογής σειράς παρεμβάσεων για τη βελτίωση της υγείας του νεογνού.¹⁴⁵

	0	1	2
Καρδιακός ρυθμός	Απών	<100 σφίξεις/λεπτό	>100 σφίξεις/λεπτό
Αναπνοή	Άπνοια	Ανώμαλη αναπνοή	Δυνατό κλάμα
Μυϊκός τόνος	Υποτονία	Μερική κάμψη των άκρων	Καλή ενεργητικότητα
Αντίδραση στα ερεθίσματα	Καμία	Γκριμάτσες	Κλάμα, βήχας
Χρώμα	Ωχροκύανο	Σώμα ροδαλό, άκρα κυανά	Ροδαλό

Πίνακας 1. Apgar Score

Σε περίπτωση τοκετού αυξημένου κινδύνου θα πρέπει στην αίθουσα τοκετού να παρίσταται εκπαιδευμένο προσωπικό στην ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Κάθε ίδρυμα θα πρέπει να εφαρμόζει πρωτόκολλο που θα αφορά την άμεση κινητοποίηση και παρέμβαση της ομάδας αναζωογόνησης. Επίσης όλος ο εξοπλισμός θα πρέπει να είναι ελεγμένος και διαθέσιμος για χρήση. Η αναζωογόνηση σε περίπτωση τοκετού πρέπει να πραγματοποιείται σε θερμό, καλά φωτιζόμενο, επίπεδη περιοχή και την διαθεσιμότητα συσκευής που παρέχει θέρμανση. Επίσης πρέπει να είναι διαθέσιμος άμεσα αναπνευστήρας καθώς και μόνιτορ. Τα νεογνά που αναπνέουν ή κλαίει και έχουν καλό τόνο και επαρκή καρδιακό ρυθμό, μπορεί να υποβληθούν σε καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου, πρέπει να στεγνώνονται και να τοποθετούνται πάνω στις μητέρες τους, δέρμα με δέρμα για να αποφευχθεί η υποθερμία. Αυτό βέβαια δεν αποκλείει την ανάγκη για κλινική εκτίμηση του νεογνού γιατί η δευτεροπαθής άπνοια, η επίμονη κυάνωση ή οι δυσκολίες στην αναπνοή μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και αργότερα (Εικόνα 19).¹⁴¹



Εικόνα 19. Η εκτίμηση του τόνου, της αναπνοής και των καρδιακών παλμών βοηθούν στον προσδιορισμό της ανάγκης για παρέμβαση

Πρωτίστως τα πρώτα ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν κατά τη γέννηση είναι τα εξής:

1. Είναι τελειόμηνη η κύηση;
2. Έχει το νεογνό φυσιολογικό μυϊκό τόνο;
3. Κλαίει ή αναπνέει;

Αν η απάντηση στα παραπάνω ερωτήματα είναι «ναι», τότε το νεογνό σκουπίζεται, τυλίγεται με ζεστή πετσέτα και τοποθετείται στην αγκαλιά της μητέρας του σε δέρμα με δέρμα επαφή. Ακολουθεί η απολίνωση του ομφάλιου λώρου, που συνιστάται να πραγματοποιείται τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα από τη γέννηση, έως και 3 λεπτά αργότερα. Η καθυστερημένη απολίνωση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα βελτίωσης των επιπέδων σιδήρου και όγκου αίματος με άμεσα και μακροχρόνια αποτελέσματα. Αν κατά το πρώτο λεπτό ζωής παρουσιαστεί η ανάγκη αναρρόφησης των εκκρίσεων από τη μύτη και το στόμα του νεογνού, αυτή πραγματοποιείται και το νεογνό επιστρέφει κοντά στη μητέρα του. Αν η απάντηση οποιουδήποτε από τα παραπάνω ερωτήματα είναι «όχι», τότε το νεογνό απομακρύνεται από τη μητέρα του και τοποθετείται σε θερμαινόμενη τράπεζα ανάνηψης σε ουδέτερη θέση, ώστε να εφαρμοστούν οι απαιτούμενες από τις παρακάτω παρεμβάσεις:¹⁴⁶ (Εικόνα 20)

A. Καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου αποτελεί σημαντικό παράγοντα βελτίωσης ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά.

B. Βασικά βήματα σταθεροποίησης του νεογνού (σταθεροποίηση της θερμοκρασίας, καθαρισμός από εκκρίσεις αν απαιτείται, ουδέτερη θέση-διάνοιξη αεραγωγών)

Γ. Αερισμός και οξυγόνωση

Δ. Θωρακικές συμπίεσεις

Ε. Χορήγηση φαρμάκων (αδρεναλίνη, όγκος)

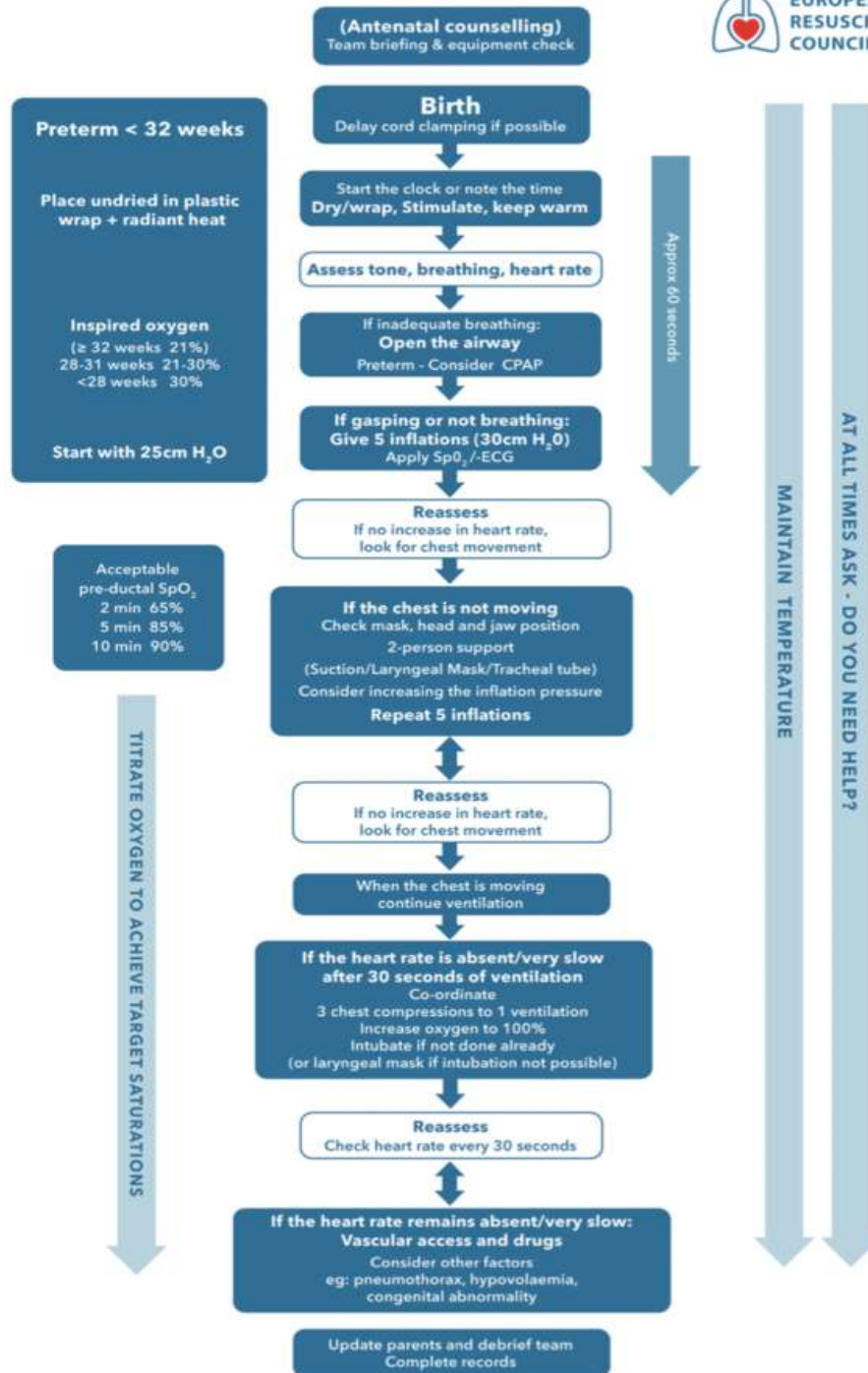
Για περίπου το 5% των νεογνών που δεν ξεκινούν επαρκή αναπνευστική προσπάθεια μετά από σταθεροποίηση, στέγνωμα και θέρμανση, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να παρέχουν αποτελεσματικό αερισμό με μάσκα προσώπου. Αυτό είναι αποτελεσματικό στις περισσότερες των περιπτώσεων. Αν όμως δεν είναι επιτυχής, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να μειώσουν τη διαφυγή από τη μάσκα, να ελέγξουν τη βατότητα των αεραγωγών και να βεβαιωθούν ότι χορηγούνται επαρκείς πιέσεις εμφύσησης. Εάν συνεχίσει και δεν είναι ικανοποιητικός ο αερισμός πρέπει να εξεταστεί ένας εναλλακτικός αεραγωγός (ενδοτραχειακός ή υπεργλωττικός αεραγωγός). Οι

επαγγελματίες υγείας πρέπει να βελτιστοποιήσουν τον εξαερισμό γιατί είναι το πιο σημαντικό βήμα για την επιτυχή μετάβαση στην εξωμήτριο ζωή. Εάν, παρά τις προσπάθειες βελτιστοποίησης του αερισμού, το νεογέννητο έχει επίμονο καρδιακό ρυθμό μικρότερο από 60/λεπτό ή ασυστολία, τότε χρειάζονται θωρακικές συμπίεσεις.. Μπορεί επίσης να απαιτείται επινεφρίνη και χορήγηση υγρών για αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου (Εικόνα 19).¹⁴⁷



Εικόνα 20. Τα 5 σημαντικά βήματα της Αναζωογόνησης των Νεογνών (NLS infographic 2021)^{147,148}

Οι βασικές έννοιες στις κατευθυντήριες οδηγίες της Νεογνικής Αναζωογόνησης του 2020 είναι οι ίδιες με αυτές του 2015. Η ανατροφοδότηση που προήλθε από τους σχολιασμούς των ειδικών και του κοινού, αναθεωρήθηκε από την ομάδα συγγραφής και οι κατευθυντήριες οδηγίες ενημερώθηκαν στα σημεία εκείνα που ήταν απαραίτητα. Η τελική κατευθυντήρια οδηγία παρουσιάστηκε και εγκρίθηκε από τη Γενική Συνέλευση του European Resuscitation Council (ERC) στις 10 Δεκεμβρίου 2020. Τα βασικά μηνύματα από αυτές τις οδηγίες συνοψίζονται στην Εικόνα 21.¹⁴⁷



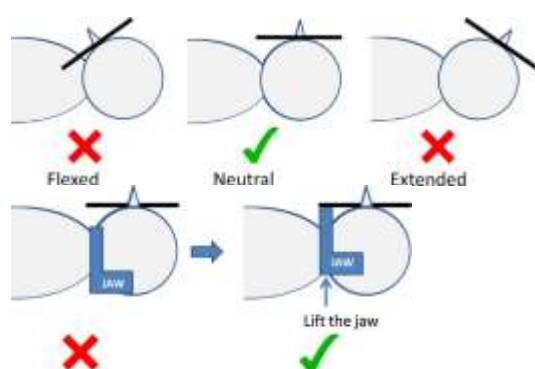
Εικόνα 21. Αλγόριθμος υποστήριξης της ζωής στα νεογνά 2021 (SpO₂: διαδερμική παλμική οξυμετρία, ECG: ηλεκτροκαρδιογράφημα, PPV: αερισμός θετικών πιέσεων)¹³⁹

*Υποστήριξη της ζωής στα νεογνά*¹³⁸

Ξεκινήστε υποστήριξη της ζωής στο νεογνό εάν η αρχική εκτίμηση δείξει ότι δεν έχει εγκατασταθεί επαρκής ρυθμική φυσιολογική αναπνοή, ή η καρδιακή συχνότητα είναι βραδύτερη των 100/min. Διασφαλίστε την διάνοιξη του αεραγωγού και το αερισμό των πνευμόνων όπου είναι συνήθως τα πιο απαραίτητα. Η εφαρμογή περισσότερο σύνθετων παρεμβάσεων μπορεί να είναι μάταιη, εάν δεν έχουν επιτευχθεί αυτά τα δύο πρώτα βήματα.

Αεραγωγός¹⁴¹

Τοποθετήστε το νεογνό σε ύπτια θέση και το κεφάλι του σε ουδέτερη θέση.. Όταν το νεογνό είναι ιδιαίτερα νωθρό εφαρμόζεται ανάσπαση της κάτω γνάθου ή τοποθετείται στοματοφαρυγγικός αεραγωγός κατάλληλου μεγέθους για να επιτευχθεί διάνοιξη του αεραγωγού (Εικόνα 22). Ένας στοματοφαρυγγικός αεραγωγός μπορεί να είναι χρήσιμος σε νεογνά όταν έχουν δυσκολία στην ανύψωση της γνάθου και στον αερισμό, ή όταν ο ανώτερος αεραγωγός είναι φραγμένος, για παράδειγμα σε εκείνους με μικρογναθία. Ωστόσο, οι στοματοφαρυγγικοί αεραγωγοί πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε βρέφη <34 εβδομάδων κύησης, καθώς μπορεί να αυξήσουν την απόφραξη των αεραγωγών. Ένας ρινοφαρυγγικός αεραγωγός μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί όταν υπάρχει δυσκολία στη διατήρηση ενός αεραγωγού και η υποστήριξη με μάσκα δεν επιτυγχάνει επαρκή αερισμό



Εικόνα 22. Ουδέτερη θέση της κεφαλής του νεογνού και ανάσπαση της κάτω γνάθου

Απόφραξη αεραγωγού

Η απόφραξη των αεραγωγών μπορεί να οφείλεται σε ακατάλληλη τοποθέτηση, μειωμένο τόνο των αεραγωγών και/ή προσαγωγή του λάρυγγα, ειδικά σε πρόωρα βρέφη κατά τη γέννηση. Η αναρρόφηση πνευμονικών υγρών απαιτείται μόνο εάν η

απόφραξη των αεραγωγών λόγω βλέννας, κεχρωσμένου ενάμνιου, μηκωνίου, θρόμβων αίματος κ.λπ. επιβεβαιωθεί μέσω επιθεώρησης του φάρυγγα μετά την αποτυχία επίτευξης αερισμού. Οποιαδήποτε αναρρόφηση πρέπει να πραγματοποιείται υπό άμεση όραση, ιδανικά με τη χρήση λαρυγγοσκοπίου και καθετήρα ευρείας οπής. Στα πλαίσια της διαδικασίας ρουτίνας τα υγρά του πνεύμονα δεν απομακρύνονται από το στοματοφάρυγγα ενώ μόνο σε περίπτωση απόφραξης του αεραγωγού γίνεται αναρρόφηση.¹⁴⁹

Μηκόνιο¹⁴⁷

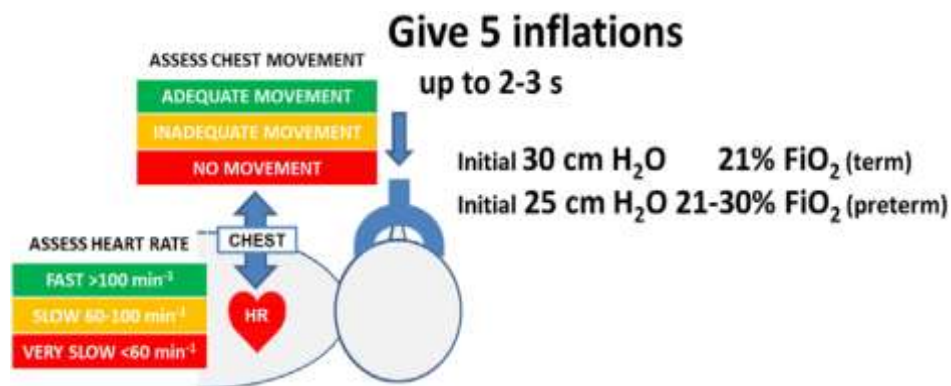
Η ύπαρξη μηκωνίου εμφανίζεται συχνά και δεν προκαλεί ιδιαίτερο πρόβλημα κατά τη διαδικασία της γέννησης. Όμως η εμφάνιση του κεχρωσμένου ενάμνιου σε συνδυασμό με πολύ πυκνόρρευστο μηκόνιο αποτελεί ένδειξη πιθανής ανάγκης αναζωογόνησης. Τα νωθρά νεογνά που γεννήθηκαν μέσω αμνιακού υγρού που περιείχε μηκόνιο βρίσκονται σε σημαντικό κίνδυνο να απαιτήσουν προχωρημένη ανάνηψη. Η αναρρόφηση ρουτίνας του αεραγωγού σε νωθρά νεογνά είναι πιθανό να καθυστερήσει την έναρξη του αερισμού και δεν συνιστάται. Όταν δεν αναμένεται να υπάρξει ωφέλεια από την αναρρόφηση, πρέπει να δοθεί έμφαση στην άμεση έναρξη του αερισμού το συντομότερο δυνατό σε άπνοια ή αναποτελεσματική αναπνοή που γεννήθηκαν του κεχρωσμένου ενάμνιου σε συνδυασμό με πολύ πυκνόρρευστο μηκόνιο. Σπάνια θα απαιτηθεί τραχειακή διασωλήνωση και τραχειακή αναρρόφηση για την αποσυμφόρηση της απόφραξης του αεραγωγού.

Αρχικές αναπνοές και υποβοηθούμενος αερισμός¹⁴⁷

Εάν το νεογνό έχει άπνοια, αναπνέει ανεπαρκώς ή δεν κάνει αναπνευστικές προσπάθειες, σκοπός είναι η έναρξη αερισμού θετικών πιέσεων το συντομότερο δυνατό, ιδανικά εντός 60 δευτερολέπτων από τη γέννηση.

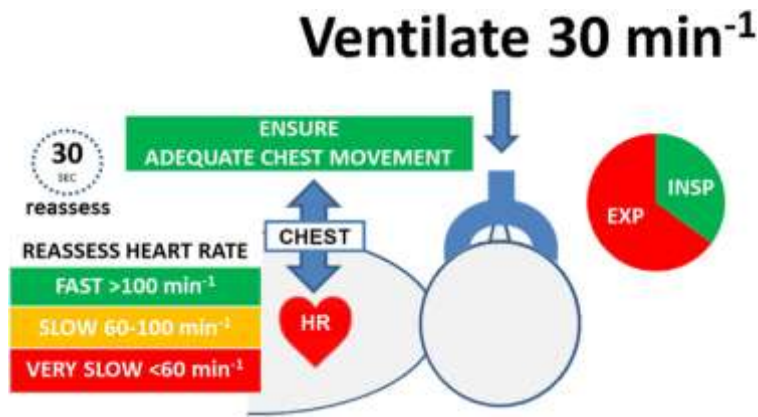
Εφαρμόζεται μια κατάλληλα προσαρμοσμένη προσωπίδα (μάσκα προσώπου) συνδεδεμένη με ένα μέσο που παρέχει αερισμό θετικών πιέσεων, εξασφαλίζοντας ότι δεν θα υπάρξουν διαρροές μεταξύ μάσκας και προσώπου. Για τις πρώτες 5 εμφυσησεις πρέπει να διατηρείται η αρχική πίεση εμφύσησης για 2-3 sec ώστε να υποστηριχθεί η έκπτυξη των πνευμόνων.

Παρέχονται αρχικές εμφυσέςεις με πίεση 30cmH₂O για τα τελειόμηνα νεογνά με αέρα. Για τα πρόωρα νεογνά <32 εβδομάδων, ξεκινήστε με 25cmH₂O χρησιμοποιώντας οξυγόνο 21-30% (Εικόνα 23).



Εικόνα 23. Πέντε εμφυσέςεις 2-3 δευτερολέπτων δίνονται μέσω προσωπίδας (μάσκα προσώπου). Αξιολογήστε την ανταπόκριση του καρδιακού ρυθμού και την κίνηση του στήθους

- Η πρώτη ένδειξη ότι οι πνεύμονες εκπτύσσονται με επάρκεια είναι ότι βελτιώνεται η καρδιακή συχνότητα, αν αυτό δεν συμβαίνει πρέπει να αξιολογηθεί η κινητικότητα του θώρακα του νεογνού.
- Συνεχίστε χωρίς διακοπή των αερισμό, έως το νεογνό αρχίσει να αναπνέει επαρκώς και οι καρδιακές σφίξεις είναι πάνω από 100/min.
- Στόχος είναι περίπου 30 αναπνοές/min με χρόνο εμφυσήσεων πάνω από 1sec.
- Μειώστε την πίεση εμφύσησης εάν ο θώρακας εκπτύσσεται καλά.
- Επαναξιολογήστε τις καρδιακές σφίξεις και την αναπνοή κάθε 30sec.
- Χρησιμοποιήστε έναν πιο ασφαλή τρόπο αερισμού (λαρυγγική μάσκα ή τραχειακό σωλήνα) αν συνεχίζεται η άπνοια ή αν ο αερισμός με προσωπίδα δεν είναι επαρκής (Εικόνα 24).



Εικόνα 24. Στόχος είναι περίπου 30 αναπνοές/min με χρόνο εμφυσήσεων πάνω από 1sec. Αξιολογήστε συνεχώς τον καρδιακό ρυθμό

Ένα αναφερόμενο πρόβλημα στον αερισμό νεογνών με προσωπίδα είναι οι διαρροές που οφείλονται σε ελλιπή στεγανότητα μεταξύ προσώπου και μάσκας. Διαρροή από την προσωπίδα, κακή θέση του αεραγωγού ή απόφραξη του αεραγωγού αποτελούν πιθανές αιτίες που πρέπει να διορθωθούν. Σε αυτήν την περίπτωση σκεφτείτε την επανατοποθέτηση της προσωπίδας για την διόρθωση της διαρροής ή την τοποθέτηση την κεφαλής σε σωστότερη θέση για την διόρθωση της απόφραξης του αεραγωγού. Εναλλακτικά χρησιμοποιείτε τον αερισμό με δύο άτομα, στα τελειόμηνα και στα πρόωρα νεογνά, ώστε να περιορίσετε τις απώλειες αέρα. Χωρίς επαρκή αερισμό, οι καρδιακές συμπίεσεις θα είναι ανεπαρκείς. Επιβεβαιώστε την επάρκεια του αερισμού προτού προχωρήσετε στην υποστήριξη του κυκλοφορικού. Οι θωρακικές συμπίεσεις είναι το τελευταίο μέτρο που θα λάβετε στην ανάνηψη νεογνού αφού πρώτα έχετε διασφαλίσει τον επαρκή αερισμό των πνευμόνων. Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση είναι διαδικασία διασφάλισης του αεραγωγού που όμως απαιτεί εξειδίκευση εκείνου που την κάνει και φυσικά έμπειρο και εκπαιδευμένο προσωπικό να τον υποστηρίξει.

Αέρας/οξυγόνο¹³⁹

Στόχος είναι να επιτευχθεί ο κορεσμός οξυγόνου πάνω από την 25η εκατοστιαία θέση για υγιή τελειόμηνα νεογνά στα 5 πρώτα λεπτά μετά τη γέννηση. Εάν, παρά τον αποτελεσματικό αερισμό, δεν υπάρχει αύξηση του καρδιακού ρυθμού ή ο κορεσμός παραμένει χαμηλός αυξήστε τη συγκέντρωση οξυγόνου για να επιτύχετε επαρκή κορεσμό οξυγόνου προ του βιτάλιου πόρου. Υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα και καθυστέρηση επανόδου της αυτόματης

αναπνοής, επομένως εάν εφαρμοστούν θα πρέπει να μειωθεί κατά το δυνατόν γρηγορότερα. Στα τελειόμηνα νεογνά που χρειάζονται αναπνευστική υποστήριξη με υποβοηθούμενο αερισμό είναι καλύτερα να παρέχεται μίγμα οξυγόνου 21% (ατμοσφαιρικός αέρας) παρά οξυγόνο 100%. Αν παρά το γεγονός ότι ο αερισμός είναι αποτελεσματικός δεν επιτυγχάνεται αύξηση της καρδιακής συχνότητας, χρησιμοποιήστε μεγαλύτερη συγκέντρωση οξυγόνου προκειμένου να αυξήσετε τον κορεσμό οξυγόνου. Δεδομένου όπως έχει φανεί ότι υπάρχει συσχέτιση της αυξημένης νεογνικής θνητότητας και της καθυστέρησης στο χρόνο ανάκτησης της αυτόματης αναπνοής με τις υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου >95%, σε περίπτωση που αυτές χρησιμοποιηθούν, θα πρέπει να γίνεται εγκαίρως απογαλακτισμός. Η αναζωογόνηση θα πρέπει να ξεκινάει με αέρα ή με χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου βασισμένη στην ηλικία κύησης. Στα πρόωρα νεογνά που είναι >35 εβδομάδων κύησης, πρέπει αρχικά να εφαρμόζεται αέρας ή χαμηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου μεταξύ 21%, σε νεογνά 28-31 εβδομάδων 21%-30% και νεογνά <28 εβδομάδων 30%.¹⁵⁰⁻¹⁵²

Συνεχής Θετική πίεση των αεραγωγών (Continuous positive airway pressure, CPAP) και Θετική τελοεκπνευστική πίεση (positive end expiratory pressure, PEEP)¹⁴

Η αυτόματη αναπνοή στα πρόωρα νεογνά με αναπνευστική δυσχέρεια, υποστηρίζεται με CPAP ως αρχική μέθοδο αναπνευστικής υποστήριξης χρησιμοποιώντας μάσκα είτε ρινική κάνουλα. Όλα τα τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά που παραμένουν απνοϊκά παρά την αρχική αντιμετώπιση, υποστηρίζονται με αερισμό με θετικές πιέσεις (PPV), μετά την αρχική έκπτυξη του πνεύμονα. Προτείνεται η εφαρμογή θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) 5-6 cmH₂O σε πρόωρα νεογνά που λαμβάνουν PPV.¹⁵¹

Συσκευές υποβοηθούμενου αερισμού¹⁴

Διασφαλίστε μια προσωπίδα κατάλληλου μεγέθους για να επιτευχθεί στεγανοποίηση μεταξύ μάσκας και προσώπου. Αποτελεσματικός αερισμός για την ανάνηψη του νεογνού επιτυγχάνεται με έναν αυτοδιατεινόμενο ασκό ή με μία μηχανική συσκευή T-piece σχεδιασμένη να ρυθμίζει την πίεση.^{102,153} Ωστόσο, οι αυτοδιατεινόμενοι ασκοί είναι οι μόνες συσκευές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς τη χρήση πεπιεσμένου αερίου αλλά δεν μπορούν να χορηγήσουν συνεχή θετική πίεση στους αεραγωγούς (continuous positive airway pressure - CPAP) και μπορεί να

μην καταστήσουν δυνατή την επίτευξη PEEP, ακόμη και με τοποθέτηση μίας βαλβίδας PEEP.¹⁵⁴

Λαρυγγική μάσκα (Laryngeal mask airway - LMA)¹⁴

Συνιστάτε η χρήση Λαρυγγικής μάσκας εναλλακτικά του αερισμού θετικών πιέσεων με προσωπίδα ή της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης στα νεογνά με βάρος γέννησης μεγαλύτερο από 2000 gr ή με ηλικία κύησης ≥ 34 εβδομάδες.¹⁵⁵ Η LMA συνιστάται όταν η διασωλήνωση είναι αδύνατη ή θεωρείται μη ασφαλής σε περίπτωση συγγενούς ανωμαλίας ή έλλειψη υλικών κατάλληλων για διασωλήνωση ή στην μη ικανότητα του προσωπικού να διασωληνώσει. Αποτελεί δεύτερης επιλογής συσκευή υποβοηθούμενου αερισμού στις περιπτώσεις κεχρωσμένου με μηκόνιο αμνιακού υγρού κατά τη διάρκεια θωρακικών συμπίεσεων ή για την επείγουσα ενδοτραχειακή χορήγηση φαρμάκων.

Τοποθέτηση ενδοτραχειακού σωλήνα¹³⁹

Κατά την αναζωογόνηση του νεογνού, η ενδοτραχειακή διασωλήνωση χρησιμοποιείται σε αρκετές περιπτώσεις. Όμως μπορεί να τεθεί υπό σκέψη κατά την αναζωογόνηση νεογνών:

- Όταν γίνεται αερισμός του νεογνού με παροσωπίδα και ασκό και παρά το γεγονός ότι η θέση της κεφαλής του νεογνού είναι η σωστή, και/ή αυξάνεται η εισπνευστική πίεση, ο αερισμός είναι αναποτελεσματικός.
- Όπου ο αερισμός είναι παρατεταμένος για να δημιουργηθεί ένας πιο ασφαλής αεραγωγός
- Όταν πρέπει να απομακρυνθούν εκκρίματα που αποφράσσουν την τραχεία και πρέπει να γίνει αναρρόφηση στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα του νεογνού.
- Στην περίπτωση που εφαρμόζονται θωρακικές συμπίεσεις.
- Σε ειδικές καταστάσεις όπως για παράδειγμα όταν πρέπει να χορηγηθεί επιφανειοδραστικός παράγοντας ενδοτραχειακά.

Όταν γίνεται ενδοτραχειακή διασωλήνωση, αυτή θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά και να επιβεβαιώνεται η θέση του σωλήνα. Ένδειξη ότι ο τραχειακός σωλήνας βρίσκεται στη σωστή θέση αποτελεί η έκπτυξη του θώρακα του νεογνού και η άμεση αύξηση της καρδιακής του συχνότητα. Όταν δεν επιτυγχάνεται αντίχνηση εκπνεόμενου CO₂ τότε αυτό αποτελεί ισχυρή ένδειξη οισοφαγικής διασωλήνωσης,^{102,156} όμως από την άλλη έχουν αναφερθεί και ψευδώς αρνητικές

μετρήσεις CO₂ σε περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής νεογνού¹⁵⁶ και σε VLBW νεογνά.¹⁵⁷ Αξίζει να σημειωθεί ότι στα νεογνά που αναπτύσσουν αυτόματη καρδιακή κυκλοφορία, η ανίχνευση του εκπνεόμενου CO₂ αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο επιβεβαίωσης της ορθής τοποθέτησης και σωστής θέσης του τραχειοσωλήνα.

Θα πρέπει να διατίθεται μια ποικιλία διαφορετικού μεγέθους τραχειακών σωλήνων για να επιτρέπεται η τοποθέτηση του καταλληλότερου μεγέθους για να διασφαλιστεί επαρκής αερισμός με ελάχιστη διαφυγή και τραύμα στον αεραγωγό (Πίνακας 2)

Ημερομηνία Κύησης (εβδομάδες)	Μήκος από τα χείλη (cm)	Εσωτερική διάμετρος (mm)
23-24	5,5	2,5
25-26	6	2,5
27-29	6,5	2,5
30-32	7	3
33-34	7,5	3
35-37	8	3,5
38-40	8,5	3,5
41-43	9	4

Πίνακας 2. Κατά προσέγγιση μέγεθος στοματικού τραχειακού σωλήνα κατά τη διάρκεια της κύησης (για κατά προσέγγιση μήκος ρινοτραχειακού σωλήνα προσθέστε 1 cm).

Η παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας και η επίδειξη του επαρκούς εκπνεόμενου αναπνευστικού όγκου (περίπου 5-8mL/kg), μπορεί επίσης να βοηθήσει στην επιβεβαίωση της θέσης του τραχειακού σωλήνα και του επαρκούς αερισμού. Η χρησιμοποίηση βίντεο λαρυγγοσκόπησης μπορεί να βοηθήσει στην σωστή τοποθέτηση του σωλήνα. Εάν παραμείνει ο τραχειακός σωλήνας, η θέση του πρέπει να επιβεβαιωθεί με ακτινογραφία.

Παλμική οξυμετρία¹³⁹

Η παλμική οξυμετρία παρέχει μέσα σε 1-2 min από τη γέννηση του νεογνού, αξιόπιστες μετρήσεις τόσο της καρδιακής συχνότητας όσο και του κορεσμού του οξυγόνου.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

Τα νεογνά που έχουν γεννηθεί σε φυσιολογικές συνθήκες έχουν κορεσμό οξυγόνου περίπου 60%¹⁶¹ που αυξάνεται στο 90% στα 10 λεπτά περίπου από τη γέννηση.¹⁶² Χρησιμοποιήστε παλμική οξυμετρία για να χορηγήσετε το οξυγόνο που χρειάζεται το νεογνό, εάν κατά τη μέτρηση με παλμικό οξύμετρο οι τιμές είναι πάνω από τα αποδεκτά επίπεδα, πρέπει να γίνεται άμεσα σταδιακή μείωση και διακοπή της συμπληρωματικής χορήγησης οξυγόνου.

Θωρακικές συμπίεσεις¹⁴

Αξιολογήστε την ανάγκη για θωρακικές συμπίεσεις

Όταν επιβεβαιώσετε ότι παρόλο ότι επιτυγχάνεται αποτελεσματικός αερισμός η καρδιακή συχνότητα του νεογνού είναι πολύ αργή (< 60/min), ή απύσθα μετά από 30 sec, εφαρμόστε θωρακικές συμπίεσεις.

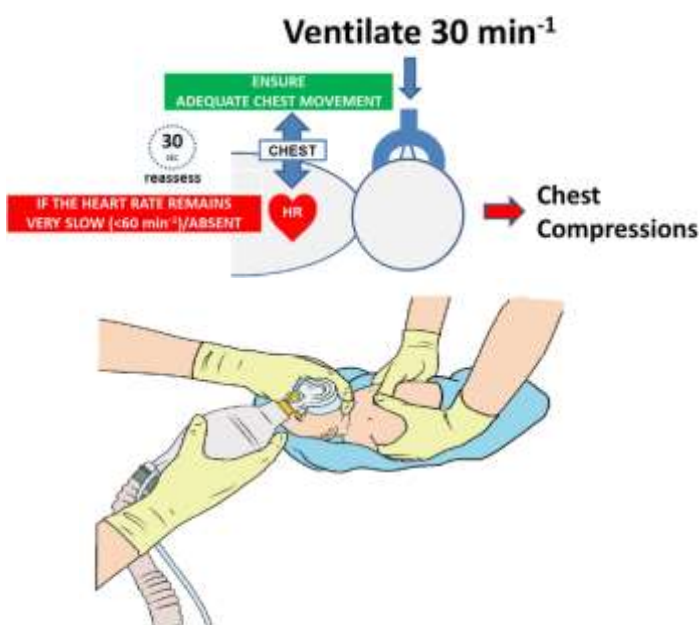
Όταν ξεκινήσετε συμπίεσεις:

- Αυξήστε το εισπνεόμενο οξυγόνο στο 100%
 - Καλέστε για έμπειρη βοήθεια εάν δεν έχετε ήδη καλέσει.
- Χρησιμοποιείτε μια συγχρονισμένη τεχνική και να μην συμπίπτει χρονικά η εμφύσηση με την συμπίεση, χορηγώντας 3 συμπίεσεις ανά μια αναπνοή στους 15 κύκλους κάθε 30sec ή χρησιμοποιείτε αναλογία συμπίεσεων: εμφυσήσεων ίσο με 3:1, με στόχο να πετύχετε 90 συμπίεσεις και 30 εμφυσήσεις το λεπτό

Χρησιμοποιείτε την τεχνική των δύο αντίχειρων πάνω στο κατώτερο τρίτο του στέρνου και με τα δάκτυλα να περιβάλλουν τον κορμό και να υποστηρίζουν την πλάτη.¹⁶³ Η τεχνική αυτή παράγει υψηλότερες αρτηριακές πιέσεις και άρδευση των στεφανιαίων αγγείων με λιγότερη κόπωση, σε σχέση με την προηγούμενα χρησιμοποιούμενη τεχνική των δύο δακτύλων.^{70,83,164,165} Το στήρνο συμπιέζεται σε βάθος περίπου ίσο με το ένα τρίτο της προσθιοπίσθιας διαμέτρου του θώρακα και μεταξύ των συμπίεσεων επιτρέπεται στον θώρακα να επανέλθει στη θέση ηρεμίας.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Χρησιμοποιήστε αναλογία συμπίεσεων προς εμφυσήσεις ίση με 3:1, στοχεύοντας στην επίτευξη περίπου 120 πράξεων ανά λεπτό, δηλαδή περίπου 90 συμπίεσεων και 30 εμφυσήσεων.^{136,170-173} Συντονίστε τις συμπίεσεις με τις εμφυσήσεις ώστε να αποφύγετε

την ταυτόχρονη εφαρμογή τους.¹⁷⁴ Για την αναζωογόνηση κατά τη γέννηση χρησιμοποιείται αναλογία συμπίεσεων προς εμφυσησεις ίση με 3:1, καθώς σχεδόν πάντα η πρωταρχική αιτία της καρδιαγγειακής κατάρρευσης είναι αναπνευστικής αιτιολογίας.. Ωστόσο αν θεωρηθεί ότι η καρδιοαναπνευστική ανακοπή του νεογνού οφείλεται σε καρδιακά αίτια, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αναλογία συμπίεσεων εμφυσησεων υψηλότερη όπως 15:2..

- Επαναξιολογήστε την ανταπόκριση κάθε 30sec (Εικόνα 25)
- Αν ο καρδιακός ρυθμός παραμένει αργός ή απών, συνεχίστε τον αερισμό και τις θωρακικές συμπίεσεις, αλλά ελέγξτε ότι ο αεραγωγός είναι ασφαλής (διασωληνώστε την τραχεία αν απαιτείται)
- Διακόψτε τις θωρακικές συμπίεσεις όταν η αυτόματη καρδιακή συχνότητα είναι ταχύτερη από 60beats/min.
- μετρήστε το παρεχόμενο εισπνεόμενο οξυγόνο έναντι του κορεσμού οξυγόνου εάν επιτευχθεί αξιόπιστη τιμή στο παλμικό οξύμετρο.
- Το monitoring του εκπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα και το παλμικό οξύμετρο αναφέρονται ότι είναι χρήσιμα στον προσδιορισμό επανόδου της αυτόματης κυκλοφορίας



Εικόνα 25. Αερισμός και θωρακικές συμπίεσεις σε νεογνό. Αναμονή 30sec με καλή ποιότητα αερισμού πριν επαναξιολογήσετε τον καρδιακό ρυθμό

Αγγειακή Προσπέλαση¹³⁹

Κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης ενός νεογνού που βρίσκεται σε κίνδυνο κατά τη γέννηση, η περιφερική φλεβική προσπέλαση είναι πιθανό να είναι δύσκολη και ίσως όχι ο καλύτερος δρόμος για χορήγηση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων.

Ομφαλοφλεβική προσπέλαση¹⁴

- Η ομφαλική φλέβα προσφέρει γρήγορη αγγειακή προσπέλαση σε νεογνά και θα πρέπει να θεωρείται η κύρια μέθοδος κατά τη διάρκεια της ανάνηψης.
- Διασφαλίστε ένα κλειστό σύστημα για την πρόληψη της εμβολής αέρα κατά την εισαγωγή και δημιουργίας επαρκούς αρνητικής πίεσης.
- Επιβεβαιώστε τη θέση σε ένα αιμοφόρο αγγείο μέσω αναρρόφησης αίματος πριν από τη χορήγηση φαρμάκων/υγρών.
- Σε περίπτωση ανάγκης, η καθαρή και όχι η στείρα τεχνική προσπέλασης μπορεί να είναι επαρκής
- Η ομφαλική οδός μπορεί να χρησιμοποιηθεί μερικές ημέρες μετά τη γέννηση και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις μεταγεννητικού collapse (κατάρρευσης).

Ενδοοστική προσπέλαση¹³⁹

Η ενδοοστική προσπέλαση μπορεί να είναι μια εναλλακτική μέθοδος σε επείγουσες καταστάσεις χορήγησης φαρμάκων ή υγρών

Φάρμακα¹³⁹

Σπάνια χρησιμοποιούνται φάρμακα στη αναζωογόνηση νεογνών και η τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητα οποιουδήποτε φαρμάκου είναι περιορισμένη. Στα νεογνά επειδή συνήθως η βραδυκαρδία οφείλεται στην σημαντική υποξία που συμβαίνει λόγω της ανεπαρκούς έκπτυξης των πνευμόνων η πιο σημαντική παρέμβαση ως τρόπος αντιμετώπισης είναι η προσπάθεια εξασφάλισης επαρκούς αερισμού. Όμως στις περιπτώσεις που παρά τον επαρκή αερισμό και τη χρήση θωρακικών συμπίεσεων η καρδιακή συχνότητα του νεογνού παραμένει μικρότερη από 60/min τότε η χρήση φαρμάκων αποτελεί μονόδρομο. Η καλύτερη οδός χορήγησης των φαρμάκων ανάνηψης είναι μέσω της ομφαλικής φλέβας.

- **Αδρεναλίνη**

- Η χρήση αδρεναλίνης στα νεογνά ως φάρμακο ανάνηψης είναι λογική, όταν ο επαρκής αερισμός και οι θωρακικές συμπιέσεις δεν κατάφεραν να αυξήσουν την καρδιακή συχνότητα πάνω από 60b/min.
- Η ενδοφλέβια ή η ενδοοστική οδοί είναι οι προτιμότερες
 - Εάν χρησιμοποιηθεί αδρεναλίνη, χορηγήστε ενδοφλεβίως μία αρχική δόση ίση με 10-30μg/kg (0,1-0,3 ml/kg του διαλύματος αδρεναλίνης 1:10.000 {1000 μgr σε 10ml})¹⁷⁵⁻¹⁷⁷
 - Ενδοτραχειακά εάν υπάρχει διασωλήνωση ή δεν υπάρχει άλλη οδός προσπέλασης εφικτή σε δοσολογία 50-100 μgr/kg
 - Επόμενες δόσεις κάθε 3-5 λεπτά εάν ο καρδιακός ρυθμός παραμένει <60/λεπτό.

- **Γλυκόζη**

- Σε παρατεταμένη αναζωογόνηση για μείωση της πιθανότητας υπογλυκαιμίας.
- Ενδοφλέβια ή ενδοοστική: 250mg/kg bolus (2,5mL/kg από 10% διαλύματος γλυκόζης).

- **Διττανθρακικά.**

- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να συστήνεται η χορήγηση διττανθρακικών ως ρουτίνα στην αναζωογόνηση νεογνών. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε παρατεταμένη ανακοπή με επαρκή αερισμό για την αναστροφή της ενδοκαρδιακής οξέωσης
- Χρησιμοποιούνται ενδοφλέβια ή ενδοοστικά
 - μία δόση των 1–2mmol/kg με αργή ενδοφλέβια έγχυση, μετά την επίτευξη επαρκούς αερισμού και άρδευσης.

- **Υγρά**

- Εάν το νεογνό παρουσιάσει αιμοδυναμική αστάθεια, εμφανίσει εικόνα καταπληξίας και υπάρχει υποψία απώλειας αίματος και δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε άλλα μέτρα αναζωογόνησης, σκεφτείτε να χορηγήσετε υγρά.¹⁷⁸ Μια τέτοια κατάσταση συμβαίνει σπάνια.
- Εάν δεν υπάρχει διαθεσιμότητα κατάλληλου αίματος, αρχικά χορηγήστε εφάπαξ ισότονα κρυσταλλοειδή σε δόση 10ml/kg. Εάν υπάρξει ανταπόκριση, η χορήγηση μπορεί να χρειαστεί να επαναληφθεί για να διατηρηθεί η βελτίωση. Κατά την αναζωογόνηση πρόωρων νεογνών, σπανίως χρειάζεται να χορηγηθούν

υγρά καθώς η ταχεία χορήγηση μεγάλων όγκων έχει συσχετιστεί με ενδοκοιλιακή και ενδοπνευμονική αιμορραγία.

Σε καταστάσεις επίμονης άπνοιας¹⁴

- Ναλοξόνη
 - Ενδομυϊκή χορήγηση
 - Μια αρχική δόση 200 μικρογραμμάτων μπορεί να βοηθήσει σε κάποια νεογνά που, παρά την αναζωογόνηση, παραμένουν απνοϊκά με καλή καρδιακή παροχή όταν είναι γνωστό ότι η μητέρα έλαβε οπιοειδή κατά τον τοκετό. Τα αποτελέσματα μπορεί να είναι παροδικά, επομένως η συνεχής παρακολούθηση της αναπνοής είναι σημαντική.

Ελλείπει επαρκούς ανταπόκρισης¹⁴

Εξετάστε άλλους παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την ανταπόκριση στην αναζωογόνηση και που απαιτούν αντιμετώπιση όπως η παρουσία πνευμοθώρακα, υποογκαιμία, συγγενείς ανωμαλίες, βλάβη εξοπλισμού κ.λπ.

Φροντίδα μετά την αναζωογόνηση¹⁴

Τα Νεογνά στα οποία έχει απαιτηθεί αναζωογόνηση, μπορεί αργότερα να εμφανίσουν επιπλοκές και να επιβαρυνθούν. Μόλις διασφαλιστούν επαρκής αερισμός και κυκλοφορία, το βρέφος θα πρέπει να παραμένει ή να μεταφέρεται, σε περιβάλλον με δυνατότητα στενής παρακολούθησης και προληπτικής φροντίδας.

- **Γλυκόζη**
 - Παρακολουθήστε τα επίπεδα γλυκόζης προσεκτικά μετά την αναζωογόνηση
 - Να υπάρχει πρωτόκολλο ή κατευθυντήρια οδηγία για τη διαχείριση των ασταθών επιπέδων γλυκόζης
 - Αποφύγετε την υπερ- και την υπογλυκαιμία.
 - Αποφύγετε μεγάλες μεταβολές στη συγκέντρωση γλυκόζης.
 - Εξετάστε τη χρήση έγχυσης γλυκόζης για να αποφύγετε την υπογλυκαιμία
- **Φροντίδα θερμοκρασίας**
 - Στόχος να διατηρηθεί η θερμοκρασία μεταξύ 36,5 °C και 37,5°C.
 - Ξαναζεσταίνετε εάν η θερμοκρασία πέσει κάτω από αυτό το επίπεδο και δεν υπάρχουν ενδείξεις για να εξεταστεί η θεραπευτική υποθερμία

- **Θεραπευτική υποθερμία**

- Μόλις ολοκληρωθεί η αναζωογόνηση, εξετάστε το ενδεχόμενο να προκαλέσετε υποθερμία στους 33-34 °C σε καταστάσεις όπου υπάρχουν κλινικές ή/και βιοχημικές ενδείξεις σημαντικού κινδύνου μέτριας ή σοβαρής υποξικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας (HIE).
- Διασφαλίστε ότι οι ενδείξεις που δικαιολογούν τη θεραπεία είναι σαφώς τεκμηριωμένες και περιλαμβάνουν αέρια αίματος ομφάλιου λώρου και νευρολογική εξέταση
- Οργανώστε ασφαλή μεταφορά σε εγκατάσταση όπου μπορεί να συνεχιστεί η παρακολούθηση και η θεραπεία.
- Η ακατάλληλη εφαρμογή θεραπευτικής υποθερμίας, χωρίς ανησυχία για διάγνωση HIE, είναι πιθανό να είναι επιβλαβής

Προγνωστικά εργαλεία

Βεβαιωθείτε η πρόσβαση στους φακέλους των προσωπικών κλινικών αρχείων επιτρέπει αναδρομικά την ακριβή αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης του βρέφους κατά τη γέννηση για οποιοσδήποτε παρεμβάσεις και την ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης για διευκόλυνση κάθε αναθεώρησης και επακόλουθης εφαρμογής οποιουδήποτε προγνωστικού εργαλείου.

Η εφαρμογή της κλίμακας Apgar ως εργαλείο για ερευνητικούς σκοπούς αλλά και ως προγνωστικό εργαλείο έχει αμφισβητηθεί¹⁷⁹ από πολλούς ερευνητές λόγω διαφοροποιήσεων στην ερμηνεία της κλίμακας και των βαθμονομήσεων της. Λόγω αυτού έχουν προταθεί βελτιώσεις στην κλίμακα και συγκεκριμένα όλες οι παράμετροι να βαθμολογούνται σύμφωνα με την κατάσταση του νεογνού, ανεξαρτήτως των παρεμβάσεων που χρειάζονται για την επίτευξη αυτής, και να εξετάζεται κατά πόσον είναι κατάλληλες για την ηλικία κύησης. Επιπλέον, θα πρέπει επίσης να βαθμολογούνται οι παρεμβάσεις που χρειάστηκαν για να επιτευχθεί η τρέχουσα κατάσταση. Με αυτό τον τρόπο Βρέθηκε ότι η συνδυασμένη αυτή κλίμακα Apgar προβλέπει την έκβαση των πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών καλύτερα από τη συμβατική κλίμακα.^{180,181}

Επικοινωνία με τους γονείς¹⁴⁶

Όπου αναμένεται παρέμβαση

Όποτε είναι δυνατόν, η απόφαση για έναρξη αναζωογόνησης ενός εξαιρετικά πρόωρου ή κλινικά πολύπλοκου νεογνού θα πρέπει να ληφθεί σε στενή διαβούλευση με τους γονείς και τον παιδίατρο, την μαία και το προσωπικό που λαμβάνει μέρος στον τοκετό

- Συζητήστε τις επιλογές που περιλαμβάνουν την πιθανή ανάγκη και το μέγεθος της αναζωογόνησης και την πρόγνωση πριν από τον τοκετό, προκειμένου να αναπτύξετε ένα προσυμφωνημένο σχέδιο για τον τοκετό.
- Καταγράψτε προσεκτικά όλες τις συζητήσεις και αποφάσεις στις σημειώσεις της μητέρας πριν από τον τοκετό και στα αρχεία του βρέφους μετά τη γέννηση.

Για κάθε γέννηση/τοκετό

- Όπου απαιτείται παρέμβαση, είναι απαραίτητο να υποστηρίζεται η επιθυμία των γονέων να παρίστανται κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης, όπου όμως οι καταστάσεις και το πρωτόκολλο του τμήματος το επιτρέπει
- Οι απόψεις τόσο της ομάδας που ηγείται της ανάνηψης όσο και των γονέων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στις αποφάσεις σχετικά με τη γονική παρακολούθηση.
- Ανεξάρτητα από το αν οι γονείς είναι παρόντες στην αναζωογόνηση, βεβαιωθείτε όπου είναι δυνατόν, ότι είναι ενημερωμένοι για την πρόοδο της φροντίδας που παρέχεται στο βρέφος τους.
- Η παρακολούθηση της αναζωογόνησης του βρέφους τους μπορεί να είναι στρεσογόνα για τους γονείς. Εάν είναι δυνατόν, ορίστε ένα μέλος από την ομάδα των επαγγελματιών υγείας για να τους υποστηρίξει και για να τους κρατά ενημερους όσο το δυνατόν περισσότερο κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης.
- Επιτρέψτε στους γονείς να διατηρήσουν ή ακόμα καλύτερα να έχουν επαφή δέρμα με δέρμα με το βρέφος τους το συντομότερο δυνατό μετά τον τοκετό ή την αναζωογόνησή του, ακόμη και αν δεν είναι αυτή επιτυχής.
- Προβείτε σε εξήγηση για τυχόν παρεμβάσεις και γιατί αυτές απαιτήθηκαν το συντομότερο δυνατό μετά τον τοκετό.
- Βεβαιωθείτε ότι τηρείται αρχείο με τα γεγονότα και τυχόν επακόλουθες συνομιλίες με τους γονείς.
- Επιτρέψτε επιπλέον συζητήσεις αργότερα με τους γονείς για να τους δώσετε τη δυνατότητα να συλλογιστούν και για να κατανοήσουν τα γεγονότα.
- Εξετάστε ποια πρόσθετη υποστήριξη απαιτείται για τους γονείς μετά τον τοκετό και την πιθανή αναζωογόνηση.

Μη έναρξη ή διακοπή της αναζωογόνησης¹³⁹

- Οποιοσδήποτε συστάσεις πρέπει να ερμηνεύονται με βάση τα τρέχοντα εθνικά/περιφερειακά αποτελέσματα.
- Κατά τη διακοπή, την απόσυρση ή την μη έναρξη αναζωογόνησης, η φροντίδα πρέπει να επικεντρώνεται στην φροντίδα για παρηγοριά και την αξιοπρέπεια του βρέφους και της οικογένειας.
- Τέτοιες αποφάσεις θα πρέπει ιδανικά να περιλαμβάνουν έμπειρο και με προϋπηρεσία παιδιατρικό προσωπικό.

Διακοπή της αναζωογόνησης¹³⁹

- Για τη διακοπή της αναζωογόνησης θα καθοριστούν συστάσεις από τοπικές και εθνικές επιτροπές.
- Εάν σε ένα νεογνό δεν ανιχνεύεται καρδιακός ρυθμός και παραμένει μη ανιχνεύσιμος για 10 λεπτά, πιθανά έχει θέση η σκέψη για διακοπή της αναζωογόνησης. Η απόφαση θα πρέπει να εξετασθεί.
- Εάν ο καρδιακός ρυθμός ενός νεογνού παραμένει μη ανιχνεύσιμο για περισσότερα από 20 λεπτά μετά τη γέννηση παρά την παροχή όλων των συνιστομένων σταδίων αναζωογόνησης και αποκλεισμού αναστρέψιμων αιτιών, σκεφτείτε να σταματήσετε την ανάνηψη.
- Όπου υπάρχει μερική ή ελλιπής βελτίωση του καρδιακού ρυθμού παρά τις προφανώς επαρκείς προσπάθειες αναζωογόνησης, η επιλογή είναι πολύ λιγότερο σαφής. Ίσως είναι σκόπιμο να γίνει εισαγωγή του νεογνού την Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και να σκεφτείτε την απόσυρση της θεραπείας διατήρησης της ζωής εάν δεν βελτιωθεί.
- Σε περίπτωση που δεν συνεχίζεται ή αποσύρεται η θεραπεία που διατηρεί τη ζωή, θα πρέπει να παρέχεται στα βρέφη η κατάλληλη παρηγορητική φροντίδα (εστιασμένη στην άνεση).

Ματαίωση της αναζωογόνησης¹³⁹

- Οι αποφάσεις σχετικά με την ματαίωση της θεραπείας διατήρησης της ζωής θα πρέπει συνήθως να λαμβάνονται μόνο μετά από συζήτηση με τους γονείς υπό το πρίσμα των περιφερειακών ή εθνικών ενδείξεων σχετικά με την έκβαση, εάν επιχειρηθεί αναζωογόνηση και ενεργή (εστιασμένη στην επιβίωση) θεραπεία.
- Σε καταστάσεις όπου υπάρχει εξαιρετικά υψηλή (> 90%) προβλεπόμενη νεογνική θνησιμότητα και μη αποδεκτή υψηλή νοσηρότητα σε επιζώντα νεογνά, η προσπάθεια αναζωογόνησης και η ενεργός (εστιασμένη στην επιβίωση) αντιμετώπιση θεραπεία, συνήθως δεν ενδείκνυται.
- Η ανάνηψη σχεδόν πάντα ενδείκνυται σε συνθήκες που σχετίζονται με υψηλό (>50%) ποσοστό επιβίωσης και αποδεκτής νοσηρότητας. Αυτό θα περιλαμβάνει περισσότερα βρέφη με ηλικία κύησης 24 εβδομάδων και άνω (εκτός εάν υπάρχουν ενδείξεις επικινδυνότητας του εμβρύου όπως ενδομήτρια λοίμωξη ή υποξία-ισχαιμία) και τα περισσότερα βρέφη με συγγενείς δυσπλασίες. Η αναζωογόνηση θα πρέπει επίσης να ξεκινά συνήθως σε καταστάσεις όπου υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με την έκβαση και δεν υπάρχει περίπτωση να υπάρξει προηγούμενη συζήτηση με τους γονείς.
- Σε συνθήκες όπου υπάρχει χαμηλή επιβίωση (<50%) και υψηλό ποσοστό νοσηρότητας, και όπου η προβλεπόμενη επιβάρυνση της ιατρικής περίθαλψης για το παιδί είναι μεγάλη, θα πρέπει να αναζητηθούν οι επιθυμίες των γονέων σχετικά με την αναζωογόνηση και συνήθως να υποστηριχθούν.

Συζήτηση/απολογισμός¹⁴

Πριν την αναζωογόνηση θα πρέπει να είναι καθορισμένες οι αρμοδιότητες των μελών της ομάδας. Μετά την αντιμετώπιση μίας κατάστασης στην αίθουσα τοκετού, θα πρέπει να διενεργείται ένας ομαδικός απολογισμός του συμβάντος, ώστε να επιτυγχάνεται η ανατροφοδότηση των ανανηπτών χρησιμοποιώντας θετικές και επικοινωνιακές τεχνικές κριτικής καθώς και να προσφέρεται βοήθεια ψυχολογική υποστήριξη στη μητέρα και τους συγγενείς που τη χρειάζονται.

3.5. Αλλαγές στις κατευθυντήριες οδηγίες καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης νεογνών από το 2015 στο 2021¹⁴

Οι σημαντικότερες αλλαγές στις κατευθυντήριες οδηγίες ανάνηψης των νεογνών το 2021 σε σχέση με τις οδηγίες του 2015 είναι οι ακόλουθες (Εικόνα 26):

- Διαχείριση του ομφάλιου λώρου

Συνιστάται η απολίνωση μετά από τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα, ιδανικά μετά τον αερισμό των πνευμόνων. Όπου δεν είναι δυνατή η καθυστερημένη περίσφιξη, θα πρέπει να συνιστάται η απολίνωση του ομφάλιου λώρου σε νεογνά >28 εβδομάδων κύησης.

- Βρέφη που γεννιούνται μέσα σε αμνιακό υγρό που περιείχε μηκόνιο

Σε νωθρά νεογνά, οι συστάσεις είναι κατά της άμεσης λαρυγγοσκόπησης με ή χωρίς αναρρόφηση μετά τον τοκετό, επειδή αυτό μπορεί να καθυστερήσει την αναπνευστική διαδικασία και τον αερισμό του πνεύμονα

- Χρήση της λαρυγγικής μάσκας

Εάν ο αερισμός με προσωπίδα είναι ανεπιτυχής ή εάν η διασωλήνωση της τραχείας είναι ανεπιτυχής ή δεν είναι εφικτή, μια λαρυγγική μάσκα μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτικό μέσο για τη θεμελίωση ενός αεραγωγού σε νεογνά >34 εβδομάδων κύησης (περίπου 2000 g, αν και ορισμένες συσκευές έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε βρέφη κάτω από 1500 g).

- Πίεση εμφύσησης

Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στις αρχικές εμφυσησεις παρά τον ανοιχτό αεραγωγό τότε προτείνεται μια σταδιακή αύξηση της πίεσης των εμφυσησεων. Για πρόωρα νεογνά <32 εβδομάδων κύησης προτείνεται μια αρχική πίεση εμφυσησεων 25cm H₂O.

- Αέρας/οξυγόνο για πρόωρη αναζωογόνηση

Οι συστάσεις αφορούν την έναρξη υποστήριξης με αέρα σε νεογνά 32 εβδομάδων κύησης ή περισσότερο, 21-30% εισπνεόμενο οξυγόνο σε νεογνά 28-31 εβδομάδων κύησης και 30% εισπνεόμενο οξυγόνο στις <28 εβδομάδες κύησης. Η

συγκέντρωση οξυγόνου θα πρέπει να υπολογίζεται έτσι ώστε να επιτευχθεί κορεσμός 80% σε 5 λεπτά, επειδή υπάρχουν ενδείξεις ότι όπου αυτό δεν επιτυγχάνεται έχουμε φτωχότερα αποτελέσματα.

- **Θωρακικές συμπίεσεις**

Εάν απαιτούνται θωρακικές συμπίεσεις, η συγκέντρωση οξυγόνου πρέπει να αυξηθεί στο 100% και να εξεταστεί σημαντικά η διασφάλιση του αεραγωγού με τραχειακό σωλήνα

- **Αγγειακή προσπέλαση**

Η ομφαλική φλέβα εξακολουθεί να προτιμάται ως η βέλτιστη οδός προσπέλαση, αλλά η ενδοοστική προσπέλαση είναι μια εναλλακτική μέθοδος έκτακτης προσπέλασης για φάρμακα ή υγρά.

- **Αδρεναλίνη**

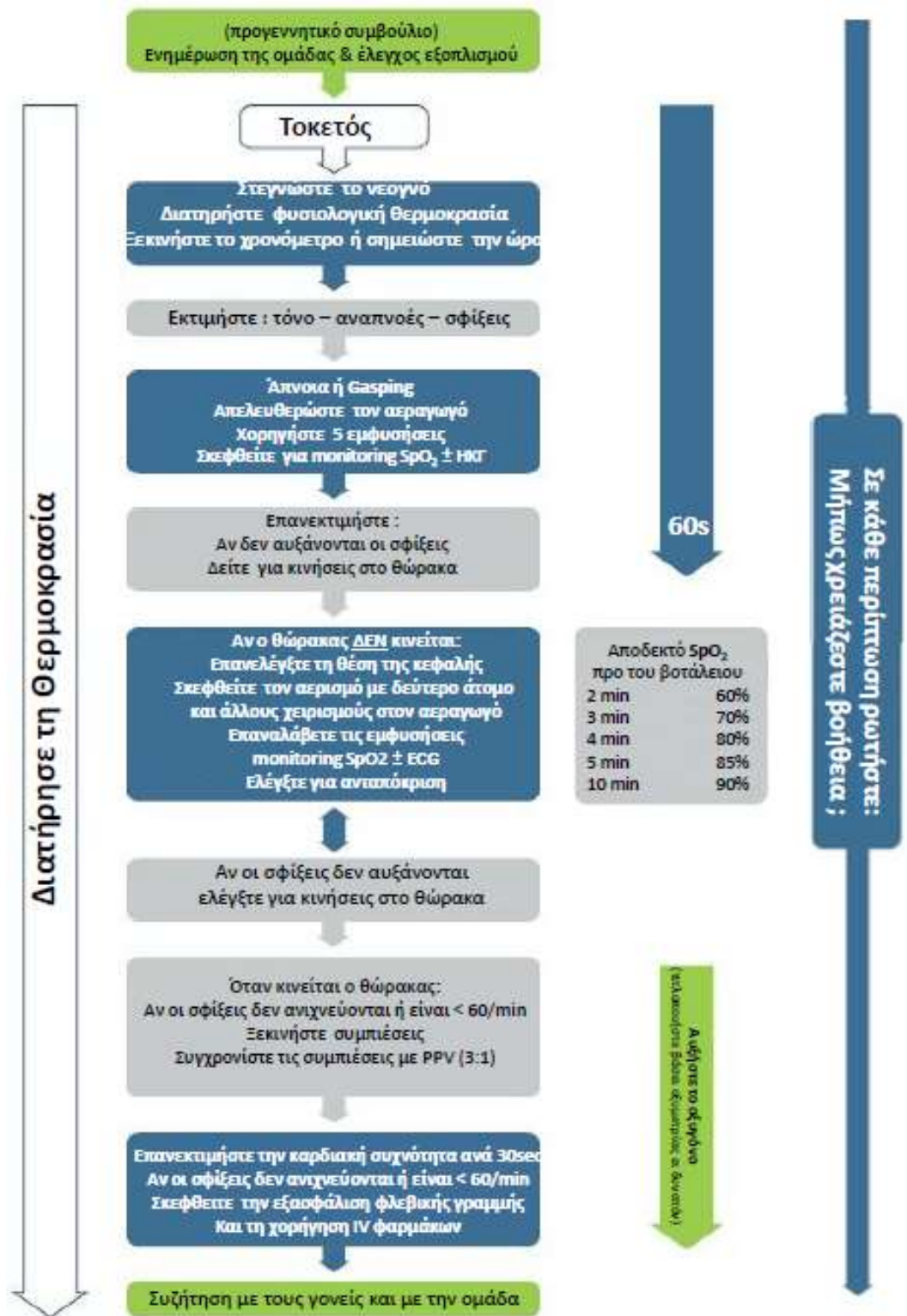
Όταν ο καρδιακός ρυθμός δεν έχει αυξηθεί μετά τη βελτιστοποίηση του αερισμού και των θωρακικών συμπίεσεων, συνιστάται ενδοφλέβια δόση αδρεναλίνης 10-30 μικρογραμμάρια/kg, που επαναλαμβάνεται κάθε 3-5 λεπτά ελλείψει απάντησης.

- **Γλυκόζη κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης**

Σε παρατεταμένη αναζωογόνηση προτείνεται μία ενδοφλέβια δόση 250mg/kg (2,5mL/kg DW10%) για να μειωθεί η πιθανότητα υπογλυκαιμίας.

- **Πρόγνωση**

Η μη ανταπόκριση παρά τα 10-20 λεπτά εντατικής αναζωογόνησης σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο κακής έκβασης. Είναι σκόπιμο να γίνουν συζητήσεις με την ομάδα και την οικογένεια σχετικά με την ματαίωση της θεραπείας εάν δεν έχει υπάρξει ανταπόκριση παρά την παροχή όλων των συνιστώμενων βημάτων αναζωογόνησης και έχοντας αποκλείσει τις αναστρέψιμες αιτίες.



Εικόνα 26. Αλγόριθμος υποστήριξης της ζωής στα νεογνά (SpO₂: διαδερμική παλμική οξυμετρία, ECG: ηλεκτροκαρδιογράφημα, PPV: αερισμός θετικών πιέσεων)

4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

4.1. Εισαγωγή

Στην εποχή μας όσον αφορά στην πραγματοποίηση κλινικών ερευνών υπάρχουν ηθικοί φραγμοί, προβληματισμοί και αμφισβητήσεις. Από τη μια μεριά υπάρχει η αέναη προσπάθεια της επιστημονικής κοινότητας που στοχεύει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του συνόλου και επιδιώκει προς το σκοπό αυτό να δοκιμάσει νέες θεραπείες, και από την άλλη είναι κύριο μέλημα όλων η προφύλαξη των συμμετεχόντων από επιβλαβείς επιδράσεις. Τα ζώα έχουν χρησιμοποιηθεί στη βιολογική και ιατρική έρευνα εδώ και χιλιάδες χρόνια προκειμένου να προωθηθεί η κατανόηση των ζώντων οργανισμών και να μελετηθεί η προέλευση και οι βασικές αρχές της ζωής. Επιπλέον, τα ζωικά μοντέλα έχουν συμβάλει σημαντικά για την καλύτερη κατανόηση της γενικής ανατομίας, φυσιολογίας, παθολογίας και φαρμακολογίας, καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία ελεγχόμενων καταστάσεων και την προσομοίωση συγκεκριμένης φυσιολογικής ή παθολογικής κατάστασης.¹⁸²

Στην προσπάθεια εξισορρόπησης αυτών των δύο δράσεων δημιουργούνται επιστημονικές αντιγνώμιες και προβληματισμοί. Πολύ ευαίσθητη και ιδιαίτερη περίπτωση είναι η έρευνα που αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό που πολλές φορές κατά καιρούς έχει απασχολήσει τόσο σε επιστημονικό όσο και σε νομικό επίπεδο. Το 1966 στο περιοδικό *New England Journal of Medicine* ο Henry Beecher δημοσίευσε κάποιες έρευνες που είχαν πραγματοποιηθεί σε παιδιά και που τις χαρακτήρισε «ηθικά μη αποδεκτές» εξαιτίας του γεγονότος ότι δεν υπήρχε η συγκατάθεση όλων των συμμετεχόντων και ακόμη περισσότερο γιατί σε αυτές τις έρευνες οι κίνδυνοι για τα παιδιά που συμμετείχαν ήταν πολύ μεγάλοι. Αυτό το άρθρο του Beecher πυροδότησε πολλές διαμάχες στην επιστημονική κοινότητα της εποχής.¹⁸³ Η δύσκολη συνθήκη που έχει να κάνει με την έρευνα σε παιδιατρικό πληθυσμό είναι ότι υπάρχει έλλειμμα στην παροχή συγκατάθεσης. Οι ενήλικες που συμμετέχουν σε έρευνες μετά από ολοκληρωμένη και πλήρως τεκμηριωμένη ενημέρωση μπορούν να δώσουν τη συγκατάθεση τους ενώ τα παιδιά δεν μπορούν να δώσουν με πλήρη επίγνωση τη συγκατάθεση τους. Σε αυτή την περίπτωση καλούνται οι γονείς να παρέχουν την απαραίτητη συναίνεση. Παρά το γεγονός ότι επειδή πρόκειται για παιδιατρικό

πληθυσμό λαμβάνονται όλες οι δικλείδες ασφαλείας εντούτοις πολλές φορές αμφισβητείται τόσο η μεθοδολογία όσο και το αποτέλεσμα της έρευνας. Οι κλινικές έρευνες στα παιδιά χωρίζονται σε επίπεδα κινδύνου, από έρευνες που ενέχουν πολύ μικρό ποσοστό κινδύνου, παρόμοιο με εκείνο που κάποιος αντιμετωπίζει στην καθημερινότητα του μέχρι έρευνες που το επίπεδο κινδύνου είναι κάτι περισσότερο από μικρό και για να πραγματοποιηθούν και να εγκριθούν περνούν από δύσκολες ως συνήθως κυβερνητικές διαδικασίες.¹⁸⁴ Με όλα αυτά τα δεδομένα που ισχύουν για τα παιδιά και τα νεογνά και δυστυχώς λόγω της έλλειψης ενός ισχυρού νομοθετικού πλαισίου τις περισσότερες φορές οι έρευνες δεν μπορούν να καταλήξουν σε ισχυρά επιστημονικά δεδομένα. Όσον αφορά τις κλινικές μελέτες ανάνηψης, αυτές είναι ακόμα πιο δύσκολες γιατί πέρα από την έλλειψη συγκατάθεσης υπάρχει και το πρόβλημα της εφαρμογής αμφισβητούμενων τεχνικών ειδικά σε άτομα που βρίσκονται σε ένα πολύ κρίσιμο σημείο μεταξύ ζωής και θανάτου και κατ' αυτό τον τρόπο δεν είναι ηθικά αποδεκτές.

Για να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα διαφόρων παρεμβάσεων και να κατανοηθεί η παθοφυσιολογία και η φαρμακολογία της ΚΑΡΠΙΑ σε νεογνά, είναι σημαντικό να υπάρχουν ζωικά μοντέλα που να αναπαράγουν αξιόπιστα χαρακτηριστικά που παρατηρούνται σε νεογνά που χρειάζονται αναζωογόνηση. Το νεογέννητο χοιρίδιο έχει πολλά πλεονεκτήματα, όπως ανάλογη ανάπτυξη με ανθρώπινο έμβρυο στην κύηση 36-38 εβδομάδων και συγκρίσιμα συστήματα σώματος και μέγεθος σώματος, επιτρέποντας χειρουργικά όργανα, παρακολούθηση και συλλογή βιολογικών δειγμάτων. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας αυτό το μοντέλο ασφυξίας νεογνών, είμαστε επίσης σε θέση να περιγράψουμε μια ολοένα και πιο σημαντική κλινική κατάσταση στο εργαστηριακό περιβάλλον - ηλεκτρική δραστηριότητα χωρίς παλμούς (pulseless electrical activity, PEA).¹⁸⁵

Τα ζωικά μοντέλα έχουν παίξει ουσιαστικό ρόλο στις πιο σημαντικές προόδους σε πολλούς ιατρικούς και βιολογικούς τομείς. Από την επίδειξη της μικροβιακής θεωρίας της νόσου από τον Louis Pasteur με χρήση άνθρακα στα πρόβατα και το έργο του Thomas Hunt Morgan με τη μύγα *Drosophila melanogaster* που προσδιορίζει τα χρωμοσώματα ως φορέα κληρονομικότητας για τα γονίδια, μέχρι τις μελέτες του Jonas Salk σε πιθήκους rhesus για την απομόνωση του ιού της πολιομυελίτιδας, που οδήγησε Στη δημιουργία ενός εμβολίου κατά της πολιομυελίτιδας και στις σύγχρονες ιατρικές προόδους, όπως οι τεχνικές μεταμόσχευσης οργάνων και η μηχανή καρδιάς-πνεύμονα,

τα ζωικά μοντέλα έχουν συμβάλει σημαντικά στη βελτίωση της ποιότητας της ανθρώπινης ζωής.¹⁸² Εν κατακλείδι μπορούμε να πούμε ότι στις περιπτώσεις μελετών ανάνηψης τόσο οι συνθήκες διεξαγωγής όσο και το περιβάλλον δεν αποτελούν εκείνο το επιστημονικό πλαίσιο για τη διεξαγωγή μελετών. Τέλος οι καταστάσεις αυτές επειδή είναι απροσδόκητες και επείγουσες καθιστούν την συγκατάθεση στις έρευνες αυτές αδύνατη και ηθικά απαράδεκτη.

4.2. Πειραματικά μοντέλα περιγεννητικής υποξίας

Κάποιες μελέτες όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή είναι αδύνατο να πραγματοποιηθούν σε ανθρώπους λόγω πολλών πρακτικών και ηθικών φραγμών. Για το λόγο αυτό αυτές οι μελέτες πρέπει πρώτα να έχουν αποτελέσματα σε πειραματικά μοντέλα πριν εφαρμοστούν στην κλινική πράξη. Τα τελευταία χρόνια η ανάγκη αυτή οδήγησε στην ανάπτυξη πειραμάτων σε ζώα. Αυτά τα πειράματα υπόκεινται σε πολύ αυστηρούς ελέγχους και φυσικά προσδιορίζονται από συγκεκριμένους ηθικούς κανόνες. Τα ζωικά μοντέλα έχουν παίξει ουσιαστικό ρόλο στις πιο σημαντικές προόδους σε πολλούς ιατρικούς και βιολογικούς τομείς, συμβάλλοντας σημαντικά στη βελτίωση της ποιότητας της ανθρώπινης ζωής. Νέα φάρμακα, εμβόλια και πρωτόκολλα θεραπειών για ασθένειες ανθρώπων και ζώων έχουν επίσης αναπτυχθεί χάρη σε διαφορετικά ζωικά μοντέλα. Η πρόοδος που επιτεύχθηκε χάρη στη δημιουργία και τη χρήση ζωικών μοντέλων είναι αναμφισβήτητη, καθώς η πλειονότητα των βραβευθέντων με το Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής χρησιμοποίησαν πειράματα σε ζώα στις ανακαλύψεις τους.¹⁸² Σε όλες τις έρευνες με ζώα είναι σημαντικό να επιλέγεται το κατάλληλο πειραματικό μοντέλο που μπορεί να απαντήσει στο ερευνητικό ερώτημα που έχει τεθεί. Στη σύγχρονη επιστημονική έρευνα χρησιμοποιούνται πολλά είδη πειραματικών μοντέλων ενώ τα ζώα που χρησιμοποιούνται περισσότερο είναι χοίροι, ποντίκια, πρόβατα και τρωκτικά.¹⁸⁶

Το σημαντικό για τους ερευνητές είναι προκειμένου να απαντήσουν στο επιστημονικό τους ερώτημα είναι να επιλέγουν το πειραματικό μοντέλο που έχει τις περισσότερες ομοιότητες στο ερώτημα τους με το ανθρώπινο είδος. Συγκεκριμένα στα μοντέλα περιγεννητικής ασφυξίας έχει πολύ μεγάλη σημασία η νευρολογική ανάπτυξη του πειραματικού μοντέλου. Στους ανθρώπους η νευρολογική ανάπτυξη διαρκεί μήνες ενώ αντίθετα στα τρωκτικά διαρκεί μέρες και στα πρόβατα εβδομάδες. Στο ανθρώπινο είδος η δημιουργία και ανάπτυξη νευρικών συνάψεων ξεκινά από τις στιγμές της ζωής κορυφώνεται στα 2 πρώτα χρόνια και ολοκληρώνεται περίπου στην περίοδο της εφηβείας. Αντίθετα στα τρωκτικά η διαδικασία γίνεται πολύ πιο γρήγορα και ολοκληρώνεται στις 3 περίπου πρώτες εβδομάδες ζωής, για το λόγο αυτό τα τρωκτικά θεωρούνται ανώριμα. Τα πρόβατα επίσης γεννιούνται με πιο ανεπτυγμένο εγκέφαλο από ότι το ανθρώπινο είδος δεδομένου ότι το νεογέννητο πρόβατο μπορεί από την πρώτη στιγμή και στέκεται στα πόδια του. Επίσης και τα χοιρίδια θεωρούνται

εγκεφαλικά ώριμα όταν γεννιούνται. Πολύ σημαντικό στοιχείο νευρολογικής ανάπτυξης θεωρείται η διαδικασία της μυελίνωσης η οποία και διαφέρει ανάμεσα στα θηλαστικά. Στο ανθρώπινο έμβρυο, ξεκινά περίπου στα μέσα της κύησης και συνεχίζεται μέχρι περίπου το τέλος της παιδικής ηλικίας και την έναρξη της εφηβείας. Στα τρωκτικά, ξεκινά 2 ημέρες μετά τη γέννηση και συνεχίζεται αρκετά μετά τον απογαλακτισμό, ο οποίος είναι στις 21 ημέρες ζωής, ενώ στα πρόβατα ξεκινά στα μέσα της κύησης και είναι σχεδόν ολοκληρωμένη κατά τη στιγμή της γέννησης.¹⁸⁷ Το 1997 σε μια μελέτη βιβλιογραφικής ανασκόπησης οι Roohe et al, μελέτησαν 292 δημοσιευμένα άρθρα που αφορούσαν πειραματικά μοντέλα περιγεννητικής ασφυξίας και υποξικής – ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας (YIE). Στη μελέτη τους αναφέρουν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό (26%) αφορούσε τρωκτικά, 23% χοιρίδια, και 22% πρόβατα. Τα ζώα που είχαν χρησιμοποιηθεί σε όλα τα μοντέλα που μελετήθηκαν ηλικιακά είχαν την αντίστοιχη ωριμότητα τελειόμηνων ανθρώπινων νεογνών. Στα περισσότερα πειραματικά μοντέλα το αντίστοιχο ερευνητικό ερώτημα αφορούσε στην νευρολογική εικόνα του ζώου 24 ώρες μετά την πρόκληση ασφυξίας. Κανένα από τα πειραματικά μοντέλα δεν προσομοίαζε ακριβώς με τη διαδικασία της ανθρώπινης περιγεννητικής ασφυξίας ενώ κάποια θεωρήθηκαν ότι υπερέχουν. Μελετώντας τη βιβλιογραφία φαίνεται ότι τα νεογνά χοιρίδια όπως και τα πρόβατα είναι τα καταλληλότερα από τα πειραματικά μοντέλα για πειράματα οξείας ή υποξίας υποξίας και άλλων μεταβολικών και φυσιολογικών μεταβλητών, ενώ τα μοντέλα με τρωκτικά είναι επίσης κατάλληλα για τη μελέτη μακροχρόνιων νευρολογικών προβλημάτων και συμπεριφορών.¹⁸⁸ Ένα από τα σημαντικά μειονεκτήματα στο χώρο της περιγεννητικής ασφυξίας είναι ότι υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες που να προσομοιάζουν αληθινή ενδομήτρια υποξία. Ένα από αυτά τα μοντέλα, και το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο μέχρι σήμερα, είναι το μοντέλο σε εγκυμονούντα πρόβατα, στα οποία προκαλείται υποξαιμία στη μητέρα, ή απόφραξη (occlusion) του ομφαλίου λώρου ή άνοιγμα της μήτρας και τοποθέτηση του κεφαλιού του εμβρύου σε σακούλα με φυσιολογικό ορό. Αν και από τα μοντέλα αυτά έχουν προκύψει τα περισσότερα δεδομένα περί φυσιολογίας της περιγεννητικής υποξίας, έχουν τα σημαντικά μειονεκτήματα ότι η χρήση εγκυμονούντων προβάτων είναι πολυδάπανη, δύσκολη, και τα νεογέννητα πρόβατα παρουσιάζουν πολύ μικρές εγκεφαλικές βλάβες, το οποίο συντελεί στη μη δυνατότητα έρευνας απώτερων νευρολογικών προβλημάτων και συμπεριφορολογικών διαταραχών.¹⁸⁹ Πρόσφατα αναπτύχθηκε ένα νεότερο μοντέλο ενδομήτριας υποξίας το οποίο περιλαμβάνει πρόωρα έμβρυα κουνελιού, τα οποία υπόκεινται σε παρατεταμένη πλακουντιακή

ανεπάρκεια κατόπιν ενδομήτριας απόφραξης της κατιούσας αορτής στη μητέρα. Τα υποξικά νεογνήνητα κουνέλια παρουσίασαν μεταγεννητικά υπερτονία, κινητικές διαταραχές και ιστοπαθολογικά ευρήματα εγκεφαλικής βλάβης.^{190,191}

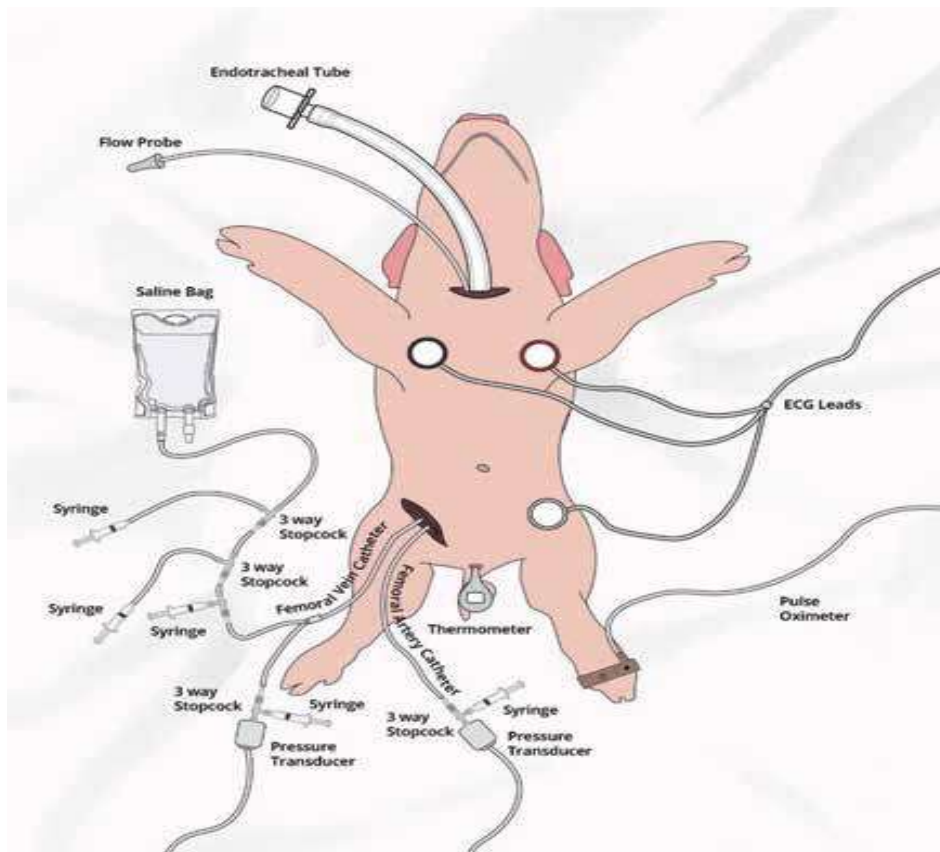
Ανάμεσα στα πρώτα πειράματα περιγεννητικής ασφυξίας είναι και εκείνα του Myers, ο οποίος στα πειράματα του χρησιμοποίησε τελειόμηνα νεογνά πιθήκων. Στα πειράματα αυτά, γινόταν απολίνωση του ομφαλίου λώρου και κάλυψη της κεφαλής των εμβρύων με πλαστική σακούλα. Τα πειραματικά δεδομένα έδωσαν πολλά νευροπαθολογικά και παθοφυσιολογικά στοιχεία, ενώ παράλληλα έδειξαν ότι τουλάχιστον 12 λεπτά υποξίας έπρεπε να παρέλθουν προκειμένου να είναι εμφανής η εγκεφαλική βλάβη και ότι τα νεογνά τα οποία χρειάζονταν περισσότερο από 20 λεπτά ανάνηψης, είχαν πολύ μεγαλύτερη θνησιμότητα.¹⁹² Τα τελευταία χρόνια τα πειραματικά μοντέλα με πιθήκους έχουν εγκαταλειφθεί. Το μοντέλο περιγεννητικής ασφυξίας του Levine αποτέλεσε πρότυπο για τους μετέπειτα ερευνητές.¹⁹³ Στη μελέτη του με πειραματικά μοντέλα ο Vanucci χρησιμοποίησε νεογνήνητα τρωκτικά 7 ημερών στα οποία προκάλεσε υποξία μέσω ετερόπλευρης απόφραξης των καρωτίδων τους.¹⁹⁴ Όσον αφορά τη νευρολογική ανάπτυξη των νεογνών τρωκτικών φάνηκε ότι αντιστοιχεί στην 32-34 εβδομάδα κύησης των ανθρώπινων νεογνών. Η συγκεκριμένη μελέτη, μαζί με πολλές μεταγενέστερες, παρόμοιες με αυτήν, έδειξαν ότι η μέθοδος αυτή προκαλεί υποξία και υποκαπνία στο ζώο, με ελάττωση συστηματικών πιέσεων, μεταβολική και γαλακτική οξέωση και ελαττωμένη εγκεφαλική αιματική ροή. Επιπλέον, έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια της υποξίας γίνεται ενδοκυττάρια συσσώρευση ασβεστίου, ότι το εγκεφαλικό οίδημα αναπτύσσεται μέσα σε 72 ώρες και ότι ο βαθμός της εγκεφαλικής βλάβης εξαρτάται από τη χρονική διάρκεια του υποξικού γεγονότος. Παραλλαγές του μοντέλου Vanucci περιλαμβάνουν την περιοδική ετερόπλευρη απόφραξη καρωτίδας και επαναιμάτωση ή τη σύγχρονη αμφοτερόπλευρη απόφραξη καρωτίδων.¹⁸⁷ Στο μοντέλο αυτό παρά την ευρεία χρήση του υπάρχουν ορισμένα μειονεκτήματα. Η ωριμότητα του εγκεφάλου ενός τρωκτικού 7 ημερών είναι πολύ μικρότερη από την ωριμότητα των ανθρώπινων τελειόμηνων νεογνών οπότε αμφισβητείται κατά πόσο τα μοντέλα με τρωκτικά είναι ιδανικά για τη μελέτη εγκεφαλικής βλάβης τελειόμηνων νεογνών. Τα τρωκτικά λόγω του ότι είναι πολύ μικρά σε μέγεθος δεν χρησιμοποιούνται για την εντατική παρακολούθηση των μεταβολών της φυσιολογίας τους λόγω του υποξικού επεισοδίου το οποίο υπόκεινται. Επίσης κατά την περίοδο μετά την ισχαιμική βλάβη μικρές μεταβολές στη θερμοκρασία επιδρούν στην εγκεφαλική βλάβη. Σε

πειραματικά μοντέλα σε πρόβατα περιλαμβάνεται, πρόκληση συνθηκών αληθινής ενδομήτριας υποξίας, με απόφραξη του ομφαλίου λώρου (είτε συνεχόμενα ή με επαναλαμβανόμενα βραχεία επεισόδια ανά 1-5 ώρες) ή με απόφραξη μητριάας αρτηρίας. Άλλα μοντέλα χρησιμοποιούν έμβρυα στο μέσο της κήσεως (καθώς όπως έχει προαναφερθεί τα τελειόμηνα πρόβατα είναι σε πιο ώριμο στάδιο νευρολογικής ανάπτυξης σε σχέση με το τελειόμηνο νεογνό), στα οποία γίνεται έκθεση σε υποξικό περιβάλλον (10% οξυγόνο) ή απόφραξη των καρωτίδων. Επίσης, έχουν περιγραφεί μοντέλα μελέτης περικοιλιακής λευκομαλακίας σε πρόβατα, στα οποία γίνεται είτε συνδυασμός υποξίας και ενδοτοξιναιμίας είτε συστηματική χορήγηση λιποπολυσακχαριδίων.¹⁸⁷ Τα τελευταία χρόνια, ολοένα και περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούν χοιρίδια για πειραματικές μελέτες περιγεννητικής υποξίας καθώς και έρευνας θεραπευτικών μεθόδων. Η σωστή επιλογή του εκάστοτε πειραματικού μοντέλου, προϋποθέτει ο ερευνητής να γνωρίζει σε βάθος την ανατομία, φυσιολογία και συμπεριφορά των υπό μελέτη ζώων (υπό φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες), καθώς και τις ομοιότητες και διαφορές με το ανθρώπινο είδος.

4.3. Πειραματικά μοντέλα περιγεννητικής υποξίας σε χοιρίδια

Τα νεογνά χοιρίδια ως μοντέλα περιγεννητικής ασφυξίας θεωρούνται τα πιο πρόσφορα δεδομένου ότι έχουν πολλά συγκριτικά πλεονεκτήματα έναντι των άλλων πειραματικών μοντέλων. Λόγω των πολλών πλεονεκτημάτων του, το κλινικά σχετικό μοντέλο χοίρου νεογνικής υποξίας-ασφυξίας έχει προσφέρει μια πλατφόρμα για την εκτεταμένη διερεύνηση της νεογνικής αναζωογόνησης (Εικόνα 27).¹⁸⁵ Το νεογέννητο χοιρίδιο είναι ισοδύναμο με ένα ανθρώπινο βρέφος στην ηλικία κύησης 36-38 εβδομάδων και έχει συγκρίσιμο μέγεθος και βάρος (1,5-2 kg σωματικού βάρους). Αυτό επιτρέπει σχετικά εύκολα όργανα για την επεμβατική παρακολούθηση αιμοδυναμικών και φυσιολογικών μετρήσεων, όπως η αρτηριακή πίεση και τα αέρια αίματος, καθώς και η ικανότητα παρακολούθησης του βαθμού υποξίας-ασφυξίας και επαναοξυγόνωσης στη φάση της ανάκαμψης. Το χοιρινό μοντέλο νεογνικής υποξίας-ασφυξίας προσομοιώνει στενά τα γεγονότα στην αίθουσα τοκετού, με τη σταδιακή έναρξη σοβαρής υποξίας-ασφυξίας που οδηγεί σε καρδιακή ανακοπή. Το μεγάλο μέγεθος αυτού του ζωικού μοντέλου (σε σύγκριση με μικρότερα μοντέλα τρωκτικών) επιτρέπει την επαναλαμβανόμενη συλλογή βιολογικών δειγμάτων (πλάσμα, ολικό αίμα) κατά τη διάρκεια της πειραματικής περιόδου για βιοχημικές αναλύσεις.¹⁸⁵

Τα νεογνά χοιρίδια πλεονεκτούν λόγω του ότι παρουσιάζουν ευκολία στην εκτροφή είναι πιο εύκολα προσβάσιμα και μεταφέρονται επίσης πιο εύκολα. Η χρήση χοιριδίων τα τελευταία χρόνια έχει κερδίσει έδαφος διότι η ανατομία και η φυσιολογία των χοιριδίων προσομοιάζει με των ανθρώπων ιδιαίτερα το καρδιαγγειακό τους σύστημα και για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται σε πολλές καρδιαγγειακές μελέτες.¹⁸⁵



Εικόνα 27. Σχηματικό μοντέλο νεογνικής υποξίας-ασφυξίας χοίρου¹⁸⁵

Αν και η καρδιά του χοίρου αποτελείται από λιγότερο ελαστικό ιστό, περισσότερο συνδετικό ιστό και μεγαλύτερο αριθμό νευρικών ινών εντούτοις το σύστημα αγωγιμότητας της λειτουργεί παρόμοια με το ανθρώπινο^{195,196} Ανατομικά η καρδιά των χοίρων είναι ίδια με την ανθρώπινη με τη διαφορά ότι η αριστερή ημιάξυγος φλέβα εκβάλλει σε στεφανιαία αγγεία. Ένας χοίρος περίπου 40 κιλών έχει καρδιά ίδια σε βάρος και μέγεθος με ενός ενήλικα ανθρώπου. Οι διαφορές εντοπίζονται στα νεογνά χοιρίδια και ειδικά στα περιφερικά τους αγγεία που είναι πιο επιρρεπή στην αγγειοσύσπαση. Η καρδιακή τους συχνότητα κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα με τα ανθρώπινα νεογνά. Όσον αφορά την ανατομία και φυσιολογία των κοίλων οργάνων των νεογνών χοιριδίων φαίνεται ότι έχουν πάρα πολλές ομοιότητες με τα νεογνά. Συγκεκριμένα οι πνεύμονες και η τραχεία είναι ίδιες με των νεογνών ενώ οι νεφροί παρουσιάζουν πολύ υψηλή ομοιότητα γεγονός που τα καθιστά εξαιρετικά πειραματικά μοντέλα για μελέτες αναπτυξιακής ουρολογίας. Ο εγκέφαλος των νεογνών χοιριδίων μοιάζει πολύ με τον ανθρώπινο ενώ το έντερο και το ήπαρ των χοιριδίων παρά το γεγονός ότι παρουσιάζουν διαφορές με το ανθρώπινο, η διαδικασία της πέψης είναι η ίδια. Τα εγκεφαλικά μεταβολικά δεδομένα του χοιριδίου και πολλά από τα συστήματα

του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλοαγγειακών και καρδιαγγειακών συστημάτων, είναι επίσης συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα του ανθρώπου. Αυτό επιτρέπει την καλύτερη ερμηνεία των ευρημάτων και καθιστά ένα εξαιρετικό ζωικό μοντέλο για τη μελέτη των παρεμβάσεων ανάνηψης.¹⁸⁵ Το αναπαραγωγικό σύστημα των χοίρων μοιάζει με των ανθρώπων αν και υπάρχουν κάποιες ανατομικές διαφορές. Μεγαλύτερη ομοιότητα υπάρχει στη εμβρυική φάση και αυτό οδήγησε στη μελέτη της εμβρυικής χειρουργικής.^{197,198} Τα χοιρίδια παρά το γεγονός ότι είναι ώριμα κατά τη στιγμή της γέννησης τους, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην ενδομήτρια υποξία, όπως επίσης όντας πολύτοκα ζώα σε ένα ποσοστό 6%-15% αναφέρονται περιπτώσεις θνησιγενών χοιριδίων.

Όπως στο ανθρώπινο είδος έτσι και στα νεογνά χοιρίδια η περιγεννητική υποξία και η θνησιμότητα είναι πολύπαραγοντική και οφείλεται συνήθως στην πολυτοκία, στο αυξημένο βάρος των εμβρύων, στο ιστορικό προηγούμενων αποβολών ή θνησιγενών νεογνών, στον παρατεταμένο τοκετό και στην ανάγκη μαιευτικών χειρισμών και χορήγηση αυξημένων δόσεων οκυτοκίνης. Όπως και στην κατάσταση της ανθρώπινης περιγεννητικής ασφυξίας η ενδομήτρια υποξία στα χοιρίδια συμβαίνει και οφείλεται σε πλακουντιακή ανεπάρκεια, ή σε πρόωρη αποκόλληση πλακούντα ή σε απόφραξη, βλάβη ή αποκοπή του ομφαλίου λώρου. Το σύστημα αξιολόγησης των νεογνών χοιριδίων είναι μια προσαρμογή του συστήματος Apgar.²⁷

Είναι πλέον γνωστό ότι η περιγεννητική υποξία των χοίρων προσομοιάζει με των ανθρώπων και οι όποιες διαφορές εντοπίζονται στο ότι στα χοιρίδια ενώ οι μεταβολές στο αναπνευστικό και κυκλοφορικό τους σύστημα πραγματοποιούνται στα πρώτα λεπτά μετά τη γέννηση, κάποια χοιρίδια δεν θα πάρουν την πρώτη τους ανάσα αμέσως μετά τη γέννηση αλλά θα αντιδράσουν ως απάντηση στην υποξία με αντανεκαστική ενεργοποίηση περιφερειακών αρτηριακών χημειούποδοχέων. Όλη αυτή η αντίδραση έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη αναπνευστικών κινήσεων με πρωταρχικές τις ενδομήτριες αναπνοές gasping.¹⁹⁹ Καθώς ενεργοποιούνται αυτοί οι χημειούποδοχείς αυξάνεται η δραστηριότητα του πνευμονογαστρικού προκαλώντας βραδυκαρδία αγγειοσύσπαση και αύξηση της αρτηριακής πίεσης²⁷

Όπως στα ανθρώπινα νεογνά σε συνθήκες υποξίας ο καρδιακός μυς συστέλλεται για 20 λεπτά λόγω αποθήκευσης γλυκογόνου, έτσι και τα νεογνα χοιρίδια διαθέτουν το ίδιο χαρακτηριστικό που τα καθιστούν ιδανικά πειραματικά μοντέλα.¹⁹⁹ Το χαρακτηριστικό αυτό διατηρείται στα πολύ μικρά νεογνά γι' αυτό και είναι εκείνα

που χρησιμοποιούνται στα πειράματα έτσι ώστε να υπάρχει πιστή προσομοίωση των συνθηκών ανάνηψης.²⁰⁰

Επίσης όπως συμβαίνει και στα ανθρώπινα νεογνά η ενδομήτρια υποξία στα νεογνά χοιρίδια προκαλεί αύξηση της περισταλτικότητας του εντέρου, χαλάρωση του σφικτήρα και έξοδο μηκωνίου. Κατά τη διαδικασία αυτή αν γίνει εισρόφηση μηκωνίου κατά τη φάση των αναπνοών gasping τότε το νεογνό χοιρίδιο εκδηλώνει σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου ομοίως με τα νεογνά.¹²⁷

Άλλο ένα χαρακτηριστικό της περιγεννητικής υποξίας των νεογνών χοιριδίων που προσομοιάζει με των νεογνών είναι ότι κατά αυτή τη φάση προκαλείται ανακατανομή της αιματικής ροής με αύξηση της ροής στον εγκέφαλο, την καρδιά και τα επινεφρίδια και μείωση της αιματικής ροής στο κόλον το λεπτό έντερο και το δέρμα. Παράλληλα παρατηρείται μεταβολική οξέωση, γαλακτική οξέωση, υπερκαπνία, ελαττωμένη αιματική ροή στους νεφρούς και υπερέκκριση κατεχολαμινών.²⁰¹

Τα νεογνά χοιρίδια κατά τη φάση της γέννησης τους είναι ώριμα εγκεφαλικά, επειδή όμως τα άλλα τους συστήματα είναι ανώριμα υπομένουν τελικώς την υποξία για πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η πρόκληση και η εκδήλωση των εγκεφαλικών βλαβών των νεογνών χοιριδίων είναι ίδιες με των ανθρώπινων νεογνών²⁰¹

Όλες οι παραπάνω ιδιότητες των νεογνών χοιριδίων που ομοιάζουν με των ανθρώπων ήταν και παραμένει ο λόγος που τα νεογνά χοιρίδια χρησιμοποιούνται σε πειραματικά μοντέλα περιγεννητικής υποξίας και Ανάνηψης.

Σήμερα έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες που αφορούν πειραματικά μοντέλα ανάνηψης χρησιμοποιώντας πολλές και διαφορετικές μεταβλητές.

Τα τελευταία χρόνια μελέτες τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής όσο και στις Σκανδιναβικές χώρες στα πειραματικά τους μοντέλα με χοιρίδια προκάλεσαν σε αυτά υποξία προβαίνοντας σε διασωλήνωση και σταδιακή μείωση του εισπνεόμενου οξυγόνου.^{202,203}

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι στα περισσότερα μοντέλα με χοιρίδια η υποξαιμία επιτυγχάνεται είτε με διασωλήνωση του χοιριδίου και ελάττωση του εισπνεόμενου οξυγόνου, είτε με αμφοτερόπλευρη προσωρινή απόφραξη των καρωτίδων σε συνδυασμό με υποξία.^{24,204}

Επίσης σε σύγχρονες μελέτες φαίνεται ότι επικρατέστερη τεχνική υποξίας είναι το clamping του τραχειακού σωλήνα.²⁰⁵⁻²⁰⁷

Στις διάφορες σύγχρονες μελέτες υπάρχουν διαφοροποιήσεις όσον αφορά τη διάρκεια της υποξίας, το χρονικό σημείο έναρξης της επανοξυγόνωσης ή της ανάνηψης και αυτό εξαρτάται από τα κριτήρια που έχουν θέσει οι σύγχρονοι ερευνητές. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφερθεί ότι οι περισσότερες σύγχρονες μελέτες εξετάζουν τα άμεσα αποτελέσματα της περιγεννητικής υποξίας στους ιστούς και δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά τη μακροχρόνια νευρολογική εξέλιξη των πειραματικών μοντέλων. Λόγω των μοναδικών χαρακτηριστικών των νεογνών και των ηθικών προκλήσεων, η διεξαγωγή μελετών σε νεογέννητο πληθυσμό είναι περιορισμένη. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιούνται κατάλληλα ζωικά μοντέλα για τη διερεύνηση και τον προσδιορισμό βέλτιστων τεχνικών ανάνηψης πριν από την εφαρμογή τους σε νεογέννητα βρέφη. Πιο συγκεκριμένα, το νεογέννητο χοιρίδιο έχει χρησιμοποιηθεί από ερευνητές για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων παρεμβάσεων ανάνηψης κατά τη διάρκεια της νεογνικής ασφυξίας, καθώς θεωρείται ισοδύναμο με ένα ανθρώπινο βρέφος μεταξύ 36–38 εβδομάδων ηλικίας κύησης. Έχει επίσης συγκρίσιμο μέγεθος και ζωτικά συστήματα που επιτρέπουν την επεμβατική παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, τη μέτρηση των αερίων του αίματος και άλλες φυσιολογικές μετρήσεις και την εκτίμηση της υποξίας -ισχαιμίας.¹⁸⁵

Λόγω των πολλών πλεονεκτημάτων του, το κλινικά σχετικό μοντέλο χοίρου νεογνικής υποξίας-ασφυξίας έχει προσφέρει μια πλατφόρμα για την εκτεταμένη διερεύνηση της νεογνικής αναζωογόνησης. Ο νεογέννητος χοίρος ισοδυναμεί με ένα ανθρώπινο βρέφος στις 36-38 εβδομάδες ηλικίας κύησης και έχει συγκρίσιμο μέγεθος και βάρος (1,5–2 kg σωματικού βάρους). Αυτό επιτρέπει την καλύτερη ερμηνεία των ευρημάτων και το καθιστά ένα εξαιρετικό ζωικό μοντέλο για τη μελέτη των παρεμβάσεων ανάνηψης. Επομένως το χοιρινό μοντέλο νεογνικής υποξίας-ασφυξίας προσομοιώνει στενά τα γεγονότα στην αίθουσα τοκετού, με τη σταδιακή έναρξη σοβαρής υποξίας-ασφυξίας που οδηγεί σε καρδιακή ανακοπή.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της έκβασής της παρατεταμένης νεογνικής ασφυξίας μετά από ανάνηψη που πραγματοποιείται με αερισμό με διαφυγή ή χωρίς διαφυγή. Από προηγούμενη εμπειρία, διασωλήνωση με τραχειοσωλήνα Νο 4 ορίζεται ως μη διαφυγή, με Νο 3,5 ως μέτρια διαφυγή ενώ με Νο 3 ως μεγάλη διαφυγή. Θα συγκριθούν τα αέρια αίματος και ο χρόνος της ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (Return of Spontaneous Circulation-ROSC) στις τρεις ομάδες της μελέτης

3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

6.1. Ηθική της έρευνας -Έγκριση πειράματος

Το πρωτόκολλο του πειράματος κατατέθηκε στη Νομαρχιακή Αυτοδιοίκηση Ανατολικής Αττικής και πήρε έγκριση με αριθμό άδειας 1184/28.2.2014 σύμφωνα με την Ελληνική Νομοθεσία περί επιστημονικών και πειραματικών διαδικασιών (Προεδρικό Διάταγμα 160/1991, σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Οδηγία 86/609/EEC) και σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Σύμβαση για την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς ή άλλους επιστημονικούς σκοπούς 123/1986,.

Οι αναισθητικές και επεμβατικές επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν στα ζώα, καθοδηγήθηκαν από τον Οδηγό για τη φροντίδα και τη χρήση των εργαστηριακών ζώων (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) σύμφωνα με τις αρχές των 3Rs.²⁰⁸ Το πειραματικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε και από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τα χοιρίδια χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες. Για τη διαδικασία τυχαίας κατανομής χρησιμοποιήθηκαν σφραγισμένοι φάκελοι με προκαθορισμένη τυχαία κατανομή. Κάθε σφραγισμένος φάκελος χώριζε τα χοιρίδια σε τρεις ομάδες: α) Η ομάδα C (n=10) διασωληνώθηκε με έναν ενδοτραχειακό σωλήνα μεγέθους 4,0 (Portex, ID Smiths Medical, Keene, NH). β) Η ομάδα A (n=10) διασωληνώθηκε με ενδοτραχειακό σωλήνα μεγέθους 3.0 (Portex, ID Smiths Medical, Keene, NH); και γ) η ομάδα B (n=10) διασωληνώθηκε με ενδοτραχειακό σωλήνα μεγέθους 3,5 (Portex, ID Smiths Medical, Keene, NH). Το προσωπικό του πειραματικού εργαστηρίου, ήταν εντελώς τυφλοποιημένο στην κατανομή εκτός από τον ιατρό που πραγματοποίησε τη

διασωλήνωση των χοιριδίων. Όλα τα χοιρίδια έλαβαν τυπική καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση σύμφωνα με τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης του 2015 για τη νεογνική αναζωογόνηση από τον ίδιο ανανήπτη που έφερε πιστοποίηση Νεογνικής Υποστήριξης της Ζωής (Neonatal Life Support, NLS).^{209,210} Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε μια φόρμα συλλογής δεδομένων βασισμένη σε προκαθορισμένη τεκμηρίωση. Η ανάλυση των δεδομένων διεξήχθη από το προσωπικό που τυφλοποιήθηκε στην ομαδική κατανομή.

6.2. Χοιρίδια

Στην πειραματική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 30 χοίροι Landrace/Large-White, γένους θηλυκού ηλικίας 1-4 ημερών και μέσου βάρους $1.755,17 \pm 225,63$ gr οι οποίοι προέρχονταν από την ίδια ζωοκομική μονάδα (N. Βαλιδάκης Κορωπί, Αττικής).

Οι νεογέννητοι χοίροι μεταφέρονταν νωρίς το πρωί της ημέρας του πειράματος στο ερευνητικό εργαστήριο (Πειραματικό-Ερευνητικό Κέντρο ΕΛΠΕΝ). Η μεταφορά τους γινόταν με ειδικά θερμοελεγχόμενα κυτία, μέσα σε μισή ώρα από την παραλαβή τους από τη ζωοκομική μονάδα. Επομένως δεν απαιτούνταν θηλασμός ή σίτιση των νεογνών κατά τη μεταφορά ή κατά τη διάρκεια της ερευνητικής διαδικασίας.

Προκειμένου να διασφαλιστεί η στατιστική ισχύς του μεγέθους του δείγματος του ερευνητικού πρωτοκόλλου διεξήχθη ανάλυση ισχύος με το στατιστικό πρόγραμμα G*Power 3.1.9.2, με τις εξής παραμέτρους: μέγεθος επίδρασης $d=0,5$, $\alpha=0,05$, ισχύς $p=0,80$.²¹¹ Η συγκεκριμένη διαδικασία είχε ως αποτέλεσμα μέγεθος δείγματος $n=27$, που θα μπορούσε να οδηγήσει την έρευνα σε στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα, ενώ η τυχαιοποίηση που αφορούσε στο μέγεθος του ενδοτραχειακού σωλήνα με τον οποίο θα διασωληνονόταν τα ζώα πραγματοποιήθηκε με το Random Sampling του λογισμικού προγράμματος SPSS 22.0 (IMB SPSS, Chicago, Illinois).

Διεξήχθη εκ των προτέρων ανάλυση ισχύος για το πρωταρχικό αποτέλεσμα «4ωρης επιβίωσης». Λόγω έλλειψης προηγούμενων μελετών, υποθέσαμε μεγάλο σχετικό κίνδυνο στους ETT με ελάχιστη διαρροή, σε σύγκριση με ETT με μέτρια έως μεγάλη διαρροή, καθώς μια μεγάλη RH που θα ήταν κλινικά πιο σημαντική (Σχετικός κίνδυνος (RH)=6,7, $\alpha=0,05$, ισχύς $=0,80$)²¹² που έδωσε ένα επιθυμητό μέγεθος δείγματος $N=30$

Πραγματοποιήθηκαν τρεις στρατηγικές αερισμού στα χοιρίδια με βάση την επιλογή του μεγέθους του Ενδοτραχειακού σωλήνα (Endotracheal tube, ETT) για την επίτευξη μικρότερης, μέτριας και υψηλής διαφυγής κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού τους. Η διαφυγή του ETT αυξάνεται καθώς μειώνεται η διάμετρος του ETT και η σημασία αυτής της σχέσης αυξάνεται με την παρατεταμένη διάρκεια του μηχανικού αερισμού.²¹³ Η διασωλήνωση που έγινε με ETT 4 ορίστηκε ως αερισμός μικρότερης διαφυγής, με αριθμό ETT 3,5 ορίστηκε ως αερισμός μέτριας διαφυγής και με ETT 3 ως αερισμός υψηλής διαφυγής.

7. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

7.1. Ά φάση πειράματος: προετοιμασία – σταθεροποίηση

Το πειραματικό πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε έχει περιγραφεί στο παρελθόν από τους Xanthos et al (2007).²¹⁴ Στη φάση της έναρξης του πειράματος πραγματοποιούνταν προνάρκωση του ζώου με την ενδομυϊκή χορήγηση υδροχλωρικής κεταμίνης σε δόση 10mg/kg, μιδαζολάμης 0,5mg/kg και ατροπίνης 0,05mg/kg (Εικόνα 28).



Εικόνα 28. Προνάρκωση του ζώου με την ενδομυϊκή χορήγηση υδροχλωρικής κεταμίνης

Στη συνέχεια χορηγήθηκε αργά ενδοφλεβίως προποφόλη σε δόση 2mg/kg για πρόκληση αναισθησίας μετά από καθετηριασμό της έξω ωτιαίας φλέβας με καθετήρα διαμέτρου 24G (Εικόνα 29).



Εικόνα 29. Καθετηριασμό της έξω ωτιαίας φλέβας

Για την πρόληψη της αφυδάτωσης και της υπογλυκαιμίας χορηγούταν ενδοφλέβια 0,9% Normal Saline σε δόση 10ml/kg/h και 5% Dextrose σε δόση 5 ml/kg/h. Στη συνέχεια, και ενώ το ζώο βρισκόταν υπό αναισθησία αλλά διατηρούσε αυτόματη αναπνοή, πραγματοποιούταν ενδοτραχειακή διασωλήνωση με τη χρήση λαρυγγοσκοπίου με μεγάλη κυρτή λάμα. Η σωστή τοποθέτηση του ενδοτραχειακού σωλήνα επιβεβαιωνόταν με την ακρόαση του θώρακα αμφοτερόπλευρα και τις τιμές του τελοεκπνευστικού διοξειδίου στον καπνογράφο. Τα ζώα εντάχθηκαν σε τρεις διαφορετικές ομάδες ανάλογα το μέγεθος του ενδοτραχειακού σωλήνα που χρησιμοποιήθηκε για τη διασωλήνωσή τους (No 3, ή 3,5 ή 4) (Εικόνα 30)



Εικόνα 30. Διασωλήνωση των ζώων

Μετά τη διασωλήνωση, το ζώο συνδέονταν με αναπνευστήρα και αερίζονταν με μίγμα οξυγόνου/αέρα συγκέντρωσης (FiO_2) 21% έτσι ώστε να διατηρείται ικανοποιητικός ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης αίματος (90-95%). Ο αερισμός επιτυγχάνονταν με τη βοήθεια αναπνευστήρα ελεγχόμενου όγκου (ολικός αναπνεόμενος όγκος 15ml/kg). Το τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα ($PETCO_2$) παρακολουθούταν με τη βοήθεια του καπνογράφου (Εικόνα 31)..

Η αναπνευστική συχνότητα ρυθμιζόταν με τέτοιο τρόπο ώστε το $PETCO_2$ να κυμαίνεται μεταξύ 35 με 40 mmHg. Στο σημείο αυτό δινόταν στο ζώο ενδοφλέβια μυοχάλαση με cis-Atracurium 0,15mg/kg για να εξασφαλιστεί η συνεργασία του με τον αναπνευστήρα. Για τη διατήρηση της αναισθησίας χορηγούταν σε συνεχή στάγδην προποφόλη 150μg/kg/min, ενώ για να επιτευχθεί η αναλγησία χορηγούταν φεντανύλη 4μg/kg. Για να αποφευχθεί η αφυδάτωση και η υπογλυκαιμία των ζώων, χορηγούταν

σε συνεχή έγχυση διάλυμα DW 5% (ρυθμός έγχυσης 5ml/kg/ώρα) και NaCl 0,9% (ρυθμός έγχυσης 10ml/kg/h).

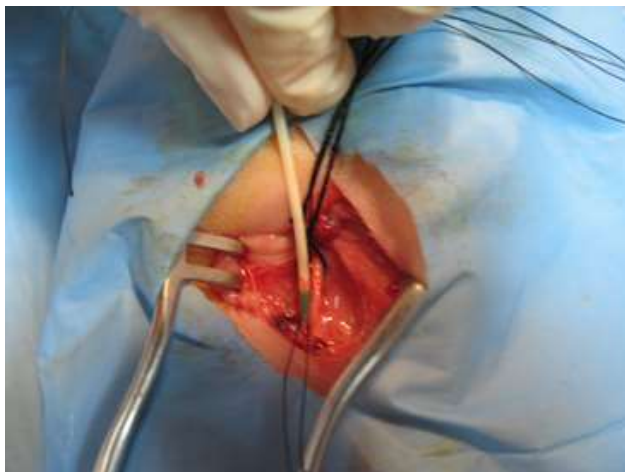


Εικόνα 31. Σύνδεση του ζώου με αναπνευστήρα

Για ανάλυση του καρδιακού ρυθμού και την παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας, το ζώο συνδέονταν με monitor καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος με τη χρήση των απαγωγών I, II, III, aVR, aVL, aVF. Για την παρακολούθηση του κορεσμού του οξυγόνου του αίματος (SpO₂) χρησιμοποιούταν παλμικό οξύμετρο, με τον αισθητήρα τοποθετημένο στη γλώσσα του διασωληνωμένου ζώου. Η αξιολόγηση της θερμοκρασίας σώματος του ζώου επιτυγχάνονταν με θερμόμετρο ορθού και για να διατηρηθεί το επίπεδό της σε 38± 1oC χρησιμοποιούνταν θερμαινόμενο επιτραπέζιο κάλυμμα και υπερκείμενη λάμπα θέρμανσης.

Μετά την αποκάλυψη και τη χειρουργική παρασκευή της δεξιάς κοινής καρωτίδας, προωθήθηκε αρτηριακός καθετήρας γεμάτος με φυσιολογικό ορό στην κατιούσα αορτή, για την καταγραφή της συστολικής (SP) και διαστολικής πίεσης (DP) της αορτής μέσω του monitor. Η μέση πίεση της αορτής (MP) καθορίζονταν ηλεκτρονικά από την καταγραφή του αρτηριακού κύματος. Ακολούθως, παρασκευάστηκε και καθετηριάστηκε η έσω σφαγίτιδα. Καθετήρας τύπου Swan-Ganz προωθήθηκε δια της αριστερής σφαγίτιδας φλέβας στο δεξιό κόλπο για να επιτευχθεί η συνεχή μέτρηση της συστολικής και διαστολικής πίεσης του δεξιού κόλπου, καθώς και της καρδιακής παροχής με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης.²¹⁵ Οι καθετήρες

σταθεροποιούνταν χειρουργικά και καλύπτονταν το χειρουργικό πεδίο με αποστειρωμένες γάζες. Η συνεχή καταγραφή των αντίστοιχων τιμών πιέσεων γίνονταν με τη σύνδεσή των καθετήρων με κατάλληλους εξωτερικούς μορφομετατροπείς (Transpac, Abbot Critical Care Systems, USA).



Εικόνα 32. Καθετηριασμός έσω σφαγίτιδα

Η πίεση παρακολουθούνταν με τη χρήση ενός συμβατικού μορφομετατροπέα εξωτερικής πίεσης. Η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (Coronary Perfusion Pressure-CPP) υπολογίστηκε ως η διαφορά μεταξύ της διαστολικής πίεσης της θωρακικής αορτής (σε φάση αποσυμπίεσης) και της ταυτοχρόνως μετρούμενης πίεσης του δεξιού κόλπου (Εικόνα 33).²¹⁶



Εικόνα 33. Συμβατικός μορφομετατροπέας εξωτερικής πίεσης για παρακολούθηση πίεσης

Μετά την πάροδο 30min για τη σταθεροποίηση του χοίρου, λαμβάνονται οι αρχικές μετρήσεις ηρεμίας. Ως σταθεροποίηση ορίστηκε η κατάσταση στην οποία πληρούνταν τα εξής κριτήρια:

1. Καρδιακή συχνότητα ίδια με αυτή πριν την εφαρμογή των χειρουργικών χειρισμών με απόκλιση $\pm 10\%$
2. Μέση αρτηριακή πίεση 60-80 mmHg
3. Πίεση δεξιού κόλπου 2-8 mmHg
4. Κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο 88-95%
5. Θερμοκρασία ορθού 38 ± 1 °C

Μετά τη σταθεροποίηση του ζώου γινόταν συλλογή δειγμάτων αρτηριακού αίματος και ακολουθούσε η μετάβαση στην επόμενη φάση του πειράματος όπου πραγματοποιούνταν διακοπή αναπνευστικής υποστήριξης με την απόφραξη του ενδοτραχειακού σωλήνα (Εικόνα 34).



Εικόνα 34. Σταθεροποίηση του ζώου

7.2. Β' φάση πειράματος: πρόκληση υποξίας

Μετά τη φάση σταθεροποίησης του ζώου, ακολουθούσε η φάση διακοπή της αναπνευστικής υποστήριξης με την απόφραξη του ενδοτραχειακού σωλήνα, έως ότου η καρδιακή συχνότητα μειωνόταν κάτω από 60 σφύξεις/λεπτό ή προκαλούταν οξεία υπόταση (ΜΑΠ 15 mmHg). Καταγραφόταν ο απαιτούμενος χρόνος για να προκληθούν οι συγκεκριμένες συνθήκες. Οι υπόλοιπες παράμετροι αερισμού παρέμεναν σταθερές, όπως είχαν καθοριστεί στη φάση της σταθεροποίησης και η παρακολούθηση και καταγραφή των ζωτικών σημείων συνεχιζόταν.

Η διάρκεια του υποξικού επεισοδίου, από τη χρονική στιγμή δηλαδή εφαρμογής της υποξίας έως την ανίχνευση αιμοδυναμικής αστάθειας, καταμετρούνταν με ψηφιακό χρονομετρητή. Κατά τη διάρκεια της αιμοδυναμικής αστάθειας, λαμβάνονται δείγματα αίματος για να επιβεβαιωθεί η υποξαιμία ($pO_2=30-50$ mmHg).¹⁴⁶

7.3. Γ' Φάση πειράματος: Επανοξυγόνωση – Ανάνηψη

Μετά τη φάση της ανακοπής γινόταν έναρξη ανάνηψης σύμφωνα με τον αλγόριθμο του Newborn Life Support (NLS) όπως αυτός δημοσιεύεται στις κατευθυντήριες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης (European Resuscitation Council) οπότε και εφαρμοζόταν θωρακικές συμπίεσεις, και αερισμός.¹⁴⁶ Η πιο αποτελεσματική τεχνική για την πραγματοποίηση θωρακικών συμπίεσεων, ήταν η εφαρμογή των δύο αντιχειρών στο στέρνο. Τοποθετούταν οι δύο αντίχειρες στο χαμηλότερο τριτημόριο του στέρνου, 1 cm ακριβώς κάτω από τη νοητή γραμμή που ενώνει τις θηλές, με τα δάκτυλα να περικυκλώνουν το θωρακικό κλωβό και να υποστηρίζουν την πλάτη.¹⁷⁷ Οι θωρακικές συμπίεσεις είχαν συχνότητα 3:1, με στόχο την επίτευξη 120 κύκλων/λεπτό περίπου 90 συμπίεσεις και 30 αναπνοές. Δεδομένου ότι το ζώο ήταν ήδη διασωληνομένο, ο αερισμός του επιτυγχανόταν με τη χρήση Neopuff™ Infant Resuscitator (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) (Εικόνα 35).

Καταληκτικά σημεία της μελέτης αποτέλεσαν η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (Return of Spontaneous Circulation-ROSC), ή η παρατεταμένη ασυστολία. Η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ορίζεται ως η παρουσία ενός

οργανωμένου ρυθμού, συμβατού με τη ζωή, με ταυτόχρονη παρουσία μέσης αρτηριακής πίεσης τουλάχιστον 60mm Hg για τουλάχιστον 5min.

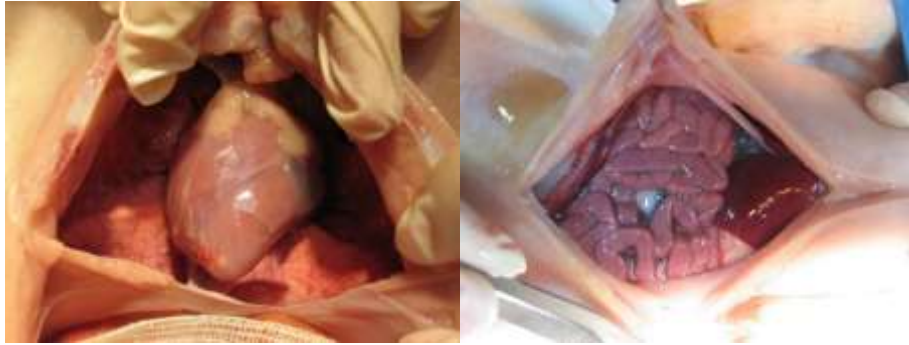


Εικόνα 35. NeopuffTM Infant Resuscitator

7.4. Τερματισμός πειράματος

Τα σημεία τερματισμού του πειράματος ήταν αφενός η επιστροφή των αιμοδυναμικών παραμέτρων στις τιμές της φάσης σταθεροποίησης ($\pm 10\%$) και αφετέρου η εμμένουσα ασυστολία μετά από 20 λεπτά καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Τελικά, όλα τα ζώα που ανακτούσαν αυτόματη κυκλοφορία και παρέμεναν ζωντανά 4h μετά, ευθανατώνονταν με ενδοφλέβια χορήγηση πυκνού διαλύματος πεντοβαρβιτάλης όπου η δόση των 30mg/kg επέφερε ταχέως το θάνατο. Η επιβεβαίωση του θανάτου γινόταν με καταγραφή ισοηλεκτρικής γραμμής στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και με την απουσία καρδιακών τόνων κατά την ακρόαση της καρδιάς.

Κάθε ζώο που συμμετέχει στο ερευνητικό πρωτόκολλο, ακόμη και αυτά που δεν αναζωογονούνται με επιτυχία, ήταν διασωληνομένα υπό γενική αναισθησία και αναλγησία. Σε όλα τα ζώα πραγματοποιήθηκε νεκροτομή και τα όργανα του θώρακα και της κοιλιάς εξετάστηκαν για οποιαδήποτε υποκείμενη παθολογία ή για βλάβη που πιθανώς θα προέκυπτε από τις προσπάθειες αναζωογόνησης (Εικόνα 36).



Εικόνα 36. Τα όργανα του θώρακα και της κοιλιάς εξετάστηκαν για οποιαδήποτε υποκείμενη παθολογία ή για βλάβη

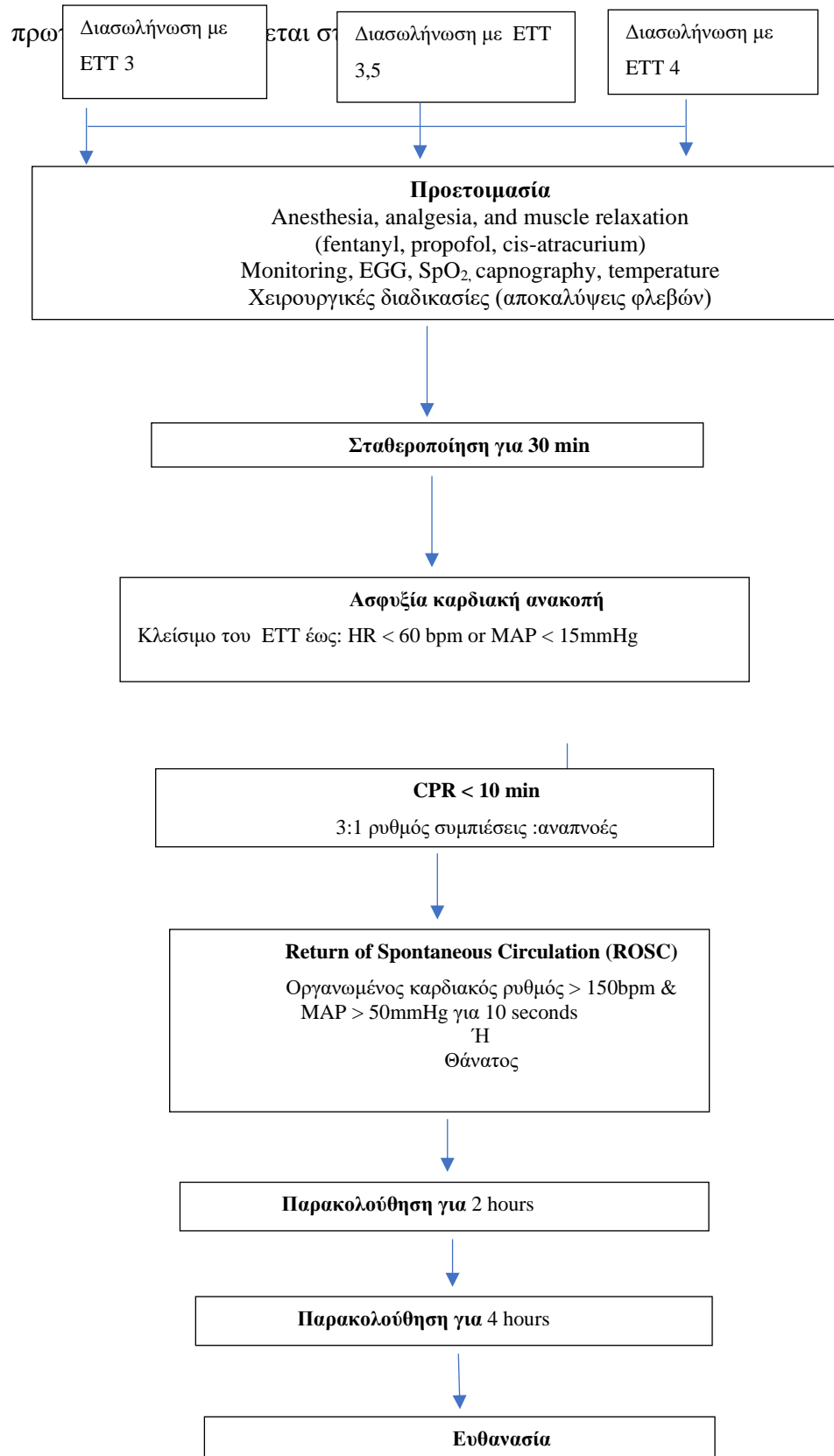
7.5. Παράμετροι που αξιολογούταν καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος

Κατά την διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας {Baseline, φάση ασφυξίας, φάση επανοξυγόνωσης/ανάκτηση αυτόματης αναπνοής (ROSC), 2 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης αναπνοής και 4 ώρες μετά μέχρι την ευθανασία, όπως αναφέρονται αναλυτικά ανωτέρω}, καταγράφονταν ανά διαστήματα οι παρακάτω παράμετροι:

1. καρδιακή συχνότητα,
2. συστολική αρτηριακή πίεση,
3. μέση αρτηριακή πίεση,
4. διαστολική αρτηριακή πίεση,
5. κεντρική φλεβική πίεση,
6. κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο,
7. αέρια αίματος σε φορητό μηχάνημα,
8. χρόνος που μεσολαβεί από την ανακοπή έως την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας.

Ταυτόχρονα, λαμβάνονταν δείγματα αίματος για γενική εξέταση αίματος και ορού τα οποία θα καταψύχονταν για να χρησιμοποιηθούν αργότερα για εκτίμηση βιοχημικών παραμέτρων (νεφρική, ηπατική λειτουργία, δείκτες καρδιακής και πνευμονικής βλάβης, δείκτες απόπτωσης). Όλα τα ζώα που ανέκτησαν το ROSC και επέζησαν υποβλήθηκαν σε ευθανασία τέσσερις ώρες αργότερα με ενδοφλέβια

χορήγηση θειοπεντάλης (140 mg/kg), οδηγώντας σε γρήγορο θάνατο. Το πειραματικό



Διάγραμμα 6. Διάγραμμα ροής του πειράματος

8. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των μεταβλητών που καταγράφονταν κατά τη διάρκεια του πειράματος έγινε από ανεξάρτητο προς τις συνθήκες του πειράματος στατιστικολόγο. Αρχικά έγινε έλεγχος κανονικότητας των μεταβλητών με το Shapiro-Wilk κριτήριο δεδομένου ότι το μέγεθος του δείγματος ήταν κάτω από 50. Οι ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή περιγράφονται με τη μέση τιμή (mean) και την τυπική απόκλιση (SD).

Οι ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή περιγράφονται με τη διάμεσο (median) και τα ποσοστημόρια (Percentiles, IQR). Για τη σύγκριση των μεταβλητών μεταξύ διαφορετικών χρονικών στιγμών στην ίδια ομάδα χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Student' s t-test για τις μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και ο έλεγχος Wilcoxon signed rank test για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή για ζευγαρωτές παρατηρήσεις (paired data). Για να ελεγχθεί αν οι μεταβολές των μετρήσεων στο χρόνο ήταν διαφορετικές μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (repeated measurements ANOVA) για τις μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή ενώ αντίστοιχα για όσες δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος του Friedman.

Για τη σύγκριση μιας ποσοτικής μέτρησης μεταξύ των ομάδων σε δεδομένη χρονική στιγμή χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διασποράς. Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I στις πολλαπλές συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni. Επιπλέον, για τις μεταβλητές που οι μετρήσεις τους δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή στις παραμετρικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν οι διατάξεις (ranks) των μεταβλητών.

Ελέγχθηκε και η αλληλεπίδραση χρόνου και λοιπών παραγόντων. 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 ομάδων (ομάδα ελέγχου και ομάδων παρέμβασης).

Η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Η στατιστική ανάλυση του δείγματος πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS, έκδοση 23.0 (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9.1 Διαφορές μεταξύ των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή

9.1.1. Διαφορές μεταξύ των ομάδων στην Φάση Σταθεροποίησης

Τριάντα χοιρίδια τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες των 10 χοιριδίων ανάλογα με το σωλήνα που χρησιμοποιήθηκε για να διασωληνωθούν (Ομάδα A: no 3cuff, Ομάδα B: no 3,5cuff, Ομάδα C: no 4cuff). Μετά την πάροδο των 30 λεπτών από τη διασωλήνωση των ζώων και την σταθεροποίησή τους καταγράφονται: η καρδιακή συχνότητα, η συστολική αρτηριακή πίεση, η μέση αρτηριακή πίεση, η διαστολική αρτηριακή πίεση, η πίεση του δεξιού κόλπου, τα αέρια αίματος, η θερμοκρασία και το γαλακτικό οξύ. Οι παράμετροι που καταγράφονται και αποτελούν μεταβλητές της Φάσης Σταθεροποίησης αξιολογούνται και στις 5 φάσεις του πειράματος. Πριν από το πέρας των 30 λεπτών ένα από τα ζώα της Ομάδας A, απεβίωσε. Σε αυτή τη φάση έχει καταγραφεί και το βάρος των ζώων (Πίνακας 3)

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των 3 ομάδων στη φάση σταθεροποίησης (Baseline)

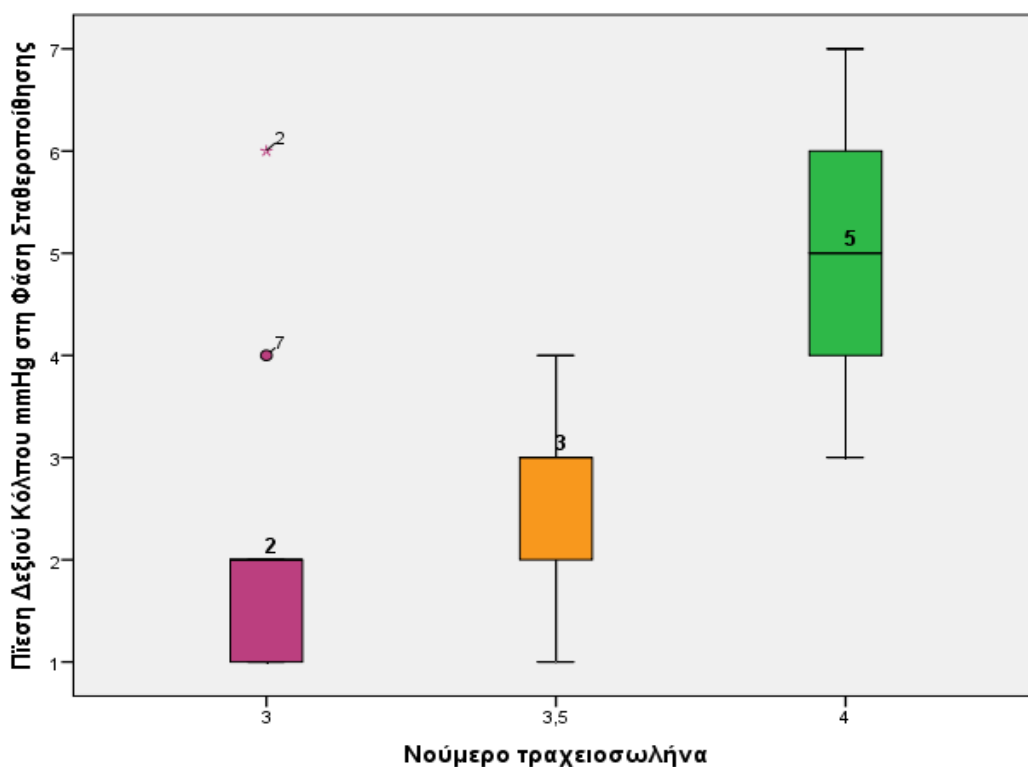
Μεταβλητές/Φάση Σταθεροποίησης (Baseline)	ΟΜΑΔΑ A (no 3) mean±SD/median (IQR)	ΟΜΑΔΑ B (no 3,5) mean±SD/median (IQR)	ΟΜΑΔΑ C (no 4) mean±SD/median (IQR)	P value
ΒΑΡΟΣ (g)	1722±314	1850±160	1690±180	0,25
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (ΣΦ)	169,89±38,75	185,7±26,3	184±9.1	0,39
ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΠ (mmHg)	78,67±9.2	83,5±15,37	81±3.9	0,61
ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΔΠ (mmHg)	47(19)	49(13,0)	53(14)	0,67
ΜΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΜΑΠ (mmHg)	57,67±6,8	66,6±11,42	65,2±4,1	0,53
ΠΙΕΣΗ ΔΕΞΙΟΥ ΚΟΛΠΟΥ ΠΔΚ (mmHg)	2(2,0)	3(1,0)	5(2,0)	0,001*
ΠΙΕΣΗ ΠΛΗΡΩΣΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ CPP (mmHg)	45(19,5)	47(14)	48(12)	0,857
SpO ₂ (%)-ΟΞΥΜΕΤΡΙΑ	97(2,5)	99(1,25)	98(2,25)	0,24
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ (oC)	38,6(0,1)	38,55(0,2)	38,85(0,9)	0,018*
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pH	7,42±0,12	7,4±0,05	7.38±0.05	0,53

ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pO ₂ (mmHg)	123,3±44,5	176,4±62,3	127.4±31.0	0,69
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pCO ₂ (mmHg)	40±10,7	37,34±5,1	39,74±4,4	0,66
HCO ₃ (mmol/-) ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΑ	25,15±2,4	23,9±4	23.05±2.99	0,37
ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ (mmol/L)	1,7±0,23	1,4±0,24	1.35±0,26	0,01*
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.				

Στη φάση της σταθεροποίησης (Baseline) φαίνεται ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των περισσότερων αιμοδυναμικών παραμέτρων αλλά και των παραμέτρων που αξιολογούν τον αερισμό των ζώων.

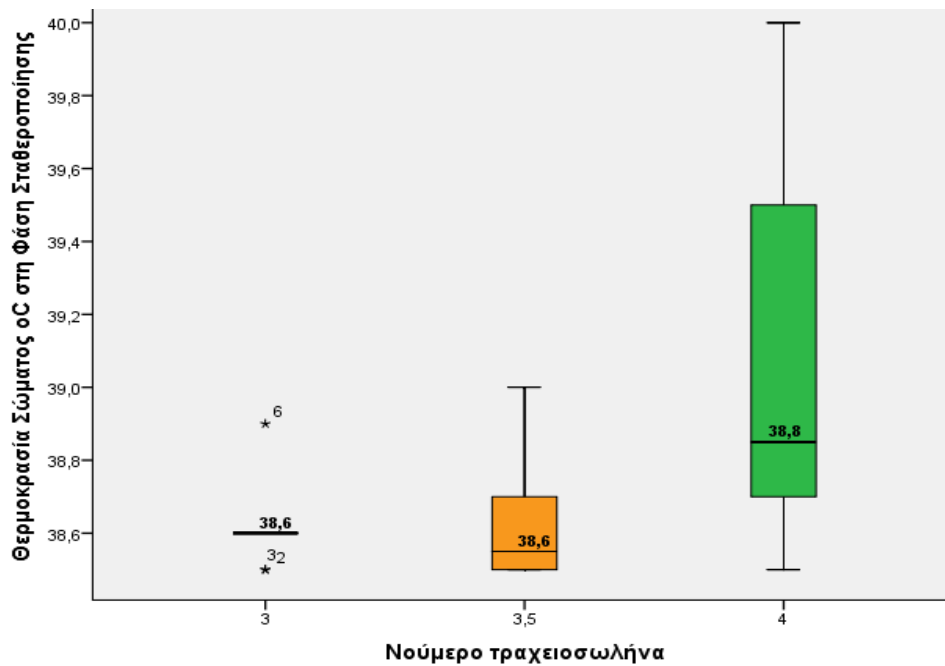
Η Ομάδα Β, φαίνεται να έχει τις υψηλότερες τιμές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους (ΚΣ, ΣΠ, ΜΑΠ), όπως και σε κάποιες από τις παραμέτρους της εκτίμησης των αερίων αίματος (pH, pO₂, SpO₂) σε σχέση με τις Ομάδα Α και C. Επίσης η Ομάδα Α βρέθηκε να έχει τη χαμηλότερη τιμή ΜΑΠ (mean=57,67±6,8 mmHg) σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες που έχουν παραπλήσιες τιμές (B: mean=66,6±11,42 mmHg και C:mean: 65,2±4,1). Το PCO₂ βρέθηκε να είναι χαμηλότερο στην Ομάδα Β (mean: 37,34±5,1 mmHg) σε σχέση με την Ομάδα Α (mean:40±10,7mmHg) (Πίνακας 3)

Η Ομάδα C βρέθηκε να εμφανίζει στατιστικά σημαντική διαφορά από τις άλλες ομάδες στην τιμή της *Πίεση του Δεξιού Κόλπου* (p=0,001). Πιο συγκεκριμένα, η Ομάδα C βρέθηκε να έχει τη μεγαλύτερη διάμεση τιμή (media=5 mmHg, IQR=2) σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες ενώ η Ομάδα Α να έχει τη μικρότερη τιμή (Ομάδα Α: media=2mmHg, IQR=2 και Ομάδα Β: media=3mmHg, IQR=1) (Σχήμα 1).



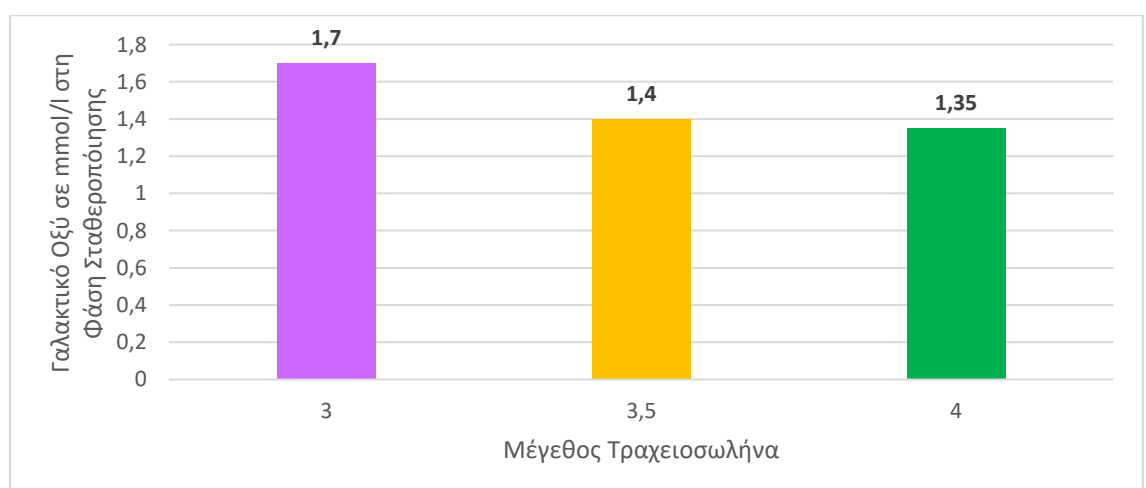
Σχήμα 1. Διαφορά στη διάμεση τιμή των Πιέσεων του Δεξιού Κόλπου στη φάση της Σταθεροποίησης μεταξύ των 3 ομάδων

Επιπλέον βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της *Θερμοκρασίας Σώματος* ($p=0,018$). Τα ζώα της Ομάδας C είχαν μεγαλύτερη τιμή στη Θερμοκρασία σώματος (media=38,85°C, IQR=0,9) σε σχέση με τα ζώα των άλλων δύο ομάδων (Ομάδα A: media=38,6°C, IQR=0,1 και Ομάδα B: media=38,55°C, IQR=0,2) (Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Διαφορά στη διάμεση τιμή της Θερμοκρασίας Σώματος μεταξύ των 3 ομάδων

Βρέθηκε επίσης να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή του Γαλακτικού οξέως ($p=0,01$). Πιο συγκεκριμένα η τιμή του Γαλακτικού Οξέος στην Ομάδα A είναι μεγαλύτερη (mean=1,7mmol/l SD±0,23) στην Ομάδα C είναι η μικρότερη (Ομάδα C: mean=1,35mmol/l, SD±0,26, Ομάδα B: mean=1,4mmol/l, SD±0,24) (Σχήμα 3).



Σχήμα 3. Διαφορά στη διάμεση τιμή του Γαλακτικού Οξέος μεταξύ των 3 ομάδων

9.1.2. Στατιστικά σημαντικές διαφορές στην Φάση Σταθεροποίησης (Baseline) για τις Ομάδα Α και Ομάδα C

Τα ζώα που διασωληνώθηκαν με ενδοτραχειακό Νο 4 ανήκουν στην Ομάδα Ελέγχου και θέλοντας να διαπιστωθεί αν υπάρχει διαφοροποίηση ως προς την επιβίωση με τους μικρότερους σε διάμετρο σωλήνες διασωλήνωσης (με μικρή ή ακόμη μικρότερη διαφυγή) εξετάστηκε ξεχωριστά η εφαρμογή τους.

Στη Φάση της Σταθεροποίησης βρέθηκε να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρους μεταξύ της ομάδας ελέγχου (Ομάδα C) και της ομάδας που ήταν διασωληνομένη με σωλήνα no 3 (Ομάδα A) (Πίνακας 4).

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της Μέση Αρτηριακή Πίεση ($p=0,009$). Φάνηκε ότι η Μέση Αρτηριακή Πίεση της Ομάδας C ($\text{mean}=65,2\pm 4,1\text{mmHg}$) ήταν υψηλότερη από αυτή της Ομάδας A ($\text{mean}=57,67\pm 6,8\text{mmHg}$) (Σχήμα 4)

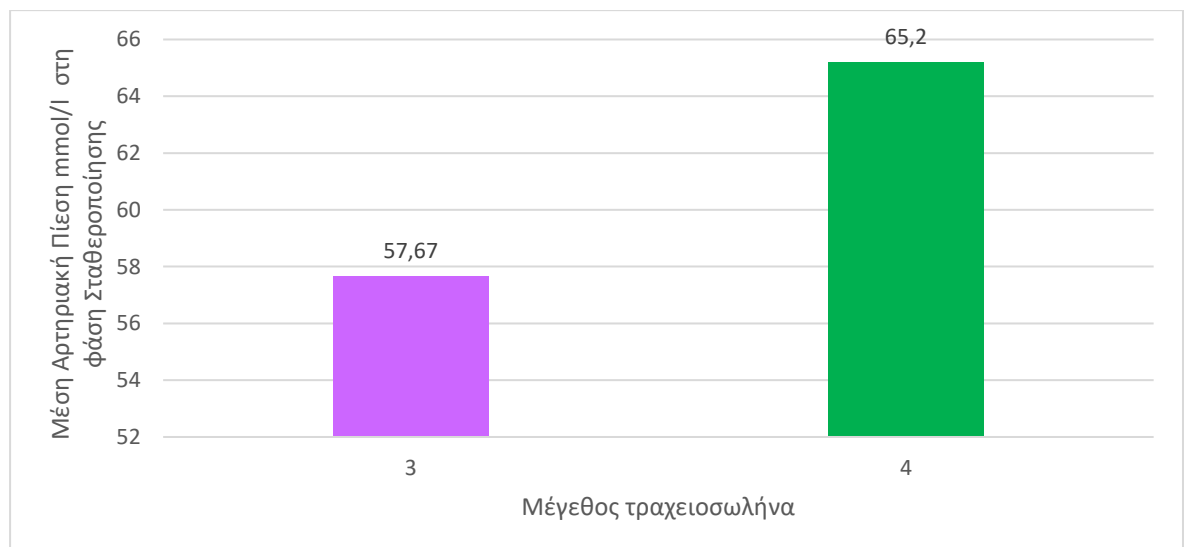
Βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της Πίεση του Δεξιού Κόλπου ($p=0,003$). Η Ομάδα C βρέθηκε να έχει τη μεγαλύτερη διάμεση τιμή ($\text{media}=5\text{ mmHg}$, $\text{IQR}=2$) Πίεσης Δεξιού Κόλπου σε σχέση με την Ομάδα A ($\text{media}=2\text{mmHg}$, $\text{IQR}=2$) (Σχήμα 5).

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά των ομάδων A και C στη Φάση Σταθεροποίησης (Baseline)

Μεταβλητές Φάση Σταθεροποίησης Baseline	ΟΜΑΔΑ A (no 3) mean±SD/median (IQR)	ΟΜΑΔΑ C (no 4) mean±SD/median (IQR)	P value
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (ΣΦ)	169,89±38,75	184±9.1	0,27 (t=-1.137)
ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΠ (mmHg)	78,67±9.2	81±3.9	0,402 (t=-0,86)
ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΔΠ (mmHg)	47(19)	53(14)	0,49 (Z=-0,736)
ΜΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΑΠ (mmHg)	57,67±6.8	65,2±4,1	0,009 (t=-2,954)*
ΠΙΕΣΗ ΔΕΞΙΟΥ ΚΟΛΠΟΥ (mmHg)	2(2,0)	5(2,0)	0,003 (Z=-2,85)*

ΠΙΕΣΗ ΠΛΗΡΩΣΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ CPP (mmHg)	45(19,5)	48(12)	0,87(Z=-0,164)
SpO ₂ (%)-ΟΞΥΜΕΤΡΙΑ	97(2,5)	98(2,25)	0,66 (Z=-0,509)
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ (°C)	38,6(0,1)	38,85(0,9)	0,013 (Z=-2,47)*
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pH	7,42±0,12	7,38±0,05	0,344 (t=0,973)
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pO ₂ (mmHg)	123,3±44,5	127,4±31,0	0,82 (t=-0,23)
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pCO ₂ (mmHg)	40±10,7	39,74±4,4	0,942 (t=0,74)
HCO ₃ (mmol/L)- ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΑ	25,15±2,4	23,05±2,99	0,111 (t=1,68)
ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ (mmol/L)	1,7±0,23	1,35±0,26	0,008 (t=3,03)*
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.			

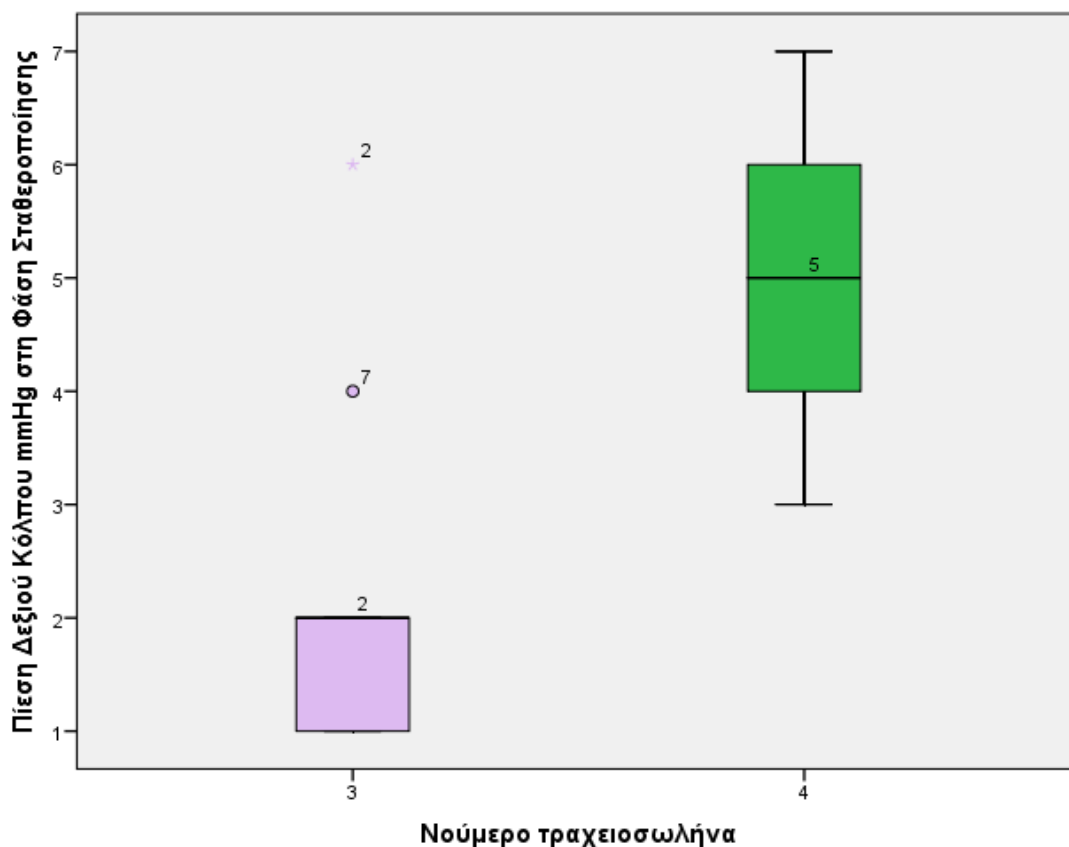
Επιπλέον βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της Θερμοκρασίας Σώματος (p=0,013). Τα ζώα της Ομάδας C είχαν μεγαλύτερη τιμή στη Θερμοκρασία σώματος (media=38,85°C, IQR=0,9) σε σχέση με τα ζώα της Ομάδα A (media=38,6°C, IQR=0,1) (Πίνακας 4).



Σχήμα 4. Διαφορά στη μέση τιμή της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης μεταξύ των Ομάδων A και C

Επιπλέον παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή του Γαλακτικού Οξέος (p=0,008). Βρέθηκε ότι τα ζώα της Ομάδας A είχαν μεγαλύτερη

τιμή Γαλακτικού Οξέος (mean=1,7±0,23mmol/l) σε σχέση με τα ζώα της Ομάδας C (mean=1,35±0,26mmol/l) (Πίνακας 4)



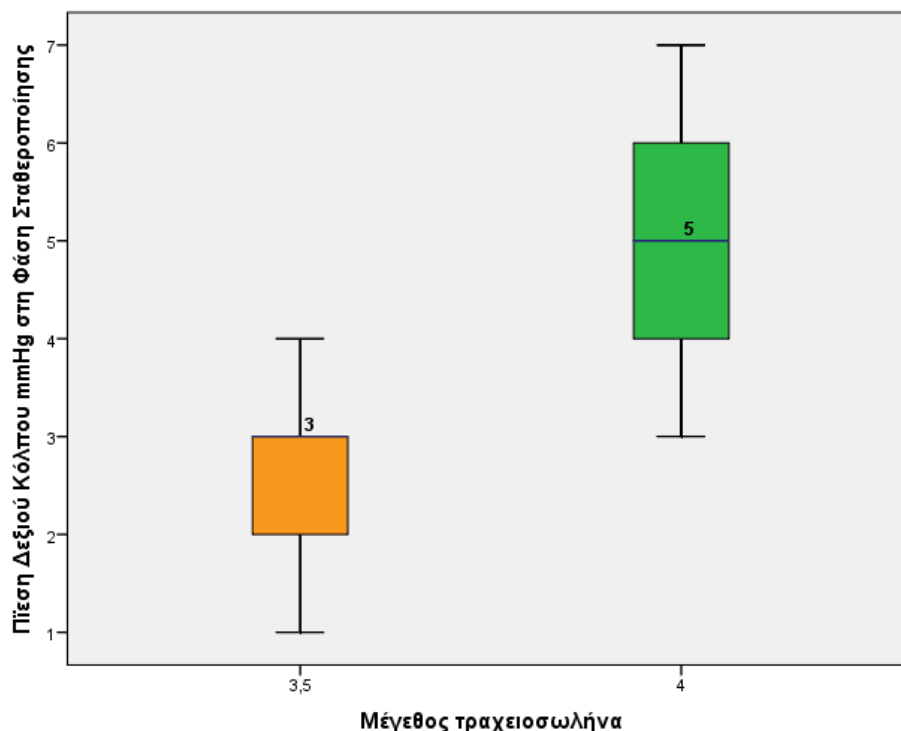
Σχήμα 5. Διαφορά στη διάμεση τιμή της Πίεσης του Δεξιού Κόλπου μεταξύ των Ομάδων A και C

9.1.3. Διαφορές στην Φάση Σταθεροποίησης (Baseline) για τις Ομάδα B και Ομάδα C

Στη Φάση της Σταθεροποίησης βρέθηκε να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρους μεταξύ της ομάδας ελέγχου (Ομάδα C) και της ομάδας που ήταν διασωληνομένη με σωλήνα no 3,5 (Ομάδα B) (Πίνακας 3).

Βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της *Πίεση του Δεξιού Κόλπου* ($p=0,001$). Η Ομάδα C βρέθηκε να έχει τη μεγαλύτερη διάμεση τιμή

(media=5 mmHg, IQR=2) Πίεσης Δεξιού Κόλπου σε σχέση με την Ομάδα Β (media=3mmHg, IQR=1) (Σχήμα 6).



Σχήμα 6. Διαφορά στη διάμεση τιμή της Πίεσης του Δεξιού Κόλπου μεταξύ των Ομάδων Β και C

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της *Θερμοκρασίας Σώματος* ($p=0,019$). Τα ζώα της Ομάδας C είχαν μεγαλύτερη τιμή στη Θερμοκρασία σώματος (media=38,85°C, IQR=0,9) σε σχέση με τα ζώα της Ομάδα Β (media=38,55°C, IQR=0,1) (Πίνακας 5).

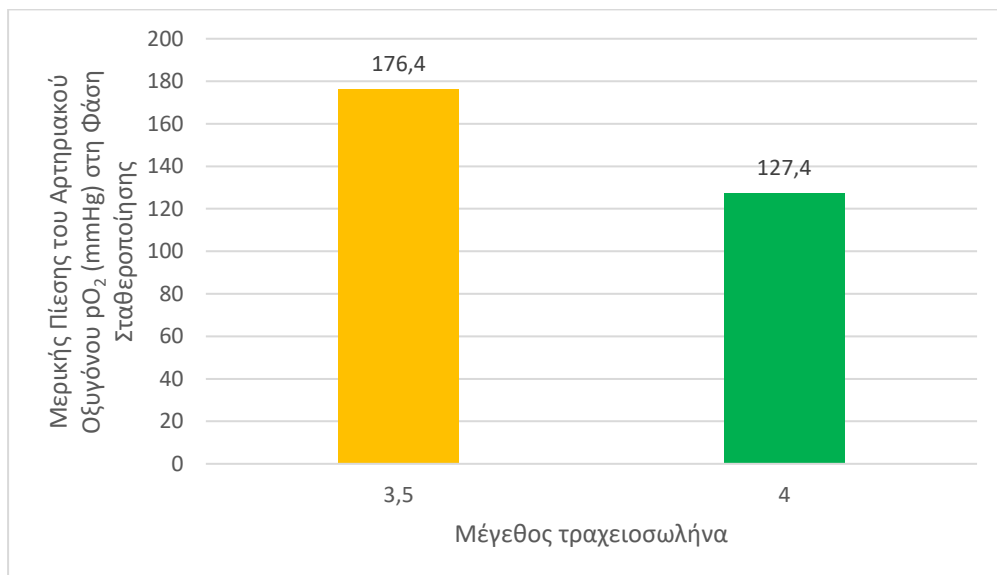
Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των ομάδων Α και C στη Φάση Σταθεροποίησης (Baseline)

Μεταβλητές στη Φάση Σταθεροποίησης Baseline	ΟΜΑΔΑ Β (no 3,5) mean±SD/median (IQR)	ΟΜΑΔΑ C (no 4) mean±SD/median (IQR)	P value
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (ΣΦ)	185,7±26,3	184±9,1	0,867(t=0,17)
ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΠ (mmHg)	83,5±15,37	81±3,9	0,68 (t=0,419)
ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΔΠ (mmHg)	49(13,0)	53(14)	0,971(Z=-0,038)
ΜΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΑΠ (mmHg)	66,6±11,42	65,2±4,1	0,72 (t=0,364)

ΠΙΕΣΗ ΔΕΞΙΟΥ ΚΟΛΠΟΥ (mmHg)	3(1,0)	5(2,0)	0,001 (Z=-3.26)
ΠΙΕΣΗ ΠΛΗΡΩΣΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ CPP (mmHg)	47(14)	48(12)	0,853(Z=-0,227)
SpO ₂ (%)-ΟΞΥΜΕΤΡΙΑ	99(1,25)	98(2,25)	0,28 (Z=-1,248)
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ (°C)	38,55(0,2)	38,85(0,9)	0,019 (Z=-2,39)
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pH	7,4±0,05	7.38±0.05	0,292(t=1,08)
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pO ₂ (mmHg)	176,4±62,3	127.4±31.0	0,039 (t=2,22)
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pCO ₂ (mmHg)	37,34±5,1	39,74±4,4	0,274 (t=-1,129)
HCO ₃ (mmol/L)-ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΑ	23,9±4	23.05±2.99	0,595 (t=0,54)
ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ (mmol/L)	1,4±0,24	1.35±0,26	0,765 (t=0,3)

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Επιπλέον, βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη τιμή της Μερικής Πίεσης του Αρτηριακού Οξυγόνου pO₂ (mmHg) (p=0,039). Τα ζώα που ήταν διασωληνομένα με no 3,5 τραχειοσωλήνα, φαίνεται να έχουν υψηλότερη τιμή Μερικής Πίεσης Αρτηριακού Οξυγόνου pO₂ (mean=176,4±62,3mmHg) σε σχέση με τα ζώα της Ομάδας Ελέγχου (C) (mean=127,4±31,0mmHg) (Σχήμα 7).



Σχήμα 7. Διαφορά στη μέση τιμή της Μερικής Πίεσης του Αρτηριακού Οξυγόνου μεταξύ των Ομάδων B και C

9.1.4. Διαφορές στη φάση Αναπνευστικής Ανακοπής (Time 1)

Στη Φάση της Αναπνευστικής Ανακοπής δεν βρέθηκε να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές τόσο των αιμοδυναμικών παραμέτρους όσο και των παραμέτρων αερισμού μεταξύ της ομάδας ελέγχου (Ομάδα C) και των Ομάδων A και B (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά των ομάδων A και C στη Αναπνευστικής Ανακοπής (Time1)

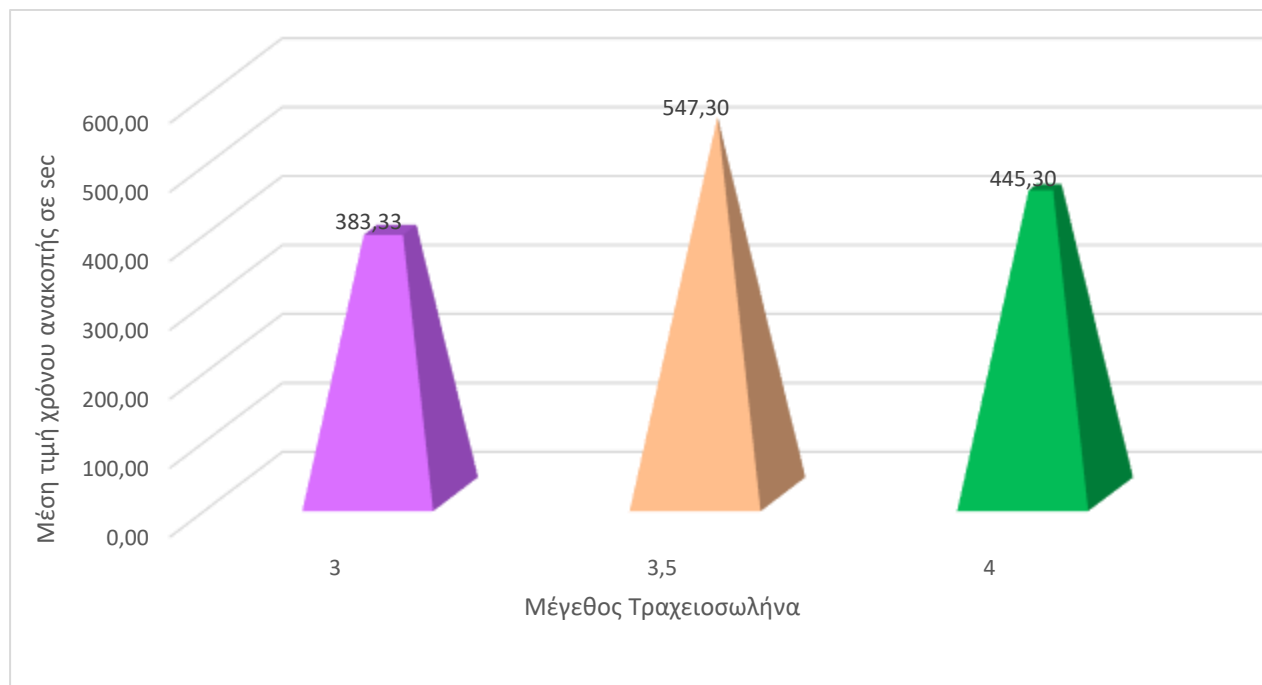
Μεταβλητές φάση Αναπνευστικής Ανακοπής time 1	ΟΜΑΔΑ A (no 3) mean±SD/median (IQR)	ΟΜΑΔΑ B (no 3) mean±SD/median (IQR)	ΟΜΑΔΑ C (no 4) mean±SD/median (IQR)	P value
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (ΣΦ)	60(4)	60(4)	60(4)	0,57(X2=-6,1)
ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΠ (mmHg)	54,89±19,2	59,7±27,01	54±13,58	0,807(F=0,217)
ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΔΠ (mmHg)	26(11)	30,5(25)	28,5(14)	0,91(X2=-0,192)
ΜΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΑΠ (mmHg)	36,44±9,7	37,8±18,34	36,7±10,75	0,973(F=0,027)
ΠΙΕΣΗ ΔΕΞΙΟΥ ΚΟΛΠΟΥ (mmHg)	2(2)	2(1,0)	3(1)	0,261 (X2=2,68)
ΠΙΕΣΗ ΠΛΗΡΩΣΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ CPP (mmHg)	23,55±7,17	26,6±18,1	23,2±8,1	0,684(F=0,386)
SpO2	33,44±3,87	32,9±5,6	29,6±2,8	0,124(F=2,26)
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ	38,7(0,3)	38,6(0,5)	38,85(0,8)	0,27(X2=2,56)
ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΚΟΠΗΣ ΣΕ SEC	383,3±211,24	547,3±224,43	445,3±226,03	0,279(F=1,34)
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.				

Η Πίεση πλήρωσης των Στεφανιαίων αγγείων (CPP) είναι υψηλότερη στα ζώα της Ομάδας B (mean=26,6+18,1mmHg) ενώ είναι περίπου ίδια στα ζώα των Ομάδων A και C (Πίνακας 6).

Ο χρόνος που χρειάστηκαν τα ζώα για να κάνουν ασυστολία κυμάνθηκε από 45-870 sec με ολική μέση τιμή mean(t)=461,24±223,7 sec. Τα ζώα της Ομάδας B βρέθηκε να έχουν το μεγαλύτερο χρόνο (mean(B)=547,3±224.43 sec) για να κάνουν

ασυστολία και τα ζώα της Ομάδας A βρέθηκε να έχουν το μικρότερο χρόνο ($\text{mean}_{(A)}=383.3,3\pm 211,24 \text{ sec}$) (Σχήμα 8).

Στον Πίνακα 6 φαίνεται ο χρόνος που χρειάστηκε κάθε ζώο από κάθε Ομάδα να μεταβεί σε ασυστολία και πόσα ζώα τελικά κατάφεραν να ανανήψουν.



Σχήμα 8. Διαφορά στη μέση τιμή του χρόνο μετάβασης σε ανακοπή μεταξύ των Ομάδων A, B και C

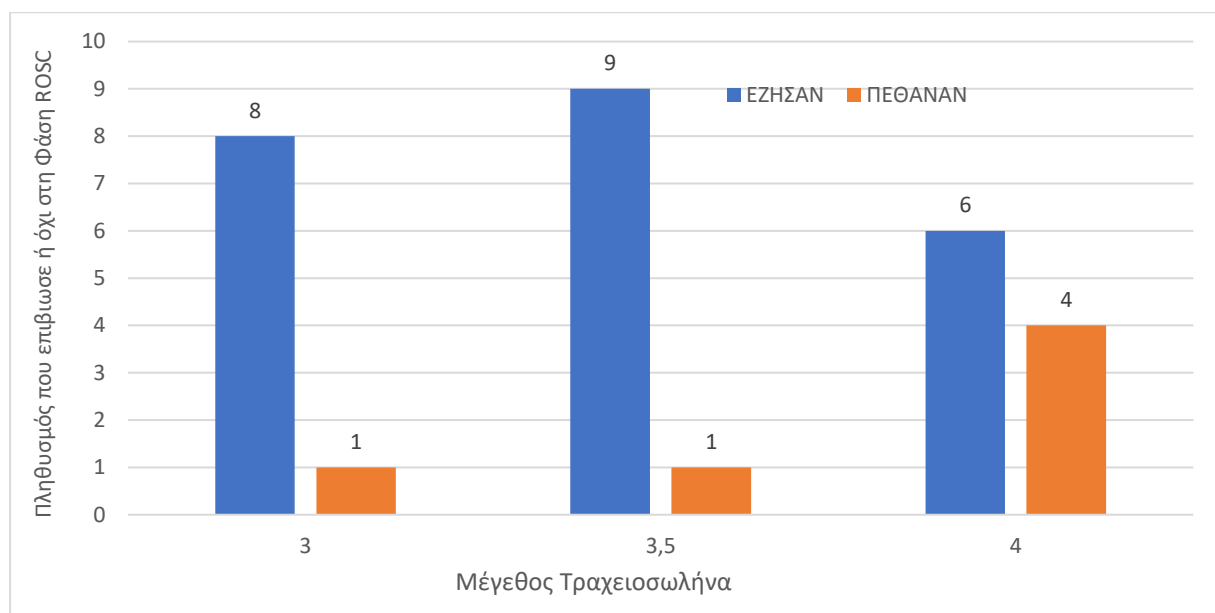
Τέσσερα ζώα από την Ομάδα C δεν κατάφεραν να ανανήψουν, τα οποία είχαν υψηλούς χρόνους μετάβασης σε κατάσταση ασυστολίας ($\text{min}=410\text{sec}$, $\text{max}=783\text{sec}$). Από την Ομάδα A δεν ανένηψε μόνο ένα μόνο ζώο, το οποίο είχε χρόνο ανακοπής 460sec και από την Ομάδα B δεν ανένηψε ένα ζώο το οποίο είχε χρόνο ανακοπής 870sec (Πίνακας 7).

Πίνακα 7. Ο χρόνος που χρειάστηκε κάθε ζώο από κάθε ομάδα να κάνει ασυστολία και να αποκτήσει αυτόματη αναπνοή (ROSC)

ΟΜΑΔΑ	ΖΩΟ	Χρόνος για Ανακοπή σε sec	Χρόνος ROSC σε sec
A Cuff No3	A1	210	30
	A2	460	ΔΕΝ ΑΝΕΝΗΨΕ
	A3	290	60
	A4	620	60
	A5	780	45
	A6	300	30
	A7	240	30
	A8	430	25
	A9	120	120
B Cuff No3,5	B1	470	150
	B2	400	30
	B3	390	30
	B4	870	90
	B5	390	30
	B6	440	30
	B7	870	60
	B8	403	30
	B9	370	30
	B10	870	ΔΕΝ ΑΝΕΝΗΨΕ
C Cuff No4	C1	783	ΔΕΝ ΑΝΕΝΗΨΕ
	C2	680	ΔΕΝ ΑΝΕΝΗΨΕ
	C3	45	80
	C4	420	30
	C5	165	60
	C6	540	30
	C7	410	ΔΕΝ ΑΝΕΝΗΨΕ
	C8	330	30
	C9	470	ΔΕΝ ΑΝΕΝΗΨΕ
	C10	610	30

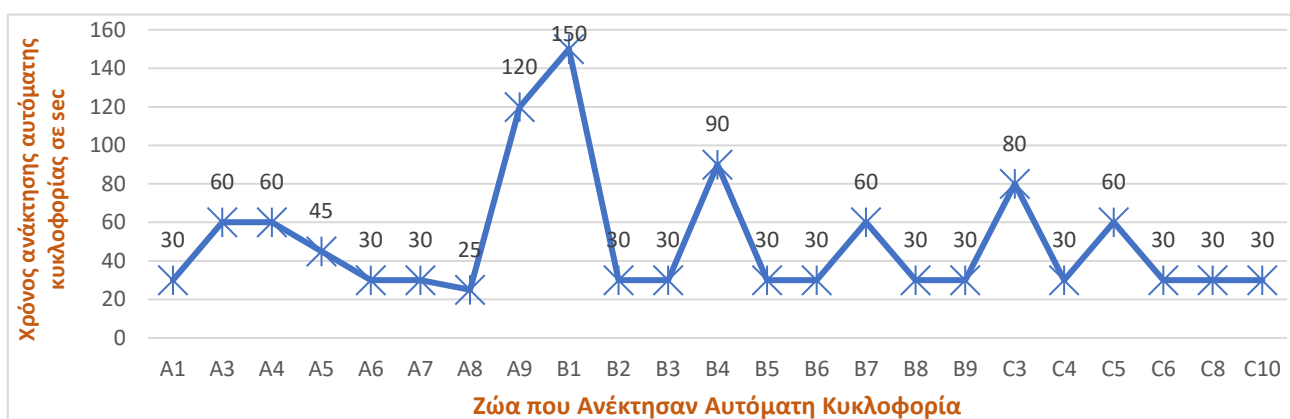
9.1.5. Διαφορές στην Φάση Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας (ROSC)

Όπως προκύπτει από την ανάλυση των αποτελεσμάτων, τα 13 από τα 24 ζώα που ανένησαν, είχαν χρόνο Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας τα 30sec και το 50% αυτών ανήκουν στην Ομάδα Β.



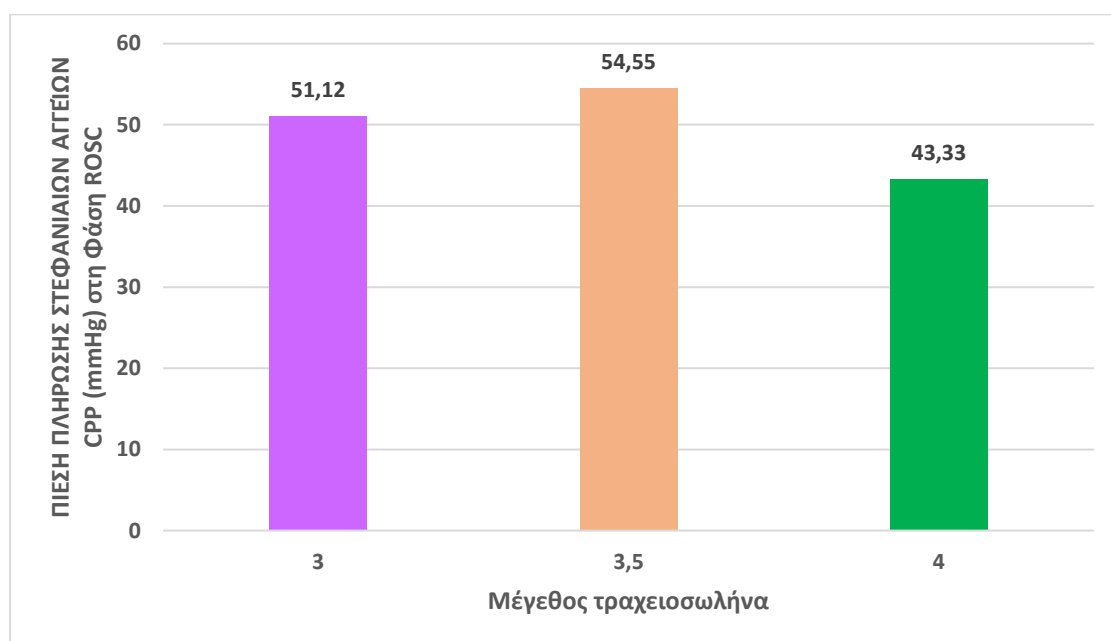
Σχήμα 9. Μέγεθος Τραχειοσωλήνα και επιβίωση στη Φάση Χρόνος Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας

Τον μεγαλύτερος χρόνος απόκτησης αυτόματης κυκλοφορίας τον έχουν: ένα ζώο από την Ομάδα Α ($t=120\text{sec}$) και ένα ζώο από την Ομάδα Β ($t=150\text{sec}$) (Σχήμα 10). Στη Φάση Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας, φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στις τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων.



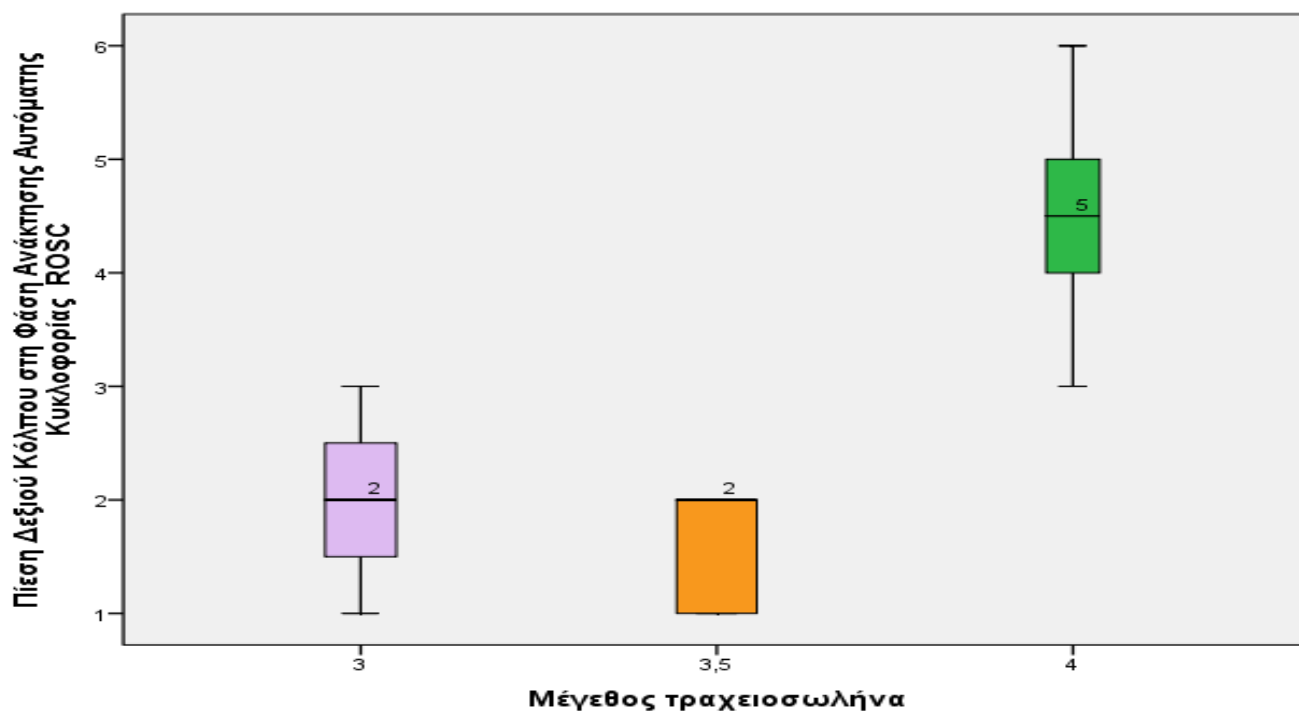
Σχήμα 10. Χρόνος Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας για τα ζώα των Ομάδων A, B και C

Η Πίεση Πλήρωσης των Στεφανιαίων Αγγείων είναι μεγαλύτερη στην Ομάδα B (mean=54,55±23,6 mmHg) από αυτή των άλλων δύο Ομάδων, όπου η Ομάδα C φαίνεται να έχει τη μικρότερη τιμή (mean=43,33±11,2 mmHg), ενώ η Μέση Αρτηριακή Πίεση βρέθηκε να είναι μικρότερη στην Ομάδα B (64,78±17,73 mmHg) και μεγαλύτερη στην Ομάδα A (68,33±12,4 mmHg) (Πίνακας 8, Σχήμα 11)



Σχήμα 11. Πίεση πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων στη Φάση ROSC για τα ζώα των Ομάδων A, B και C

Επιπλέον η Πίεση Δεξιού Κόλπου βρέθηκε να είναι μεγαλύτερη στην Ομάδα C (media=4,5mmHg IQR=2) και να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά με τις τιμές των Πιέσεων Δεξιού Κόλπου των άλλων δύο Ομάδων (A:media=2mmHg, IQR=2, B:media=2mmHg, IQR=1) (Πίνακας 8, Σχήμα 12).



Σχήμα 12. Πίεση Δεξιού Κόλπου (mmHg) των Ομάδων A, B και C στη Φάση ROSC

Επιπλέον φάνηκε να υπάρχουν διαφορές στις τιμές των παραμέτρων εκτίμησης της αναπνευστικής λειτουργίας μέσα στις Ομάδες. Η Μερική Πίεση του CO₂ στο αίμα (PCO₂) στην Ομάδα A βρέθηκε να είναι υψηλότερη (mean=74,52±24,4 mmHg) από τις άλλες δύο Ομάδες (meanB:57,74±16,57mmHg, meanC:61,2±13,3 mmHg) χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική αυτή η διαφορά (Πίνακας 8).

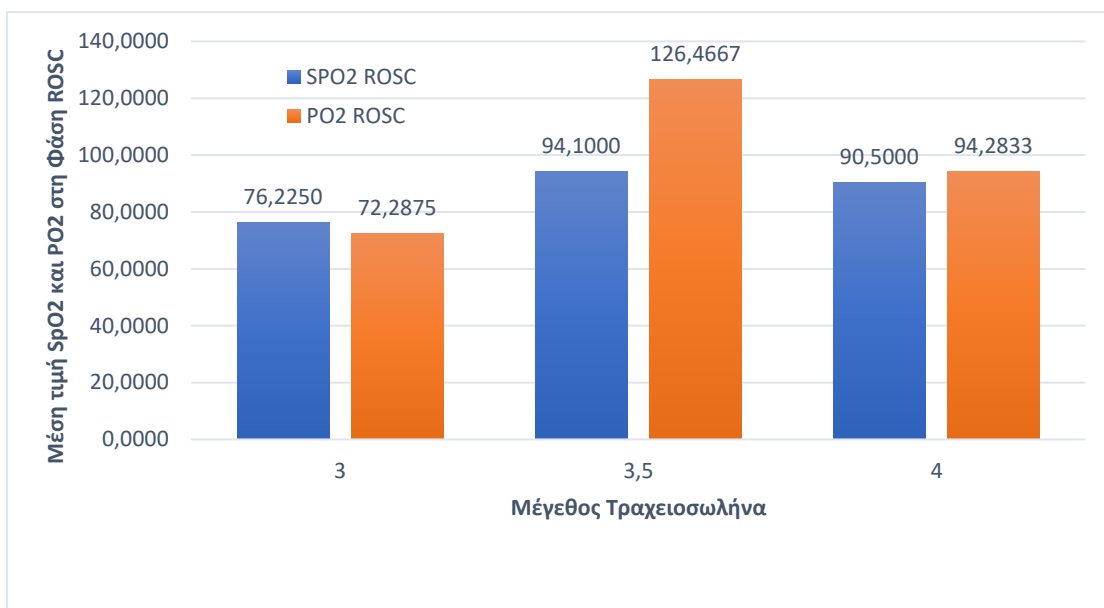
Πίνακας 8. Χαρακτηριστικά των ομάδων A, B και C στη Φάση Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας

Μεταβλητές Φάση Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας (time ROSC)	ΟΜΑΔΑ Α (no 3) mean±SD/median (IQR)	ΟΜΑΔΑ Β (no 3,5) mean±SD/median (IQR)	ΟΜΑΔΑ C (no 4) mean±SD/median (IQR)	P value
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (ΣΦ)	201,63±40,29	208,78±49,89	223±26,23	0,63(F=0,45)
ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΠ (mmHg)	82,74±23,76	84,89±19,82	94,83±18,84	0,51(F=-0,68)
ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΔΠ (mmHg)	53,13± 18,8	56,22±23,9	47,83± 10,54	0,72(F=0,33)
ΜΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΜΑΠ (mmHg)	65,13±19,6	64,78±17,73	68,33±12,4	0,92(F=0,08)
ΠΙΕΣΗ ΔΕΞΙΟΥ ΚΟΛΠΟΥ (mmHg)	2(2)	2(1)	4,5(2)	0,001(X ² =14,04)*
ΠΙΕΣΗ ΠΛΗΡΩΣΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ CPP (mmHg)	51,12±19	54,55±23,6	43,33±11,2	0,55(F=0,6)
SpO ₂	76,22±17,34	94,1±4,93	90,5±1,87	0,003(F=8,1)*
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pH	7,02±0,16	7,06±0,11	7,1±0,15	0,56(F=0,6)
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pO ₂ (mmHg)	72,28±29,18	126,4±53,4	94,28±20,46	0,032(F=4,1)*
HCO ₃ (mmol/L)-ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΑ	18,3±2,9	16,5±3,8	19,01±4,9	0,44(F=0,84)
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pCO ₂ (mmHg)	74,52±24,4	57,74±16,57	61,2±13,3	0,19(F=1,79)
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ	38,72±0,25	38,85±0,52	39,23±0,5	0,12(F=0,46)
ROSC σε sec	50±31,5	53,33±41,83	43,33±21,6	0,85(F=0,156)
ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ (mmol/L)	1,8(0,18)	2,05(0,35)	2,42(1,54)	0,062(X ² =5,5)

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

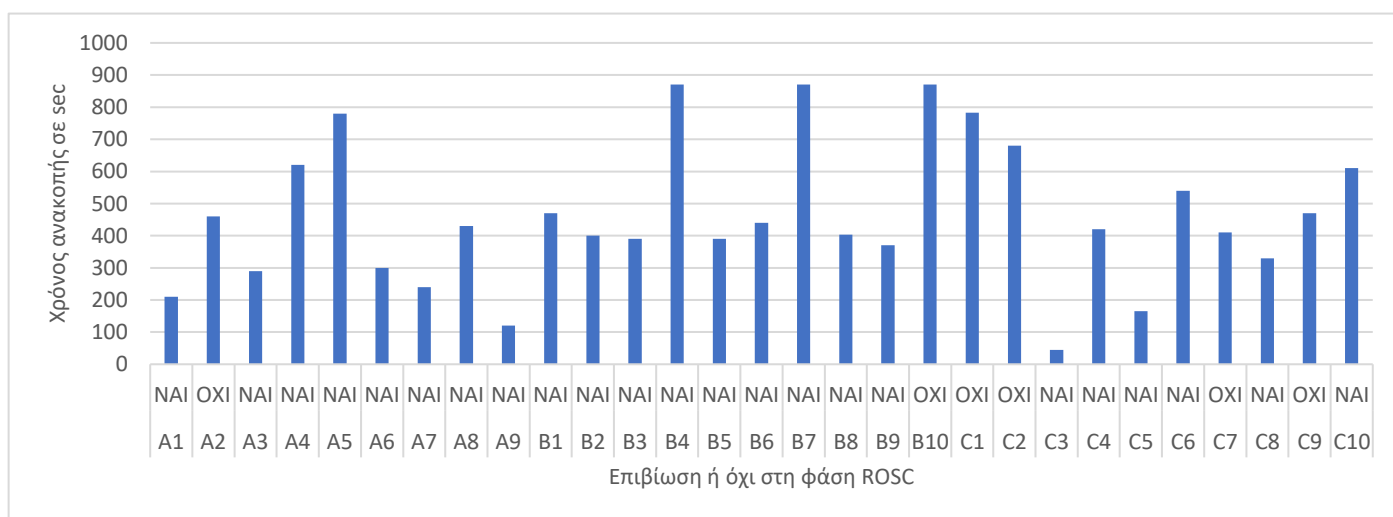
Η Μερική Πίεση O₂ στο αίμα για την Ομάδα Β βρέθηκε να είναι υψηλότερη (meanB:126,4±53,4 mmHg) και στατιστικά σημαντική (p=0,032) σε σχέση με την PO₂ των άλλων δύο Ομάδων (meanA:72,28±29,18mmHg, meanC:94,28±20,46mmHg) (Πίνακας 8, Σχήμα 13).

Επιπλέον βρέθηκε ότι ο Κορεσμός Οξυγόνου στο αίμα (SpO₂) είναι μεγαλύτερος στην Ομάδα Β (mean:94,1±4,93mmHg) και στατιστικά σημαντικός (p=0,003) σε σχέση με την SpO₂ των άλλων δύο Ομάδων (meanA:76,22±17,34mmHg, meanC:90,5±1,87mmHg) (Πίνακας 8, Σχήμα 13).



Σχήμα 13. SpO2 και PO2 (mmHg) των Ομάδων A, B και C στη Φάση ROSC

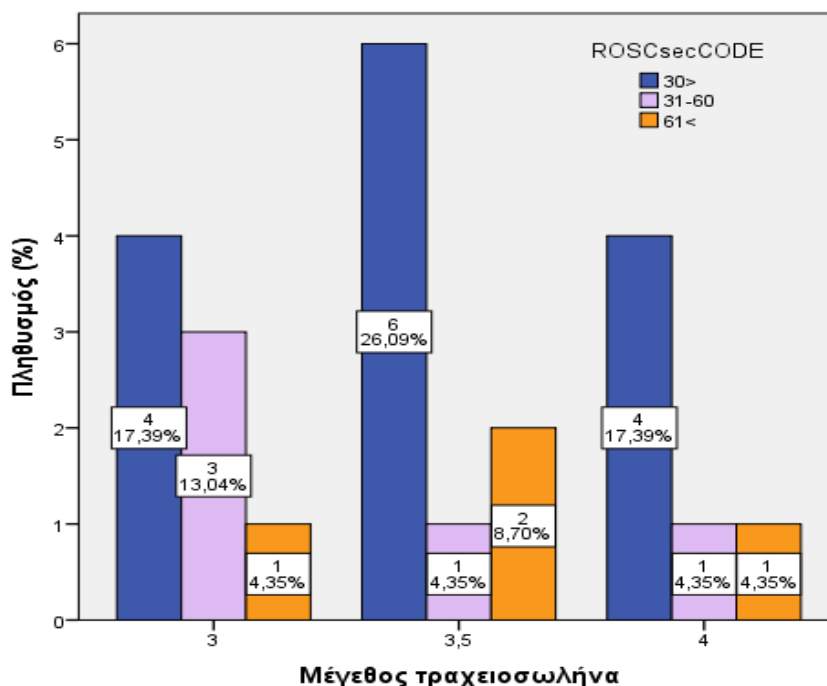
Τελικά κατάφεραν να αποκτήσουν αυτόματη κυκλοφορία μόνο μόνο 23 ζώα. Βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση και το χρόνο για ανακοπή ($Z=2,12$, $p=0,031$). Τα περισσότερα ζώα που είχαν μεγαλύτερο χρόνο για να μπουν σε ασυστολία δεν κατάφεραν να επιβιώσουν (Σχήμα 14) .



Σχήμα 14. Χρόνος ανακοπής και επιβίωση στη Φάση ROSC

Βρέθηκε να υπάρχει διαφορά στο χρόνο ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας μεταξύ των Ομάδων. Τα περισσότερα ζώα που ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία

βρίσκονταν στην Ομάδα Β (39,1%), και παρατηρήθηκε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών (26,09%) ανέκτησε αυτόματη κυκλοφορία στα 30sec. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ζώων (60,87%) και στις τρεις ομάδες ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορίας στα 30sec (Σχήμα 15)



Σχήμα 15. Χρόνος ROSC κωδικοποιημένος σε sec στις Ομάδες

9.1.6. Διαφορές στη Φάση 2 ώρες μετά τη ROSC (time 2h)

Στη Φάση 2 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, φαίνεται να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων.

Βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην Καρδιακή Συχνότητα μεταξύ των τιμών των τριών ομάδων ($p=0,022$). Πιο συγκεκριμένα, τα ζώα της Ομάδας C φαίνεται να έχουν αυξημένη καρδιακή συχνότητα (mean: $201 \pm 8,4$ σφίξεις) σε σχέση με τα ζώα των άλλων δύο ομάδων (meanA: $160 \pm 14,76$ σφίξεις, meanB: $177,62 \pm 20,77$ σφίξεις) (Πίνακας 9).

Αν και φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην τιμή της Συστολής Πίεσης μεταξύ των ομάδων, αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική (Πίνακας 9).

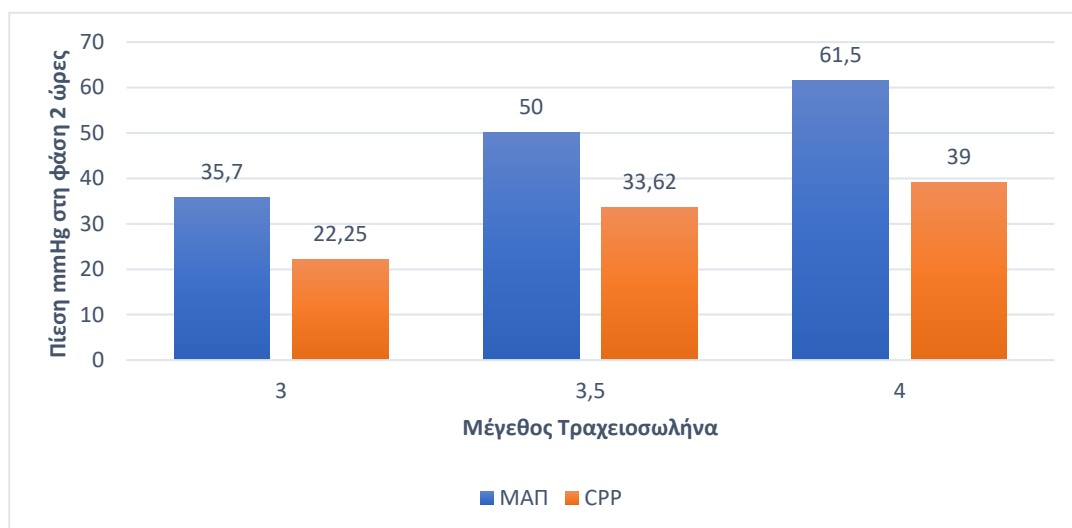
Πίνακας 9. Χαρακτηριστικά των ομάδων A, B και C στη Φάση 2 ώρες μετά τη ROSC

Μεταβλητές time 2h	ΟΜΑΔΑ A (no 3) mean±SD/median (IQR)	ΟΜΑΔΑ B (no 3,5) mean±SD/median (IQR)	ΟΜΑΔΑ C (no 4) mean±SD/median (IQR)	P value
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (ΣΦ)	160±14,76	177,62±20,77	232,5±8,48	0,022(F=5)*
ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΠ (mmHg)	52,37±19,3	66,87±12,6	79,5±19,1	0,09 (F=2,8)
ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΔΠ (mmHg)	24,87±8,9	35,87±12,75	45±0,01	0,046 (F=3,8)*
ΜΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΜΑΠ (mmHg)	35,7±12,91	50±12,64	61,5±4,9	0,027 (F=4,6)*
ΠΙΕΣΗ ΔΕΞΙΟΥ ΚΟΛΠΟΥ (mmHg)	2,5(2,5)	2(0,75)	2(0,7)	0,06(X2=5,6)
ΠΙΕΣΗ ΠΛΗΡΩΣΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ CPP (mmHg)	22,25±9,39	33,62±13,08	39±0,01	0,05 (F=3,03)*
SpO2	92,83±8,09	97,35±1,89	97,5±2,12	0,27(F=1,4)
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pH	7,22(0,18)	7,35(0,17)	7,2(-)	0,64(X2=5,5)
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pO ₂ (mmHg)	102,77±47,31	147,87±53,01	117,5±21,92	0,212(F=1,7)
HCO ₃ (mmol/L)-ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΑ	20,25±3,8	21,6±5,3	21,4±2,96	0,83(F=1,9)
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pCO ₂ (mmHg)	51,05(11,35)	41,9(32,4)	40,05(-)	0,11(X2=4,4)
ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ (mmol/L)	2,02(0,79)	2,05(0,31)	1,9(-)	0,861(X2=-0,29)
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.				

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην Διαστολική Πίεση (ΔΠ) μεταξύ των τιμών των τριών ομάδων (p=0,046). Πιο συγκεκριμένα, η ΔΠ των ζώων της Ομάδας C φαίνεται να είναι μεγαλύτερη (mean:45±0,01 mmHg) σε σχέση τις ΔΠ των ζώων των άλλων δύο ομάδων (meanA:24,87±8,9 mmHg, meanB:35,87±12,75 mmHg) (Πίνακας 9).

Επιπλέον βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης (ΜΑΠ) μεταξύ των Ομάδων (p=0,027). Η ΜΑΠ της Ομάδας C βρέθηκε να είναι υψηλότερα (mean=61,5±4,9mmHg) από τη ΜΑΠ των άλλων Ομάδων (meanA: 35,7±12,91mmHg, meanB: 50±12,64mmHg) (Σχήμα 16).

Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε επίσης, στην τιμή της Πίεσης Πλήρωσης των Στεφανιαίων Αγγείων (CPP) μεταξύ των Ομάδων ($p=0,05$). Η Ομάδα C φαίνεται να έχει μεγαλύτερη CPP (mean=39±0,01mmHg) από τις Ομάδες A και B (meanA:22,25±9,39mmHg, meanB:33,62±0,01mmHg) στη φάση των 2 ωρών (Πίνακας 9).



Σχήμα 16. ΜΑΠ και CPP στη Φάση 2 ώρες

Φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στις τιμές των παραμέτρων εκτίμησης της αναπνευστικής λειτουργίας, όπως η τιμή της PO_2 για την Ομάδα B που είναι υψηλότερη (mean=147,87±53,01mmHg) και η τιμή του PCO_2 που είναι υψηλότερη στην Ομάδα A (media:51,05 mmHg, IQR:11,35) σε σχέση με τις άλλες δύο Ομάδες, χωρίς να είναι στατιστικά σημαντικές αυτές οι διαφορές (Πίνακας 9).

Επιπλέον παρατηρήθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση του μεγέθους του σωλήνα και της επιβίωσης επιβίωση ($p=0,007$) στην φάση 2 ώρες. Τα περισσότερα ζώα που επιβίωσαν ήταν διασωληνωμένα με μέγεθος σωλήνα 3,5 (Ομάδα B) (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Επιβίωση και μέγεθος σωλήνα στη Φάση 2 ώρες

		Επιβίωση στις 2ώρες * Νούμερο τραχειοσωλήνα				Pvalu(x ²)
		Νούμερο τραχειοσωλήνα			Σύνολο	
		3	3,5	4		
Επιβίωση 2h	OXI	0	1	4	5	0,007*
	NAI	8	8	2	18	
Σύνολο		8	9	6	23	

9.1.7. Διαφορές στη Φάση 4 ώρες μετά τη ROSC (time 4h)

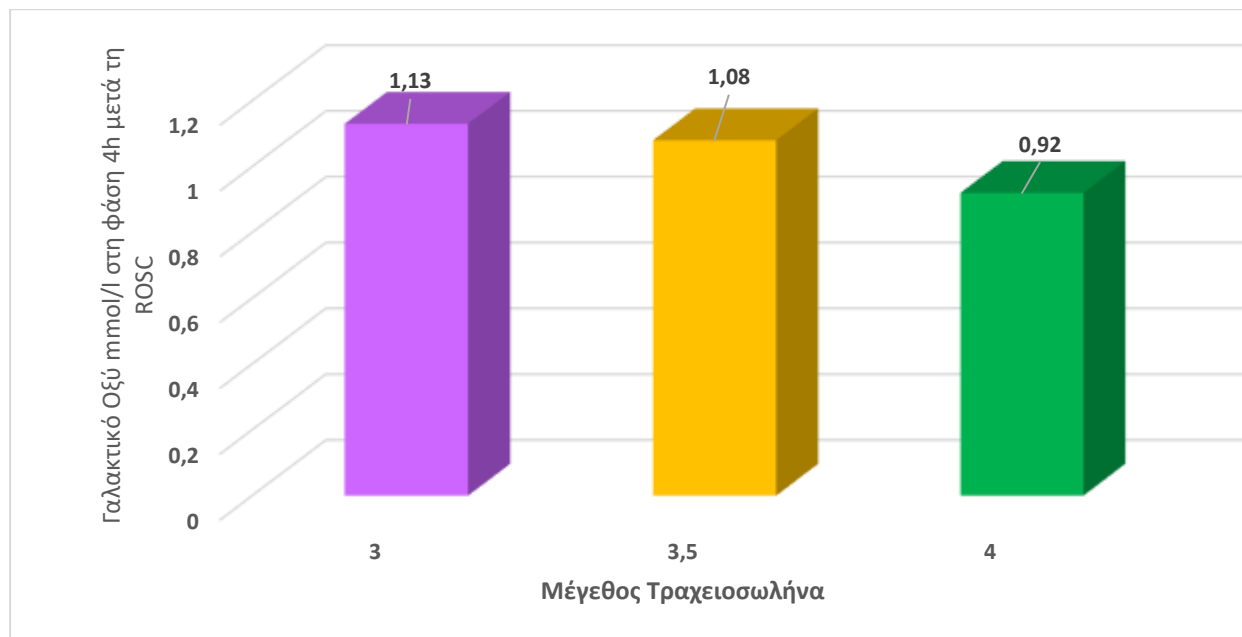
Στη Φάση 4 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στις τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων οι οποίες όμως δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Τα ζώα της Ομάδας Α φαίνεται να έχουν τις χαμηλότερες τιμές σε όλες στις αιμοδυναμικές παραμέτρους σε σχέση με τα ζώα των Ομάδων Β και C. Τα ζώα που επέζησαν μέχρι αυτή τη φάση είναι ήταν συνολικά 15, εκ των οποίων μόνα τα 2 ζώα προέρχονται από την Ομάδα C (Πίνακας 11).

Πίνακας 11. Χαρακτηριστικά των ομάδων Α, Β και C στη Φάση 4 ώρες μετά τη ROSC

Μεταβλητές time 4h	ΟΜΑΔΑ Α (no 3) mean±SD/median (IQR)	ΟΜΑΔΑ Β (no 3,5) mean±SD/median (IQR)	ΟΜΑΔΑ C (no 4) mean±SD/median (IQR)	P value
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (ΣΦ)	161,6±24,94	175,85±26,80	198,5±2,12	0,199(F=1,83)
ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΠ (mmHg)	54,71±19,47	64,28±18,93	76±5,65	0,343(F=1,62)
ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΔΠ (mmHg)	26±8,5	30,57±12,84	45,5±3,5	0,106(F=2,67)
ΜΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΜΑΠ (mmHg)	36,57±11,81	42,57±15,28	58,5±0,7	0,152(F=2,185)
ΠΙΕΣΗ ΔΕΞΙΟΥ ΚΟΛΠΟΥ (mmHg)	2(2)	2(0,75)	3,5(-)	0,091(X ² =4,8)
ΠΙΕΣΗ ΠΛΗΡΩΣΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ CPP (mmHg)	23,71±8,6	28,85±12,56	42±2,8	0,124(F=2,46)
SpO ₂	92,94±5,5	97,129±1,84	97±0	0,15(F=2,17)
pH	7,23±0,074	7,32±0,11	7,35±0,021	0,132(F=2,37)
PO ₂ (mmHg)	97,5±57,7	131,95±45,3	132,85±38,53	0,42(F=0,9)

HCO ₃ (mmol/L)- ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΑ	24,32±5,9	22,85±2,64	21,75±2,3	0,7,17(F=0,34)
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ pCO ₂ (mmHg)	56,87±10,68	44,65±12,29	52±1,41	0,157(F=2,14)
ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ (mmol/L)	1,13±0,1	1,08±0,07	0,925±0,077	0,034(F=4,4)*
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.				

Βρέθηκε όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή του Γαλακτικού οξέος ($p=0,034$) μεταξύ των τριών ομάδων. Η τιμή του γαλακτικού Οξέος των ζώων της Ομάδας C (mean=0,92±0,07mmol/L) είναι χαμηλότερη από αυτή των άλλων δύο ομάδων (meanA:1,13±0,1mmol/l, meanB:1,08±0,07mmol/l) (Σχήμα 17)



Σχήμα 17. Γαλακτικό Οξύ στη Φάση 4 ώρες

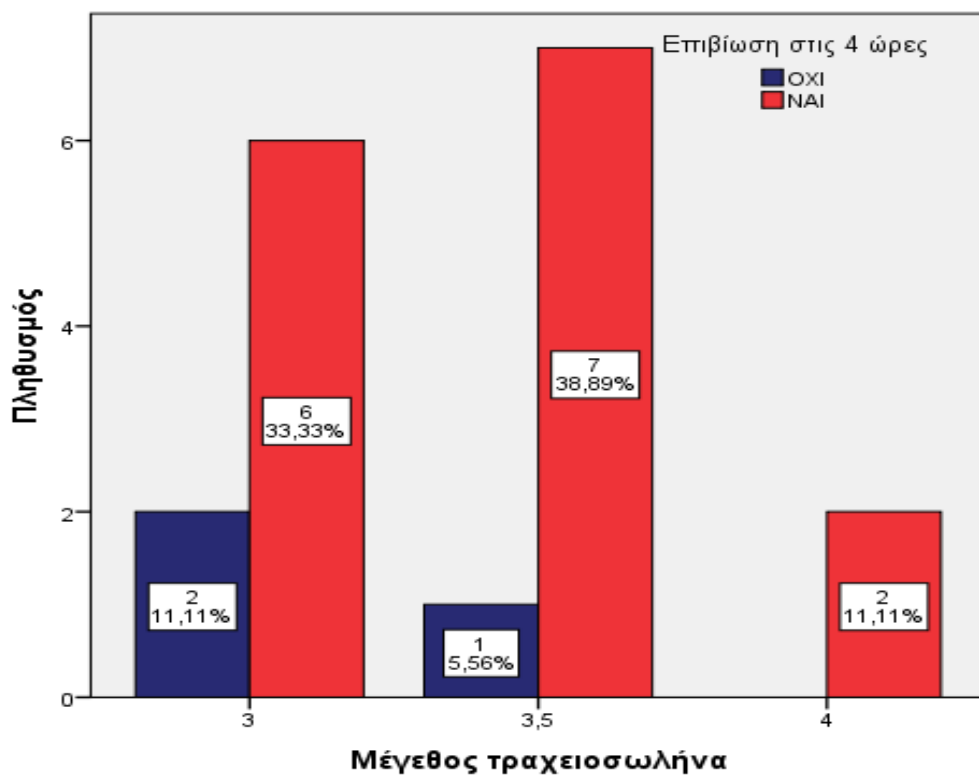
Στον Πίνακα 12 περιγράφονται τα αποτελέσματα που αφορούν τόσο την επιβίωση του κάθε ζώου ξεχωριστά για κάθε ομάδα σε όλες τις φάσεις έως τη φάση 4 ώρες μετά τη ROSC, καθώς και ο χρόνο ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας για το κάθε ζώο. Φαίνεται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ζώων που επέζησαν τόσο στις 2 ώρες όσο και όσων τελικά έφθαναν μέχρι και τις 4 ώρες είχαν χρόνο ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας τα 30 δευτερόλεπτα.

Πίνακας 12. Χρόνοι ανακοπής και ROSC σε sec σε σχέση με τις Ομάδες Α, Β και C στις Φάσεις ROSC, 2 ώρες και 4 ώρες μετά τη ROSC

ΟΜΑΔΑ	ΖΩΟ	Χρόνος Ανακοπής σε sec	Χρόνος ROSC σε sec	Επιβίωση στις 2 ώρες	Επιβίωση στις 4 ώρες
A No3	A1	210	30	NAI	NAI
	A2	460			
	A3	290	60	NAI	NAI
	A4	620	60	NAI	NAI
	A5	780	45	NAI	NAI
	A6	300	30	NAI	NAI
	A7	240	30	NAI	OXI
	A8	430	25	NAI	OXI
	A9	120	120	NAI	NAI
B No3,5	B1	470	150	NAI	NAI
	B2	400	30	NAI	NAI
	B3	390	30	NAI	NAI
	B4	870	90	OXI	
	B5	390	30	NAI	NAI
	B6	440	30	NAI	NAI
	B7	870	60	NAI	OXI
	B8	403	30	NAI	NAI
	B9	370	30	NAI	NAI
	B10	870			
C No4	C1	783			
	C2	680			
	C3	45	80	OXI	
	C4	420	30	OXI	

	C5	165	60	OXI	
	C6	540	30	OXI	
	C7	410			
	C8	330	30	NAI	NAI
	C9	470			
	C10	610	30	NAI	NAI

Παρατηρείτε ότι ο μεγαλύτερος πληθυσμός των ζώων που επέζησαν έως τη φάση 4 ώρες σε ποσοστό 38,39% είναι ζώα που ανήκουν στην Ομάδα Β. Η διαφορά αυτή στην επιβίωση δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική μεταξύ των Ομάδων ($p=0,638$) δεδομένου ότι η Ομάδα C παρέμεινε σταθερή από την φάση 2 ώρες στη φάση 4 ώρες (Πίνακας 12 και Σχήμα 18)



Σχήμα 18. Ποσοστά επιβιωσάντων στη Φάση 4 ώρες

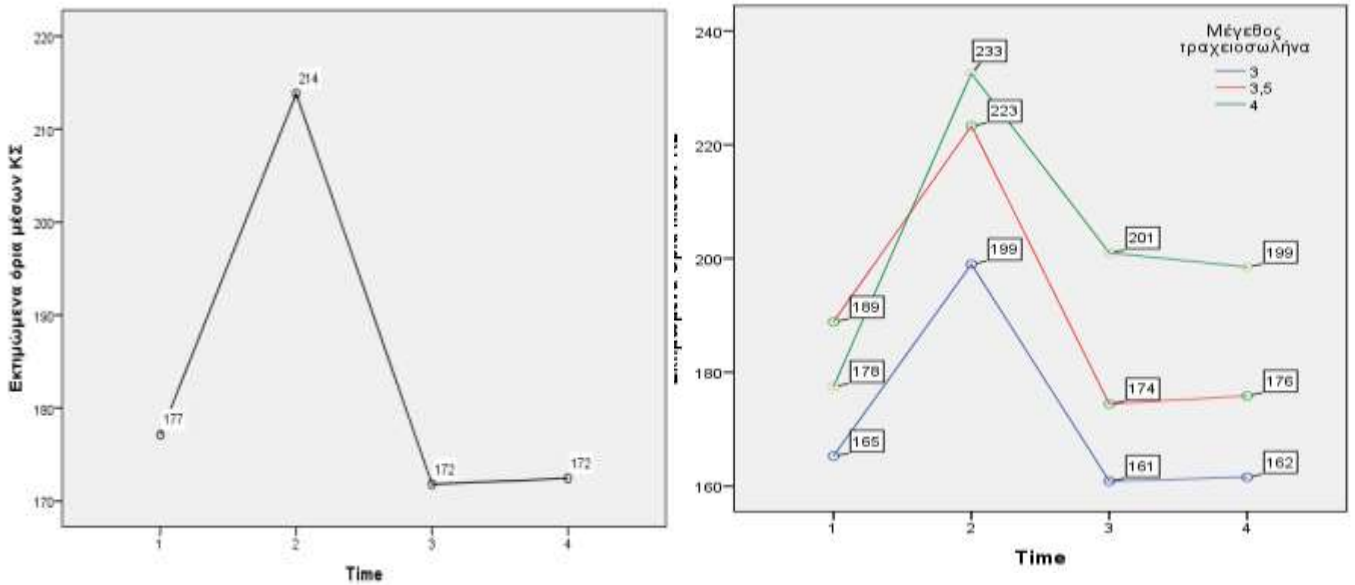
9.2. Μεταβολές παραμέτρων μέσα στο χρόνο

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος επαναλαμβανομένων μετρήσεων ANOVA για μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή και χρησιμοποίηση της διόρθωσης Green-house-Geisser. Για τις μεταβλητές εκείνες που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος μη παραμετρικών μετρήσεων Friedman.

Βρέθηκε να υπάρχουν διαφορές στις τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρων καθώς και των παραμέτρων που αξιολογούν τον αερισμό των ζώων μέσα στις τέσσερις χρονικές μετρήσεις που πραγματοποιήθηκε το πείραμα {Φάση Σταθεροποίησης(time 1), Φάση Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας (time 2), Φάση 2h μετά (time 3) και Φάση 4h μετά (time 4)}.

9.2.1. Μεταβολές αιμοδυναμικών παραμέτρων μέσα στο χρόνο

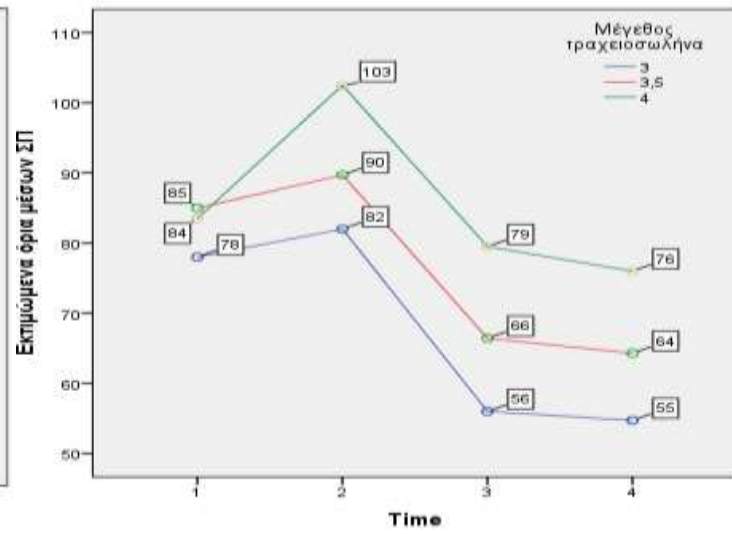
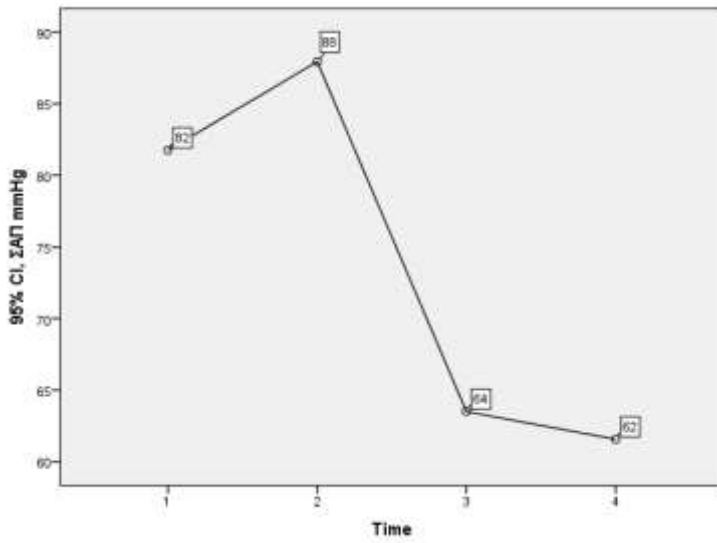
Παρατηρήθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις χρονικές μετρήσεις των μέσων της Καρδιακής Συχνότητας μεταξύ των τεσσάρων φάσεων ($F_{(3, 45)}=11,89$ $p<0,001$). Βρέθηκε να υπάρχει αύξηση του μέσου της ΚΣ από την Φάση της Σταθεροποίησης στη Φάση Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας για όλες τις ομάδες και στην πορεία μείωση αυτής στις επόμενες φάσεις και τάση επαναφοράς των τιμών της ΚΣ σε τιμές παρόμοιες με αυτές της φάσης σταθεροποίησης για τα ζώα. Η Ομάδα C παρουσιάζει μεγαλύτερη αύξηση του μέσου της ΚΣ από τη Φάση Σταθεροποίησης (mean=177,13±33,58) στη Φάση Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας (mean=213,81±42) και η τιμή της παραμένει αυξημένη τόσο στη φάση 2h (mean=200±8,4) όσο και στη φάση 4h (mean=198,5±2,12) (Σχήμα 19).



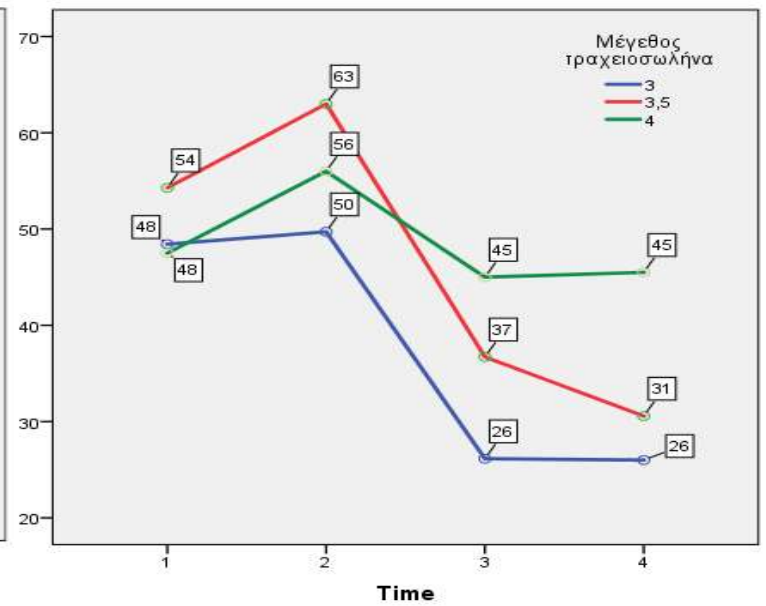
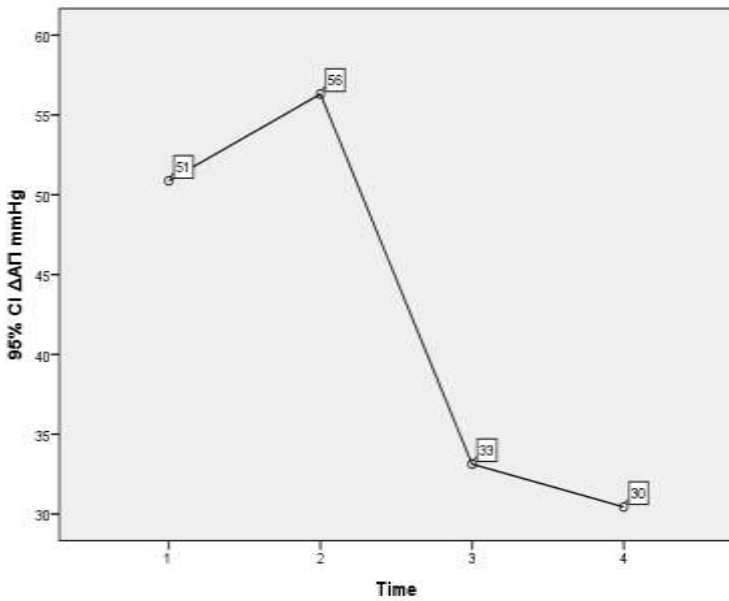
Σχήμα 19. (α) Μεταβολές Καρδιακής Συχνότητας στις 4 χρονικές περιόδους και (β) μεταβολές ΚΣ στις 4 χρονικές περιόδους για τις τρεις Ομάδες

Βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις χρονικές μετρήσεις των τιμών της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης μεταξύ των τεσσάρων φάσεων ($F_{(3, 45)}=12,95$ $p<0,001$) με σταθερή πτωτική τάση από τη Φάση Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας (mean total= $87,94\pm 21,2$ mmHg) προς τη Φάση 4h (mean total= $61,56\pm 18,7$ mmHg). Την πιο σταθερή διακύμανση της τιμής ΣΑΠ εμφανίζουν οι Ομάδες Α και Β (Σχήμα 20).

Επιπλέον βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης στις χρονικές μετρήσεις μεταξύ των τεσσάρων φάσεων ($F_{(1,837, 27,55)}=15,07$ $p<0,001$) με πτωτική τάση και τη μεγαλύτερη διαφορά να εμφανίζεται μεταξύ των φάσεων Φάση Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας (mean total= $56,31\pm 19,28$ mmHg) και φάση 4h (mean total= $30,43\pm 11,6$ mmHg) Παρατηρείτε επιπλέον η Ομάδα Α να έχει τη μικρότερη ΔΑΠ στη φάση 4h (mean total= $56,31\pm 19,28$ mmHg) και επιπλέον η Ομάδα Α και Β έχουν μια απότομη πτώση της ΔΑΠ από τη φάση ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας στη φάση 2h (Σχήμα 21).

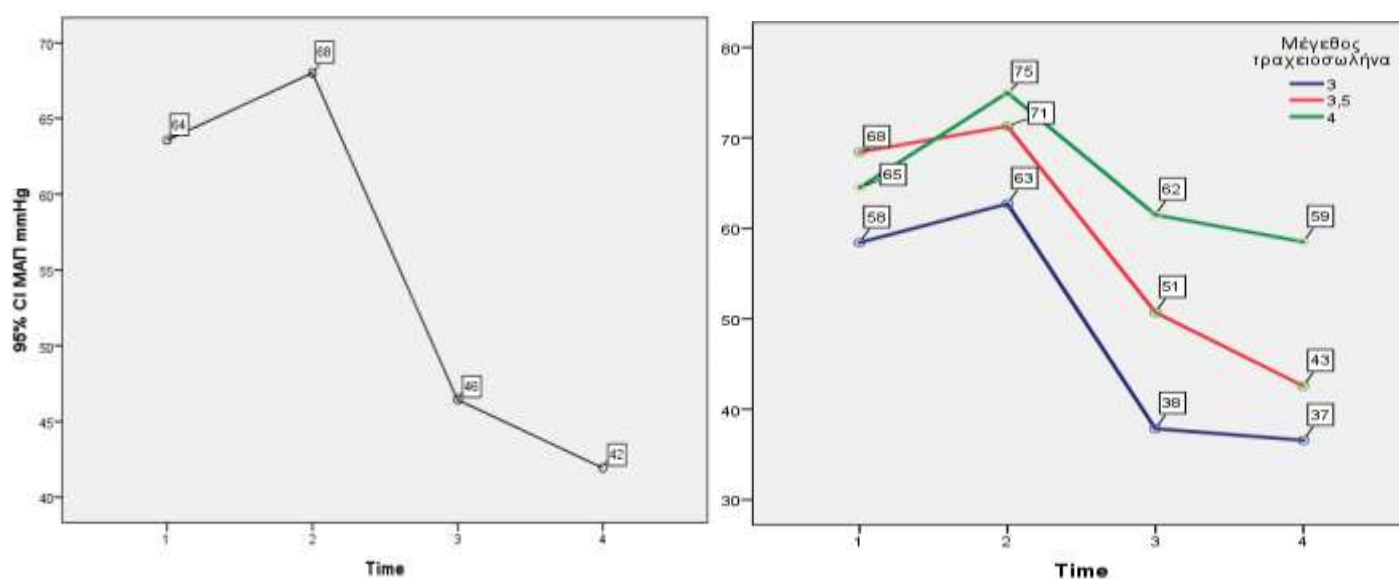


Σχήμα 20. (α) Μεταβολές Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης mmHg στις 4 χρονικές περιόδους και (β) μεταβολές ΣΑΠ στις 4 χρονικές περιόδους για τις τρεις Ομάδες



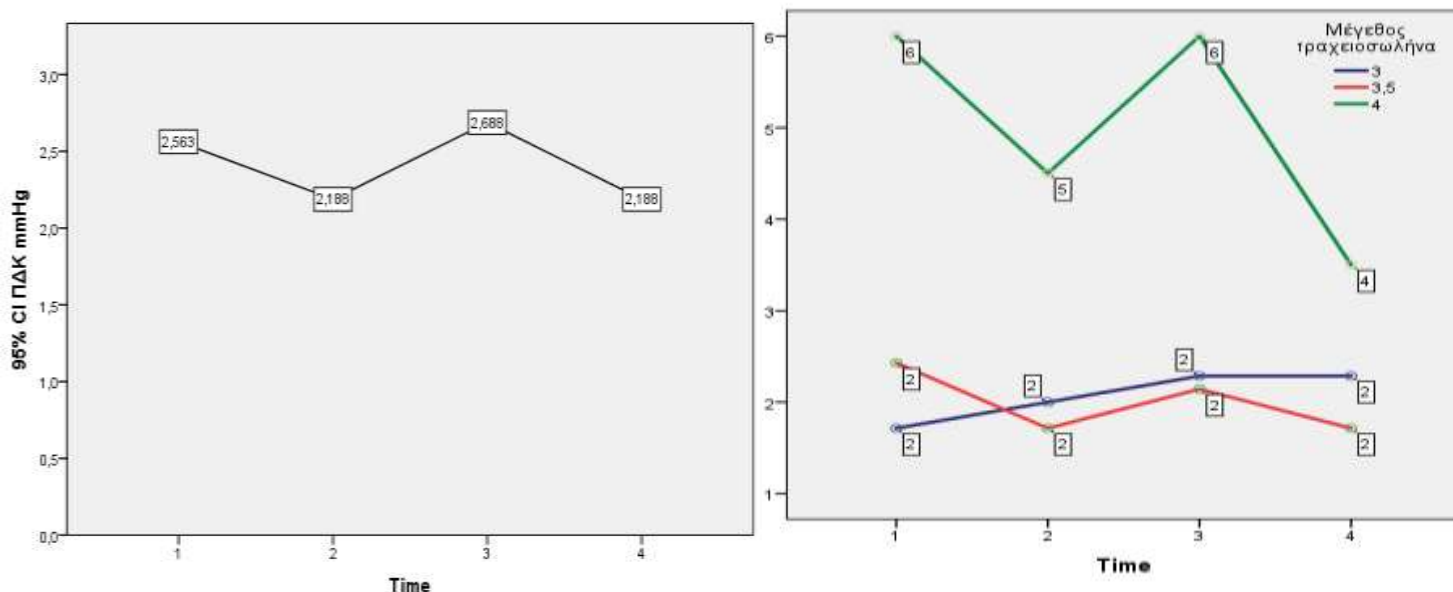
Σχήμα 21. (α) Μεταβολές Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης mmHg στις 4 χρονικές περιόδους και (β) Μεταβολές Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης mmHg στις 4 χρονικές περιόδους για τις τρεις Ομάδες

Βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης (ΜΑΠ) στις χρονικές μετρήσεις μεταξύ των τεσσάρων φάσεων ($F_{(1,93, 29,04)}=20,49$ $p<0,001$) με μείωση αυτής από τη Φάση Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας (mean total= $68\pm 16,19$ mmHg) έως και τη φάση 4h (mean total= $4.93\pm 14,12$ mmHg). Παρατηρείτε ότι η Ομάδα Α να έχει τη μικρότερη ΜΑΠ στη φάση 4h (mean= $36,5\pm 11,8$ mmHg) και επιπλέον οι Ομάδες Α και Β έχουν απότομη πτώση της ΜΑΠ από τη φάση ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας στη φάση 2h (Σχήμα 22)



Σχήμα 22. (α) Μεταβολές Μέσης Αρτηριακής Πίεσης mmHg στις 4 χρονικές περιόδους (β) Μεταβολές Μέσης Αρτηριακής Πίεσης mmHg στις 4 χρονικές περιόδους για τις τρεις Ομάδες

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της Πίεσης του Δεξιού Κόλπου (ΠΔΚ) στις χρονικές μετρήσεις μεταξύ των τεσσάρων φάσεων ($X^2_{(3)}=3,17$ $p=0,365$). Παρατηρήσεις όμως που όπως ειπώθηκε πιο πάνω είναι στατιστικά σημαντικές μεταξύ των Ομάδων Α, Β και της Ομάδας C ($p<0,001$) καθ' όλη τη διάρκεια των φάσεων όπως φαίνεται στο Σχήμα 23.

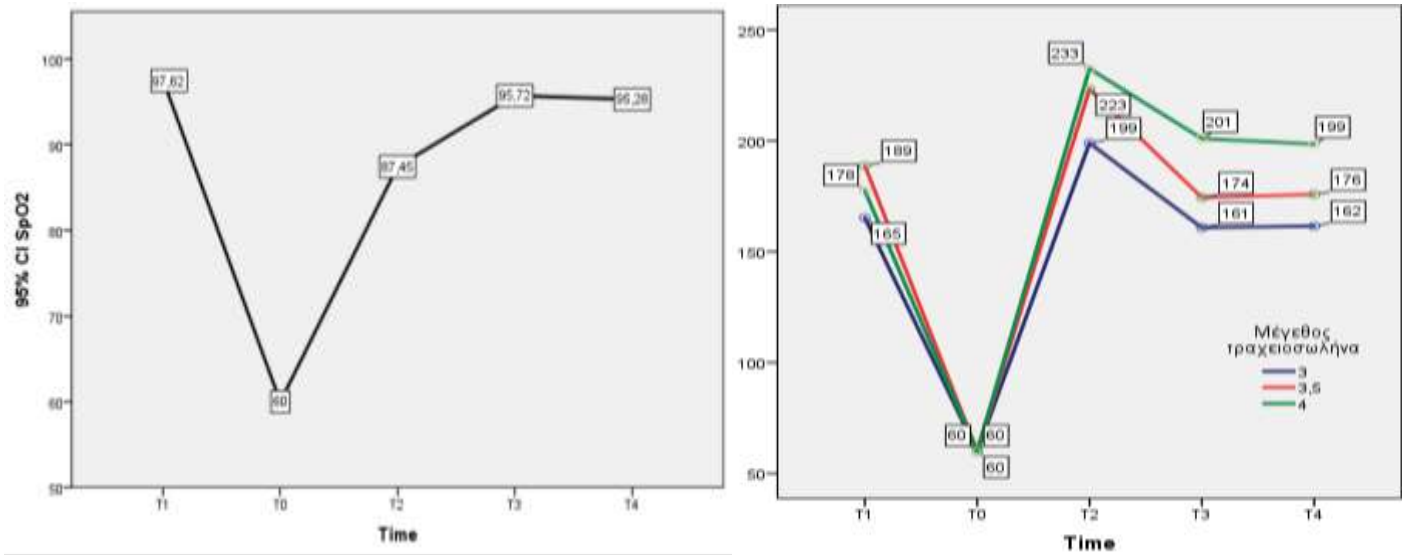


Σχήμα 23. (α) Μεταβολές Πιέσεων Δεξιού Κόλπου mmHg στις 4 χρονικές περιόδους (β) και μεταβολές Πιέσεων Δεξιού Κόλπου mmHg στις 4 χρονικές περιόδους για τις τρεις Ομάδες

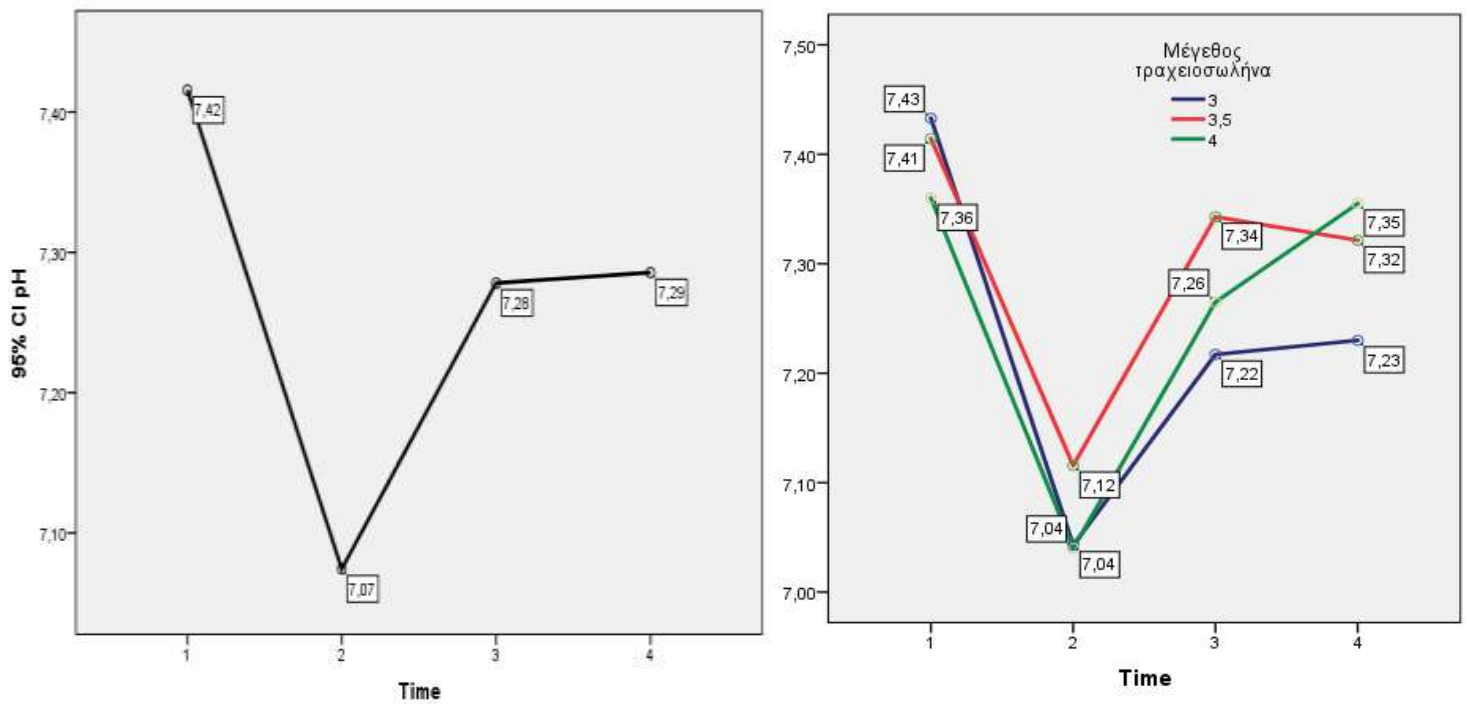
9.2.2. Μεταβολές παραμέτρων εκτίμησης αερισμού

Μετά τον έλεγχο των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων κατά Friedman βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή του κορεσμού Οξυγόνου στο αίμα (SpO₂) στις χρονικές μετρήσεις μεταξύ των πέντε φάσεων ($\chi^2(4)=40,48$ $p<0,001$). Παρατηρούνται επίσης διαφορές στις τιμές μεταξύ των Ομάδων B, C με την Ομάδα A κυρίως στη Φάση της Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας (Σχήμα 24)

Βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή του pH στις χρονικές μετρήσεις μεταξύ των τεσσάρων φάσεων ($F(3, 45)=39,07$ $p<0,001$) με μείωση αυτής από τη Φάση Σταθεροποίησης (mean total=7,4+0,08) έως και τη φάση 4h (mean total=7,28+0,1). Παρατηρείτε το μικρότερο pH στη φάση ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας (mean total=7,07+0,12) (Σχήμα 25).

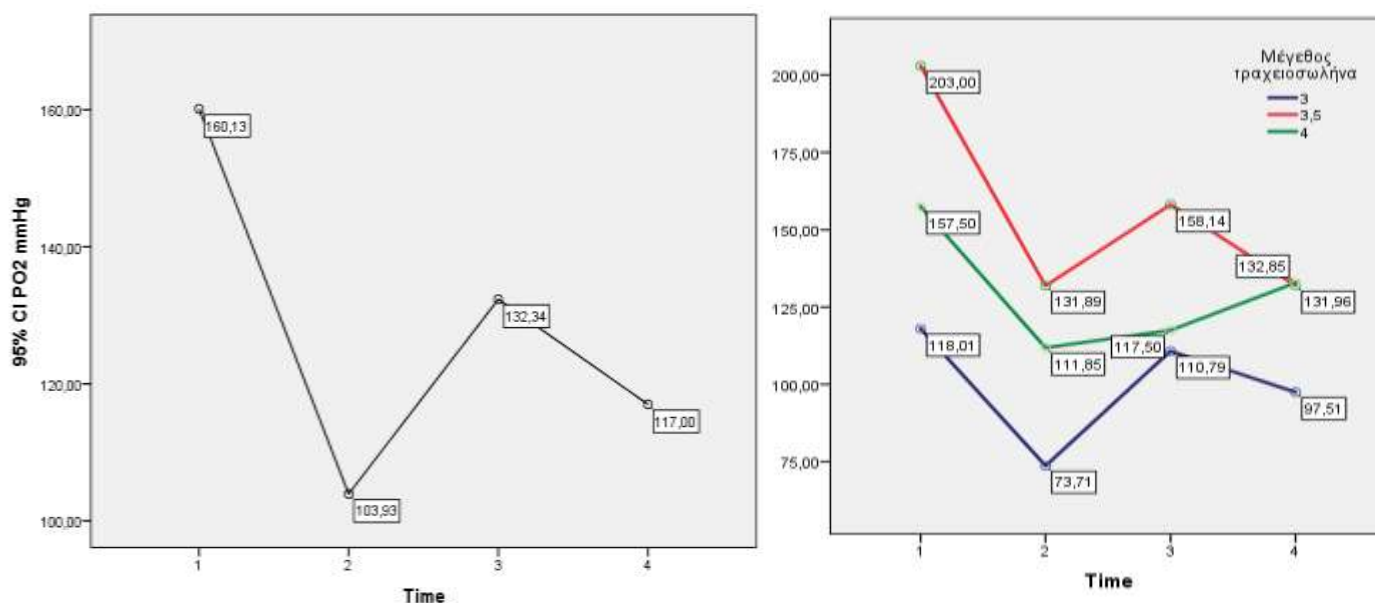


Σχήμα 24. (α) Μεταβολές SpO2 στις 5 χρονικές περιόδους (β) και μεταβολές SpO2 στις 5 χρονικές περιόδους για τις τρεις Ομάδες



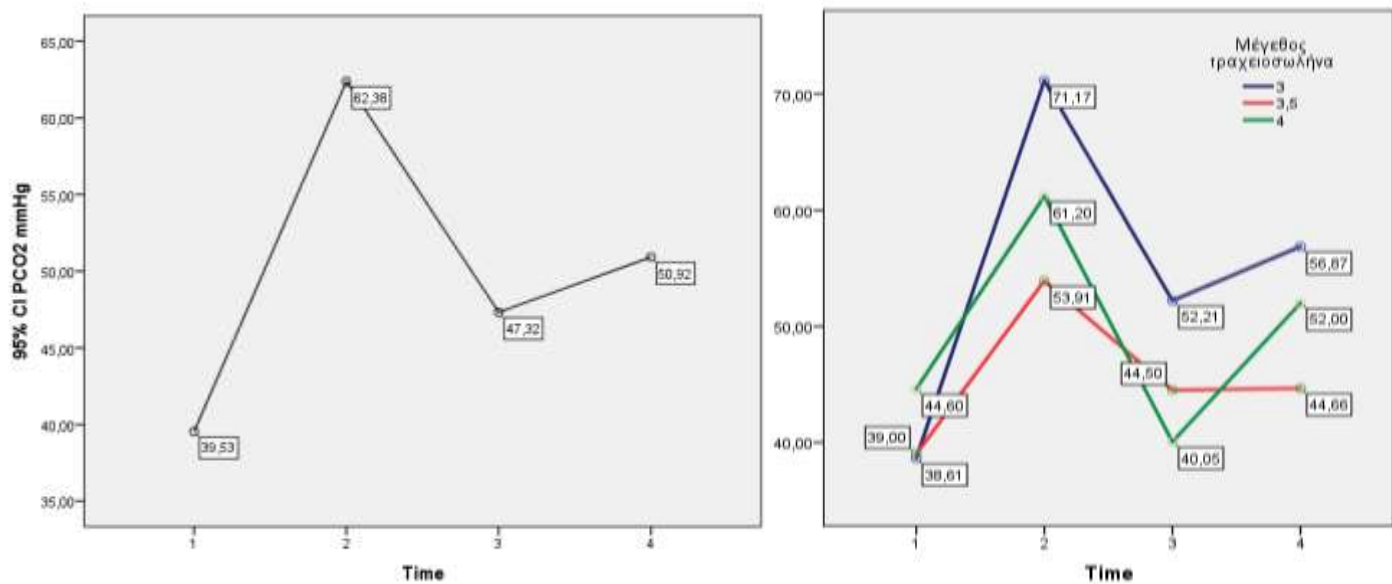
Σχήμα 25. (α) Μεταβολές pH στις 4 χρονικές περιόδους (β) και μεταβολές pH στις 4 χρονικές περιόδους για τις τρεις Ομάδες

Φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της Μερικής Πίεσης Οξυγόνου του αίματος PO₂ στις χρονικές μετρήσεις μεταξύ των τεσσάρων φάσεων ($F(2,2, 33,2)=4,72$ $p=0,013$) με μείωση αυτής από τη Φάση Σταθεροποίησης (mean total=160,13+58,27 mmHg) έως και τη φάση 4h (mean total=117+50,6). Παρατηρείται τη μεγαλύτερη τιμή PO₂ σε όλη τη διάρκεια του πειράματος να την έχει η Ομάδα Β και την μικρότερη να την έχει η Ομάδα Α όπως φαίνεται στο Σχήμα 26.



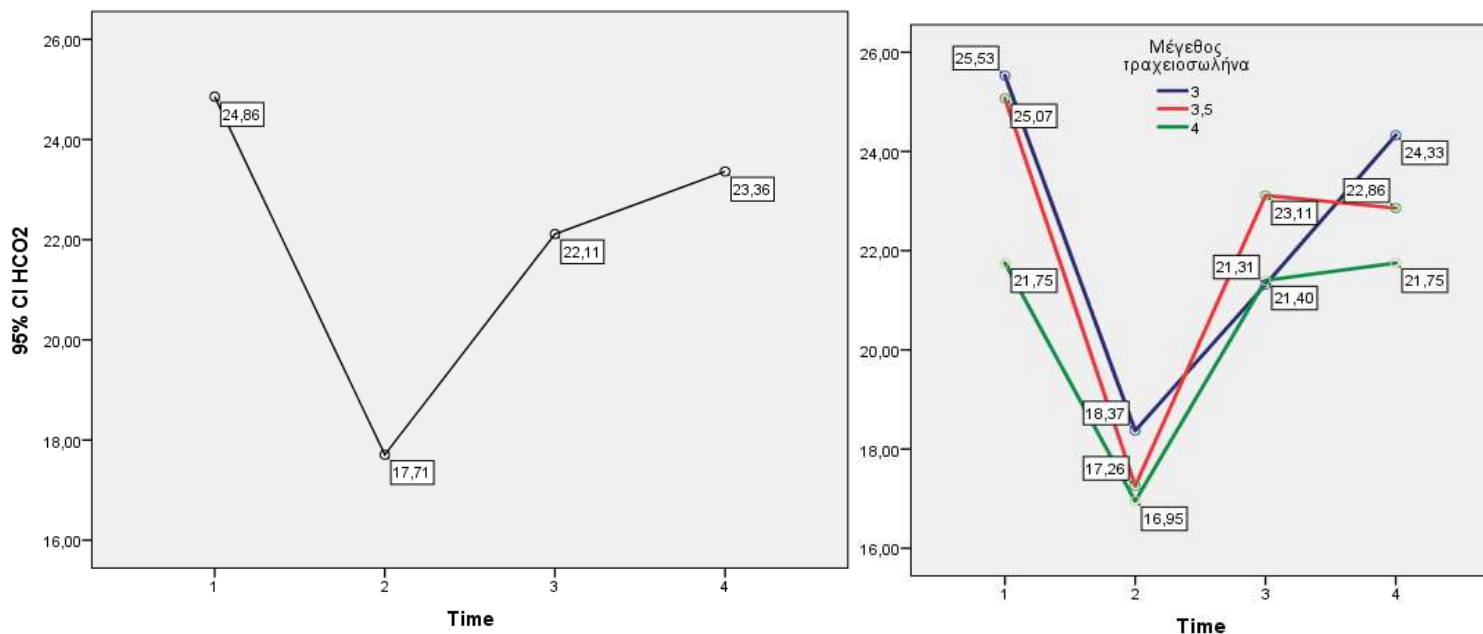
Σχήμα 26. (α) Μεταβολές στην PO₂ στις 4 χρονικές περιόδους (β) και μεταβολές PO₂ στις 4 χρονικές περιόδους για τις τρεις Ομάδες

Επιπλέον βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της Μερικής Πίεσης Διοξειδίου του Άνθρακα στο αίμα PCO₂ στις χρονικές μετρήσεις μεταξύ των τεσσάρων φάσεων ($F(2,25, 33,8)=14,37$ $p<0,001$) με αύξηση αυτής από τη Φάση Σταθεροποίησης (mean total=39,53+6,6 mmHg) έως τη φάση ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (mean total=62,37+19,2 mmHg) και από τη φάση 2h (mean total=47,3+11,2 mmHg) έως τη φάση 4h (mean total=50,9+11,8 mmHg). Παρατηρείται τη μεγαλύτερη τιμή PCO₂ σε όλη τη διάρκεια του πειράματος να την έχει η Ομάδα Α και την μικρότερη να την έχει η Ομάδα Β όπως φαίνεται στο Σχήμα 27.



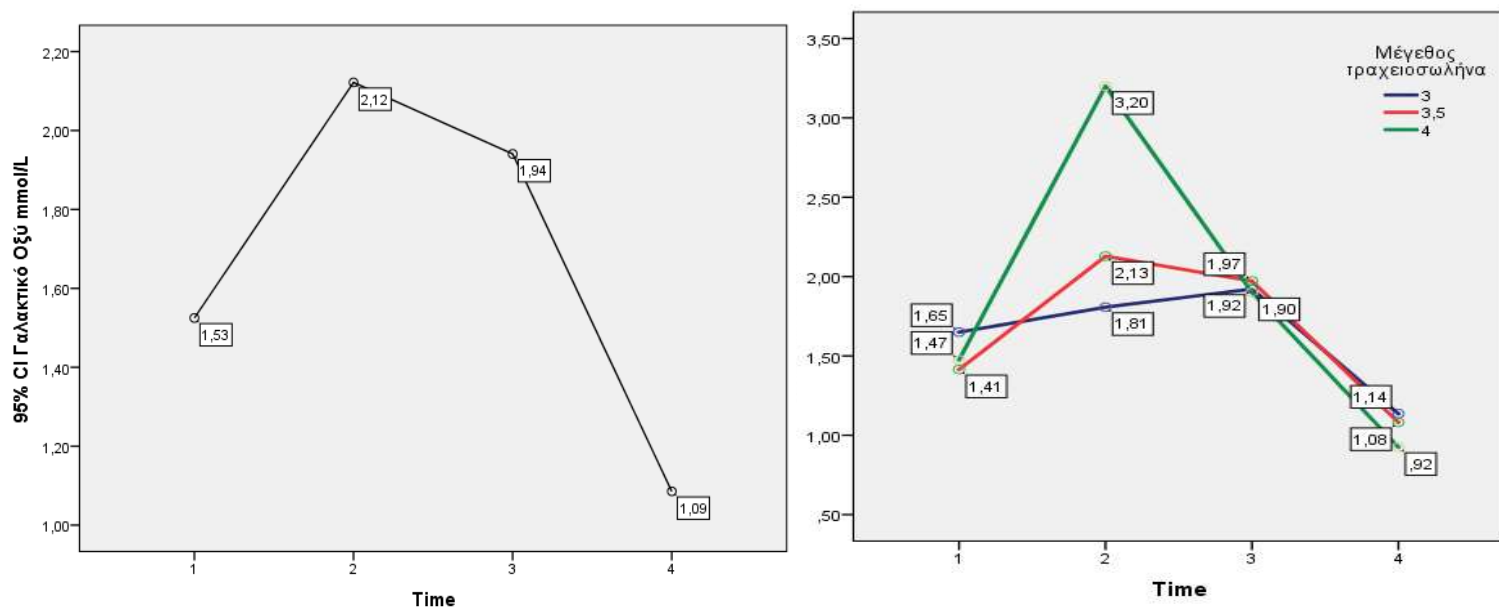
Σχήμα 27. (α) Μεταβολές στην PCO2 στις 4 χρονικές περιόδους (β) και μεταβολές PCO2 στις 4 χρονικές περιόδους για τις τρεις Ομάδες

Επίσης βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή των Διτανθρακικών του αίματος HCO₃ στις χρονικές μετρήσεις μεταξύ των τεσσάρων φάσεων ($F_{(3, 45)}=22,51$ $p<0,001$) με αύξηση αυτής από τη Φάση ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (mean total=17,7+3,3 mmHg) έως τη φάση 4h (mean total=23,36+4,2 mmHg). Παρατηρείται διαφορά στην τιμή των HCO₃ σε όλη τη διάρκεια του πειράματος ανάμεσα στις Ομάδες όπως φαίνεται στο Σχήμα 28.



Σχήμα 28. (α) Μεταβολές στην HCO_3^- στις 4 χρονικές περιόδους (β) και μεταβολές HCO_3^- στις 4 χρονικές περιόδους για τις τρεις Ομάδες

Όπως φαίνεται στο σχήμα 29, βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή Γαλακτικού Οξέος στις χρονικές μετρήσεις μεταξύ των τεσσάρων φάσεων ($F_{(1,9 \ 29,1)}=30,72 \ p<0,001$) με μείωση της τιμής από τη Φάση ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (mean total=2,12+0,49mmol/l) έως τη φάση 4h (mean total=1,08+0,1 mmol/l). Παρατηρείται διαφορά στην τιμή του Γαλακτικού Οξέος στη Φάση ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ανάμεσα στις Ομάδες όπως φαίνεται στο Σχήμα 29.



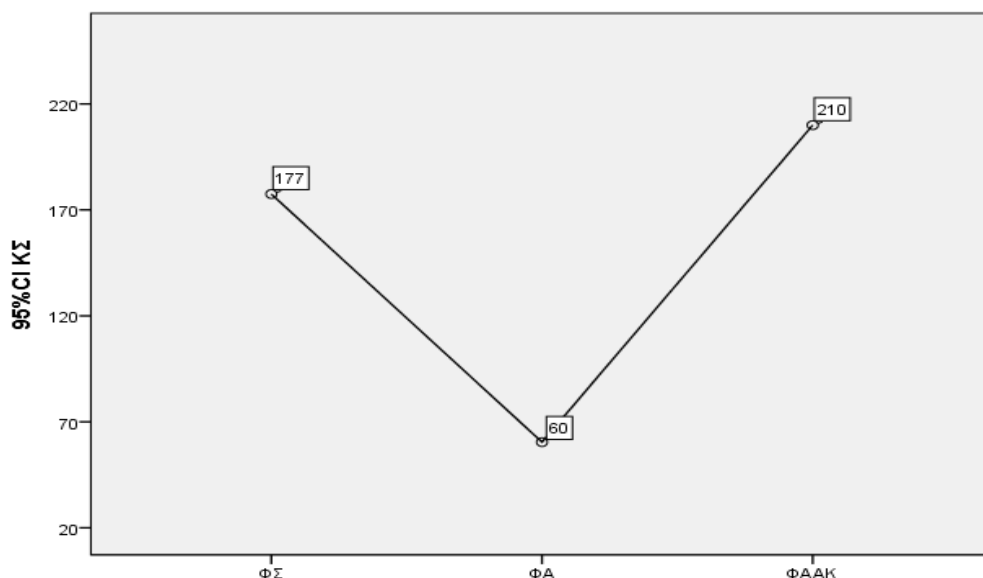
Σχήμα 29. (α) Μεταβολές στο γαλακτικό Οξύ στις 4 χρονικές περιόδους (β) και μεταβολές στο Γαλακτικό Οξύ στις 4 χρονικές περιόδους για τις τρεις Ομάδες

9.3. Μεταβολές αιμοδυναμικών και αναπνευστικών παραμέτρων στις φάσεις Σταθεροποίησης – Ανακοπής- Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας.

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος επαναλαμβανομένων μετρήσεων ANOVA για μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή και χρησιμοποίηση της διόρθωσης Green-house-Geisser. Για τις μεταβλητές εκείνες που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος μη παραμετρικών μετρήσεων Friedman. Βρέθηκε να υπάρχουν διαφορές στις τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρων καθώς και των παραμέτρων που αξιολογούν τον αερισμό των ζώων μέσα στις τρεις χρονικές μετρήσεις που πραγματοποιήθηκε το πείραμα {Φάση Σταθεροποίησης(ΦΣ), Φάση Ανακοπής (ΦΑ) και Φάση Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας (ΦΑΑΚ)}.

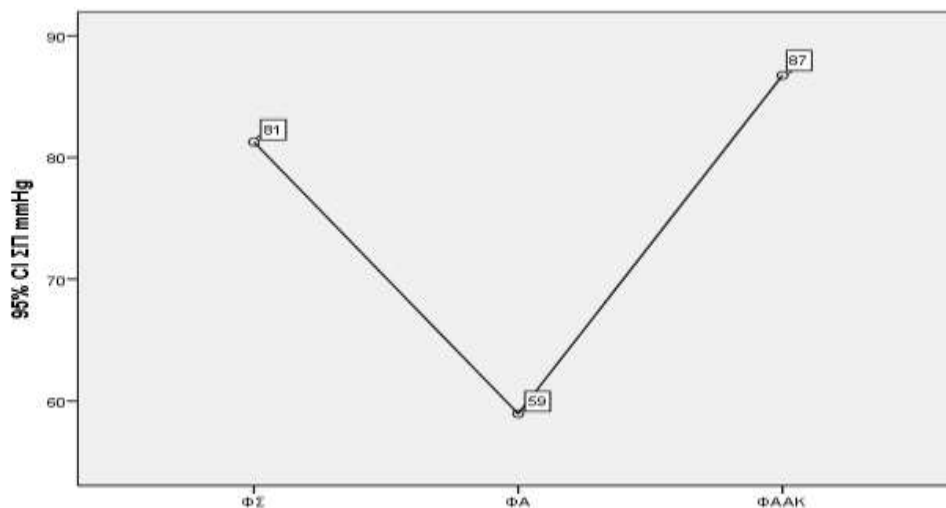
Παρατηρήθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της Καρδιακής Συχνότητας μεταξύ των τριών χρονικών σημείων ($F_{(2, 44)}=207,04$ $p<0,001$). Post-hoc έλεγχοι χρησιμοποιώντας τη διόρθωση Bonferroni, ανακάλυψαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση της ΚΣ από τη ΦΣ στη ΦΑ ($177,47 \pm 20,07$ vs $60,43 \pm 1,7$

αντίστοιχα $p < 0,001$) και επίσης αύξηση της ΚΣ από τη ΦΑ στη ΦΑΑΚ ($60,43 \pm 1,7$ vs $210 \pm 40,6$) αντίστοιχα $p < 0,001$) (Σχήμα 30).



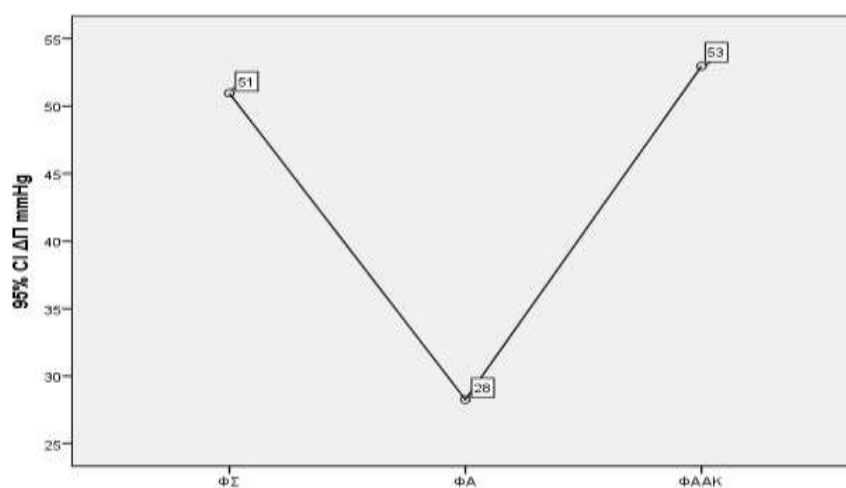
Σχήμα 30. Μεταβολές της Καρδιακής συχνότητας μεταξύ των Φάσεων Σταθεροποίησης, Ανακοπής και Ανάκτησης αυτόματης Κυκλοφορίας

Παρατηρήθηκε επιπλέον να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της Συστολικής Πίεσης (ΣΠ) μεταξύ των τριών χρονικών σημείων ($F_{(2, 44)} = 23,17$ $p < 0,001$). Post-hoc έλεγχοι χρησιμοποιώντας τη διόρθωση Bonferroni, ανακάλυψαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση της ΣΠ από τη ΦΣ στη ΦΑ ($81,26 \pm 11,7$ vs $58,96 \pm 20,59$ αντίστοιχα $p < 0,001$) και επίσης αύξηση της ΣΠ από τη ΦΑ στη ΦΑΑΚ ($58,96 \pm 20,59$ vs $86,74 \pm 19,7$ αντίστοιχα $p < 0,001$) (Σχήμα 31).



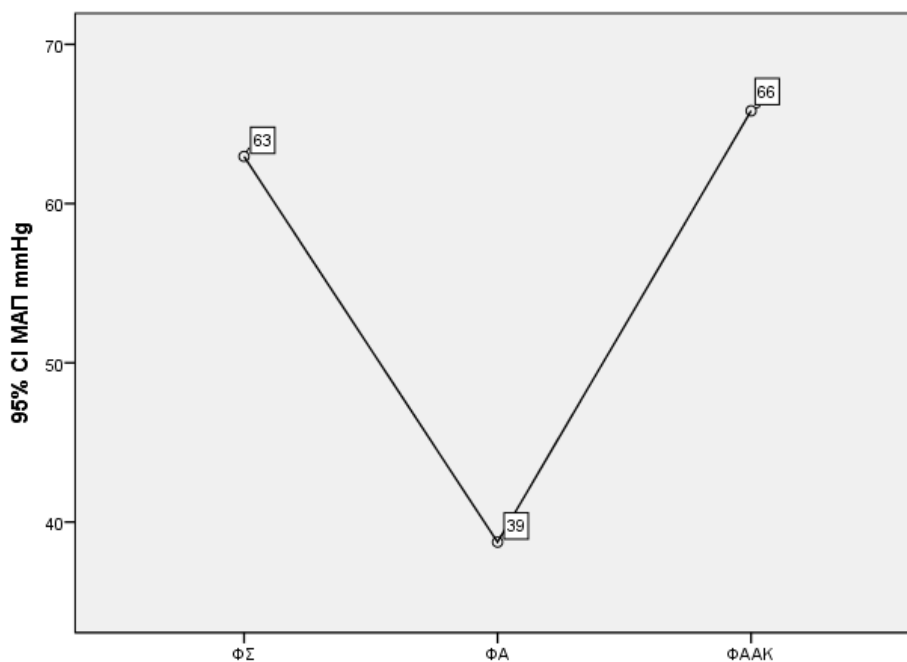
Σχήμα 31. Μεταβολές της ΣΠ μεταξύ των Φάσεων Σταθεροποίησης, Ανακοπής και Ανάκτησης αυτόματης Κυκλοφορίας

Επιπλέον βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της Διαστολικής Πίεσης (ΔΠ) μεταξύ των τριών χρονικών σημείων ($F(2, 44)=27,65$ $p<0,001$). Post-hoc έλεγχοι χρησιμοποιώντας τη διόρθωση Bonferroni, ανακάλυψαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση της ΔΠ από τη ΦΣ στη ΦΑ ($50,96+9,97$ vs $28,26+12,4$ αντίστοιχα $p<0,001$) και επίσης αύξηση της ΔΠ από τη ΦΑ στη ΦΑΑΚ ($28,26+12,4$ vs $52,95+3,9$ αντίστοιχα $p<0,001$) (Σχήμα 32).



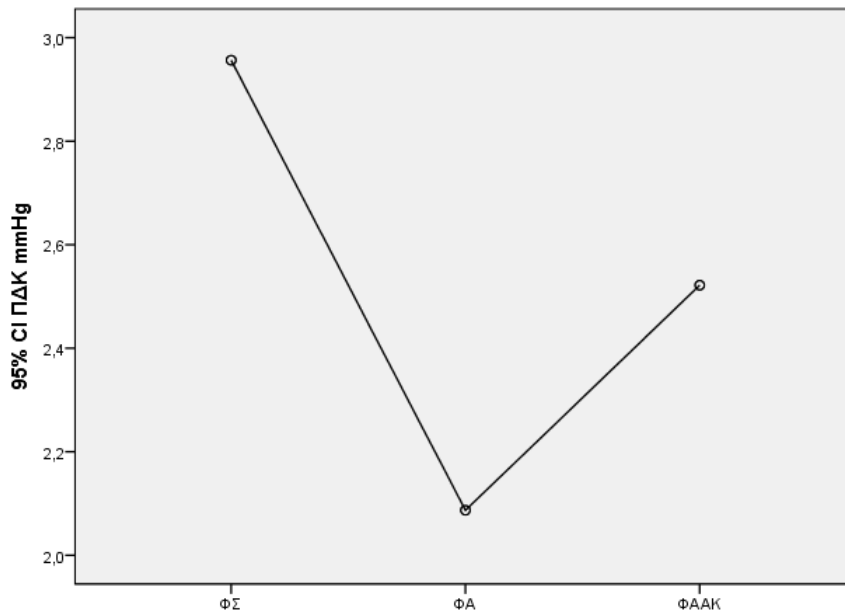
Σχήμα 32. Μεταβολές της ΔΠ μεταξύ των Φάσεων Σταθεροποίησης, Ανακοπής και Ανάκτησης αυτόματης Κυκλοφορίας

Βρέθηκε επίσης να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης (ΜΑΠ) μεταξύ των τριών χρονικών σημείων ($F_{(2, 44)}=41,3$ $p<0,001$). Post-hoc έλεγχοι χρησιμοποιώντας τη διόρθωση Bonferroni, ανακάλυψαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση της ΜΑΠ από τη ΦΣ στη ΦΑ ($62,96\pm 9,5$ vs $38,74\pm 13,12$ αντίστοιχα $p<0,001$) και επίσης αύξηση της ΜΑΠ από τη ΦΑ στη ΦΑΑΚ ($38,74\pm 13,12$ vs $65,83\pm 16,5$ αντίστοιχα $p<0,001$) (Σχήμα 33).



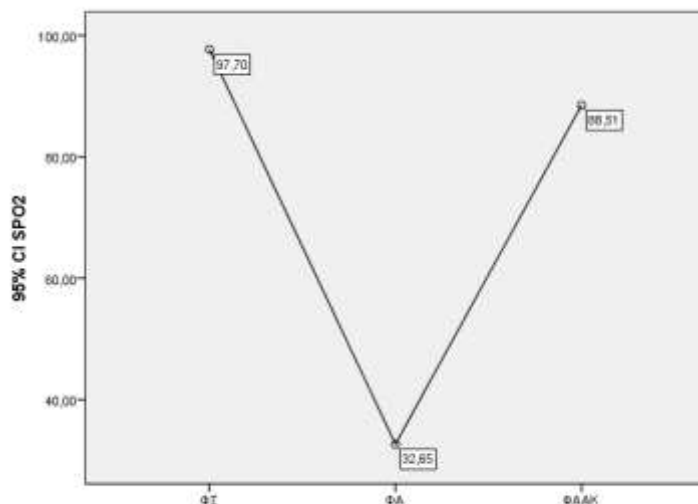
Σχήμα 33. Μεταβολές της ΜΑΠ μεταξύ των Φάσεων Σταθεροποίησης, Ανακοπής και Ανάκτησης αυτόματης Κυκλοφορίας

Επιπλέον βρέθηκε να υπάρχει διαφορά στις τιμές της Πίεσης του Δεξιού Κόλπου (ΠΔΚ) μεταξύ των τριών χρονικών σημείων αλλά όχι στατιστικά σημαντική ($X^2_{(2)}=5,79$, $p=0,058$). βρέθηκε υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση της ΠΔΚ από τη ΦΣ στη ΦΑ ($2,96\pm 1,77$ vs $2,09\pm 0,84$ αντίστοιχα $p=0,44$) αλλά αν και υπάρχει αύξηση της ΠΔΚ από τη ΦΑ στη ΦΑΑΚ αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική ($2,09\pm 0,84$ vs $2,52\pm 0,29$ αντίστοιχα $p=0,347$) (Σχήμα 34).



Σχήμα 33. Μεταβολές της ΠΔΚ μεταξύ των Φάσεων Σταθεροποίησης, Ανακοπής και Ανάκτησης αυτόματης Κυκλοφορίας

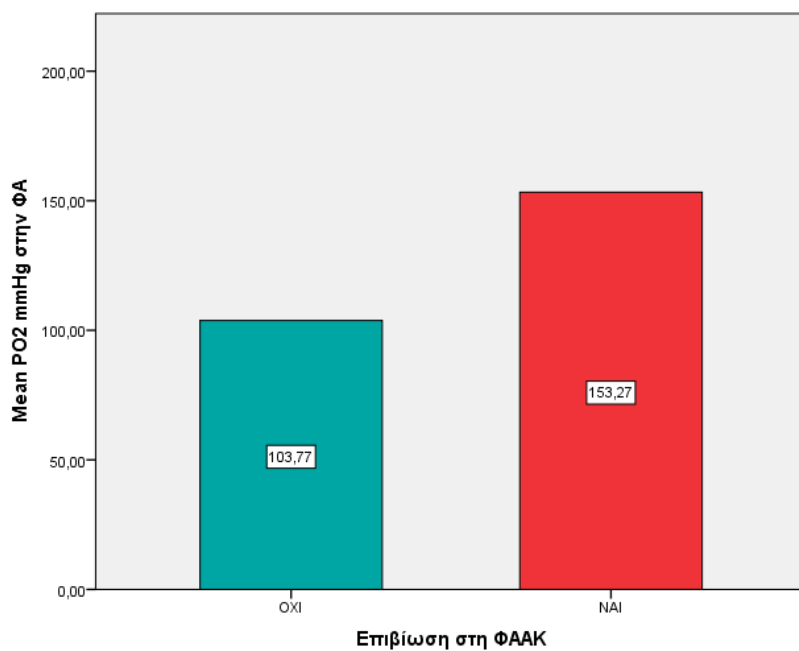
Τέλος βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του SPO2 μεταξύ των τριών χρονικών σημείων ($F_{(2, 44)}=393,108$ $p<0,001$). Post-hoc έλεγχοι χρησιμοποιώντας τη διόρθωση Bonferroni, ανακάλυψαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση του SPO2 από τη ΦΣ στη ΦΑ ($97,69\pm 1,8$ vs $32,65\pm 4,6$ αντίστοιχα $p<0,001$) και επίσης αύξηση του SPO2 από τη ΦΑ στη ΦΑΑΚ ($32,65\pm 4,6$ vs $88,5\pm 13,7$ αντίστοιχα $p<0,001$) (Σχήμα 34).



Σχήμα 34. Μεταβολές του SPO2 μεταξύ των Φάσεων Σταθεροποίησης, Ανακοπής και Ανάκτησης αυτόματης Κυκλοφορίας

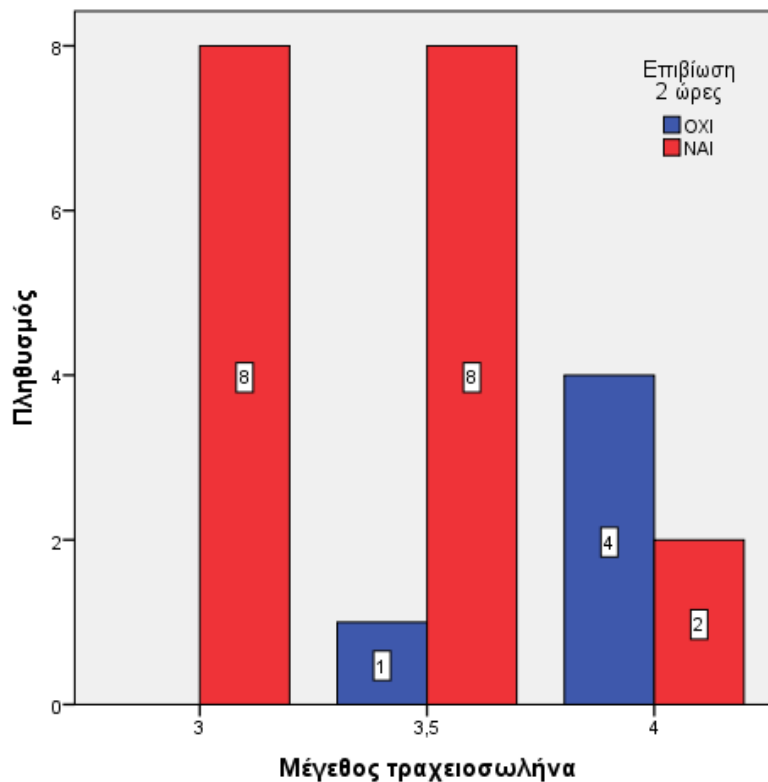
9.4. Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις

Βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της PO₂ στη Φάση Σταθεροποίηση με την «Επιβίωση» στην Φάση Ανάκτησης Αυτόματης Κυκλοφορίας (ROSC) ($r=0,39$, $p=0,036$). Τα ζώα που επιβίωσαν ($n=23$) στη ΦΑΑΚ είχαν καλύτερη PO₂ στην Φάση Σταθεροποίησης σε σχέση με τα ζώα που απεβίωσαν ($n=6$) ($153,26 \pm 53,9 \text{ mmHg}$ vs $103,7 \pm 12,09 \text{ mmHg}$) (Σχήμα 35)



Σχήμα 35. Το PO₂ της ΦΣ σε σχέση με τη επιβίωση στη ΦΑΑΚ

Προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του μεγέθους του ενδοτραχειακού σωλήνα με την επιβίωση στις 2 ώρες ($X^2_{(2)}=9,9$, $p=0,007$). Τα περισσότερα ζώα που επιβιώνουν είναι διασωληνωμένα με μέγεθος σωλήνα 3 και 3,5 (Σχήμα 36)

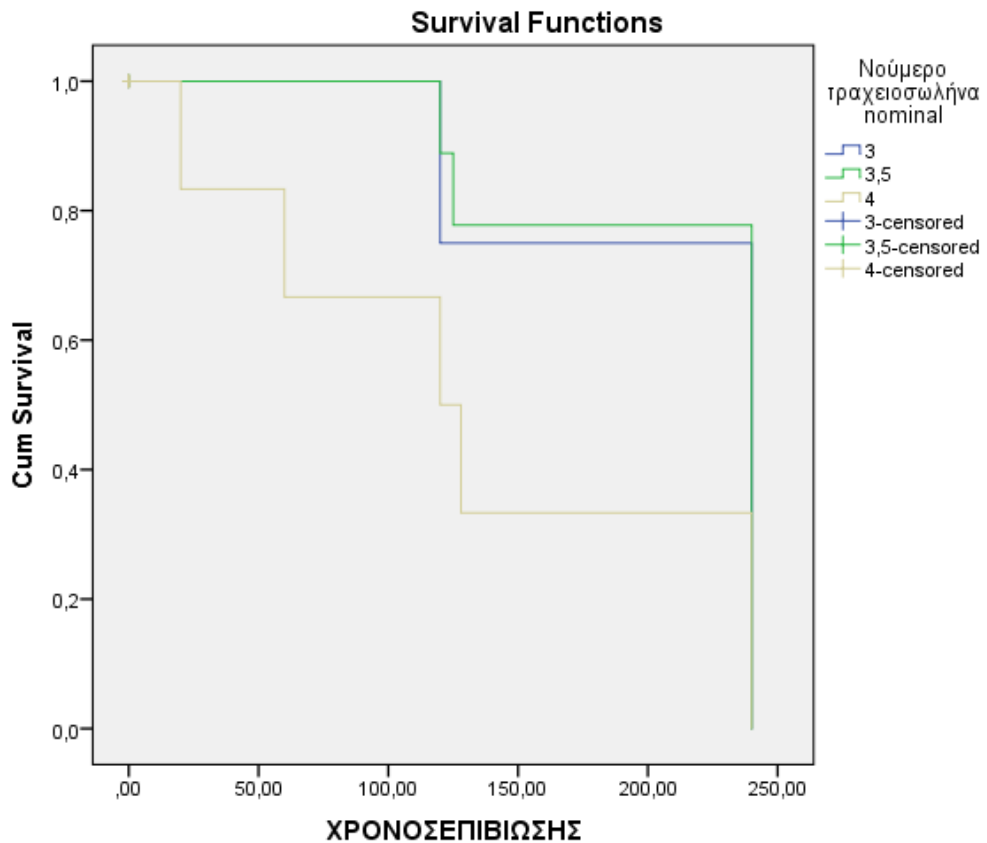


Σχήμα 36. Επιβίωση στις 2 ώρες και μέγεθος σωλήνα

9.5. Έλεγχος επιβίωσης

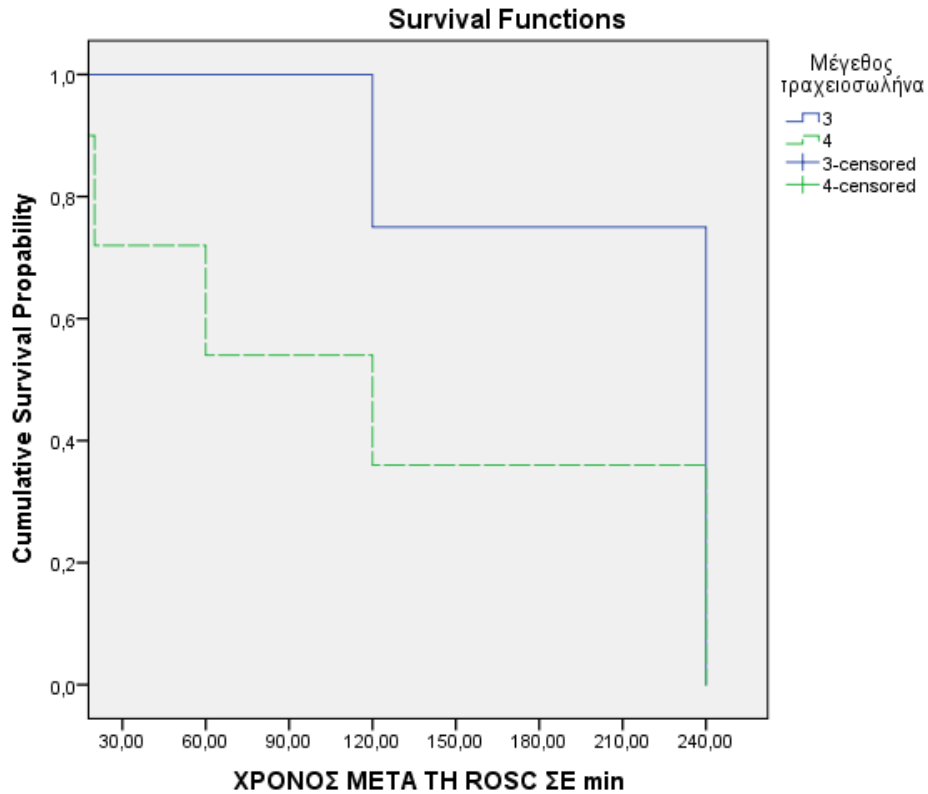
Για τη σύγκριση των συναρτήσεων επιβίωσης μεταξύ δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε η εντολή Kaplan-Maier. Ελέγχθηκε η επιβίωση ξεχωριστά για την Ομάδα Α και Ομάδα C και για την Ομάδα Β και Ομάδα C δεδομένου ότι η C θεωρείται η ομάδα ελέγχου.

Ο έλεγχος log-rank ανέδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο το χρόνο επιβίωσης στα ζώα της Ομάδας Α (mean=186 min) από τα ζώα της Ομάδας C (mean=68 min), $X^2=5,42$ $p=0,020$ (Σχήμα 30).



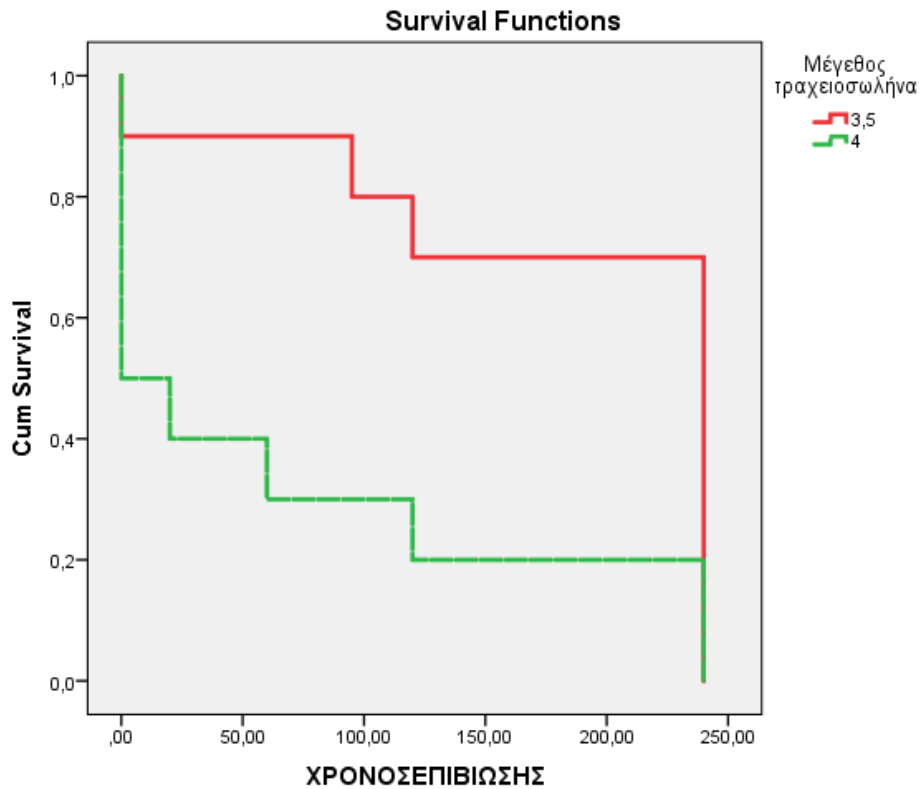
Σχήμα 30. Καμπύλη Kaplan- Meier. Η επιβίωση ήταν σημαντικά βελτιωμένη στην ομάδα A συγκριτικά με την ομάδα C .

Ο έλεγχος log-rank ανέδειξε μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης μετά τη ROSC στα ζώα της Ομάδας A (MD=240 min) από τα ζώα της Ομάδας C (MD=60min), $X^2=3,51$ $p=0,051$ (Σχήμα 31).



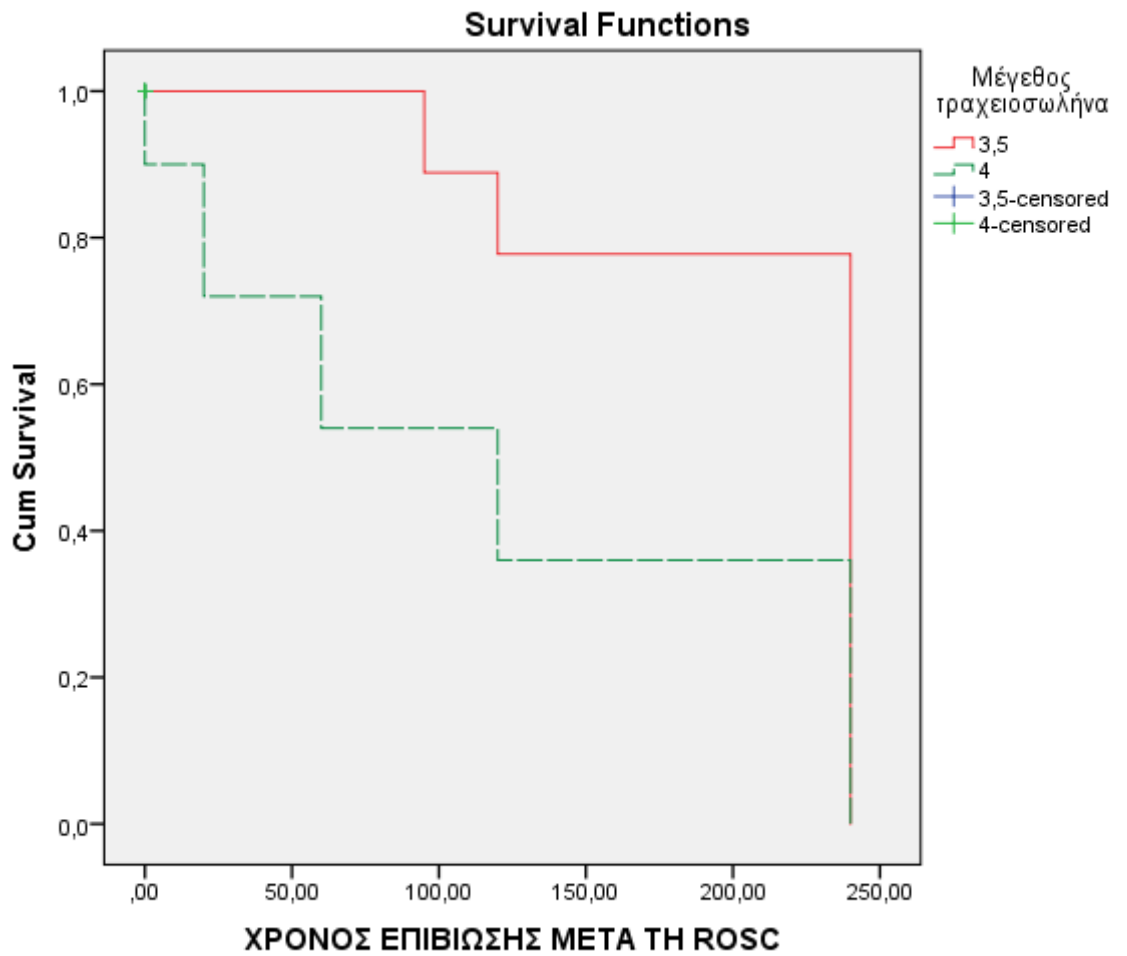
Σχήμα 31. Καμπύλη Kaplan- Meier. Η επιβίωση ήταν βελτιωμένη στην ομάδα A συγκριτικά με την ομάδα C

Ο έλεγχος log-rank ανέδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο το χρόνο επιβίωσης στα ζώα της Ομάδας B (mean=189,5min) από τα ζώα της Ομάδας C (mean=68 min), $\chi^2=5,98$ $p=0,014$ (Σχήμα 32).



Σχήμα 32. Καμπύλη Kaplan- Meier. Η επιβίωση ήταν σημαντικά βελτιωμένη στην ομάδα Β συγκριτικά με την ομάδα C .

Ο έλεγχος log-rank ανέδειξε σημαντικά μεγαλύτερο το χρόνο επιβίωσης στα ζώα της Ομάδας Β (mean=210,55 min) από τα ζώα της Ομάδας C (mean=122,4 min), $\chi^2=3,36$ $p=0,068$ (Σχήμα 33).



Σχήμα 33. Καμπύλη Kaplan- Meier. Η επιβίωση ήταν βελτιωμένη στην ομάδα Β συγκριτικά με την ομάδα C

10.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη, εξ όσων είναι γνωστό, όπου διερευνά την επίδραση διαφορετικών μεγεθών ETT που εμποδίζουν ή επιτρέπουν τη διαφυγή αέρα από τον ενδοτραχειακό σωλήνα, στα αποτελέσματα ανάνηψης και ανάκτησης της κυκλοφορίας σε άσφυγμα χοιρίδια.

Τα πιο σημαντικά ευρήματα από τη συγκεκριμένη μελέτη αφορούν κυρίως στην αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης μετά από 4 ώρες σε χοιρίδια που είναι διασωληνωμένα με μέτριας και υψηλής διαφυγής ενδοτραχειακούς σωλήνες. Βρέθηκε επίσης να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων με διαφορετικούς ενδοτραχειακούς σωλήνες κατά τη διάρκεια της ROSC στις μεταβλητές PO₂ και την Πίεση Δεξιού Κόλπου. Επιπλέον φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο SpO₂ και στην αρτηριακή πίεση και σε άλλες αιμοδυναμικές παραμέτρους στις 2 ώρες μετα-ROSC ανάμεσα στις ομάδες των χοιριδίων. Επίσης, τα επίπεδα γαλακτικού ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στις 4 ώρες μετά το ROSC μεταξύ των ζώων. Εκείνα τα ζώα που διασωληνώθηκαν με μικρότερα ETT πέτυχαν υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης, γεγονός που παρέχει σημαντικές ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ του αερισμού με ενδοτραχειακό σωλήνα με διαφυγή και ενός επιτυχημένου αποτελέσματος ανάνηψης.²¹³

Στη παρούσα μελέτη, η ομάδα των χοίρων με ETT με την ελάχιστη διαφυγή, σε σύγκριση με τις ομάδες με διαφυγή, βρέθηκε να έχει λιγότερα χοιρίδια που ανένηψαν επιτυχώς και επέζησαν μετά τις 2 ώρες μετά το ROSC. Αυτό το αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι αποτελεσματική αναπνευστική υποστήριξη καθώς και επιβίωση μπορούν να επιτευχθούν με αερισμό με ETT με διαφυγή. Παρόλα αυτά όμως, απαιτείται περισσότερη έρευνα σχετικά με την επίδραση ενός ερμητικά εφραπτόμενου στην τραχεία ενδοτραχειακού σωλήνα κατά την φάση της ανάνηψης για να μπορούν να χρησιμοποιηθούν πιο ασφαλή τα αποτελέσματα στην περιγεννητική ασφυξία.

Από την βιβλιογραφία φαίνεται ότι οι ερμητικά εφραπτόμενοι ETT μπορεί να επιτύχουν υψηλότερα tidal volumes και συνεπώς βελτιώνουν την οξυγόνωση, όμως είναι πιθανόν να αυξήσουν τις μέγιστες πιέσεις εισπνοής και τις μέσες πιέσεις των αεραγωγών, καθώς και τις πιέσεις του δεξιού κόλπου, οδηγώντας σε βαρότραυμα, διάμεσο οίδημα του πνεύμονα και μειωμένη καρδιακή παροχή.²¹⁷ Αυτό το αποτέλεσμα φάνηκε και στη συγκεκριμένη μελέτη, όπου βρέθηκαν αυξημένες πιέσεις στο Δεξιό

κόλπο στην ομάδα των διασωληνωμένων ζώων με ETT χωρίς διαφυγή. Ωστόσο, δεν αξιολογήσαμε τις πιέσεις των αεραγωγών, οι οποίες μπορεί να συνδέονται με μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στα νεογνά. Ο αερισμός θετικής πίεσης (PPV) μπορεί να αυξήσει επίσης την πίεση του Δεξιού Κόλπου με αποτέλεσμα τη μειωμένη φλεβική επιστροφή και προφόρτιση της δεξιάς κοιλίας οδηγώντας σε χαμηλότερη καρδιακή παροχή και στην ελάττωση της επιβίωσης των αεριζόμενων ζώων.²¹⁸⁻²²⁰

Επιπλέον, οι Hentschel, et al. Σε μελέτη που πραγματοποίησαν *in vitro* προσδιόρισαν τα χαρακτηριστικά πίεσης-ροής των παιδιατρικών ενδοτραχειακών σωλήνων με μέτρηση της πτώσης πίεσης (ΔPETT). Βρήκαν ότι το ΔPETT σχετίζεται με το μέγεθος ETT, με τους μικρότερης διαμέτρου σωλήνες να οδηγούν σε μεγαλύτερη αντίσταση στη ροή του αερίου και αντίστροφα. Ως εκ τούτου, πιθανολογείται ότι στις ομάδες «μέτριας» και «υψηλής διαφυγής» λόγω της εφαρμογής μικρότερων μεγεθών ETT, δημιουργήθηκε μεγαλύτερη αντίσταση στη ροή αερίων που επέτρεψε λιγότερη πίεση στους πνεύμονες και στον δεξιό κόλπο, βελτιώνοντας τα ποσοστά επιβίωσης.²²¹

Επιπλέον, ο σχετικά μικρότερος χρόνος επίτευξης ROSC που παρατηρήσαμε στην ομάδα «μέτριας διαφυγής» μπορεί να σχετίζεται με τα αιμοδυναμικά οφέλη του ETT της μέτριας διαφυγής και της πιο αποτελεσματικής αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Εδώ είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η διάρκεια της υποξίας είναι ευθέως ανάλογη με τον βαθμό της εγκεφαλικής βλάβης, επομένως οι ETT μέτριας διαφυγής μπορεί επίσης να ελαχιστοποιήσουν την εγκεφαλική βλάβη.²²²

Οι Yang, et al. (2014) σχεδίασαν ένα κλινικό μοντέλο περιγεννητικής ασφυξίας χρησιμοποιώντας ποντίκια στο πείραμα, για να διερευνήσουν τις οξείες αλλαγές στην παθοφυσιολογία του εγκεφάλου και τις παρατεταμένες νευρολογικές βλάβες μετά από καθολικό ισχαιμικό τραυματισμό. Σύμφωνα με το πειραματικό τους μοντέλο, η περιγεννητική υποξία οδηγεί σε νευρωνική βλάβη και απόπτωση στον ιππόκαμπο.²²³

Η παρατηρούμενη τάση για υψηλότερη PO₂ και SpO₂ στην ομάδα «μέτριας διαφυγής» υποδηλώνει ότι μπορεί να επιτευχθεί καλύτερη οξυγόνωση μέσω μηχανικού αερισμού με ETT μέτριας διαφυγής σε σύγκριση με τον αερισμό με ETT υψηλής ή ελάχιστης διαφυγής. Ίσως η διαφυγή γύρω από τον ETT και οι θωρακικές συμπίεσεις να παίζουν σχετικό ρόλο. Οι Mendler, et al. (2017) πρότειναν ότι ο κυψελιδικός αέρας μπορεί να εκπνέεται μέσω της διαφυγής του ETT που προκαλείται από τις καρδιακές συμπίεσεις αμέσως μετά την έκπτυξη του πνεύμονα, με αποτέλεσμα ψευδώς χαμηλούς

μετρούμενους tidal volume. Παρατήρησαν επίσης ότι στα υποξικά χοιρίδια η διαφυγή του ETT αυξάνεται κατά τη διάρκεια των θωρακικών συμπίεσεων σε λειτουργίες αερισμού με υψηλό PEEP.²²⁴ Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται από τους Li, et al (2015).²²⁵

Οι Thomas, et al. πρότειναν την επιλογή του σωστού μεγέθους ETT χρησιμοποιώντας την αναλογία Sherman. Το σωστό μέγεθος του ETT θα εξασφαλίσει την κατάλληλη διαφυγή στη διασωλήνωση και θα επιτύχει επαρκή αερισμό, αποφεύγοντας τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα των αδικαιολόγητα μεγάλων ETT, ελαχιστοποιώντας το τραύμα κατά τη διασωλήνωση και αποφεύγοντας επαναλαμβανόμενες διασωληνώσεις και αποσωληνώσεις.²²⁶

Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη δεν μετρήσαμε τον βαθμό διαρροής κατά τον αερισμό σε κανένα στάδιο, ούτε κατά τις θωρακικές συμπίεσεις. Η παροχή PEEP ήταν χαμηλή σε όλες τις ομάδες και παρέμεινε αμετάβλητη σε όλα τα στάδια της μελέτης.

11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η περιγεννητική ασφυξία χαρακτηρίζεται από περιόδους διαλείπουσας υποξίας-ισχαιμίας που, εάν παραταθεί και γίνει πιο έντονη, μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμη βλάβη.

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι η διασωλήνωση με ETT που έχει διαφυγή βελτιώνει σημαντικά τη ROSC και την επιβίωση στην διαδικασία αναζωογόνησης σε ένα μοντέλο νεογνού χοίρου. Στην ομάδα των ζώων που ήταν διασωληνωμένα με ETT ελάχιστης διαφυγής, λιγότερα χοιρίδια αναζωογονήθηκαν επιτυχώς και επέζησαν μετά τις 2 ώρες μετά το ROSC, σε σύγκριση με τις ομάδες με μέτρια και μεγάλη διαφυγή, υποδηλώνοντας ότι η αποτελεσματική αναπνευστική υποστήριξη και η επιβίωση μπορούν να επιτευχθούν με τον αερισμό με ETT με διαφυγή.

Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να υποδηλώνουν ότι η χρήση του ETT με διαφυγή κατά τη διάρκεια της ανάνηψης μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα. Η μελλοντική αναπαραγωγή παρόμοιων μοντέλων θα συμβάλει στη συσσώρευση ενός σημαντικού όγκου στοιχείων που μπορούν να ενημερώσουν τις πρακτικές οξυγόνωσης στους ανθρώπους κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής ασφυξίας και να βελτιώσουν τα αποτελέσματα της φροντίδας.

Επιπλέον βρέθηκε να υπάρχει αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης μετά από 4 ώρες σε χοιρίδια που είναι διασωληνωμένα με μέτριας και υψηλής διαφυγής ενδοτραχειακούς σωλήνες.

Βρέθηκε επίσης να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων με διαφορετικούς ενδοτραχειακούς σωλήνες κατά τη διάρκεια της ROSC στις μεταβλητές PO₂ και την Πίεση Δεξιού Κόλπου.

Επιπλέον φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο SpO₂ και στην αρτηριακή πίεση και σε άλλες αιμοδυναμικές παραμέτρους στις 2 ώρες μετα-ROSC ανάμεσα στις ομάδες των χοιριδίων. Επίσης, τα επίπεδα γαλακτικού ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στις 4 ώρες μετά το ROSC μεταξύ των ζώων. Εκείνα τα ζώα που διασωληνώθηκαν με μικρότερα ETT πέτυχαν υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Knippenberg R, Lawn JE, Darmstadt GL, et al. Systematic scaling up of neonatal care in countries. *Lancet*. 2005;365(9464):1087-1098. doi:10.1016/S0140-6736(05)71145-4
2. Odd D, Heep A, Luyt K, Draycott T. Hypoxic-ischemic brain injury: Planned delivery before intrapartum events. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(4):347-353. doi:10.3233/NPM-16152
3. Saugstad OD. Reducing Global Neonatal Mortality Is Possible. *Neonatology*. 2011;99(4):250-257. doi:10.1159/000320332
4. Lai M-C, Yang S-N. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011. doi:10.1155/2011/609813
5. Endrich O, Rimle C, Zwahlen M, Triep K, Raio L, Nelle M. Asphyxia in the Newborn: Evaluating the Accuracy of ICD Coding, Clinical Diagnosis and Reimbursement: Observational Study at a Swiss Tertiary Care Center on Routinely Collected Health Data from 2012-2015. *PLoS One*. 2017;12(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0170691
6. Merchant N, Azzopardi D. Early predictors of outcome in infants treated with hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(S3):8-16. doi:10.1111/DMCN.12726
7. Bhatti A, Kumar P. Systemic Effects of Perinatal Asphyxia. *Indian J Pediatr* 2014 813. 2014;81(3):231-233. doi:10.1007/S12098-013-1328-9
8. Locci E, Bazzano G, Demontis R, Chighine A, Fanos V, d'Aloja E. Exploring Perinatal Asphyxia by Metabolomics. *Metabolites*. 2020;10(4). doi:10.3390/METABO10040141
9. Fattuoni C, Palmas F, Noto A, Fanos V, Barberini L. Perinatal asphyxia: A review from a metabolomics perspective. *Molecules*. 2015;20(4):7000-7016. doi:10.3390/molecules20047000
10. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(2):F152. doi:10.1136/ADC.2002.023093
11. Popescu MR, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Peltecu G, Zagrean A-M. Getting an Early Start in Understanding Perinatal Asphyxia Impact on the Cardiovascular System. *Front Pediatr*. 2020;8:68. doi:10.3389/FPED.2020.00068
12. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Review for the Clinician. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):397-403. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2014.3269
13. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2011;11(3):125. doi:10.1053/J.NAINR.2011.07.004
14. Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K, et al. Neonatal Life Support 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2020;156:A156-A187. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2020.09.015
15. Solevåg 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(1):64-72. doi:10.1159/000275560
16. Atzori L, Xanthos T, Barberini L, et al. A metabolomic approach in an experimental model of hypoxia-reoxygenation in newborn piglets: Urine predicts outcome. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(SUPPL. 3):134-137. doi:10.3109/14767058.2010.517033
17. Chadha IA. Neonatal resuscitation: Current issues. *Indian J Anaesth*. 2010;54(5):428-438. doi:10.4103/0019-5049.71042
18. Herrera-Marschitz M, Morales P, Leyton L, et al. Perinatal asphyxia: Current status and approaches towards neuroprotective strategies, with focus on sentinel proteins. *Neurotox Res*. 2011;19(4):603-627. doi:10.1007/s12640-010-9208-9
19. Ferriero DM. Oxidant Mechanisms in Neonatal Hypoxia-Ischemia. *Dev Neurosci*. 2001;23(3):198-202. doi:10.1159/000046143
20. Bel F van, Groenendaal F. Long-Term Pharmacologic Neuroprotection after Birth Asphyxia: Where Do We Stand? *Neonatology*. 2008;94(3):203-210. doi:10.1159/000143723
21. Hamada F, Watanabe K, Wakatsuki A, et al. Therapeutic Effects of Maternal Melatonin Administration on Ischemia/Reperfusion-Induced Oxidative Cerebral Damage in

- Neonatal Rats. *Neonatology*. 2010;98(1):33-40. doi:10.1159/000264205
22. World Health Organization. *Improving Maternal and Perinatal Health: European Strategic Approach for Making Pregnancy Safer*. WHO; 2007. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/107858>
 23. Sugiyura-Ogasawara M, Ebara T, Yamada Y, et al. Adverse pregnancy and perinatal outcome in patients with recurrent pregnancy loss: Multiple imputation analyses with propensity score adjustment applied to a large-scale birth cohort of the Japan Environment and Children's Study. *Am J Reprod Immunol*. 2019;81(1):e13072. doi:10.1111/AJL.13072
 24. Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Crit Care Med*. 2003;31(3):960-967. doi:10.1097/01.CCM.0000053643.21751.3B
 25. Hakobyan M, KP D, S L, et al. Outcome of Infants with Therapeutic Hypothermia after Perinatal Asphyxia and Early-Onset Sepsis. *Neonatology*. 2019;115(2):127-133. doi:10.1159/000493358
 26. Gebremariam AD, Tiruneh SA, Engidaw MT, et al. Development and validation of a clinical prognostic risk score to predict early neonatal mortality, Ethiopia: A receiver operating characteristic curve analysis. *Clin Epidemiol*. 2021;13:637-647. doi:10.2147/CLEP.S321763
 27. Alonso-Spilsbury M, Mota-Rojas D, Villanueva-García D, et al. Perinatal asphyxia pathophysiology in pig and human: A review. *Anim Reprod Sci*. 2005;90(1-2):1-30. doi:10.1016/j.anireprosci.2005.01.007
 28. Kapaya H, Williams R, Elton G, Anumba D. Can Obstetric Risk Factors Predict Fetal Acidaemia at Birth? A Retrospective Case-Control Study. *J Pregnancy*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/2195965
 29. World Health Organisation. Guidelines on BASIC NEWBORN RESUSCITATION. Published online 2012:1-61.
 30. Reid L. Using oral history in midwifery research. *Br J Midwifery*. 2004;12(4):208-238. doi:10.12968/bjom.2004.12.4.12510
 31. Ευτυχίδης Α. Αρχές φιλοσοφίας και Ιστορίας της Ιατρικής. In: Ζερβός Σ, ed. *Ιστορία Της Ιατρικής, η Μαιευτική-Γυναικολογία, Τόμος 1*. Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα; 2001.
 32. Οικονομοπούλου Α. Η Μαιευτική Και Η Γυναικολογία Στην Αρχαία Ελλάδα. :49-57. <file:///C:/Users/User/Documents/πουλος/ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΑΡΧΑΙΑ ΕΛΛΑΔΑ.pdf>
 33. Τσουκαλάς Ι, Τσουκαλάς Γ, Ανδρέου Ν, Βελιώτης Χ, Γαλιάκη Β. Το πρώτο εικοσιτετράωρο ζωής του νεογνού κατά τους αρχαίους Έλληνες και βυζαντινούς συγγραφείς. Published online 2006:59-72.
 34. Hippocrates. Ancient Medicine. Airs, Waters, Places. Epidemics 1 and 3. The Oath. Precepts. Nutriment. *Harvard Univ Press*. Published online 1923.
 35. 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 deformities. *Clin Orthop Relat Res*. 1966;46:7-22.
 36. DE LEE JB. *The Principles and Practice of Obstetrics*. Philadelphia, W.B. Saunders.; 1928.
 37. Mathison GC. The action of asphyxia upon the spinal animal. *J Physiol*. 1910;41(5):416-449. doi:10.1113/JPHYSIOL.1910.SP001411
 38. SMITH CA, KAPLAN E. ADJUSTMENT OF BLOOD OXYGEN LEVELS IN NEONATAL LIFE. *Am J Dis Child*. 1942;64(5):843-859. doi:10.1001/archpedi.1942.02010110075008
 39. Leuthner SR, UG D. Low Apgar scores and the definition of birth asphyxia. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(3):737-745. doi:10.1016/J.PCL.2004.01.016
 40. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259. *Anesth Analg*. 2015;120(5):1056-1059. doi:10.1213/ANE.0B013E31829BDC5C
 41. Cross KW. RESUSCITATION OF THE ASPHYXIATED INFANT. *Br Med Bull*. 1966;22(1):73-78. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a070442
 42. Dawes Geoffrey S. Sudden death in babies: Physiology of the fetus and newborn. *Obstet Gynecol Surv*. 1969;24(3):250-253. doi:10.1097/00006254-196903000-00008
 43. Goldstein PJ. Birth Asphyxia. In: Smith GF, Vidyasagar Dh, ed. *Historical Review and Recent Advances in Neonatal and Perinatal Medicine*. Mead Johnson Nutritional

- Division; 1980.
44. World Health Organization. True magnitude of stillbirths and maternal and neonatal deaths underreported, 2016. WHO, Geneva. Published 2016. Accessed May 23, 2021. <https://www.who.int/news/item/16-08-2016-true-magnitude-of-stillbirths-and-maternal-and-neonatal-deaths-underreported>
 45. Roser M , Ritchie H, Dadonaite B. Child and Infant Mortality. *Our World Data*. <https://ourworldindata.org/child-mortality>
 46. World Health Organisation. Preterm birth. WHO, Geneva. Published 2018. Accessed May 22, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
 47. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation, UN I. CME Info - Child Mortality Estimates. UNICEF, WHO, World Bank, UN DESA Population Division. Published 2019. Accessed May 22, 2021. <https://childmortality.org/>
 48. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-3035. doi:10.1016/S0140-6736(16)31593-8
 49. World Development Indicators. Accessed May 22, 2021. <http://data.worldbank.org/data-catalog/world-development-indicators>
 50. Kim HJ, Jo MW, Bae SH, Yoon SJ, Lee JY. Measuring the burden of disease due to preterm birth complications in Korea using disability-adjusted life years (DALY). *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(3). doi:10.3390/ijerph16030519
 51. The World Bank. Number of under-five deaths | Data. Published 2021. Accessed May 24, 2021. <https://data.worldbank.org/indicator/SH.DTH.MORT>
 52. Barkovich AJ, Truwit CL. Brain damage from perinatal asphyxia: correlation of MR findings with gestational age. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11(6):1087. Accessed October 24, 2021. </pmc/articles/PMC8332119/?report=abstract>
 53. Aslam HM, Saleem S, Afzal R, et al. "Risk factors of birth asphyxia." *Ital J Pediatr*. 2014;40:94. doi:10.1186/S13052-014-0094-2
 54. Bhutta ZA. *Paediatrics in the Tropics. Manson's Tropical Infectious Diseases*. Elsevier Inc; 2014. Accessed May 23, 2021. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/0002914968901537?token=8BD774D18625EFD4E6A4DF7475199030052B2B7A04B140909D6D356D38158202DCC0F08C30B3363F0E32B9B4C082E897&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211022095726>
 55. Guo A, Bowling JM, Bartram J, Kayser G. Water, sanitation, and hygiene in rural health-care facilities: a cross-sectional study in Ethiopia, Kenya, Mozambique, Rwanda, Uganda, and Zambia. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(4):1033-1042. doi:10.4269/ajtmh.17-0208
 56. Gebregziabher GT, Hadgu FB, Abebe HT. Prevalence and Associated Factors of Perinatal Asphyxia in Neonates Admitted to Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Northern Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Int J Pediatr*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/4367248
 57. Enweronu-Laryea CC, Andoh HD, Frimpong-Barfi A, Asenso-Boadi FM. Parental costs for in-patient neonatal services for perinatal asphyxia and low birth weight in Ghana. *PLoS One*. 2018;13(10). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0204410
 58. Lawn J, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bull World Health Organ*. 2005;83(6):409. Accessed October 24, 2021. </pmc/articles/PMC2626256/?report=abstract>
 59. 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. doi:10.3109/14767050903544769
 60. Smith J, Wells L, Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *BJOG*. 2000;107(4):461-466. doi:10.1111/J.1471-0528.2000.TB13262.X
 61. Evans K, Rigby AS, Hamilton P, N T, Hall DM. The relationships between neonatal encephalopathy and cerebral palsy: a cohort study. *J Obstet Gynaecol*. 2001;21(2):114-120. doi:10.1080/01443610020025967
 62. Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Pædiatrica*. 1995;84(8):927-932. doi:10.1111/J.1651-2227.1995.TB13794.X
 63. Campbell O, Gipson R, El-Mohandes A, et al. The Egypt National Perinatal/Neonatal

- Mortality Study 2000. *J Perinatol.* 2004;24(5):284-289. doi:10.1038/SJ.JP.7211084
64. INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. Global Burden of Disease Study 2017. Published online 2017. file:///C:/Users/Harrison/AppData/Local/Mendeley Ltd./Mendeley Desktop/Downloaded/Unknown - 2017 - Global Burden of Disease Study 2017.pdf
 65. Ambalavanan N, Carlo WA, Shankaran S, et al. Predicting Outcomes of Neonates Diagnosed With Hypoxemic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics.* 2006;118(5):2084-2093. doi:10.1542/PEDS.2006-1591
 66. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 Million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet.* 2005;365(9462):891-900. doi:10.1016/S0140-6736(05)71048-5
 67. Lawn JE, H B, Oza S, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet (London, England).* 2014;384(9938):189-205. doi:10.1016/S0140-6736(14)60496-7
 68. King TA, Jackson GL, Josey AS, et al. The effect of profound umbilical artery acidemia in term neonates admitted to a newborn nursery. *J Pediatr.* 1998;132(4):624-629. doi:10.1016/S0022-3476(98)70350-6
 69. 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. doi:10.1379/CSC-74R.1
 70. Martín-Ancel A, García-Alix A, Gayá F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr.* 1995;127(5):786-793. doi:10.1016/S0022-3476(95)70174-5
 71. Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2016;17(5):449-459. doi:10.1080/14737175.2017.1259567
 72. Volpe J. Hypoxic Ischemic Encephalopathy. In clinical aspect in Volpe J J Neurology of Newborn. Published online 2008:40-80. Accessed October 24, 2021. <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.33.1.121-a>
 73. Distefano G, Praticò AD. Actualities on molecular pathogenesis and repairing processes of cerebral damage in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ital J Pediatr* 2010 361. 2010;36(1):1-10. doi:10.1186/1824-7288-36-63
 74. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Review for the Clinician. *JAMA Pediatr.* 2015;169(4):397-403. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2014.3269
 75. McCord JM. Oxygen-Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury. *N Engl J Med.* 2010;312(3):159-163. doi:10.1056/NEJM198501173120305
 76. Διαμαντή Ε. Περιγεννητική ασφυξία, υποξαιμική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια. In: Γρίβα Σούμπασση Β, ed. *Νεογνολογία*. ΑΠΘ; 2008:27-34.
 77. Παπαδοπούλου Ζ. *ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΙΣΧΑΙΜΙΚΩΝ - ΥΠΟΞΙΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΣΕ ΝΕΟΓΕΝΗΤΟΥΣ ΕΠΙΜΥΕΣ*. ΔΙΑΤΡΙΒΗ. ΑΠΘ, Ιατρική Σχολή; 2008.
 78. Shalak L, Perlman JM. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant-current concepts. *Early Hum Dev.* 2004;80(2):125-141. doi:10.1016/J.EARLHUMDEV.2004.06.003
 79. Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Cellular mechanisms of hypoxic injury in the developing brain. *Brain Res Bull.* 1999;48(3):233-238. doi:10.1016/S0361-9230(98)00170-1
 80. Penrice J, Cady EB, Lorek A, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of the Brain in Normal Preterm and Term Infants, and Early Changes after Perinatal Hypoxia-Ischemia. *Pediatr Res* 1996 401. 1996;40(1):6-14. doi:10.1203/00006450-199607000-00002
 81. Vannucci RC, Vannucci SJC. A model of Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Damage. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;835(1):234-249. doi:10.1111/J.1749-6632.1997.TB48634.X
 82. Palmer C, Vannucci RC, Towfighi J. Reduction of perinatal hypoxic-ischemic brain damage with allopurinol. *Pediatr Res.* 1990;27(4 Pt 1):332-336. doi:10.1203/00006450-199004000-00003
 83. Martin LJ, Al-Abdulla NA, Brambrink AM, Kiesch JR, Sieber FE, Portera-Cailliau C. Neurodegeneration in Excitotoxicity, Global Cerebral Ischemia, and Target Deprivation: A Perspective on the Contributions of Apoptosis and Necrosis. *Brain Res Bull.* 1998;46(4):281-309. doi:10.1016/S0361-9230(98)00024-0
 84. Yue X, Mehmet H, Penrice J, et al. Apoptosis and necrosis in the newborn piglet brain

- following transient cerebral hypoxia–ischaemia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1997;23(1):16-25. doi:10.1111/J.1365-2990.1997.TB01181.X
85. Vogt M, Bauer MK., Ferrari D, Schulze-Osthoff K. Oxidative stress and hypoxia/reoxygenation trigger CD95 (APO-1/Fas) ligand expression in microglial cells. *FEBS Lett.* 1998;429(1):67-72. doi:10.1016/S0014-5793(98)00562-6
 86. Russell WJ, Matalon S, Jackson RM. Manganese superoxide dismutase expression in alveolar type II epithelial cells from nonventilated and hypoperfused lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;11(3):366-371. doi:10.1165/AJRCMB.11.3.8086173
 87. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress: A Clinical and Electroencephalographic Study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696-705. doi:10.1001/ARCHNEUR.1976.00500100030012
 88. Mrelashvili A, Russ JB, Ferriero DM, Wusthoff CJ. The Sarnat Score for Neonatal Encephalopathy: Looking Back and Moving Forward. *Pediatr Res.* 2020;88(6):824. doi:10.1038/S41390-020-01143-5
 89. Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(3):805-810. doi:10.1016/0002-9378(95)90003-9
 90. Shankaran S. The postnatal management of the asphyxiated term infant. *Clin Perinatol.* 2002;29(4):675-692. doi:10.1016/S0095-5108(02)00056-8
 91. Panchal AR, Berg KM, Kudenchuk PJ, et al. 2018 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support Use of Antiarrhythmic Drugs During and Immediately After Cardiac Arrest: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2018;138(23):e740-e749. doi:10.1161/CIR.0000000000000613
 92. Katz S. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs.* Vol 27.; 2011. doi:10.1097/pec.0b013e31820a261e
 93. Low JA. Fetal asphyxia and brain damage. *Curr Obstet Gynaecol.* 1993;3(4):213-218. doi:10.1016/0957-5847(93)90041-M
 94. Nordström L, S A. Intrapartum fetal hypoxia and biochemical markers: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53(10):645-657. doi:10.1097/00006254-199810000-00023
 95. Lindström K, Lagerroos P, Gillberg C, Fernell E. Teenage Outcome After Being Born at Term With Moderate Neonatal Encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2006;35(4):268-274. doi:10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2006.05.003
 96. Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(5):398-407. doi:10.1016/J.SINY.2007.07.006
 97. Palme-Kilander C. Methods of resuscitation in low-Apgar-score newborn infants— a national survey. *Acta Pædiatrica.* 1992;81(10):739-744. doi:10.1111/J.1651-2227.1992.TB12094.X
 98. Saugstad OD. Practical aspects of resuscitating asphyxiated newborn infants. *Eur J Pediatr* 1998 1571. 1998;157(1):S11-S15. doi:10.1007/PL00014284
 99. Παλαιά Διαθήκη Γενέσις Η Εβδομή Ημέρα Της Δημιουργίας. Ελληνική Βιβλική Εταιρεία; 1997. https://orthodoxoiorizontes.gr/Palaia_Diathikh/Biblia/Palaia_Diathikh.htm
 100. Παπαδόπουλος Γ. *Η Εξέλιξη Της Αναισθησιολογίας.* University Studio Press; 1999.
 101. Thangam S, Weil MH, Rackow EC. Cardiopulmonary resuscitation: a historical review. *Acute Care.* 1986;12(2):63-94.
 102. Elijah revives the Son of the Widow from Zarephath, Rutilio di Lorenzo Manetti (1571-1639). Accessed April 2, 2020. <https://gallerix.org/storeroom/117819308/>
 103. Ocklitz A. Cardiopulmonary resuscitation already in Egypt 5,000 years ago? *Anesth Analg.* 1998;86(2S):174S.
 104. Sharp DL. Emergency ventilation of the tracheostomy patient, part II: a story of tracheotomy history and emergency airway management--advocating education for emergency resuscitation. *ORL Head Neck Nurs.* 2005;23(1):12-20.
 105. Ralli S, Arnaoutoglou H, Papadopoulos G. The history of cardiopulmonary resuscitation. *Acta Anaesthesiol Hell.* 2007;40:33-42.
 106. Αριστοτέλης. *Μικρά Φυσικά 473b Τόμος 33.* Κάκτος; 2014.
 107. Astyrakaki E, A P, Askitopoulou H. References to anesthesia, pain, and analgesia in the hippocratic collection. *Anesth Analg.* 2010;110(1):188-194. doi:10.1213/ANE.0B013E3181B188C2
 108. Karimullah KI. Hippocrates transformed: crafting a Hippocratic discourse of medical

- semiotics in English, 1850–1930. *Humanit Soc Sci Commun.* 2020;7(1). doi:10.1057/s41599-020-0511-7
109. Ασκητοπούλου Ε. Ετυμολογία και Ιστορική εξέλιξη των όρων. In: *Εισαγωγή Στην Αναισθησία Και Αναισθησιολογία.* ; 2002.
 110. Varon J, Sternbach G. Cardiopulmonary resuscitation: Lessons from the past. *J Emerg Med.* 1991;9(6):503-507. doi:10.1016/0736-4679(91)90224-4
 111. Berkowitz BA. *Animals and Animality in the Babylonian Talmud.* Cambridge University Press; 2018. doi:10.1017/9781108529129
 112. Barrington BA. ARTIFICIAL RESPIRATION, THE HISTORY OF AN IDEA.
 113. DeBard ML. The history of cardiopulmonary resuscitation. *Ann Emerg Med.* 1980;9(5):273-275. doi:10.1016/S0196-0644(80)80389-1
 114. O'Donnell CPF, Gibson AT, Davis PG. Pinching, electrocution, ravens' beaks, and positive pressure ventilation: a brief history of neonatal resuscitation. doi:10.1136/adc.2005.089029
 115. Matern HR. A history of anesthesia. *Henry Ford Hosp Med Bull.* 1963;11(2):247-258. doi:10.20663/iwateshigakukaishi.35.Supplement_22
 116. Trubuhovich RV. History of mouth-to-mouth rescue breathing. *Crit Care Resusc.* 2005;7:257.
 117. Obladen M. History of Neonatal Resuscitation – Part 1: Artificial Ventilation. *Neonatology.* 2008;94(3):144-149. doi:10.1159/000143393
 118. Szmuk P, Ezri T, Evron Shm, Roth Y, Katz Jeffrey. A brief history of tracheostomy and tracheal intubation, from the Bronze Age to the Space Age. *Intensive Care Med.* 2008;34(2):222-228. doi:10.1007/s00134-007-0931-5
 119. Matic AA. An Anesthesiologist's Perspective on the History of Basic Airway ManagementThe "Preanesthetic" Era—1700 to 1846. *Anesthesiology.* 2016;124(2):301-311. doi:10.1097/ALN.0000000000000955
 120. McLellan I. Nineteenth century resuscitation apparatus. *Anaesthesia.* 1981;36(3):307-311. doi:10.1111/J.1365-2044.1981.TB10208.X/FORMAT/PDF/OEBPS/PAGES/2.PAGE.XHTML
 121. Obladen M. History of Neonatal Resuscitation – Part 2: Oxygen and Other Drugs. *Neonatology.* 2009;95(1):91-96. doi:10.1159/000151761
 122. Sperati G, Felisati D, Bouchut, O'Dwyer and laryngeal intubation in patients with croup. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007;27(6):320. Accessed October 25, 2021. /pmc/articles/PMC2640059/
 123. Nagarkatti R. Principles and Practice of Obstetrics and Gynecology for Postgraduates: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., ISBN: 978-93-5152-163-1. *J Obstet Gynaecol India.* 2016;66(3):211. doi:10.1007/S13224-015-0810-X
 124. Safar P. Ventilatory efficiency of mouth- to- mouth resuscitation. *JAMA.* 1958;167:335-341.
 125. Zorab J. Henning Ruben Anaesthetist who invented the Ruben valve and the Ambu self-inflating bag. *Br Med J.* 2005;330(December):97.
 126. Keown KK. The Principles of Thoracic Anesthesia—Past and present. *Anesthesiology.* 1955;16(6):1023-1023. doi:10.1097/0000542-195511000-00023
 127. Weiss M, Dullenkopf A. Cuffed tracheal tubes in children: past, present and future. *Expert Rev Med Devices.* 2014;4(1):73-82. doi:10.1586/17434440.4.1.73
 128. Thomas R, Rao Shr, Minutillo C. Cuffed endotracheal tubes for neonates and young infants: a comprehensive review. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2):F168-F174. doi:10.1136/ARCHDISCHILD-2015-309240
 129. Weiner GM, Zaichkin J. *Textbook of Neonatal Resuscitation.* (American Academy of Pediatrics HAA, ed.); 2016.
 130. Nadkarni V, Hazinski MF, Zideman D, et al. Pediatric Resuscitation. *Circulation.* 1997;4(3):99-105. doi:10.1161/01.CIR.95.8.2185
 131. Neonatology on the Web: Evaluation of Newborn - V. Apgar. Accessed April 2, 2020. <http://www.neonatology.org/classics/apgar.html>
 132. Walters DV, Olver RE. The Role of Catecholamines in Lung Liquid Absorption at Birth. *Pediatr Res* 1978 123. 1978;12(3):239-242. doi:10.1203/00006450-197803000-00017
 133. Strang LB. Fetal lung liquid: secretion and reabsorption. *Physiol Rev.* 1991;71(4):991-1016. doi:10.1152/PHYSREV.1991.71.4.991
 134. Moore, WMO, Davis J. Response of the newborn rabbit to acute anoxia and variations due to narcotic agents. *Br J Anaesth.* 1966;38(10):787-793. doi:10.1093/BJA/38.10.787

135. Smith CA. Foetal and Neonatal Physiology: A Comparative Study of the Changes at Birth, by Geoffrey S. Dawes, D.M. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc., 1968, 247 pp., \$11.00. *Pediatrics*. 1969;43(2).
136. Hey Edmund KJ. Gaseous exchange during endotracheal ventilation for asphyxia at birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1968;75(4):414-424. doi:10.1111/J.1471-0528.1968.TB00138.X
137. Godfrey S. Blood gases during asphyxia and resuscitation of fetal and newborn rabbits. *Respir Physiol*. 1968;4(3):309-321. doi:10.1016/0034-5687(68)90037-6
138. Aziz K, LeeH C, Escobedo MB, et al. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020;142(16 2):S524-S550. doi:10.1161/CIR.0000000000000902
139. Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K, et al. Neonatal Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2020;142(16 1):S185-S221. doi:10.1161/CIR.0000000000000895
140. Langli EH, Mduma E, Svensen E, Perlman JM. Early initiation of basic resuscitation interventions including face mask ventilation may reduce birth asphyxia related mortality in low-income countries: A prospective descriptive observational study. *Resuscitation*. 2012;83(7):869-873. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2011.12.011
141. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation*. 2021;161:291-326. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2021.02.014
142. Aziz K, Chadwick M, Baker M, Andrews W. Ante- and intra-partum factors that predict increased need for neonatal resuscitation. *Resuscitation*. 2008;79(3):444-452. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2008.08.004
143. Sousa JRP de, Leite AJM, Sanudo A, Guinsburg R. Factors associated with the need for ventilation at birth of neonates weighing $\geq 2,500$ g. *Clinics*. 2016;71(7):381. doi:10.6061/CLINICS/2016(07)05
144. Yee W, Amin H, Wood S. Elective cesarean delivery, neonatal intensive care unit admission, and neonatal respiratory distress. *Obstet Gynecol*. 2008;111(4):823-828. doi:10.1097/AOG.0B013E31816736E7
145. Committee Opinion No. 644: The Apgar Score. *Obstet Gynecol*. 2015;126(4):e52-e55. doi:10.1097/AOG.0000000000001108
146. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, et al. Part 13: Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015;132(18):S543-S560. doi:10.1161/CIR.0000000000000267
147. Madar J, Roehr ChC, Ainsworth S, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation*. 2021;161:291-326. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.014
148. European Resuscitation Council. ERC Guidelines 2021 Top Messages And Algorithms. Education summary infographic. 2021. Accessed May 6, 2020. <https://resusitasyon.org/en/erc-guidelines-2021-top-messages-and-algorithms/453-nls-infographic-summary.html>
149. Kelleher J, Bhat R, Salas AA, et al. Oronasopharyngeal suction versus wiping of the mouth and nose at birth: a randomised equivalency trial. *Lancet*. 2013;382(9889):326-330. doi:10.1016/S0140-6736(13)60775-8
150. Saugstad OD, Aune D, Aguar M, Kapadia V, Finer N, Vento M. Systematic review and meta-analysis of optimal initial fraction of oxygen levels in the delivery room at ≤ 32 weeks. *Acta Paediatr*. 2014;103(7):744-751. doi:10.1111/APA.12656
151. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 7: Neonatal Resuscitation. *Pediatrics*. 2015;136(Supplement 2):S120-S166. doi:10.1542/PEDS.2015-3373D
152. 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. doi:10.1016/S0140-6736(04)17189-4
153. Dawson JA, Schmölzer GM, Kamlin COF, et al. Oxygenation with T-Piece versus Self-Inflating Bag for Ventilation of Extremely Preterm Infants at Birth: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2011;158(6):912-918.e2. doi:10.1016/J.JPEDI.2010.12.003
154. Hartung JC, Schmölzer G, Schmalisch G, Roehr CC. Repeated thermo-sterilisation

- further affects the reliability of positive end-expiratory pressure valves. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(9):741-745. doi:10.1111/JPC.12258
155. Trevisanuto D, Cavallin F, Nguyen LN, et al. Supreme Laryngeal Mask Airway versus Face Mask during Neonatal Resuscitation: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2015;167(2):286-291. e1. doi:10.1016/J.JPEDI.2015.04.051
 156. Aziz HF, Martin JB, Moore JJ. The Pediatric Disposable End-Tidal Carbon Dioxide Detector Role in Endotracheal Intubation in Newborns. *J Perinatol* 1999 192. 1999;19(2):110-113. doi:10.1038/sj.jp.7200136
 157. Garey DM, Ward R, Rich W, Heldt G, Leone T, Finer NN. Tidal Volume Threshold for Colorimetric Carbon Dioxide Detectors Available for Use in Neonates. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1524-e1527. doi:10.1542/PEDS.2007-2708
 158. Szyld E, Aguilar A, Musante GA, et al. Comparison of Devices for Newborn Ventilation in the Delivery Room. *J Pediatr*. 2014;165(2):234-239.e3. doi:10.1016/J.JPEDI.2014.02.035
 159. O'Donnell CPF, Kamlin COF, Davis PG, Morley CJ. Feasibility of and Delay in Obtaining Pulse Oximetry during Neonatal Resuscitation. *J Pediatr*. 2005;147(5):698-699. doi:10.1016/J.JPEDI.2005.07.025
 160. Dawson JA, Kamlin COF, Wong C, et al. Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants <30 weeks' gestation with air or 100% oxygen. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(2):F87-F91. doi:10.1136/ADC.2008.141341
 161. Dildy GA, Berg PP van den, Katz M, et al. Intrapartum fetal pulse oximetry: Fetal oxygen saturation trends during labor and relationship to delivery outcome. *Hypoxische Gefährdung des Fetus sub partu*. Published online 1994:185-193. doi:10.1007/978-3-642-95982-0_26
 162. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, et al. Defining the Reference Range for Oxygen Saturation for Infants After Birth. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1340-e1347. doi:10.1542/PEDS.2009-1510
 163. Hourri PK, Frank LR, Menegazzi JJ, Taylor R. A randomized, controlled trial of two-thumb vs two-finger chest compression in a swine infant model of cardiac arrest. <http://dx.doi.org/10.1080/10903129708958789>. 2009;1(2):65-67. doi:10.1080/10903129708958789
 164. Park J, Yoon C, Lee JC, et al. Manikin-Integrated Digital Measuring System for Assessment of Infant Cardiopulmonary Resuscitation Techniques. *IEEE J Biomed Heal Informatics*. 2014;18(5):1659-1667. doi:10.1109/JBHI.2013.2288641
 165. 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. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf*. 2013;2013:350-353. doi:10.1109/EMBC.2013.6609509
 166. Meyer A, Nadkarni V, Pollock A, et al. Evaluation of the Neonatal Resuscitation Program's recommended chest compression depth using computerized tomography imaging. *Resuscitation*. 2010;81(5):544-548. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2010.01.032
 167. 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* 2012 329. 2011;32(9):690-694. doi:10.1038/jp.2011.167
 168. You Y. Optimum location for chest compressions during two-rescuer infant cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009;80(12):1378-1381. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2009.08.013
 169. 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(2):F99-F101. doi:10.1136/ADC.2009.180406
 170. Dannevig I, Solevåg 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(2):163-170. doi:10.1038/PR.2012.167
 171. Dannevig I, Solevåg 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(1):89. doi:10.2174/1874306401206010089
172. Solevåg AL, Dannevig I, Wyckoff M, Saugstad OD, B N. Extended series of cardiac compressions during CPR in a swine model of perinatal asphyxia. *Resuscitation*. 2010;81(11):1571-1576. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2010.06.007
 173. Solevåg AL, Madland JM. 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. doi:10.1186/1757-7241-20-73
 174. Berkowitz ID, Chantarojanasiri T, Koehler RC, et al. Blood Flow during Cardiopulmonary Resuscitation with Simultaneous Compression and Ventilation in Infant Pigs. *Pediatr Res* 1989 266. 1989;26(6):558-559. doi:10.1203/00006450-198912000-00006
 175. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 7: Neonatal Resuscitation. *Circulation*. 2015;132:S204-S241. doi:10.1161/CIR.0000000000000276
 176. 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:e169-e201. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2015.07.045
 177. 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(1):e260-e287. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2010.08.029
 178. Wyckoff MH, Perlman JM, Laptook AR. Use of Volume Expansion During Delivery Room Resuscitation in Near-Term and Term Infants. *Pediatrics*. 2005;115(4):950-955. doi:10.1542/PEDS.2004-0913
 179. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GCS, Pell JP, Nelson SM. Apgar score and the risk of cause-specific infant mortality: a population-based cohort study. *Lancet*. 2014;384(9956):1749-1755. doi:10.1016/S0140-6736(14)61135-1
 180. 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(3):e0122116. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0122116
 181. Rüdiger M, Braun N, Aranda J, et al. Neonatal assessment in the delivery room – Trial to Evaluate a Specified Type of Apgar (TEST-Apgar). *BMC Pediatr* 2015 151. 2015;15(1):1-8. doi:10.1186/S12887-015-0334-7
 182. Tvrdá E, Yenissetti SC. Animal Models in Medicine and Biology. *Anim Model Med Biol*. Published online April 8, 2020. doi:10.5772/INTECHOPEN.80116
 183. Beecher HK. Ethics and Clinical Research. <http://dx.doi.org/101056/NEJM196606162742405>. 2009;274(24):1354-1360. doi:10.1056/NEJM196606162742405
 184. Laventhal N, Tarini BA, Lantos J. Ethical Issues in Neonatal and Pediatric Clinical Trials. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(5):1205-1220. doi:10.1016/J.PCL.2012.07.007
 185. O'Reilly M, Cheung P-Y, Lee T-F, M. Schmölzer G. A Porcine Model of Neonatal Hypoxia-Asphyxia to Study Resuscitation Techniques in Newborn Infants. *Anim Model Med Biol*. Published online April 8, 2020. doi:10.5772/INTECHOPEN.89171
 186. Barouxis D, Chalkias A, Syggelou A, Iacovidou N, Xanthos T. Research in human resuscitation: what we learn from animals. <http://dx.doi.org/103109/147670582012714633>. 2012;25(SUPPL. 5):44-46. doi:10.3109/14767058.2012.714633
 187. Yager JY, Ashwal S. Animal Models of Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Damage. *Pediatr Neurol*. 2009;40(3):156-167. doi:10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2008.10.025
 188. Roohey T, Raju TNK, Moustogiannis AN. Animal models for the study of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a critical analysis. *Early Hum Dev*. 1997;47(2):115-146. doi:10.1016/S0378-3782(96)01773-2
 189. Northington FJ. Brief Update on Animal Models of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Neonatal Stroke. *ILAR J*. 2006;47(1):32-38. doi:10.1093/ILAR.47.1.32
 190. Derrick M, Luo NL, Bregman JC, et al. Preterm Fetal Hypoxia-Ischemia Causes Hypertonia and Motor Deficits in the Neonatal Rabbit: A Model for Human Cerebral Palsy? *J Neurosci*. 2004;24(1):24-34. doi:10.1523/JNEUROSCI.2816-03.2004
 191. Derrick M, Drobyshevsky A, Ji X, Tan S. A Model of Cerebral Palsy From Fetal Hypoxia-Ischemia. *Stroke*. 2007;38(2 PART 2):731-735.

- doi:10.1161/01.STR.0000251445.94697.64
192. Myers RE. A unitary theory of causation of anoxic and hypoxic brain pathology. *Adv Neurol.* 1979;26:195-213. Accessed October 31, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/117686/>
 193. Levine S. Anoxic-Ischemic Encephalopathy in Rats. *Am J Pathol.* 1960;36(1):1. Accessed October 31, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1942188/>
 194. Rice JE, Vannucci RC, Brierley JB. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Ann Neurol.* 1981;9(2):131-141. doi:10.1002/ANA.410090206
 195. 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(5):21-25.
 196. Crick SJ, Sheppard MN, SY Ho, L G, Anderson RH. Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. *J Anat.* 1998;193 (Pt 1(Pt 1):105-119. doi:10.1046/J.1469-7580.1998.19310105.X
 197. Proctor DF, Chang JCF. Comparative anatomy and physiology of the nasal cavity. *Nasal Tumors Anim Man Vol I Anatomy, Physiol Epidemiol.* 2017;(January 1998):1-33. doi:10.1201/9780203711293
 198. Lelovas PP, Kostomitsopoulos NG, Xanthos TT. A Comparative Anatomic and Physiologic Overview of the Porcine Heart. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2014;53(5):432. Accessed November 1, 2021. [/pmc/articles/PMC4181683/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181683/)
 199. Curtis SE. Responses of the piglet to perinatal stressors. *J Anim Sci.* 1974;38(5):1031-1036. doi:10.2527/JAS1974.3851031X
 200. Theil PK, Lauridsen C, Quesnel H. Neonatal piglet survival: impact of sow nutrition around parturition on fetal glycogen deposition and production and composition of colostrum and transient milk. *animal.* 2014;8(7):1021-1030. doi:10.1017/S1751731114000950
 201. Alonso-Spilsbury M, Mota-Rojas D, Villanueva-García D, et al. Perinatal asphyxia pathophysiology in pig and human: A review. *Anim Reprod Sci.* 2005;90(1-2):1-30. doi:10.1016/J.ANIREPROSCI.2005.01.007
 202. Goplerud JM, Kim S, Delivoria-Papadopoulos M. The effect of post-asphyxial reoxygenation with 21% vs. 100% oxygen on Na⁺, K⁺-ATPase activity in striatum of newborn piglets. *Brain Res.* 1995;696(1-2):161-164. doi:10.1016/0006-8993(95)00861-J
 203. Børke WB, Munkeby BH, Mørkrid L, Thaulow E, Saugstad OD. Resuscitation with 100% O₂ does not protect the myocardium in hypoxic newborn piglets. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(2):F156-F160. doi:10.1136/ADC.2002.020594
 204. Lorek A, Takei Y, Cady EB, et al. Delayed ("Secondary") Cerebral Energy Failure after Acute Hypoxia-Ischemia in the Newborn Piglet: Continuous 48-Hour Studies by Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy. *Pediatr Res* 1994 366. 1994;36(6):699-706. doi:10.1203/00006450-199412000-00003
 205. 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 Pædiatrica.* 2006;95(9):1109-1115. doi:10.1080/08035250600717139
 206. Domoki F, Oláh O, Zimmermann A, et al. Hydrogen is Neuroprotective and Preserves Cerebrovascular Reactivity in Asphyxiated Newborn Pigs. *Pediatr Res* 2010 685. 2010;68(5):387-392. doi:10.1203/pdr.0b013e3181f2e81c
 207. Oláh O, Németh I, Tóth-Szűki 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;45(3):187-192. doi:10.1267/AHC.11056
 208. Animals NRC (US) C for the U of the G for the C and U of L. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guid Care Use Lab Anim.* Published online December 27, 2011. doi:10.17226/12910
 209. Schmölder 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(2):270-275. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2013.10.011
 210. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation.* 2015;95:249-263.

- doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2015.07.029
211. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-191. doi:10.3758/BF03193146
 212. Yuanyuan Lu HC. ePosters - How big is a big hazard ratio? 2018. Accessed November 1, 2020. <https://www.eposters.net/poster/how-big-is-a-big-hazard-ratio-1#>
 213. Mahmoud RA, Proquitté H, Fawzy N, Bühner C, Schmalisch G. Tracheal tube airleak in clinical practice and impact on tidal volume measurement in ventilated neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(2):197-202. doi:10.1097/PCC.0B013E3181E89834
 214. Xanthos T, Lelovas P, Vlachos I, et al. Cardiopulmonary arrest and resuscitation in Landrace/Large White swine: a research model. <http://dx.doi.org/10.1258/002367707781282820>. 2016;41(3):353-362. doi:10.1258/002367707781282820
 215. Koudouna E, Xanthos T, Bassiakou E, et al. Levosimendan improves the initial outcome of cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(8):1123-1129. doi:10.1111/J.1399-6576.2007.01383.X
 216. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, et al. Combination pharmacotherapy in the treatment of experimental cardiac arrest. *Am J Emerg Med*. 2009;27(6):651-659. doi:10.1016/J.AJEM.2008.05.004
 217. Brown MK, DiBlasi RM. Mechanical Ventilation of the Premature Neonate. *Respir Care*. 2011;56(9):1298-1313. doi:10.4187/RESPCARE.01429
 218. Hidalgo CG, Solevag AL, Kim SY, et al. Sustained inflation with 21% versus 100% oxygen during cardiopulmonary resuscitation of asphyxiated newborn piglets - A randomized controlled animal study. *Resuscitation*. 2020;155:39-47. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2020.07.015
 219. De Backer D, Vincent J-L. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit Care* 2018 221. 2018;22(1):1-6. doi:10.1186/S13054-018-1959-3
 220. Cheifetz IM. Cardiorespiratory Interactions: The Relationship Between Mechanical Ventilation and Hemodynamics. *Respir Care*. 2014;59(12):1937-1945. doi:10.4187/RESPCARE.03486
 221. Hentschel R, Buntzel J, Guttmann J, Schumann S. Endotracheal tube resistance and inertance in a model of mechanical ventilation of newborns and small infants—the impact of ventilator settings on tracheal pressure swings. *Physiol Meas*. 2011;32(9):1439. doi:10.1088/0967-3334/32/9/007
 222. Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2014;3(2):e030269-e030269. doi:10.7363/030269
 223. Yang T, Zhuang L, Terrando N, et al. A clinically relevant model of perinatal global ischemic brain damage in rats. *Brain Res*. 2011;1383:317-323. doi:10.1016/J.BRAINRES.2011.01.081
 224. Mender MR, Weber C, Hassan MA, Huang L, Mayer B, Hummler HD. Tidal Volume Delivery and Endotracheal Tube Leak during Cardiopulmonary Resuscitation in Intubated Newborn Piglets with Hypoxic Cardiac Arrest Exposed to Different Modes of Ventilatory Support. *Neonatology*. 2017;111(2):100-106. doi:10.1159/000447663
 225. Li ES, Cheung P-Y, O'Reilly M, Schmölzer GM. Change in tidal volume during cardiopulmonary resuscitation in newborn piglets. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(6):F530-F533. doi:10.1136/ARCHDISCHILD-2015-308363
 226. Thomas RE, Rao SC, Minutillo C, Vijayasekaran S, Nathan EA. Severe acquired subglottic stenosis in neonatal intensive care graduates: a case–control study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(4):F349-F354. doi:10.1136/ARCHDISCHILD-2017-312962