

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 60, No 3 (2009)



Swine model in cardiopulmonary resuscitation research

Th. XANTHOS (Θ. ΞΑΝΘΟΣ)

doi: [10.12681/jhvms.14935](https://doi.org/10.12681/jhvms.14935)

To cite this article:

XANTHOS (Θ. ΞΑΝΘΟΣ) T. (2017). Swine model in cardiopulmonary resuscitation research. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 60(3), 254–258. <https://doi.org/10.12681/jhvms.14935>

■ Swine model in cardiopulmonary resuscitation research.

Th. Xanthos, PhD

University of Athens, Medical School

■ Το ζωικό πρότυπο του χοίρου στην έρευνα της Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης.

Θ. Ξάνθος, PhD

Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας

ABSTRACT. Cardiac Arrest (CA) constitutes a real medical emergency. Various experimental models have been developed in order to test experimental treatments. Animal models that have been used in CA research are rodents, rabbits, cats and dogs, primates and swine. Among these, swine are used more often. The reason behind this choice is mostly its close resemblance to the human cardiac anatomy and physiology. Various haemodynamic variables have been investigated as predictors of the return of spontaneous circulation (ROSC). Coronary Perfusion Pressure (CPP) is the only proven predictor for ROSC. CPP, which is responsible for myocardial perfusion, greatly augments during chest compressions. ROSC and therefore survival after CA has been associated with CCP values greater than 15 mmHg for humans and 25 mmHg for animals. For the experimental induction of CA various electric sources have been used. All these experimental devices could be potentially dangerous for researchers, even though, no incidence of electrocution has been reported in the international literature. The ordinary cadmium battery appears to be safer and is an extremely effective way of inducing cardiac arrest.

Keywords: cardiac arrest, experimental models, swine, coronary perfusion pressure

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η Καρδιοαναπνευστική Ανακοπή (ΚΑ) αποτελεί την πλέον επείγουσα Ιατρική κατάσταση. Ποικίλα πειραματικά πρότυπα έχουν αναπτυχθεί για να εφαρμοστούν διάφορα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Τα είδη ζωικών προτύπων που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι τα τρωκτικά και τα λαγόμερφα, τα ζώα συντροφιάς, τα πρωτεύοντα και ο χοίρος. Παρ' όλα αυτά, ο χοίρος χρησιμοποιείται συχνότερα. Οι λόγοι για τους οποίους συμβαίνει αυτό είναι ποικίλοι. Ο χοίρος προσομοιάζει στον άνθρωπο, ως προς την ανατομία της καρδιάς, την τοπογραφία των στεφανιαίων αγγείων, τη λειτουργία των κοιλιών και τον τρόπο ανάπτυξης του καρδιαγγειακού συστήματος. Κατά το παρελθόν, έχουν μελετηθεί διάφορες αιμοδυναμικές μεταβλητές που θα μπορούσαν να αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες για την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας. Η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (ΠΠΣΑ) φαίνεται ότι είναι ο μόνος αληθινός προγνωστικός παράγοντας για την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας. Η ΠΠΣΑ, η οποία είναι υπεύθυνη για την αιμάτωση του μυοκαρδίου, αυξάνεται κατά τη διάρκεια των θωρακικών συμπίεσεων. Η ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας και η επιβίωση μετά από επεισόδιο ΚΑ έχει συσχετιστεί με τιμές ΠΠΣΑ > 15 mmHg για τους ανθρώπους και > 25 mmHg για τα ζώα. Για πειραματική πρόκληση ΚΑ έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες ηλεκτρικές συσκευές, οι οποίες μπορεί να λειτουργούν με εναλλακτικό ή συνεχές ρεύμα. Παρ' όλα αυτά, αυτές οι συσκευές θα μπορούσαν να ελλοχεύουν κινδύνους για τους ερευνητές αν και δεν έχουν καταγραφεί ατυχήματα ηλεκτροπληξίας από παρόμοιες πειραματικές μελέτες. Η κοινή μπαταρία καδμίου φαίνεται να είναι ασφαλέστερη και πολύ αποτελεσματική μέθοδος πρόκλησης ΚΑ.

Λέξεις ευρετηρίασης: καρδιακή ανακοπή, πειραματικά πρότυπα, χοίρος, πίεση πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων

Correspondence: Th. Xanthos

University of Athens, Medical School, Department of Experimental Surgery and Surgical Research, 15B Agiou Thoma Street, 115 27, Athens. Tel.: 210-7462500, email: theodorosxanthos@yahoo.com

Αλληλογραφία: Θ. Ξάνθος

Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας, Αγίου Θωμά 15B, 115 27, Αθήνα. Τηλ: 210-7462500, email: theodorosxanthos@yahoo.com

Submission date: 07.09.2009

Approval date: 16.10.2009

Ημερομηνία υποβολής: 07.09.2009

Ημερομηνία εγκρίσεως: 16.10.2009

Η εργασία αυτή παρουσιάστηκε στο 2ο Πανελλήνιο Σεμινάριο Πειραματικής Βιοϊατρικής Έρευνας, Νοσοκομείο ΚΑΤ, 20-22 Νοεμβρίου 2008.

Η αναγκαιότητα του Πειραματισμού

Τα θύματα καρδιακής ανακοπής (ΚΑ) ανέρχονται περίπου σε 700.000 ετησίως στην Ευρώπη (Sans S et al. 1997). Η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ), που είναι μία από τις θανατηφόρες αρρυθμίες, εμφανίζεται στο 40% των θυμάτων ΚΑ και οι μόνες θεραπευτικές παρεμβάσεις, που προτείνονται από τους διεθνείς οργανισμούς, είναι η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΑ) και ο απινιδισμός. Η ΚΑΑ παρέχει οξυγόνο στα ζωικά όργανα, όπως είναι ο εγκέφαλος και η καρδιά, μέχρι την εφαρμογή αποτελεσματικού απινιδισμού (Kloeck W et al. 1997).

Εξαιτίας της υψηλής συχνότητας της ΚΑ και της ανάγκης εφαρμογής καθιερωμένων πρωτοκόλλων αναζωογόνησης, δημιουργήθηκαν διεθνείς οργανισμοί, όπως είναι το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (European Resuscitation Council-ERC) και η Διεθνής Επιτροπή Αναζωογόνησης (International Liaison Committee on Resuscitation-ILCOR), οι οποίοι κάθε 5 χρόνια δημοσιεύουν νέες κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες βασίζονται σε πειραματικές έρευνες και κλινικές μελέτες, ευελπιστώντας να βελτιώσουν την έκβαση της ΚΑ (Anonymous 2000).

Καθώς λιγότερο από 5% των θυμάτων ΚΑ επιβιώνουν όταν το επεισόδιο συμβεί εκτός νοσοκομείου, είναι αναγκαίος ο πειραματισμός για να κατανοηθούν οι αιτίες της και να βελτιωθούν οι προτεινόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις (Kloeck W et al. 1997). Η εφαρμογή νεότερων τεχνικών αναζωογόνησης και πειραματικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων απαιτεί την εφαρμογή σε πειραματικά μοντέλα, πριν την ενσωμάτωσή τους στις κατευθυντήριες οδηγίες (Bulger 1987). Η λεπτομερής μελέτη της ΚΑ και της ΚΑΑ αποτελεί ένα καινοτόμο πεδίο έρευνας, που μπορεί να βελτιώσει κατά πολύ το προσδόκιμο των θυμάτων ΚΑ (Papadimitriou and Xanthos 2006).

Ερευνητικές Δυσκολίες

Για τη διεξαγωγή μιας μελέτης σε άνθρωπο απαιτείται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για συμμετοχή στην πραγματοποιούμενη μελέτη. Γίνεται, βέβαια, κατανοητό ότι σε συνθήκες ΚΑ είναι αδύνατο να ληφθεί έγγραφη συγκατάθεση από το θύμα, το οποίο δεν έχει αναπνοή και κυκλοφορία. Ο κώδικας

της Νυρεμβέργης και η Διακήρυξη Δικαιωμάτων του Ανθρώπου καθορίζουν σαφώς ότι τα κλινικά πρωτόκολλα πρέπει να τεκμηριώνονται σε πειραματισμούς σε ζωικά μοντέλα (Lelovas et al. 2006). Αυτός είναι κυρίως ο λόγος που η έρευνα στην ΚΑΑ στηρίζεται σε πειραματισμό σε ζώα εργαστηρίου.

Στην προσπάθεια να γίνει ομοιόμορφος ο τρόπος με τον οποίο πραγματοποιούνται πειραματισμοί σε ζώα εργαστηρίου εκδόθηκαν το 1997 κατευθυντήριες οδηγίες για τις έννοιες που απαντώνται συχνά σε ερευνητικά πρωτόκολλα ΚΑΑ, καθώς επίσης και για τον τρόπο με τον οποίο θα πρέπει να γίνεται ο χειρισμός των ζώων αυτών κατά τη διάρκεια του πειραματισμού (Papadimitriou and Xanthos 2006).

Επιλογή ζωικού πρότυπου για την έρευνα στην ΚΑΑ

Η επιλογή του ζωικού προτύπου για την έρευνα της ΚΑΑ είναι ένα από τα κύρια προβλήματα του ερευνητή. Πολλές μεταβλητές πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν κατά το σχεδιασμό πειραματικού μοντέλου ΚΑΑ. Στην έρευνα για τη μελέτη της ΚΑΑ έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετά ζωικά πρότυπα. Κάθε ζωικό πρότυπο θα πρέπει να αναπαράγει τη νόσο με αξιοπιστία, να είναι εύκολα διαθέσιμο στα ερευνητικά κέντρα, να είναι ασφαλές κατά τους χειρισμούς των ερευνητών και να μεταφέρεται εύκολα (Dontas 1994). Στη βιβλιογραφία έχουν χρησιμοποιηθεί ως πρότυπα ΚΑΑ διάφορα είδη ζώων, όπως ο μυσ, ο επίμυς, άλλα τρωκτικά, τα λαγόμορφα, τα ζώα συντροφιάς, ο χοίρος και τα πρωτεύοντα (Lelovas et al. 2006). Παρ' όλα αυτά, ο χοίρος χρησιμοποιείται συχνότερα. Οι λόγοι για τους οποίους συμβαίνει αυτό είναι ποικίλοι. Ο χοίρος προσομοιάζει στον άνθρωπο, ως προς την ανατομία της καρδιάς, την τοπογραφία των στεφανιαίων αγγείων, τη λειτουργία των κοιλιών και τον τρόπο ανάπτυξης του καρδιαγγειακού συστήματος (Hughes 1986).

Επιπλέον, η ιστολογική δομή του μυοκαρδίου είναι παρόμοια στο χοίρο και στον άνθρωπο. Μετά από πρόκληση ισχαιμίας, η βιοχημική και μεταβολική ανταπόκριση του μυοκαρδίου του χοίρου είναι παρόμοια με εκείνη του ανθρώπου (Hubert 2003). Τέλος, η καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία στο χοίρο προσομοιάζει με αυτήν του ανθρώπου, σε αντίθεση με τον μύο ο οποίος έχει συχνότητα τριπλάσια από αυτήν του

ανθρώπου και η ανερέθιστη περίοδος του είδους είναι εξαιρετικά μικρή (Koffler 2004).

Μετρούμενες Αιμοδυναμικές Παράμετροι

Κατά το παρελθόν, έχουν μελετηθεί διάφορες αιμοδυναμικές μεταβλητές που θα μπορούσαν να αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες για την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας. Η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (ΠΠΣΑ) φαίνεται ότι είναι ο μόνος αληθινός προγνωστικός παράγοντας για την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας (Xanthos et al. 2007a). Η ΠΠΣΑ, η οποία είναι υπεύθυνη για την αιμάτωση του μυοκαρδίου, αυξάνεται κατά τη διάρκεια των θωρακικών συμπίεσεων (Xanthos et al. 2007b). Η ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας και η επιβίωση μετά από επεισόδιο ΚΑ έχει συσχετιστεί με τιμές ΠΠΣΑ > 15 mmHg για τους ανθρώπους (Papadimitriou and Xanthos 2006) και > 25 mmHg για τα ζώα (Xanthos et al. 2007a). Έχει αποδειχθεί, επιπλέον, ότι η διακοπή της αιμάτωσης του μυοκαρδίου, κατά τη διάρκεια της ανακοπής, ακολουθείται από ισχαιμική βλάβη και δυσλειτουργία του μυοκαρδίου μετά την αναζωογόνηση, παράγοντες, οι οποίοι ευθύνονται για την υψηλή θνητότητα μετά από επεισόδιο ΚΑ (Bassiakou et al. 2008).

Οι τρόποι υπολογισμού της ΠΠΣΑ είναι ποικίλοι. Ο περισσότερος αποδεκτός, όμως, είναι η διαφορά της διαστολικής πίεσης της θωρακικής αορτής από τη μέση πίεση του δεξιού κόλπου. Η ΠΠΣΑ μετριέται σε φάση αποσυμπίεσης μόνο. Επομένως, γίνεται κατανοητό ότι η ελάχιστη αιμοδυναμική παρακολούθηση σε ένα τέτοιο μοντέλο πειραματισμού είναι μια αιματηρή πίεση της Αορτής και μια αιματηρή πίεση στο δεξιό κόλπο (Xanthos et al. 2007a). Επομένως, απαιτείται η προώθηση ενός αρτηριακού καθετήρα στη θωρακική αορτή είτε μέσω της καρωτίδας (Stroumpoulis et al. 2008) είτε μέσω της μηριαίας αρτηρίας, καθώς και η προώθηση ενός καθετήρα στο δεξιό κόλπο μέσω της έσω σφαγίτιδας φλέβας (Bassiakou et al. 2008). Στη συνέχεια, οι καθετήρες αυτοί συνδέονται μέσω κατάλληλων μορφομετατροπών σε monitor ικανό να καταγράφει τιμές και κυματομορφές των μετρούμενων πιέσεων.

Τρόποι πρόκλησης Κοιλιακής Μαρμαρυγής

Γίνεται, βέβαια, κατανοητό ότι οι πραγματικές συνθήκες ΚΑ στον άνθρωπο είναι εξαιρετικά δύσκολο να προσομοιωθούν, καθώς η στεφανιαία νόσος



Figure 1. Ventricular fibrillation in swine. The typical electrocardiographic trace and the pressures of the thoracic aorta (BP1) and the right atrium (BP2) are illustrated

Εικόνα 1. Κοιλιακή Μαρμαρυγή σε χοίρο. Απεικονίζεται η τυπική ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα και οι πιέσεις της θωρακικής αορτής (BP 1) και οι πιέσεις του δεξιού κόλπου (BP 2).

διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του μυοκαρδίου. Γι' αυτόν το λόγο έχουν αναπτυχθεί διάφοροι τρόποι πρόκλησης ΚΜ (Εικόνα 1). Κάποιοι από αυτούς είναι η χορήγηση χλωριούχου καλίου, η διαδεσμική βηματοδότηση, το *commotio cordis* (Papadimitriou and Xanthos 2006) και η επικάρδια βηματοδότηση με τη χρήση βηματοδοτικού καλωδίου δια μέσου κεντρικής φλέβας. Η τοποθέτηση βηματοδοτικού καλωδίου στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας μπορεί να γίνει επίσης με καθετηριασμό της έσω σφαγίτιδας.

Το βηματοδοτικό καλώδιο έχει χρησιμοποιηθεί συχνότερα για την πρόκληση ΚΑ. Στη βιβλιογραφία, από τις 76 πειραματικές εργασίες στην πρόκληση ΚΜ, οι 52 έγιναν με τη μέθοδο επικάρδιας βηματοδότησης. Για την πρόκληση ΚΑ με τη μέθοδο της διαδεσμικής βηματοδότησης με χρήση εξωτερικού απινιδιστή και με τη μέθοδο *commotio cordis*, είναι απαραίτητος ο συγχρονισμός του χειροκίνητου απινιδιστή με το ηλεκτροκαρδιογράφημα του ζωικού προτύπου, καθώς η πρόκληση ΚΑ εξαρτάται από το φαινόμενο R-on-T. Προηγούμενες μελέτες αναφέρουν ότι οι διάφοροι μηχανισμοί πρόκλησης ΚΜ έχουν ως αποτέλεσμα την πρόκληση ΚΜ με διαφορετικούς ηλεκτροφυσιολογικούς μηχανισμούς. Άλλωστε, η πρόκληση ΚΜ με τη μέθοδο έκτακτων ερεθισμάτων έχει αποδοθεί σε μηχανισμό επανεισόδου (Xanthos et al. 2007a).

Για πειραματική πρόκληση ΚΑ έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες ηλεκτρικές συσκευές, οι οποίες

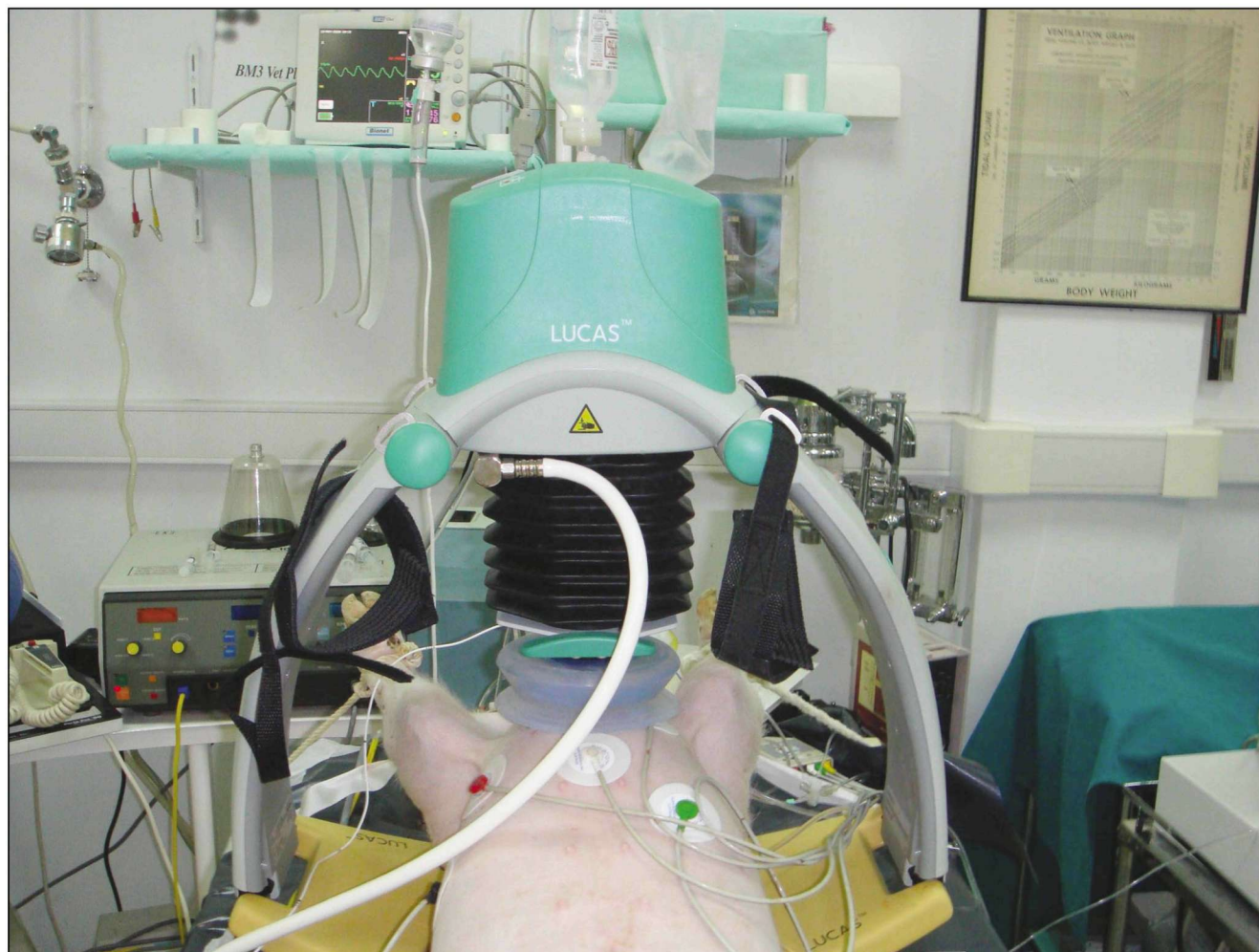


Figure 2. Lucas Device (mechanical chest compressor) in a swine.

Εικόνα 2. Η συσκευή Lucas (συσκευή εφαρμογής θωρακικών συμπίεσεων) εφαρμοσμένη σε χοίρο.

μπορεί να λειτουργούν με εναλλασσόμενο ή συνεχές ρεύμα. Παρ' όλα αυτά, αυτές οι συσκευές θα μπορούσαν να ελλοχεύουν κινδύνους για τους ερευνητές, αν και δεν έχουν καταγραφεί ατυχήματα ηλεκτροπληξίας από παρόμοιες πειραματικές μελέτες. Η κοινή μπαταρία καδμίου φαίνεται να είναι ασφαλέστερη και πολύ αποτελεσματική μέθοδος πρόκλησης ΚΑ. Ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται η ΚΜ, χρησιμοποιώντας την κοινή μπαταρία καδμίου, είναι παρόμοιος με τη χορήγηση χαμηλής ενέργειας shock με ηλεκτρικό ρεύμα (Xanthos et al. 2007a).

Σχεδιασμός πειράματος ΚΑΑ

Πριν από την έναρξη οποιουδήποτε πειραματισμού είναι σαφές ότι θα πρέπει να γίνει αναζήτηση της βιβλιογραφίας και να τεθεί ένα συγκεκριμένο ερώτημα που η προγραμματισμένη μελέτη θα κληθεί να

απαντήσει. Ο σχεδιασμός του πειράματος θα εξαρτηθεί από το ερώτημα που έχει τεθεί. Αν θέλουμε να εξομοιώσουμε συνθήκες ΚΑ στον άνθρωπο, συνήθως η πειραματική ΚΑ παραμένει αθεράπευτη για 8 λεπτά (Xanthos et al. 2007a). Στη συνέχεια, ο πειραματισμός τροποποιείται ανάλογα με το πρωτόκολλο. Πολύ σπάνια ακολουθούνται οι ήδη υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ΚΑΑ σε πειραματικά μοντέλα μελέτης φαρμάκων. Έτσι, αν μελετώνται οι πιθανές ευεργετικές δράσεις ενός φαρμάκου, αυτό θα πρέπει να χορηγηθεί στο τέλος της ανακοπής και να κυκλοφορήσει με επαρκείς θωρακικές συμπίεσεις (Εικόνα 2) πριν την εφαρμογή του απινιδισμού (Bassiakou et al. 2008). Αν, όμως, μελετώνται οι βλάβες σε ζωτικά όργανα μετά την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής, αποφεύγονται οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις και ακολουθούνται επακριβώς οι κατευθυντήριες οδηγίες ΚΑΑ.

Συμπεράσματα

Η ΚΑ αποτελεί μια επείγουσα κατάσταση που απαιτεί δοκιμασμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις για να έχει επιτυχή έκβαση. Οι δυσκολίες που υπάρχουν για σχεδιασμό μεγάλων κλινικών μελετών καθιστούν αναγκαίο τον πειραματισμό σε ζώα εργαστηρίου. Ο σχεδιασμός ενός μοντέλου ΚΑΑ απαιτεί προσοχή για

την επιλογή του κατάλληλου ζωικού μοντέλου. Οι μετρούμενες αιμοδυναμικές παράμετροι είναι κεφαλαιώδους σημασίας, ενώ από τις διάφορες μεθόδους πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής, το βηματοδοτικό καλώδιο και η κοινή μπαταρία καδμίου αποτελούν τον ασφαλέστερο και απλούστερο τρόπο πρόκλησής της. ■

REFERENCES - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Anonymous (2000) The American Heart Association in Collaboration with the International Liaison Committee Resuscitation (ILCOR). Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care an International consensus on Science. *Resuscitation* 46:135-162.
- Bassiakou E, Xanthos T, Koudouna E, Goulas S, Prapa V, Papadimitriou D, Rokas G, Papadimitriou L (2008) Atenolol in combination with epinephrine improves the initial outcome of cardiopulmonary resuscitation in a swine model of ventricular fibrillation. *Am J Emerg Med*, 26:578-584
- Bulger RE (1987) Use of animals in experimental research: A scientist's perspective. *Anat Rec*, 219:215-220.
- Dontas I (1994). Η επιλογή του καταλληλότερου πειραματοζώου ως πειραματικό πρότυπο. *Ελληνική Χειρουργική*, 66:28-31.
- Hughes HC (1986) Swine in cardiovascular research. *Lab Anim Sci*, 36:348-350.
- Hubert MB, Salazkin I, Desjardins J, Blaise G (2003) Cardiopulmonary bypass surgery in swine: a research model. *J Exp Anim Sci*, 42:135-149
- Kloeck W, Cummins R, Chamberlain D, Bossaert L, Callan V, Carli P, Christenson J, Connolly B, Omato J, Sanders A, Steen P (1997) An advisory statement by the Advanced Life Support Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 34:109-111.
- Kofler J., Hattori K, Sawada M, DeVries AC, Martin LJ, Hurn PD, Traystman RJ (2004) Histopathological and behavioural characterization of a novel model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. *J Neurosci Methods*, 136:33-44.
- Lelovas P, Marinou K, Xanthos T, Papadimitriou D, Perrea D, Dontas I (2006) Swine as an animal model of cardiopulmonary resuscitation. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 57:27-41.
- Papadimitriou L, Xanthos T (2006). Η έρευνα στην Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση. Στο: Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση, 1η έκδοση, Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα, σελ 316-320.
- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D (1997) The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J*, 18:1231-1248.
- Stroumpoulis K, Xanthos T, Rokas G, Kitsou V, Papadimitriou D, Serpetinis I, Perrea D, Papadimitriou L, Kouskouni E (2008) Vasopressin and epinephrine in the treatment of cardiac arrest: an experimental study. *Crit Care*, 12:R40.
- Xanthos T, Lelovas P, Vlachos I, Tsirikos-Karapanos N, Kouskouni E, Perrea D, Dontas I (2007a) Cardiopulmonary arrest and resuscitation in Landrace/Large White swine: a research model. *Lab Anim*, 41:353-362.
- Xanthos T, Tsirikos-Karapanos N, Papadimitriou D, Vlachos IS, Tsiftsi K, Ekmektzoglou KA, Papadimitriou L (2007b) Resuscitation outcomes comparing year 2000 with year 2005 ALS guidelines in a pig model of cardiac arrest. *Resuscitation*, 73:459-466.