

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 57, No 1 (2006)



Swine as an animal model of cardiopulmonary resuscitation

P. LELOVAS (Π. ΛΕΛΟΒΑΣ), K. MARINOU (Κ. ΜΑΡΙΝΟΥ), Th. XANTHOS (Θ. ΞΑΝΘΟΣ), D. PAPADIMITRIOU (Δ. ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ), D. PERREA (Δ. ΠΕΡΡΕΑ), I. DONTAS (Ι. ΔΟΝΤΑ)

doi: [10.12681/jhvms.15007](https://doi.org/10.12681/jhvms.15007)

To cite this article:

LELOVAS (Π. ΛΕΛΟΒΑΣ) P., MARINOU (Κ. ΜΑΡΙΝΟΥ) K., XANTHOS (Θ. ΞΑΝΘΟΣ) T., PAPADIMITRIOU (Δ. ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ) D., PERREA (Δ. ΠΕΡΡΕΑ) D., & DONTAS (Ι. ΔΟΝΤΑ) I. (2017). Swine as an animal model of cardiopulmonary resuscitation. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 57(1), 27–41. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15007>

Ο χοίρος ως πρότυπο καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης

Π. Λελόβας, Κ. Μαρίνου, Θ. Ξάνθος,
Δ. Παπαδημητρίου, Δ. Περρέα, Ι. Δοντά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των πλεονεκτημάτων που εμφανίζει ο χοίρος σε σχέση με τα υπόλοιπα ζώα που έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία ως κατάλληλα ζωικά πρότυπα στον τομέα της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Αναφέρονται τα αίτια της καρδιακής ανακοπής, η οποία αποτελεί μια επείγουσα ιατρική κατάσταση, οι ερευνητικές δυσχέρειες που προκύπτουν για τη μελέτη της σε ανθρώπους, η συνοπτική παρουσίαση των ζωικών προτύπων που έχουν χρησιμοποιηθεί διεθνώς και γίνεται μια εκτενέστερη αναφορά στο χοίρο με τις κυρίαρχες ανατομικές και φυσιολογικές ομοιότητες προς τον άνθρωπο και τις κατηγορίες πειραματικών μελετών που έχουν λάβει χώρα.

Λέξεις ευρετηρίασης: ζωικά πρότυπα, χοίρος, καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση

Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο αιφνίδιος θάνατος αποτελεί ένα πεδίο συνεχούς ερευνητικής δραστηριότητας κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Ένα σημαντικό ποσοστό, που αγγίζει τα δύο τρίτα των περιστατικών, οφείλεται σε καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος στον άνθρωπο μπορεί να προκληθεί από ποικίλους μηχανισμούς. Κατά συνέπεια, κάθε προτεινόμενος ορισμός είναι ανεπαρκής. Από επιδημιολογική σκοπιά, όμως, είναι δυνατό να οριστεί ως καρδιακή ανακοπή, η εξωνοσοκομειακή ή η ενδονοσοκομειακή αναστολή της καρδιακής λειτουργίας, η οποία δεν συνοδεύεται από συμπτώματα ή συνοδεύεται από συμπτώματα που δεν ξεπερνούν τη μία ώρα σε διάρκεια (Weis S. 1940) (Friedmann et al 1973) (Kuller LH. 1978).

Παγκοσμίως, η επίπτωση του αιφνίδιου θανάτου είναι εξαιρετικά δύσκολο να υπολογιστεί, καθώς ποι-

Swine as an animal model of cardiopulmonary resuscitation

Lelovas P., Marinou K., Xanthos Th.,
Papadimitriou D., Perrea D., Dontas I.

ABSTRACT. This paper reviews the advantages of swine in relation to other animal models of cardiopulmonary resuscitation referred to in the literature. The causes of cardiac arrest and the difficulties raised during research in humans are presented. All animal models used in this particular field are discussed and a detailed review is performed regarding the major anatomical and physiological similarities between swine and man, as well as the experimental studies published in the international literature.

Key words: animal models, swine, cardiopulmonary resuscitation

κύλλει ανάλογα με τον επιπολασμό της στεφανιαίας νόσου σε διαφορετικές χώρες (Anonymous 1981) (Escobedo et al 1996).

Για την Ελλάδα, αν και δεν υπάρχουν συγκριτικά στοιχεία, η επίπτωση φαίνεται να ξεπερνά τα 6.000 περιστατικά ανά έτος. Στην Ευρώπη η στεφανιαία νόσος είναι υπεύθυνη για το 40% περίπου όλων των θανάτων σε άτομα ηλικίας κάτω των 75 ετών (Anonymous 2001). Το Σχέδιο MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας εκτίμησε τους θανάτους από στεφανιαία νόσο σε άτομα ηλικίας 35-65 ετών σε 29 διαφορετικούς πληθυσμούς (Chambless et al 1997). Στις ΗΠΑ περίπου 250.000 ως 400.000 ασθενείς υφίστανται καρδιακή ανακοπή ανά έτος (Anonymous 1981) (Manolio et al 1994), η οποία σχετίζεται με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας και συνήθως είναι κακής νευρολογικής πρόγνωσης (Eisenberg

et al 2001). Αναφέρεται ότι τα ποσοστά επιβίωσης στην περίπτωση αυτή κυμαίνονται από 1 έως 33% (Becker et al 1991). Σε αυτόν τον πληθυσμό η κοιλιακή μαρμαρυγή αντιπροσωπεύει το 80-90% των εξωνοσοκομειακών αιφνίδιων θανάτων (Anonymous 1997). Στους ασθενείς που επιβιώνουν, πάνω από το 60% παρουσιάζει μέτριες έως σοβαρές νοητικές δυσχέρειες 3 μήνες μετά την αναζωογόνηση (Roine et al 1993). Ο εγκέφαλος για τη λειτουργία του απαιτεί συνεχή και αδιάκοπη τροφοδότηση με θρεπτικές ουσίες και οξυγόνο και για το λόγο αυτό πλήρης διακοπή της κυκλοφορίας του αίματος για 4-5 λεπτά προκαλεί μη αναστρέψιμες βλάβες σε αυτόν (Benson et al 2005).

Οι αρρυθμίες που σχετίζονται με την καρδιακή ανακοπή μπορούν να καταταγούν σε δύο ομάδες (Anonymous 1998): στις απινιδώσιμες και στις μη απινιδώσιμες. Οι απινιδώσιμες είναι η κοιλιακή μαρμαρυγή και η άσφυγη κοιλιακή ταχυκαρδία.

Απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας οδηγεί σε ισχαιμία της περιοχής που αιματώνει, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε ενδοκυτταρική και εξωκυτταρική οξείωση, διαταραχή της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων του μυοκαρδίου και μείωση του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης. Καθώς η επαναπόλωση και η αγωγή του ερεθίσματος επιβραδύνονται, πυροδοτούνται ασυντόνιστες ηλεκτρικές δραστηριότητες από έκτοπους βηματοδότες, διευκολύνοντας έτσι τις συνθήκες δημιουργίας κοιλιακής μαρμαρυγής (Packer M. 1985) (Waller BF. 1985).

Η κακή έκβαση της καρδιακής ανακοπής οφείλεται μερικώς στην έλλειψη θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η εφαρμογή απινίδωσης και η χορήγηση επινεφρίνης αποτελούν τις μόνες θεραπευτικές παρεμβάσεις οι οποίες προτείνονται διεθνώς (Anonymous 1997α) (Anonymous 1997β) (Anonymous 2000). Μέχρι τώρα, από τις νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις, μόνο η υποθερμία έχει αποδειχθεί, σε κλινικές μελέτες και σε μελέτες σε ζωικά πρότυπα, ότι ασκεί προστατευτική δράση κατά τη διάρκεια και μετά από καρδιακή ανακοπή (Anonymous 2002) (Leonov et al 1990).

B. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΔΥΣΚΟΛΙΕΣ

Οι ερευνητικές μελέτες διακρίνονται σε *in vitro* και *in vivo*. Είναι εύλογο ότι για τις *in vivo* μελέτες προκύπτουν ηθικά, δεοντολογικά και νομικά προβλήματα. Πριν από τη διεξαγωγή μιας μελέτης σε άνθρωπο, και ιδιαίτερα στη Δυτική Ευρώπη και Αμερική, απαιτείται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για συμμετοχή του στην πραγματοποιούμενη μελέτη. Επίσης, οι ερευνητικές μελέτες σε ανθρώπους υποβάλλονται για αξιολόγηση και έγκριση, ανάλογα με τις κατά τόπους αρχές και τους κανονισμούς, σε Επιστημονικό Συμβούλιο ή

Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου, Πανεπιστημίου ή γενικά του φορέα στον οποίο θα διεξαχθεί η κλινική μελέτη. Επιπλέον, τόσο ο Κώδικας της Νυρεμβέργης όσο και η Διακήρυξη των Δικαιωμάτων του Ανθρώπου στο Ελσίνκι, οι οποίες θέτουν τις βάσεις για την Ιατρική Δεοντολογία στην Ιατρική Έρευνα, καθορίζουν σαφώς ότι τα πρωτόκολλα κλινικών ερευνών θα πρέπει οπωσδήποτε πρώτα να τεκμηριώνονται βάσει εκτελεσμένων και κατοχυρωμένων εργαστηριακών και πειραματικών δοκιμών (Bulger RE. 1987).

Γ. ΕΙΔΗ ΖΩΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ

Στην έρευνα για τη μελέτη της αναζωογόνησης από καρδιακή ανακοπή έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετά ζωικά πρότυπα. Η επιλογή τους έγινε, όπως και για τα περισσότερα πειραματικά πρότυπα, λαμβάνοντας υπόψη ότι για κάθε ερευνητικό πρωτόκολλο θα πρέπει να πληρούνται κάποιες προϋποθέσεις. Πιο συγκεκριμένα, θα πρέπει να αναπαράγουν τη νόσο με αξιοπιστία, να είναι ευκόλως διαθέσιμα στα ερευνητικά κέντρα, να έχουν αρκετά μεγάλο μέγεθος ώστε να επιτρέπεται η λήψη πολλών δειγμάτων βιολογικού υλικού, να είναι ασφαλή κατά τους χειρισμούς των ερευνητών και να μεταφέρονται εύκολα (Δοντά Ι. 1994).

Στην Ελλάδα, για να πραγματοποιηθούν πειραματισμοί σε ζώα εργαστηρίου, θα πρέπει να είναι σύμφωνοι με το νομοθετικό πλαίσιο (Προεδρικό διάταγμα 160/1991) (Νόμος 2015/1992), που έχει προκύψει κατόπιν εναρμόνισης με την Ευρωπαϊκή νομοθεσία και καθορίζει σαφώς ότι κάθε ερευνητική μελέτη σε ζώα εργαστηρίου θα πρέπει να αξιολογείται ως προς τη σκοπιμότητα και τα αναμενόμενα οφέλη σε σχέση με την προκαλούμενη βλάβη στα ζώα. Για την πραγματοποίηση των πειραματισμών απαιτείται και η έγκρισή τους από την αρμόδια Διεύθυνση Κτηνιατρικής.

1. ΤΡΩΚΤΙΚΑ ΚΑΙ ΛΑΓΟΜΟΡΦΑ

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ως πρότυπο καρδιακής ανακοπής ο μυσ, καθώς τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο σε μελέτες ισχαιμίας του μυοκαρδίου και του εγκεφάλου, κυρίως εξαιτίας της διαθεσιμότητας πολλαπλών διαγονιδιακών στελεχών (Kofler et al 2004). Έχουν περιγραφεί πολλές μελέτες διαφόρων παραμέτρων με μύες ως μοντέλα καρδιακής ανακοπής (Bottinger et al 1999) (Kawahara et al 2002) (Neigh et al 2004).

Η χρήση του επίμυος ως ζωικού προτύπου στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση έχει περιγραφεί από τους von Planta και συν. (von Planta et al 1988). Συγκριτική μελέτη των αποτελεσμάτων της δράσης της επινεφρίνης και της βαζοπρεσίνης (αγγειοπιεσίνης) στο είδος αυτό σε πειραματική κοιλιακή μαρμαρυγή

και αναζωογόνηση περιγράφηκε από τους Studer και συν. 2002. Στο είδος αυτό έχει περιγραφεί συγκριτική μελέτη της επίδρασης της κεταμίνης σε σχέση με την πεντοβαρβιτάλη ως αναισθητικά σε μοντέλο καρδιακής ανακοπής (Reid et al 2003). Οι επίμυες έχουν χρησιμοποιηθεί και σε μελέτες της δράσης των β-αναστολέων στην έκβαση της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (Huang et al 2004).

Ο κόνικλος έχει επίσης αναφερθεί ως ζωικό πρότυπο καρδιακής ανακοπής κατά την τελευταία δεκαετία (Xu et al 1994). Σε μια άλλη μελέτη, ο κόνικλος έχει χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση του επιπέδου έκκρισης κατεχολαμινών κατά τη χορήγηση διαφόρων συγκεντρώσεων γενικών αναισθητικών και στη συνέχεια καρδιακής ανακοπής και αναζωογόνησης (Kii et al 2000). Στο είδος αυτό έχει επίσης μελετηθεί η επίδραση διαφόρων παραγόντων στη σύσπαση των κυττάρων του μυοκαρδίου μετά από καρδιοαναπνευστική ανακοπή (Su et al 2004).

2. ΖΩΑ ΣΥΝΤΡΟΦΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΥΟΝΤΑ

Τα ζώα συντροφιάς και ιδιαίτερα ο σκύλος έχουν χρησιμοποιηθεί επανειλημμένως σε πειραματικά πρωτόκολλα καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης.

Ο σκύλος έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μελέτες, π.χ. σε πειραματικά μοντέλα παρατεταμένης κοιλιακής μαρμαρυγής (Gurvitch et al 1972) (Leonov et al 1990) (Safar et al 1996) (Nozari et al 2004), επειδή η αναζωογόνηση στο ζωικό αυτό είδος έχει καλύτερη νευρολογική έκβαση μετά την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας. Το τελευταίο αυτό γεγονός είναι πολύ σημαντικό για ορισμένους ερευνητές κατά την επιλογή ζωικού προτύπου. Ο σκύλος έχει, επίσης, χρησιμοποιηθεί σε πρωτόκολλα σύγκρισης των πλεονεκτημάτων της αναζωογόνησης κλειστού ή ανοικτού θώρακα (Benson et al 2005). Η χρήση του ζωικού αυτού προτύπου, όμως, σε μελέτες καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, αλλά και γενικότερα στη βιοϊατρική έρευνα έχει περιοριστεί σημαντικά λόγω των αντιδράσεων της κοινής γνώμης, η οποία είναι αντίθετη στη χρησιμοποίηση αδέσποτων ή προερχόμενων από καταφύγια ζώων (Δοντά Ι. 1993). Η Ευρωπαϊκή νομοθεσία επιτρέπει, όμως, τη χρήση σκύλων εκτροφείων ζώων εργαστηρίου ορισμένων φυλών ως ζώων εργαστηρίου (Οδηγία 86/609/ΕΟΚ).

Η γάτα ως ζωικό πρότυπο έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες επίδρασης φαρμακευτικών παραγόντων, για παράδειγμα νιμοδιπίνης, επινεφρίνης και λεβεμοπαμίλης (Tateischi et al 1991) (Schmitz et al 1995) (Fleischer et al 1992).

Τα πρωτεύοντα χρησιμοποιούνται στην έρευνα για την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (Gilroy et al

1980) και αποτελούν ένα χρησιμοποιούμενο μοντέλο καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, ιδιαίτερα σε μελέτες της επίδρασης της υπερθερμίας στην καρδιακή ανακοπή (Eshel et al 1990α) (Eshel et al 1990β) (Eshel et al 1997). Τα πρωτεύοντα έχουν χρησιμοποιηθεί ως ζωικά πρότυπα σε μελέτες καρδιακής ανακοπής που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας (Eshel et al 1990). Η χρήση τους όμως παρουσιάζει δυσκολίες, καθώς απαιτείται ειδική εκπαίδευση για τον ασφαλή χειρισμό τους, καθώς και επένδυση μεγάλων χρηματικών ποσών για την εισαγωγή ή την αναπαραγωγή των ζώων αυτών (Weber et al 1999).

3. ΧΟΙΡΟΣ

Ο χοίρος ανήκει στο ζωικό είδος *Sus scrofa domestica*. Οι φυλές που απαντώνται στο είδος αυτό διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το μέγεθος, την εμφάνιση και τη συμπεριφορά και διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις αγροτικές και τις μινιατούρες (μινιχοίροι). Οι πιο κοινές αγροτικές φυλές είναι οι *Yorkshire*, *Landrace*, *Duroc* και οι διασταυρώσεις τους, ενώ οι πιο διαδεδομένοι μινιχοίροι είναι οι *Yucatan*, *Hanford* και *Gottingen*. Οι μινιχοίροι παρουσιάζουν ορισμένα πλεονεκτήματα σε σχέση με τις αγροτικές φυλές για τη βιοϊατρική έρευνα του καρδιαγγειακού συστήματος. Συγκεκριμένα, επειδή τα όργανα του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος αποτελούνται από εύθραυστους ιστούς, ιδιαίτερα στα νεαρά ζώα, οι μινιχοίροι επιλέγονται από τους ερευνητές, καθώς φθάνουν το ενήλικο στάδιο ζωής σε μικρότερο σωματικό βάρος και επομένως τα όργανά τους είναι πιο ανθεκτικά στους διάφορους πειραματικούς χειρισμούς (Swindle MM. 1998).

Ο χοίρος είναι κατάλληλο ζωικό πρότυπο για τη μελέτη πολλών ανθρώπινων παθήσεων, καθώς οι ομοιότητες που παρουσιάζει ως προς την ανατομία και φυσιολογία με αυτόν είναι πολύ σημαντικές (Δοντά Ι. 1993). Ιδιαίτερα σε ότι αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα, ο χοίρος προσομοιάζει στον άνθρωπο ως προς την ανατομία της καρδιάς, την τοπογραφία των στεφανιαίων αγγείων, τη λειτουργία των κοιλιών, την ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς (Wylor et al 1979) (Hughes HC. 1986) και τον τρόπο ανάπτυξης του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος. Πιο αναλυτικά, η στεφανιαία κυκλοφορία στους χοίρους παρουσιάζει λίγες πλάγιες επικάρδιες αναστομώσεις, όπως άλλωστε και στο 90% του ανθρώπινου πληθυσμού (Bloor et al 1986) (White et al 1986) (Gardner et al 1988) (Bloor et al 1992). Σε σχέση όμως με την ανθρώπινη, η καρδιά του χοίρου διαθέτει επιπλέον μια αριστερή άζυγη φλέβα που παροχετεύει τα μεσοπλεύρια αγγεία στο στεφανιαίο κόλπο (Swindle MM. 1998).

Η αιμάτωση του συστήματος παραγωγής και αγωγής των διεγέρσεων στο χοίρο εξασφαλίζεται από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία και ιδιαίτερα από την οπίσθια διαφραγματική, σε αντίθεση με το σκύλο, που αιματώνεται και από την αριστερή στεφανιαία. Συνεπώς ο χοίρος ανταποκρίνεται κατά παρόμοιο τρόπο με τον άνθρωπο σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Bloor et al 1986) (Whitw et al 1986) (Gardner et al 1988) (Bloor et al 1992). Υπάρχουν, όμως, κάποιες διαφορές από τους ανθρώπους στη φυσιολογία του συστήματος παραγωγής και αγωγής των διεγέρσεων. Το ενδοκάρδιο και το επικάρδιο του χοίρου ενεργοποιούνται ταυτόχρονα εξαιτίας διαφορών στην κατανομή των ινών του Purkinje στις κοιλίες (Gillette et al 1991) (Brownlee et al 1997). Επίσης, παρατηρήθηκε ότι το κολποκοιλιακό δεμάτιο είναι βραχύτερο, ο διχασμός των σκελών του συμβαίνει νωρίτερα και έχει περισσότερο συνδετικό και λιγότερο ελαστικό ιστό σε σχέση με αυτόν του ανθρώπου. Οι νευρικές ίνες όμως είναι περισσότερες, εμπλέκοντας έτσι και ένα σημαντικό νευρογενές συστατικό στο σύστημα παραγωγής και αγωγής των διεγέρσεων του χοίρου (Bharati et al 1991). Η αορτή έχει αληθινά *vasa vasorum* που μοιάζουν με αυτά του ανθρώπου, σε αντίθεση με ότι συμβαίνει σε πολλά άλλα είδη ζώων. Η ανάπτυξη του καρδιαγγειακού συστήματος από το στάδιο του εμβρύου ως και τη σεξουαλική ωριμότητα στο χοίρο προσομοιάζει με αυτήν του ανθρώπου έως την πρώιμη σεξουαλική ωριμότητα (Brutel de la Riviere et al 1983).

Επιπλέον, η ιστολογική δομή του μυοκαρδίου είναι παρόμοια σε χοίρους και ανθρώπους (Hubert et al 2003). Έχει αποδειχθεί, επίσης, ότι αποτελεί εξαιρετικά ευαίσθητο πρότυπο για την πρόκληση ισχαιμίας και επανααιμάτωσης του μυοκαρδίου, γεγονός που οδηγεί συνήθως στη γένεση αρρυθμιών (Bloor et al 1992). Μετά από την πρόκληση ισχαιμίας, το μυοκάρδιο του χοίρου ανταποκρίνεται βιοχημικά και μεταβολικά κατά παρόμοιο τρόπο με αυτό του ανθρώπου (Weaver et al 1986) (White et al 1992). Στην καρδιά του χοίρου παρατηρείται παρόμοια επολυωτική μετατραυματική διεργασία με αυτήν του ανθρώπου (Bloor et al 1992).

Εκτός από τις ανατομικές και φυσιολογικές ομοιότητες, ο χοίρος παρουσιάζει επιπρόσθετα πλεονεκτήματα. Συγκεκριμένα, απαιτεί λιγότερη ανθρώπινη φροντίδα, ενώ ταυτόχρονα το ερευνητικό προσωπικό αποδέχεται περισσότερο ψυχολογικά τους πειραματισμούς στο ζώο αυτό. Επιπλέον, το κόστος συντήρησης είναι μικρότερο και είναι γενικά ευκολότερος κατά τη διάρκεια των χειρισμών (Δοντά Ι. 1993).

Δ. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΧΟΙΡΟΥΣ

Ο χοίρος αποτελεί πολύτιμο πειραματικό πρότυπο

για την έρευνα της καρδιακής ανακοπής παγκοσμίως και αυτό αποδεικνύεται από το πλήθος των δημοσιεύσεων που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία.

Συνοπτικά οι πειραματικές μελέτες παρουσιάζονται στους πίνακες Α, Β, Γ, Δ.

1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Υπάρχουν πειραματικές μελέτες σε χοίρεια ζωικά πρότυπα που αφορούν στη χορήγηση διαφόρων φαρμακευτικών παραγόντων, όπως η βαζοπρεσίνη (αγγειοπιεσίνη) κατά τη διάρκεια καρδιακής αναζωογόνησης με υποθερμία. Στο πείραμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν 15 χοίροι βάρους 34-40 kg, οι οποίοι αναισθητοποιήθηκαν και διασωληνώθηκαν. Καταγράφηκε η απαγωγή II του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και μετρήθηκαν η πίεση στην αορτή, η πίεση στο δεξιό κόλπο και αέρια αίματος. Η υποθερμία επιτεύχθηκε με την τοποθέτηση των ζώων σε πάγο. Όταν η θερμοκρασία του σώματος έφθασε στους 26°C, ο πάγος απομακρύνθηκε, προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή, που παρέμεινε αθεράπευτη για 15 λεπτά, στη συνέχεια έγινε χειροκίνητη κλειστού θώρακα καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και θωρακικές πλύσεις με θερμό νερό 40°C, μέσω καθετήρων που είχαν τοποθετηθεί στο θώρακα σε προηγούμενο στάδιο. Μετά από τρία λεπτά θωρακικών συμπίεσεων, τα ζώα κατανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: στην πρώτη χορηγήθηκε βαζοπρεσίνη ενδοφλεβίως και στη δεύτερη φυσιολογικός ορός. Στην πρώτη ομάδα η στεφανιαία πίεση, η επανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και η επιβίωση ήταν σημαντικά υψηλότερες (Schwarz et al 2002).

Αντικείμενο μιας άλλης πειραματικής μελέτης ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της δράσης επαναλαμβανόμενων εγχύσεων επινεφρίνης σε σχέση με τις επαναλαμβανόμενες εγχύσεις βαζοπρεσίνης, τόσο μεταξύ τους όσο και σε σχέση με το χρόνο κατά τον οποίο πραγματοποιούνταν αυτή η έγχυση (πρώιμα ή όψιμα κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης). Για την εκτέλεση του πειράματος χρησιμοποιήθηκαν 24 χοίροι μέσου βάρους 30-40 kg που αναισθητοποιήθηκαν και διασωληνώθηκαν. Καταγράφηκε η απαγωγή II του ΗΚΓ ραφήματος και μετρήθηκαν η αρτηριακή πίεση, ο κατά λεπτό όγκος του αίματος, η πίεση στο δεξιό κόλπο, η πίεση στην αορτή και στην πνευμονική αρτηρία. Στη συνέχεια προκλήθηκε καρδιακή ανακοπή που παρέμεινε αθεράπευτη για 4 λεπτά. Πραγματοποιήθηκαν θωρακικές συμπίεσεις με ρυθμό 80 ανά λεπτό. Τα πειραματόζωα τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στην 1η ομάδα τα υπό μελέτη φάρμακα (επινεφρίνη ή βαζοπρεσίνη) χορηγήθηκαν πρώιμα και συγκεκριμένα στο 3ο, 8ο και 13ο λεπτό μετά την έναρξη της βασικής υποστήριξης της ζωής. Στη 2η ομά-

δα τα υπό μελέτη φάρμακα χορηγήθηκαν όψιμα, στο 8ο και 13ο λεπτό μετά τη βασική υποστήριξη της ζωής. Μετά από 22 λεπτά καρδιακής ανακοπής δόθηκαν έως και 5 σετ απινιδώσεων. Το πείραμα τερματιζόταν στους χοίρους που παρουσίασαν άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα ή ασυστολία. Σε περίπτωση ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας μετρούνταν οι αιμοδυναμικές παράμετροι σε τακτά χρονικά διαστήματα. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση βαζοπρεσίνης, είτε πρώιμα είτε όψιμα κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, φάνηκε ικανή να διατηρήσει σταθερή τη πίεση του αίματος στα στεφανιαία πάνω από 20 mmHg, που είναι απαραίτητη για την επιτυχή έκβαση της απινιδώσης. Αυτό το ευεργετικό αποτέλεσμα διήρκεσε περισσότερο και ένας σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ζώων ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία στην ομάδα της βαζοπρεσίνης σε σχέση με την ομάδα της επινεφρίνης (Wenzel et al 1999).

Σε άλλη πειραματική εργασία αποδείχθηκε ότι η συγχορήγηση βαζοπρεσίνης, επινεφρίνης και νιτρογλυκερίνης βελτίωσε την αιματική ροή σε ζωτικά όργανα μετά την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής σε σύγκριση με τα ζώα που έλαβαν μόνο επινεφρίνη. Το πείραμα διεξήχθη σε 20 υγιείς χοίρους μέσου βάρους 20 kg, που αναισθητοποιήθηκαν και διασωληνώθηκαν. Μετρήθηκε η πίεση στην αριστερή κοιλία, η πίεση στην κατιούσα αορτή, η θερμοκρασία του απευθυσμένου και λήφθηκαν αέρια αίματος. Τα ζώα βρίσκονταν υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο. Η αιματική ροή στο μυοκάρδιο και στον εγκέφαλο μετρήθηκαν με τη βοήθεια ραδιοσημασμένων μικροσφαιριδίων. Τέσσερα λεπτά μετά την πρόκληση κοιλιακής ανακοπής εφαρμόστηκε καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση με αυτόματο αναζωογονητή με συχνότητα 80 συμπίεσεων ανά λεπτό. Έπειτα από την πάροδο άλλων 4 λεπτών τα πειραματόζωα τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη έλαβε ενδοφλέβια επινεφρίνη και η δεύτερη επινεφρίνη μαζί με βαζοπρεσίνη και νιτρογλυκερίνη. Η κυκλοφορία του αίματος στα ζωτικά όργανα εκτιμήθηκε με τη βοήθεια ραδιοσημασμένων μικροσφαιριδίων πριν την καρδιακή ανακοπή, ένα και πέντε λεπτά μετά τη χορήγηση των φαρμάκων και 15 λεπτά μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Δεκαενέα λεπτά μετά την κοιλιακή μαρμαρυγή και αφού του είχαν εφαρμοστεί συνολικά 15 λεπτά καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, χορηγήθηκε απινιδώση. Με το τέλος του πειράματος τα ζώα ευθανατώθηκαν και νεκροτομήθηκαν. Συλλέχθηκαν η καρδιά και ο εγκέφαλος για περαιτέρω μετρήσεις της αιματικής ροής με τη βοήθεια των ραδιοσημασμένων μικροσφαιριδίων (Lurie et al 2002).

Συγκριτική μελέτη των εκλεκτικών α_2 -αδρενεργι-

κών αγωνιστών (α -μεθυλονορεπινεφρίνη) και μη εκλεκτικών α και β αδρενεργικών αγωνιστών (επινεφρίνη) πραγματοποιήθηκε σε 14 αρσενικούς χοίρους. Προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή που παρέμεινε αθεράπευτη για 7 λεπτά, στη συνέχεια εφαρμόστηκαν 80 θωρακικές συμπίεσεις ανά λεπτό με ταυτόχρονο μηχανικό αερισμό. Δύο λεπτά μετά χορηγήθηκε ενδοφλέβια εφάπαξ, στη μία ομάδα των πειραματοζώων επινεφρίνη και στη δεύτερη ομάδα ο α_2 εκλεκτικός αδρενεργικός αγωνιστής (α -μεθυλονορεπινεφρίνη). Τέσσερα λεπτά μετά την έναρξη των θωρακικών συμπίεσεων επιχειρήθηκε απινιδώση. Κατά τη διάρκεια του πειραματισμού μετρήθηκαν με διοισοφάγειο υπερηχογραφία η συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Τελικά οι εκλεκτικοί α_2 αδρενεργικοί αγωνιστές βελτίωσαν σημαντικά τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας κατά την περίοδο μετά την αναζωογόνηση σε σχέση με την επινεφρίνη (Klouche et al 2002).

Συγκριτική μελέτη της διαλείπουσας χορήγησης επινεφρίνης σε σχέση με τη συνεχή χορήγηση πραγματοποιήθηκε σε 24 χοίρους βάρους 22,8-26 kg. Τα ζώα αναισθητοποιήθηκαν και μετά από τραχειοστομία η αναπνοή τους υποστηρίχθηκε μηχανικά. Καταγράφηκε η απαγωγή II του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και μετρήθηκαν η συστηματική αρτηριακή πίεση, η πίεση στο δεξιό κόλπο, η πίεση στην πνευμονική αρτηρία, ο κατά λεπτό όγκος του αίματος και ο κορεσμός οξυγόνου στο αρτηριακό και φλεβικό αίμα. Λήφθηκαν, επίσης, δείγματα αίματος από την σφαγίτιδα για τη μέτρηση της 8-ισο-προσταγλανδίνης F_{2a} . Η αιματική ροή στο φλοιό του εγκεφάλου μετρήθηκε με τη χρήση ροομέτρου Laser-Doppler. Προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή που παρέμεινε αθεράπευτη για 5 λεπτά και στη συνέχεια εφαρμόστηκαν θωρακικές συμπίεσεις με συχνότητα 80 ανά λεπτό. Στη συνέχεια τα πειραματόζωα τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στη μια έγινε μια αρχική έγχυση επινεφρίνης 2 λεπτά μετά την έναρξη των θωρακικών συμπίεσεων και την ίδια στιγμή ξεκίνησε η συνεχής έγχυση επινεφρίνης με ρυθμό 10 μg ανά kg ανά λεπτό. Η χορήγηση σταμάτησε όταν επιτεύχθηκε αυτόματη ανάκτηση της κυκλοφορίας. Η άλλη ομάδα έλαβε 3 διαλείπουσες εγχύσεις επινεφρίνης στη δόση των 20 μg ανά kg στους χρόνους 2, 5 και 8 λεπτών μετά την έναρξη των θωρακικών συμπίεσεων. Και στις 2 ομάδες χορηγήθηκαν απινιδώσεις στα 9 λεπτά μετά την έναρξη των θωρακικών συμπίεσεων. Εάν δεν επιτυγχανόταν αυτόματη ανάκτηση της κυκλοφορίας, μετά από 11 λεπτά, χορηγείτο μία ακόμη δόση επινεφρίνης και απινιδώση. Η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση εγκαταλείποταν εάν στο διάστημα αυτό δεν είχε επιτευχθεί αυτόματη ανάκτηση της κυκλοφορίας. Κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης η πίεση του αίματος στο φλοιό του εγκεφάλου

Πίνακας Α. Πειραματικές μελέτες φαρμάκων σε χοίρους
Table A. Pharmacological studies in swine

Σκοπός πειράματος	Μέθοδος πρόκλησης καρδιακής ανακοπής	Χρόνος έναρξης ΚΑΑ	Χρόνος χορήγησης φαρμάκων	Συμπεράσματα
1) Χορήγηση βαζοπρεσίνης κατά τη διάρκεια καρδιακής ανακοπής σε υποθερμία (Schwarz et al 2002)	2 βελόνες - ηλεκτροδία	15 min	3 min μετά την έναρξη ΚΑΑ	Στην ομάδα χορήγησης της βαζοπρεσίνης η στεφανιαία πίεση, η επανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας και η επιβίωση ήταν υψηλότερες
2) Μελέτη της δράσης της επινεφρίνης σε σύγκριση με τη δράση της βαζοπρεσίνης, τόσο μεταξύ τους όσο και σε σχέση με το χρόνο χορήγησης τους (Wenzel et al 1999)	2 βελόνες - ηλεκτροδία	4 min	Ομάδα I: πρόωμη χορήγηση επινεφρίνης ή βαζοπρεσίνης στους χρόνους 3, 8, 13 min μετά την έναρξη ΚΑΑ Ομάδα II: όψιμη χορήγηση επινεφρίνης ή βαζοπρεσίνης στους χρόνους 8, 13 min μετά την έναρξη ΚΑΑ	Στην ομάδα χορήγησης της βαζοπρεσίνης τα αποτελέσματα ήταν ευνοϊκότερα είτε αυτή χορηγήτο πρόωμα είτε όψιμα σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε επινεφρίνη
3) Μέτρηση της ροής του αίματος σε ζωτικά όργανα πειραματόζων που τους χορηγήθηκε επινεφρίνη, βαζοπρεσίνη και νιτρογλυκερίνη σε σύγκριση με ομάδα στην οποία χορηγήθηκε μόνο επινεφρίνη (Lurie et al 2002)	Βηματοδοτικό καλώδιο	4 min	4 min μετά την έναρξη ΚΑΑ	Στην ομάδα που χορηγήθηκε επινεφρίνη, βαζοπρεσίνη και νιτρογλυκερίνη υπήρξε βελτιωμένη ροή αίματος σε καρδιά και εγκέφαλο
4) Συγκριτική μελέτη των α ₂ -αδρενεργικών αγωνιστών (αμεθυλονορεπινεφρίνη) και των α και β-αδρενεργικών αγωνιστών (επινεφρίνη) (Klouché et al 2002)	Βηματοδοτικό καλώδιο	7 min	2 min μετά την έναρξη ΚΑΑ	Οι εκλεκτικοί α ₂ -αδρενεργικοί αγωνιστές βελτίωσαν την κοιλιακή δυσλειτουργία στην περίοδο μετά την αναζωογόνηση
5) Μελέτη της συνεχούς έγχυσης επινεφρίνης συγκριτικά με τη διαλείπουσα (Johansson et al 2003a)	2 υποδόριες βελόνες - ηλεκτροδία	5 min	Ομάδα I: μια αρχική δόση επινεφρίνης στα 2 min και έπειτα συνεχής χορήγηση Ομάδα II: διαλείπουσα χορήγηση επινεφρίνης στους χρόνους 2,5,8 min μετά την έναρξη ΚΑΑ	Στην ομάδα I υπήρξε υψηλότερη πίεση αίματος στο φλοιό του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης
6) Μελέτη της εφάπαξ χορήγησης βαζοπρεσίνης σε σχέση με συνεχή έγχυση επινεφρίνης (Johansson et al 2004)	Πρόκληση ηλεκτρικού σοκ με εναλλασσόμενο ρεύμα	5 min	Η χορήγηση των φαρμάκων ξεκίνησε 2 min μετά την έναρξη ΚΑΑ	Η βαζοπρεσίνη έδωσε καλύτερα αποτελέσματα στις παραμέτρους που επιλέχθηκαν απ' ότι η επινεφρίνη
7) Μελέτη της δράσης της αμιωδαρόνης στον ουδό πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής και απινίδωσης (Tsagalou et al 2004)	Αποκλεισμός της στεφανιαίας αρτηρίας			Η αμιωδαρόνη αύξησε τον ουδό πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής και την απόλυτα ανερέθιστη περίοδο, ενώ δεν σημειώθηκε διαφορά στον ουδό απινίδωσης.
8) Σύγκριση της αποτελεσματικότητας των πρόωμων θεραπευτικών παρεμβάσεων (θεωραζικές συμπίεσεις, αερισμός, επινεφρίνη) σε σχέση με την άμεση απινίδωση (Menegazzi et al 2003)	Διαθωρακικά με εναλλασσόμενο ρεύμα	Στις ομάδες IV,V, VI, VII έναρξη ΚΑΑ 5 min μετά την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής	Ομάδα I, II, III: απινίδωση στους χρόνους 8, 11 και 14 min μετά την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής Ομάδα IV,V : ΚΑΑ για 3 min και απινίδωση στους χρόνους 8, 11 και 14 min μετά την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής	Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις πριν την χορήγηση απινίδωσης απέτρεψαν την εκφύλιση της κοιλιακής μαρμαρυγής

Πίνακας Α. Πειραματικές μελέτες φαρμάκων σε χοίρους (συνέχεια)**Table A.** Pharmacological studies in swine (continuity)

Σκοπός πειράματος	Μέθοδος πρόκλησης καρδιακής ανακοπής	Χρόνος έναρξης ΚΑΑ	Χρόνος χορήγησης φαρμάκων	Συμπεράσματα
			Ομάδα VI, VII: ΚΑΑ για 3 min με ταυτόχρονη χορήγηση επινεφρίνης και απινίδωση στους χρόνους 8, 11 και 14 min μετά την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής	
9) Μελέτη της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου κατά τη διάρκεια καρδιακής ανακοπής (Brown et al 1993)	Βηματοδοτικό καλώδιο	2 min	Ομάδα I: χορήγηση επινεφρίνης 20 min μετά την έναρξη ΚΑΑ και έγχυση επινεφρίνης κάθε 5 min ως το τέλος του πειράματος Ομάδα II: χορήγηση επινεφρίνης και μαγνησίου 20 min μετά την έναρξη ΚΑΑ και έγχυση επινεφρίνης κάθε 5 min ως το τέλος του πειράματος	Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στην πίεση της θωρακικής αορτής
10) Μελέτη των φαρμακευτικών ουσιών: μη εκλεκτικός αναστολέας του μονοξειδίου του αζώτου L-NNA, εκλεκτικός αναστολέας της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου ARR-17477, δότης της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου SNAP και εναλαπριλάτη (Zhang et al 2005)	Βηματοδοτικό καλώδιο	Ομάδα 1: άμεσα Ομάδα 2: 6 ή 8 min Ομάδα 3: 6 min Ομάδα 4 : 6 ή 8 min	Ομάδα 1: χορήγηση L-NNA 8 min πριν την κοιλιακή μαρμαρυγή Ομάδα 2: χορήγηση L-NNA ή ARR-17477 8 min πριν την κοιλιακή μαρμαρυγή Ομάδα 3: χορήγηση L-NNA 8 min πριν την κοιλιακή μαρμαρυγή Ομάδα 4: χορήγηση SNAP ή εναλαπριλάτης 30 min πριν την κοιλιακή μαρμαρυγή	Η αναστολή της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου δεν βελτίωσε τα ποσοστά επιβίωσης, μείωσε όμως σημαντικά τις απαιτήσεις για επινεφρίνη και θωρακικές συμπίεσεις. Οι ουσίες SNAP και η εναλαπριλάτη δεν έδωσαν σημαντικές διαφορές στη μέση πίεση του αίματος και στη στεφανιαία πίεση.
11) Μελέτη της χορήγησης επινεφρίνης και βαζοπρεσίνης, τόσο ξεχωριστά όσο και σε συνδυασμό μεταξύ τους σε συνιστώμενες και σε υψηλές δόσεις (Mayr et al 2001)	Πρόκληση καρδιακής ανακοπής μέσω ασφυξίας	8 min	4 min μετά την έναρξη ΚΑΑ, χορήγηση είτε επινεφρίνης είτε βαζοπρεσίνης είτε χορήγηση και των δύο φαρμάκων μαζί, σε ιδανικές ή σε υψηλές δόσεις	Η συγχορήγηση βελτίωσε την πίεση των στεφανιαίων αγγείων και έδωσε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης

ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα εκείνη που η επινεφρίνη χορηγείτο συνεχώς. Μετά την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στη ροή του αίματος στο φλοιό του εγκεφάλου μεταξύ των δύο ομάδων. Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην πίεση στα στεφανιαία αγγεία, στο ρυθμό της ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας στον κορεσμό του οξυγόνου στη σφαγίτιδα και στη συγκέντρωση της 8-ισο-προσταγλανδίνης F2α μεταξύ των δύο ομάδων (Johansson et al 2003α).

Σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι η εφάπαξ χορήγηση βαζοπρεσίνης, συγκρινόμενη με τη συνεχή έγχυση επινε-

φρίνης, πλεονεκτεί. Το πείραμα πραγματοποιήθηκε σε 24 χοίρους βάρους 23-26,6 kg. Αφού αναισθητοποιήθηκαν και διασωληνώθηκαν προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή που παρέμεινε αθεράπευτη για 5 λεπτά. Στη συνέχεια επιχειρήθηκε καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση. Δύο λεπτά μετά, τα ζώα κατατάχθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Στη μία χορηγήθηκε μία δόση βαζοπρεσίνης, ενώ στην άλλη επινεφρίνη (μια αρχική δόση εφόδου που ακολουθήθηκε από συνεχή έγχυση). Απινίδωση επιχειρήθηκε στα 9 λεπτά. Η βαζοπρεσίνη έδωσε καλύτερα αποτελέσματα στην πίεση των στεφανιαίων αγγείων, αλλά και στη διατήρηση καλύτερης αιματικής

ροής στον εγκεφαλικό φλοιό. Επίσης, μείωσε το κλάσμα κατανάλωσης οξυγόνου στον εγκέφαλο. Στην ομάδα της βαζοπρεσίνης όλοι οι χοίροι ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία, ενώ στην ομάδα της επινεφρίνης μόνο οι 5 από τους 12 (Johansson et al 2004).

Πειραματικές μελέτες έχουν περιγράψει αύξηση στον ουδό πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής όταν χορηγείται αμιωδαρόνη ενδοφλεβίως. Ο σκοπός του πειράματος ήταν να εξεταστεί η χρονική πορεία της αλλαγής του ουδού πρόκλησης της κοιλιακής μαρμαρυγής και της απινίδωσης έπειτα από την ενδοφλέβια χορήγηση αμιωδαρόνης. Δεκαπέντε χοίροι βάρους 25-35 kg αναισθητοποιήθηκαν με ενδομυϊκή χορήγηση κεταμίνης και μιδαζολάμης και διασωληνώθηκαν. Η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με ενδοφλέβια χορήγηση πεντοθάλης και φεντανύλης. Μυοχάλαση επιτεύχθηκε με πανκουρόνιο. Η δεξιά καρωτίδα καθετηριάστηκε για μετρήσεις αρτηριακής πίεσης και αερίων αίματος. Η δεξιά σφαγίτιδα καθετηριάστηκε για μετρήσεις κεντρικής φλεβικής πίεσης, χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων και φαρμάκων. Μετά από μέση στερνοτομή, ο περικαρδιακός σάκος διανοίχθηκε και καθλώθηκε στο θωρακικό τοίχωμα. Η αριστερή στεφανιαία αρτηρία (αριστερός μεσοκοιλιακός κλάδος) παρασκευάστηκε και αποκλείστηκε παροδικά η κυκλοφορία του αίματος στην αριστερή κοιλία. Ένα επικαρδιακό ηλεκτρόδιο διφασικού ρεύματος με μορφή αγκίστρου τοποθετήθηκε στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας. Δύο χρυσά ηλεκτρόδια καθλώθηκαν στην επιφάνεια του επικαρδίου. Καθορίστηκε και η απόλυτη ανερέθιστη περίοδος (έως το μεγαλύτερο σε διάρκεια μεσοδιάστημα όπου ένα έκτοπο ερέθισμα αποτύγχανε να εκπολώσει την αριστερή κοιλία). Προσδιορίστηκαν, επίσης, ο ουδός πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής και ο ουδός απινίδωσης. Τα πειραματόζωα ταξινομήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, σε αυτά που έλαβαν φυσιολογικό ορό και σε αυτά που έλαβαν αμιωδαρόνη. Οι ουδοί κοιλιακής μαρμαρυγής και απινίδωσης υπολογίστηκαν κατά τη διάρκεια της απόφραξης της στεφανιαίας αρτηρίας και στους χρόνους 2, 15, 30, 60 και 90 λεπτά μετά τη χορήγηση των φαρμάκων. Τελικά η αμιωδαρόνη προκάλεσε αύξηση του ουδού πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής στα 2 λεπτά μετά τη χορήγησή της. Η αύξηση αυτή έγινε στατιστικώς σημαντική στα 15 λεπτά μετά τη χορήγησή της και έφθασε σε ένα μέγιστο επίπεδο στα 60 λεπτά. Αύξηση, επίσης, παρατηρήθηκε και στην απόλυτη ανερέθιστη περίοδο, ενώ δεν σημειώθηκε διαφορά στον ουδό απινίδωσης (Tsagalou et al 2004).

Σε χοίρειο πρότυπο έχουν επίσης μελετηθεί τα αποτελέσματα της άμεσης απινίδωσης σε σχέση με πρώιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως θωρακικές συμπίεσεις, αερισμός και χορήγηση επινεφρίνης κατά τη διάρ-

κεια παρατεταμένης κοιλιακής μαρμαρυγής. Για την εκτέλεση του πειράματος χρησιμοποιήθηκαν 60 χοίροι βάρους 16,4-19,6 kg που αναισθητοποιήθηκαν και διασωληνώθηκαν. Σε αυτούς προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή που παρέμεινε αθεράπευτη για 8, 11 και 14 λεπτά. Τα ηλεκτροκαρδιογραφήματά τους καταγράφηκαν ψηφιακά. Οι χοίροι κατατάχθηκαν τυχαία σε 7 ομάδες. Στις 3 από αυτές χορηγήθηκε απινίδωση ως πρώτη θεραπευτική παρέμβαση στα 8, 11 και 14 λεπτά. Στις επόμενες δύο έγινε καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση για 3 λεπτά και μετά απινίδωση στα 8 λεπτά και 11 λεπτά μετά την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής. Στις 2 τελευταίες ομάδες έγινε καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση για 3 λεπτά και χορήγηση επινεφρίνης και στη συνέχεια απινίδωση στα 8 και 11 λεπτά μετά την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων κατέδειξε ότι οι θεραπευτικές παρεμβάσεις πριν τη χορήγηση απινίδωσης απέτρεψαν την εκφύλιση της κοιλιακής μαρμαρυγής και βελτίωσαν την επιτυχή έκβαση της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (Menegazzi et al 2003).

Τα αποτελέσματα της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής μελετήθηκαν σε πείραμα όπου συμμετείχαν 12 χοίροι βάρους 20,1 έως 26,3 kg. Προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή και μετά από 20 λεπτά καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης τα πειραματόζωα κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκε επινεφρίνη, ενώ στη δεύτερη επινεφρίνη και μαγνήσιο. Η χορήγηση επινεφρίνης επαναλαμβανόταν κάθε 5 λεπτά σε όλη τη διάρκεια του πειράματος. Μετρήθηκαν η στεφανιαία πίεση, η συστολική και η διαστολική πίεση στην αορτή, καθώς και τα αέρια του αίματος. Η ομάδα που έλαβε ταυτόχρονα επινεφρίνη και μαγνήσιο δεν έδωσε καλύτερα αποτελέσματα στην πίεση στην αορτή, στο δεξιό κόλπο και στα στεφανιαία αγγεία, συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε μόνο επινεφρίνη κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (Brown et al 1993).

Σε άλλη έρευνα, που σκοπό είχε να μελετήσει τα αποτελέσματα της αναστολής της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου, αλλά και της χορήγησής της για την επιτυχία της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης μετά από πρόκληση καρδιακής ανακοπής, επιλέχθηκε ο χοίρος ως το καταλληλότερο πρότυπο για την πραγματοποίησή της. Χρησιμοποιήθηκαν ο μη εκλεκτικός αναστολέας της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου L-NNA και ο εκλεκτικός νευρωνικός αναστολέας της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου ARR-17477, ο δότης της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP) και η αγγειοδιασταλτική ουσία εναλαπριλάτη, η οποία μειώ-

νει την αρτηριακή πίεση μέσω μηχανισμού στον οποίο δεν εμπλέκεται το μονοξειδίο του αζώτου. Το πείραμα έγινε σε 4 στάδια. Κατά το πρώτο στάδιο 17 χοίροι διαιρέθηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη από αυτές χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός και στη δεύτερη L-NNA ενδοφλεβίως, ενώ και στις 2 ομάδες 8 λεπτά αργότερα προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή. Τα πειραματόζωα υποστηρίχθηκαν για 4 λεπτά με θωρακικές συμπίεσεις και αερισμό. Στο δεύτερο στάδιο 35 χοίροι ταξινομήθηκαν τυχαία σε 3 ομάδες και σε κάθε μία από αυτές χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως φυσιολογικός ορός, L-NNA και ARR-17477, αντίστοιχα. Στη συνέχεια, σε όλους τους χοίρους προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή μη υποστηρίξιμη από θωρακικές συμπίεσεις ή αερισμό, για 6 λεπτά σε 13 από αυτούς και για 8 λεπτά στους υπόλοιπους 22. Με το πέρας των προαναφερθέντων χρόνων ξεκίνησαν θωρακικές συμπίεσεις, αερισμός και χορήγηση επινεφρίνης. Στο τρίτο στάδιο οι χοίροι ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες, στη μία χορηγήθηκε ενδοφλεβίως φυσιολογικός ορός, ενώ στην άλλη L-NNA. Προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή και 6 λεπτά πριν τη χορήγηση απινίδωσης τα ζώα δεν υποστηρίχθηκαν με θωρακικές συμπίεσεις ή αερισμό, ενώ για τα επόμενα 2 υποστηρίχθηκαν. Στο 4ο στάδιο μελετήθηκε η δράση της SNAP και της εναλαπριλάτης στη στεφανιαία πίεση σε ένα δείγμα 25 ζώων. Παρατηρήθηκε ότι η αναστολή της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου δεν βελτίωσε την επιβίωση, αλλά μείωσε σημαντικά τις απαιτήσεις για επινεφρίνη και για θωρακικές συμπίεσεις στο χοίρειο πρότυπο αναζωογόνησης. Για τις ουσίες SNAP και εναλαπριλάτη που δοκιμάστηκαν στο 4ο στάδιο του πειράματος δεν προέκυψαν σημαντικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά στη μέση πίεση του αίματος ή στη στεφανιαία πίεση (Zhang et al 2005).

Συγκριτική μελέτη της χορήγησης, είτε μόνο βαζοπρεσίνης είτε μόνο επινεφρίνης είτε της συγχορήγησης και των 2 αυτών φαρμάκων, έδειξε ευεργετικά αποτελέσματα της συνδυασμένης θεραπείας στη διατήρηση υψηλής στεφανιαίας πίεσης και σημαντικά υψηλότερων ποσοστών επιβίωσης σε χοίρεια πρότυπα καρδιακής ανακοπής που προκλήθηκε μετά από ασφυξία (Mayr et al 2001).

2. ΜΕΛΕΤΗ ΒΑΒΩΝ ΣΕ ΖΩΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Οι εγκεφαλικές βλάβες που προκύπτουν μετά την καρδιακή ανακοπή ήταν το αντικείμενο μιας άλλης μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε χοίρους. Οι εγκεφαλικές αυτές βλάβες προκύπτουν όχι μόνο ως αποτέλεσμα της ανοξίας, αλλά και από την βλαφθείσα μικροκυκλοφορία, την οξειδωτική προσβολή από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και από τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις

κατά την επαναιμάτωση. Σκοπός της μελέτης ήταν να καταγράψει τη συγκέντρωση της θρομβίνης και του συμπλόκου θρομβίνης-αντιθρομβίνης κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Το πείραμα πραγματοποιήθηκε σε 10 χοίρους βάρους 23,5-29,1 kg, που αναισθητοποιήθηκαν, έγινε τραχειοτομή και η αναπνοή τους υποστηρίχθηκε μηχανικά. Τοποθετήθηκαν καθετήρες στην πνευμονική αρτηρία, στο δεξιό κόλπο και στο αορτικό τόξο για μετρήσεις των πιέσεων και λήψη δειγμάτων αίματος, ένας ακόμη καθετήρας εισήχθη στην αριστερή έσω σφαγίτιδα και προωθήθηκε όσο το δυνατό εγγύτερα στη βάση του κρανίου, ώστε τα δείγματα αίματος που λαμβάνονταν να αντανakλούν πιο αξιόπιστα τις συγκεντρώσεις των προς μελέτη παραμέτρων στον εγκέφαλο. Καταγράφηκε η απαγωγή II του ΗΚΓ ραφήματος και μετρήθηκαν, η αρτηριακή πίεση, η πίεση στο δεξιό κόλπο, ο κατά λεπτό όγκος του αίματος, τα αέρια αίματος και η αιμοσφαιρίνη. Τα δείγματα για τις μετρήσεις της αντιθρομβίνης λαμβάνονταν από τους καθετήρες της έσω σφαγίτιδας και της πνευμονικής αρτηρίας, ενώ αυτά για τις μετρήσεις του συμπλόκου θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT), της 8-ισο-PGF2α και της 15-κετο-διϋδρο-PGF2α από την έσω σφαγίτιδα. Τα δείγματα λήφθηκαν 5, 15, 30, 60, 120, 180 και 240 λεπτά μετά την επανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας. Στη συνέχεια προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή, σταμάτησε ο μηχανικός αερισμός και έπειτα από 5 λεπτά ξεκίνησε η εφαρμογή θωρακικών συμπίεσεων. Χορηγήθηκε επινεφρίνη ενδοφλεβίως στα 2, 5 και 8 λεπτά μετά την έναρξη της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, ενώ απινίδωση χορηγήθηκε στα 9 λεπτά. Εάν δεν επιτυγχανόταν ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, χορηγείτο μία ακόμη δόση επινεφρίνης. Επιχειρούνταν απινιδώσεις για μία μέγιστη περίοδο 5 λεπτών. Τα ζώα που ανακτούσαν αυτόματη κυκλοφορία παρέμεναν για παρατήρηση για ένα διάστημα 4 ωρών. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας έδειξαν μείωση της αντιθρομβίνης, η οποία συνοδεύεται από συνακόλουθη αύξηση του συμπλόκου θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT) και σημαντική αύξηση των εικοσανοειδών, που υποδήλωνε εγκεφαλική βλάβη (Johansson 2003).

Η καρδιακή ανακοπή σε βαθιά υποθερμία, όπως εφαρμόζεται σε επεμβάσεις καρδιάς σε νήπια, ενέχει κινδύνους για εγκεφαλικές βλάβες. Για τη μελέτη αυτών των κινδύνων σχεδιάστηκε πείραμα στο οποίο χρησιμοποιήθηκαν 39 χοίροι ηλικίας 5-10 ημερών. Εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με ενδομυϊκή έγχυση κεταμίνης και ακετυλοπρομαζίνης. Ακολούθησε διασωλήνωση της τραχείας, μηχανικός αερισμός και τοποθέτηση ενδοφλεβίου καθετήρα. Η διατήρηση της αναισθησίας επιτεύχθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση φεντανύλης και δροπεριδόλης. Κατά τη διάρκεια του πειράματος ελέγχονταν οι τιμές της αρτηριακής πίεσης, της

Πίνακας Β. Μελέτη βλαβών σε ζωτικά όργανα μετά την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής σε χοίρους
Table B. Study of ischaemic injury in vital organs after induction of ventricular fibrillation in swin

Σκοπός πειράματος	Μέθοδος πρόκλησης καρδιακής ανακοπής	Χρόνος έναρξης ΚΑΑ	Χρόνος χορήγησης φαρμάκων	Συμπεράσματα
1) Να καταγραφούν οι συγκεντρώσεις της θρομβίνης και του συμπλόκου της θρομβίνης-αντιθρομβίνης στον εγκέφαλο μετά την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής (Johansson et al 2003β)	2 βελόνες-ηλεκτροδία	5 min	Χορήγηση επινεφρίνης στους χρόνους 2, 5 και 8 min μετά την έναρξη ΚΑΑ	Μελέτη της μείωσης της συγκέντρωσης της θρομβίνης και συνακόλουθη αύξηση του συμπλόκου της θρομβίνης-αντιθρομβίνης και των συνεπειών στην εγκεφαλική λειτουργία
2) Να μελετηθούν οι βλάβες που προκαλούνται από την καρδιακή ανακοπή σε βαθιά υποθερμία, όπως αυτή εφαρμόζεται σε επεμβάσεις καρδιάς σε νήπια (Ditsworth et al 2003)				Κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής σε βαθιά υποθερμία ενεργοποιείται η διαδικασία της απόπτωσης. Η δραστηριότητα της κασπάσης-8, η έκφραση του Fas και η απελευθέρωση του κυτοχρώματος C προηγήθηκαν των μορφολογικών χαρακτηριστικών της απόπτωσης
3) Συγκριτική μελέτη εξωκυττάρων μεταβολιτών (γλυκόζη, γαλακτικό, γλουταμικό και χολίνη) σε εγκέφαλο, μύες, έντερο, μέσω μικροδιάλυσης κατά τη διάρκεια καρδιακής ανακοπής (Korth et al 2003)	Βηματοδοτικό καλώδιο	4 min	1 min μετά την έναρξη ΚΑΑ	Το έντερο αποδείχθηκε εξίσου ή και πιο ευαίσθητο στην ισχαιμία απ' ότι ο εγκέφαλος

γλυκόζης, των αερίων του αίματος, το pH, οι συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης, το εκπνεόμενο CO₂ και ταυτόχρονα γινόταν και ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση. Τα πειραματόζωα ταξινομήθηκαν σε οκτώ ομάδες. Στην πρώτη ομάδα έγινε η χειρουργική προετοιμασία και μετά ευθανατώθηκαν. Στη δεύτερη ομάδα έγινε χειρουργική προετοιμασία και καρδιοπνευμονική παράκαμψη σε βαθιά υποθερμία, ενώ οι χοίροι διατηρήθηκαν στη ζωή για μία ημέρα. Οι ομάδες 3-8 προετοιμάστηκαν χειρουργικά, τους έγινε καρδιοπνευμονική παράκαμψη σε υποθερμία και στη συνέχεια καρδιακή ανακοπή που ακολουθήθηκε από επιβίωση διαφορετικής χρονικής διάρκειας για κάθε ομάδα. Στα ζώα που επιβίωσαν έγινε βιοψία από το μετωπιαίο, βρεγματικό και ινιακό λοβό του εγκεφάλου μετά από αναισθησία. Τα επιχρίσματα ελέγχθηκαν για κυτταρικό θάνατο, φλεγμονή, αιμορραγίες και εμβολή. Μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις του ATP, η δραστηριότητα των κασπασών 3 και 8, TNF_α, η έκφραση των παραγόντων Fas και Fas-ligand και το κυτόχρωμα c στους ιστούς που είχαν ληφθεί. Από τη μελέτη προέκυψε ότι στο νευρωνικό θάνατο που προκύπτει κατά την καρδιακή ανακοπή σε βαθιά υποθερμία ενεργοποιείται η ακολουθία της απόπτωσης. Ο κυτταρικός θάνατος συμβαίνει αρχικά στις επιπολής στοιβάδες του νεοφλοιού,

με μορφολογικά χαρακτηριστικά που είναι παρόμοια με απόπτωση. Παρά τον κυτταρικό θάνατο η συγκέντρωση του ATP στο φλοιό παρέμεινε σταθερή. Η δραστηριότητα της κασπάσης-8, η έκφραση του Fas και η απελευθέρωση του κυτοχρώματος c έδειξαν την ενεργοποίηση της αποπτωτικής ακολουθίας πολύ πριν τα χαρακτηριστικά του κυτταρικού θανάτου να γίνουν εμφανή. Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι αναστολείς των κασπασών, αλλά και άλλοι αναστολείς της απόπτωσης μπορούν να προσφέρουν νευροπροστασία κατά τη διάρκεια καρδιακών επεμβάσεων σε νήπια (Ditsworth et al 2003).

Άλλες παράμετροι που έχουν μελετηθεί χρησιμοποιώντας ως πρότυπο το χοίρο είναι η συγκριτική ανάλυση των εξωκυτταρικών μεταβολιτών στην ισχαιμία του εντέρου κατά τη διάρκεια καρδιακής ανακοπής μέσω μικροδιάλυσης (Korth et al 2003). Για την εκτέλεση του πειράματος χρησιμοποιήθηκαν 12 χοίροι βάρους 22-39 kg. Τα πειραματόζωα προναρρώθηκαν με ενδομυϊκή έγχυση κεταμίνης και αζαπερόνης και η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με ενδοφλέβια χορήγηση μιδαζολάμης και κεταμίνης. Μετά τη διασωλήνωση της τραχείας, η αναισθησία διατηρήθηκε με συνεχή έγχυση προποφόλης. Καθετηριάστηκαν μέσω της

Πίνακας Γ. Νέες τεχνικές μέτρησης της πίεσης οξυγόνου σε χοίρους
Table C. New techniques of recording oxygen pressure in swine

Σκοπός πειράματος	Χρόνος πρόκλησης ΚΑΑ	Χρόνος χορήγησης φαρμάκων	Συμπεράσματα
1) Πλεονεκτήματα και αξιοπιστία νέας συσκευής συνεχούς μέτρησης του οξυγόνου κατά τη διάρκεια καρδιακής ανακοπής (Herweling et al 2005)	3 min	4 min μετά την έναρξη ΚΑΑ, χορήγηση επινεφρίνης	Η νέα συσκευή κατέγραψε με αξιοπιστία τη συγκέντρωση του οξυγόνου, ακόμη και σε ακραίες παθοφυσιολογικές καταστάσεις. Εξαιτίας της μικρής χρονικής ανάλυσης της μεθόδου είναι δυνατή η απευθείας συσχέτιση των τιμών της πίεσης του οξυγόνου με τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

δεξιάς σφαγίτιδας η πνευμονική αρτηρία για αιμοδυναμικές μετρήσεις, καθώς και η δεξιά μηριαία αρτηρία και η μηριαία φλέβα για συνεχείς μετρήσεις της πίεσης του αίματος και αιμοληψίες. Οι κεφαλές μικροδιάλυσης τοποθετήθηκαν στον εγκέφαλο, στον τετρακέφαλο μυ και στο τοίχωμα της νήσιδας. Μετρήθηκαν τα αέρια αίματος, η πρωτεΐνη S-100B στο πλάσμα του αίματος και η τροπονίνη-Ι. Από τους εξωκυτταρικούς μεταβολίτες που μετρήθηκαν, η γλυκόζη και το γαλακτικό αντανακλούν την ενεργειακή κατάσταση των ιστών, ενώ το γλουταμικό και η χολίνη τα τοξικά προϊόντα και την αποδόμηση των κυτταρικών μεμβρανών. Στους χοίρους προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή και σταμάτησε ο μηχανικός αερισμός. Τέσσερα λεπτά μετά ξεκίνησαν θωρακικές συμπίεσεις και αερισμός. Έπειτα από την πάροδο ενός ακόμη λεπτού, η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση συνεχίστηκε σύμφωνα με τις οδηγίες της American Heart Association for resuscitation. Μετά τη σύγκριση των μετρήσεων παρατηρήθηκε ότι το έντερο είναι εξίσου ή και πιο ευαίσθητο στην ισχαιμία απ' ότι ο εγκέφαλος ή οι μύες.

3. ΝΕΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Νέες τεχνικές μέτρησης της πίεσης του οξυγόνου δοκιμάστηκαν με πειραματικό πρότυπο στο χοίρο. Στο πείραμα αυτό έλαβαν μέρος 4 χοίροι βάρους 26-28 kg, οι οποίοι αναισθητοποιήθηκαν και διασωληνώθηκαν. Καταγράφηκε η απαγωγή II του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, οι ενδοαγγειακές πιέσεις, τα αέρια του αίματος και μετρήθηκε η οξεοβασική ισορροπία. Τριάντα λεπτά πριν την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής, ξεκίνησε η συνεχής ψηφιακή καταγραφή της ενδοαρτηριακής μερικής πίεσης του οξυγόνου με το προς δοκιμή οξύμετρο. Δεκατέσσερα λεπτά αργότερα, καταμετρήθηκαν αιμοδυναμικοί παράγοντες και λήφθηκαν αέρια αίματος. Στη συνέχεια προκλήθηκε καρδιακή ανακοπή και 3 λεπτά αργότερα ξεκίνησε βασική υποστήριξη της

ζωής με αυτόματο μηχάνημα θωρακικών συμπίεσεων με συχνότητα εφαρμογής 100 ανά λεπτό. Μετά την πάροδο 4 λεπτών μετρήθηκαν αιμοδυναμικοί παράγοντες, αέρια αίματος (συμβατική μέθοδος) και καθορίστηκε η οξεοβασική ισορροπία. Ταυτόχρονα μετρήσεις καταγράφησαν και από το νέο μηχάνημα οξυμετρίας. Στη συνέχεια χορηγήθηκε επινεφρίνη, ενώ 4 λεπτά μετά από εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής επαναμετρήθηκαν όλες οι παράμετροι. Στη συνέχεια χορηγήθηκε απινίδωση. Ως ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας ορίστηκε η επαναφορά της φυσιολογικής ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς και η υπέρβαση των 60 mmHg της μέσης αρτηριακής πίεσης για πάνω από δεκαπέντε δευτερόλεπτα. Αν αυτά τα κριτήρια δεν εκπληρώνονταν, τότε ξεκινούσε νέος κύκλος εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής (Advance Life Support ALS). Μετά από 5 συνολικά ALS κύκλους χωρίς αυτόματη ανάκτηση της κυκλοφορίας, οι θεραπευτικές προσπάθειες εγκαταλείπονταν. Η νέα συσκευή οξυμετρίας φάνηκε ικανή να καταγράφει τις δυναμικές αλλαγές στις τιμές της πίεσης του οξυγόνου με αξιοπιστία (ακόμη και σε ακραίες παθοφυσιολογικές καταστάσεις με πολύ χαμηλή ροή αίματος σε σύγκριση με τη συμβατική μέθοδο) και μάλιστα με χρονική ανάλυση μικρότερη των 80 msec. Πλεονέκτημα της μεθόδου είναι επίσης η αξιόπιστη και ευθεία συσχέτιση των τιμών της μερικής πίεσης του οξυγόνου με τις θεραπευτικές παρεμβάσεις τη στιγμή που αυτές συμβαίνουν (Herweling et al 2005).

4. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΕΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

Με χρήση του χοίρου ως πειραματικό πρότυπο, διερευνήθηκε το κατά πόσο πλεονεκτεί η ανοικτού τύπου αναζωογόνηση με συμπίεσεις-ενεργές αποσυμπίεσεις σε σύγκριση με τις ανοικτού τύπου χειροκίνητες συμπίεσεις. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν 10 χοίροι βάρους 36,4 kg. Υπερηχογραφικοί καθετήρες το-

Πίνακας Δ. Τεχνικές καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης και εφαρμογή νέων πρωτοκόλλων σε χοίρους
Table D. Cardiopulmonary resuscitation techniques and application of new protocols in swine

Σκοπός πειράματος	Τρόπος πρόκλησης καρδιακής ανακοπής	Χρόνος έναρξης ΚΑΑ	Χρόνος χορήγησης φαρμάκων	Συμπεράσματα
1) Μελέτη των πλεονεκτημάτων της ανοικτού τύπου αναζωογόνησης με συμπίεσεις και ενεργείς αποσυμπίεσεις συγκριτικά με τις ενεργού τύπου συμπίεσεις (Engoren et al 2002)	Βηματοδότης στο επικάρδιο			Δεν βρέθηκε να πλεονεκτεί η μέθοδος συμπίεσεων-ενεργών αποσυμπίεσεων.
2) Μελέτη αποτελεσματικότητας της χρήσης αυτόματων εξωτερικών απινιδωτών σε <i>commotio cordis</i> (Link et al 2003)	Ρίψη μπάλας baseball με ταχύτητα 64 km/h στην αριστερή πλευρά του στέρνου κατά το χρονικό διάστημα T του ηλεκτροκαρδιογραφήματος			Οι αυτόματοι εξωτερικοί απινιδωτές φάνηκαν να έχουν υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία στη ορθή διαφοροδιάγνωση των απινιδώσιμων από τις μη απινιδώσιμες αρρυθμίες. Η επιτυχής ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας συνδυάστηκε με το χρόνο που χορηγήθηκε η απινίδωση.
3) Μελέτη της αποτελεσματικότερης σχέσης συμπίεσεων προς αερισμό για την επιτυχέστερη έκβαση της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (Yannopoulos et al 2005)	Βηματοδοτικό καλώδιο Καρδιοπληγία	4 min		Η μείωση της συχνότητας του αερισμού είχε ως αποτέλεσμα την καλύτερη επαναμείωση των ζωτικών οργάνων, υψηλότερα επίπεδα τελο-εκπνευστικού CO ₂ και καμία αλλαγή στο αρτηριακό οξυγόνο ή στην οξεο-βασική ισορροπία.
4) Ο χοίρος ως πρότυπο καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (Hubert et al 2003)				Ο χοίρος αποδείχθηκε ιδιαίτερα ευαίσθητος στην τεχνική της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης.

ΚΑΑ: Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση

ποθετήθηκαν στην ανιούσα αορτή και στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο (αριστερός μεσοκοιλιακός κλάδος). Καρδιακή ανακοπή προκλήθηκε με τη χρήση βηματοδότη στο επικάρδιο. Μετά από δέκα λεπτά ανακοπής επιχειρήθηκε απινίδωση. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια του πειράματος ήταν ο κατά λεπτό όγκος του αίματος, η ροή του αίματος στη στεφανιαία αρτηρία, τα αέρια αίματος και τα επίπεδα καλίου. Στη μελέτη δεν βρέθηκε να πλεονεκτεί η μέθοδος της ανοικτού τύπου αναζωογόνησης με συμπίεσεις και ενεργείς αποσυμπίεσεις (Engoren et al 2002).

Έχει, επίσης, δοκιμαστεί η αποτελεσματικότητα αυτόματων εξωτερικών απινιδωτών σε *commotio cordis*, το οποίο οφείλεται στη χορήγηση μικρής έντασης ενέργειας στο θωρακικό τοίχωμα και στο ευαίσθητο, για αρρυθμίες, διάστημα T (R on T phenomenon) (Link et al 1998). Για τη μελέτη του φαινομένου χρησιμοποιήθηκαν 26 χοίροι βάρους 15-22 kg, που αναισθητοποιήθηκαν και διασωληνώθηκαν. Τοποθετήθηκαν τα ηλεκτρόδια του ηλεκτροκαρδιογράφου και του αυτόματου εξωτερικού απινιδωτή. Η πρόκληση της κοιλιακής μαρμαρυγής επιτεύχθηκε μετά τη ρίψη μπάλας baseball, που εκτοξεύθηκε με ταχύτητα 64 km ανά ώρα, χτυπώντας στα αριστερά του στέρνου, ακριβώς στο κέντρο της

αριστερής καρδιάς. Τα χτυπήματα συγχρονίστηκαν να συμβούν στο ευαίσθητο για αρρυθμίες T διάστημα, 10-30 msec πριν από την κορύφωση του T διαστήματος. Μετά την πρόκληση της κοιλιακής μαρμαρυγής τα πειραματόζωα ταξινομήθηκαν σε τέσσερις ομάδες, ανάλογα με τη χρονική διάρκεια στην οποία θα συνέβαινε η απινίδωση, στα 1, 2, 4 και 6 λεπτά μετά την κοιλιακή μαρμαρυγή. Συμπερασματικά, οι αυτόματοι εξωτερικοί απινιδωτές έδειξαν μεγάλη ειδικότητα και ευαισθησία στη διαφοροποίηση των απινιδώσιμων από τις μη απινιδώσιμες αρρυθμίες. Η επιτυχής ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας συνδυάστηκε με το χρόνο που συνέβη η απινίδωση (Link et al 2003).

Έχει, επίσης, μελετηθεί η αναλογία συμπίεσεων προς αερισμό για επιτυχέστερη έκβαση της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Για το σκοπό αυτό επιλέχθηκαν 8 χοίροι στους οποίους προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή, η οποία παρέμεινε αθεράπευτη για 4 λεπτά, ενώ στη συνέχεια σε όλα τα ζώα έγινε το πρωτόκολλο αναζωογόνησης που προβλέπει αναλογία συμπίεσεων προς αερισμό 15/2 για 4 λεπτά. Τα ζώα έπειτα ταξινομήθηκαν τυχαία σε 2 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα η αναλογία συμπίεσεων προς αερισμό ήταν 15/1 και μετά 15/2 και στη δεύτερη 15/2 και έπειτα 15/1, για

3 λεπτά το καθένα. Μετρήθηκαν, η πίεση στο δεξιό κόλπο, η ενδοτραχειακή πίεση, η αορτική πίεση και η ενδοκράνια πίεση. Τα αέρια αίματος καταγράφησαν στο τέλος κάθε θεραπευτικής παρέμβασης. Η μελέτη σε αυτό το χοίρειο πρότυπο έδειξε ότι μειώνοντας τη συχνότητα αερισμού είχε ως αποτέλεσμα την καλύτερη επανααιμάτωση των ζωικών οργάνων, υψηλότερα επίπεδα τελο-εκπνευστικού CO₂ και καμία αλλαγή στο αρτηριακό οξυγόνο ή στην οξεοβασική ισορροπία (Yannopoulos et al 2005).

Ο χοίρος έχει, επίσης, χρησιμοποιηθεί ως πρότυπο καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Στόχος του πειράματος ήταν η πλήρης εφαρμογή της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης στο χοίρο και η μελέτη της καρδιακής και πνευμονικής λειτουργίας για μια περίοδο 24 ωρών μετεγχειρητικά. Χρησιμοποιήθηκαν 10 υγιείς χοίροι βάρους 34,67-39,63 kg, που αναισθητοποιήθηκαν και διασωληνώθηκαν. Καταγράφηκε η απαγωγή II του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και μετρήθηκε η θερμοκρασία του απευθυμένου και η παραγωγή ούρου. Τοποθετήθηκαν καθετήρες στην αριστερή έξω σφαγίτιδα για χορήγηση υγρών, στην αριστερή καρωτίδα για μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και στη δεξιά έξω σφαγίτιδα ένας Swan-Ganz πνευμονικός αρτηριακός καθετήρας για μέτρηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης, της πνευμονικής πίεσης ενσφήνωσης, της κεντρικής φλεβικής πίεσης, του κατά λεπτού όγκου του αίματος και για λήψη δειγμάτων φλεβικού αίματος και μέτρηση κορεσμού οξυγόνου. Μετά την προετοιμασία του χειρουργικού πεδίου εκτελέστηκε μέση στεροτομή και άνοιγμα του περικαρδιακού σάκου. Στη συνέχεια τα πειραματόζωα χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες: στην ομάδα ελέγχου όπου 90 λεπτά μετά τη διάνοιξη του περικαρδίου ακολούθησε σύγκλιση και αερισμός

για 24 ώρες και στην ομάδα όπου εφαρμόστηκε πλήρως η τεχνική της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης με καρδιακή ανακοπή και αποκλεισμό της αορτής για 75 λεπτά, όπως αυτή εφαρμόζεται στην κλινική πράξη. Μετά την απεξάρτηση των ζώων από την καρδιοπνευμονική παράκαμψη, έγινε αερισμός για 24 ώρες. Καταγράφηκαν οι αιμοδυναμικές και αναπνευστικές αλλαγές. Ο χοίρος αποδείχθηκε ιδιαίτερα ευαίσθητος στη χειρουργική παρέμβαση με μειωμένη καρδιακή λειτουργία, αρρυθμίες και μειωμένη οξυγόνωση που σχετιζόταν με την ισχαιμία-επανααιμάτωση και τη φλεγμονώδη διεργασία που αναπτύχθηκε υπό τις συνθήκες της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Οι παράμετροι που προέκυψαν συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες των ομάδων ελέγχου (Hubert et al 2003).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση αποτελεί μία επείγουσα κατάσταση που απαιτεί δοκιμασμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις για επιτυχή έκβαση. Οι δυσκολίες που υπάρχουν για την απευθείας μελέτη των θεραπευτικών χειρισμών πάνω στον άνθρωπο και το περιορισμένο εύρος των γνώσεων στον τομέα αυτό αντικατοπτρίζονται από την σχεδόν αξιωματική θέσπιση θεραπευτικών πρωτοκόλλων από διεθνείς οργανισμούς. Ο χοίρος αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στη βιοϊατρική έρευνα και ιδιαίτερα στον τομέα της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, εξαιτίας των ανατομικών και φυσιολογικών ομοιοτήτων προς το καρδιαγγειακό σύστημα του ανθρώπου, αλλά και των οικονομικών και ζωοτεχνικών πλεονεκτημάτων του σε σχέση με άλλα πειραματικά πρότυπα. Νέα φάρμακα, τεχνικές και προγνωστικοί δείκτες δοκιμάζονται στο είδος αυτό, ώστε να αποκτηθεί η απαιτούμενη γνώση και εμπειρία για την εισαγωγή τους στην κλινική πράξη. □

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

- Anonymous (1981) Report of the Working Group on Arteriosclerosis of the National Heart, Lung and Blood Institute (Volume 2): Patient oriented Research Fundamental and Applied, Sudden Cardiac Death. Department of Health, Education and Welfare, NIH publication No. 82-2035, Washington DC, US Government Printing Office 114-122.
- Anonymous (1997a) Advanced Life Support Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. An advisory statement by the Advanced Life Support Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. Resuscitation 34: 113-115.
- Anonymous. (1997β) Consensus statement of the Joint Steering Committees of the unexplained cardiac arrest registry Europe and of the idiopathic ventricular fibrillation registry of the United States. Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart: need for definition and standardize clinical evaluation. Circulation 95:265-272.
- Anonymous (1998) The 1998 European Resuscitation Council Guidelines for Adult Advanced Life Support In: Bossaert L (ed). European Resuscitation Council guidelines for Resuscitation. Amsterdam: Elsevier: 36-47.
- 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.
- Anonymous (2001) Advanced Life Support Course Provider Manual 4th Edition: 1
- Anonymous (2002) Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Eng J Med 346: 549-356.
- Becker LB, Ostrander MP, Barret J, Kondos GT (1991) Outcome of CPR in a Large metropolitan area-where are the survivors? Ann Emerg Med 20:355-361.
- Benson DM, O'Neil B, Kakish E, Erpelding J, Alousi S, Mason R,

- Piper D, Rafols J (2005) Open-chest CPR improves survival and neurologic outcome following cardiac arrest. *Resuscitation* 64: 209-217.
- Bharati S, Levine M, Huang SK, Handler B, Parr GV, Bauernfeind R, Lev M (1991) The conduction system of the swine heart. *Chest* 100: 207-212.
- Bloor CM, White FC, Lammers RJ (1986) Cardiac ischemia and coronary blood flow in swine, In Stanton, HC and Mersmann HJ (eds), *Swine in Cardiovascular Research*, Vol 2 Boca Raton: CRC Press: 87-119.
- Bloor CM, White FC, Roth DM (1992) The pig as a model of myocardial ischemia and gradual coronary occlusion. In Swindle MM (ed), *Swine as models in biomedical research*. Ames: Iowa State University Press: 163-175.
- Bottinger B, Teschendorf P, Krumnicki JJ, Vogel P, Galmbacher R, Schmitz B, Motsch J, Martin E, Gass P (1999) Global cerebral ischemia due to cardiocirculatory arrest in mice causes neuronal degeneration and early induction of transcription factor genes in the hippocampus. *Mol Brain Res* 65: 135-142.
- Brown CG, Griffith RF, Neely D, Hobson J, Miller B (1993) The effect of intravenous magnesium administration on aortic, right atrial and coronary perfusion pressures during CPR in swine. *Resuscitation* 26: 3-12.
- Brownlee RR, Swindle MM, Bertolet R and Neff P (1997) Toward a preshaped catheter and system parameters to achieve single lead DDD pacing. PACE 20 (Suppl 1): 1354-1358.
- Brutel de la Riviere A, Quaegebeur JM, Hennis PJ, Brutel de la Riviere G, Van Herpen G (1983) Growth of an aorta-coronary anastomosis. An experimental study in pigs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 86: 393-399.
- Bulger RE. (1987) Use of animals in experimental research: A scientist's perspective. *Anat Record* 219: 215-220.
- Chambless L, Keil U, Dobson A, Mähoönen M, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Löwel H, Tunstall-Pedoe H (1997) for the WHO MONICA Project. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: Results from the WHO MONICA Projects 1985-1990. *Circulation* 96: 3849-3859.
- Ditsworth D, Priestley MA, Loepke AW, Ramamoorthy C, McCann J, Staple L, Kurth D (2003) Apoptotic Neuronal Death following Deep Hypothermic Circulatory Arrest in Piglets. *Anesthesiology* 98: 1119-1127.
- Δοντά Ι (1993) Πειραματισμός στο χοίριο. *Οστόυν* 4: 173-178.
- Δοντά Ι (1994) Η επιλογή του καταλληλότερου πειραματόζωου ως πειραματικό πρότυπο. *Ελληνική Χειρουργική* 66: 28-31.
- Eisenberg MS, Mengert T (2001) Primary care: Cardiac Resuscitation. *N Eng J Med* 344:1304-1313.
- Engoren M, Severyn F, Fenn-Buderer N, DeFrank M (2002) Cardiac output, coronary blood flow, and blood gases, during open-chest standard and compression-active-decompression cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 55: 309-316.
- Escobedo LG, Zack MM (1996) Comparison of sudden and non sudden coronary deaths in the United States. *Circulation* 93: 2033.
- Eshel G, Safar P, Sassano J, Stezoski W (1990α) Hyperthermia-induced cardiac arrest in dogs and monkeys. Resuscitation 20: 129-143.
- Eshel G, Safar P, Stezoski W (1990β) Evaporative cooling as an adjunct to ice bag use after resuscitation from heat-induced arrest in a primate model. *Pediatr Res* 27: 264-267.
- Eshel G, Safar P, Radovsky A, Stezoski SW (1997) Hyperthermia-induced cardiac arrest in monkeys: limited efficacy of standard CPR. *Aviat Space Environ Med* 68: 415-420.
- Fleischer JE, Nakakimura K, Drummond JC, Scheller MS, Zornow MH, Grafe MR, Shapiro HM (1992) Effects of levemopamil on neurologic and histologic outcome after cardiac arrest in cats. *Crit Care Med* 20: 126-134.
- Friedman M, Manwaring JH, Rosseman RH, et al (1973) Instantaneous and sudden deaths: Clinical and pathological differentiation in artery disease. *JAMA* 225: 1319.
- Gardner TJ, Johnson DL (1988) Cardiovascular system. In Swindle MM, Adams RJ (eds) *Experimental surgery and physiology: induced animal models of human disease*. Baltimore: Williams and Wilkins: 74-124.
- Gillette PC; Swindle RP Thompson RP and CL (1991) Case. Transvenous cryoablation of the bundle of His. *PACE* 14: 504-510.
- Gilroy BA, Rockoff MA, Dunlop BJ, Shapiro HM (1980) Cardiopulmonary resuscitation in the nonhuman primate. *J Am Vet Med Assoc* 177: 867-869.
- Gurvitch AM, Mutuskina EA, Novoderzhkina IS (1972) Quantitative evaluation of brain damage in dogs resulting from circulatory arrest to the central nervous system or the whole animal. 2. Electroencephalographic evaluation during early recovery of the gravity and reversibility of post-ischaemic cerebral damage. Resuscitation 1: 219-228
- Herweling A, Kamrodi J, Stepniac A, Fein A, Baumgardner JE, Eberle B, Markstaller K (2005) A novel technique to follow variations during experimental CPR. *Resuscitation* 65: 71-78
- Huang L, Weil MH, Cammarata G, Sun S, Tang W (2004) Non-selective beta-blocking agent improves the outcome of cardiopulmonary resuscitation in a rat model. *Crit Care Med* 32 (Suppl 9): S378-380.
- Hubert M.B., Salazkin I, Desjardins J, Blaise G (2003) Cardiopulmonary bypass surgery in swine: a research model. *J Exp Anim Sci* 43: 135-149.
- Hughes HC. (1986) Swine in cardiovascular research. *Lab Anim Sci* 36: 348.
- Johansson J, Gedeberg R, Rubertsson S (2004) Vasopressin versus continuous adrenaline during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 62: 61-69.
- Johansson J, Gedeberg R, Basu S, Rubertsson S (2003α) Increased cortical cerebral flow by continuous adrenaline (epinephrine) during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 57: 299-307.
- Johansson J, Ridelte P, Basu S, Rubertsson S (2003β) Antithrombin reduction after experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 59: 235-242.
- Kawahara N, Kawai K, Toyoda T, Nakatomi H, Furuya K, Kirino T (2002) Cardiac arrest cerebral ischemia model in mice failed to cause delayed neuronal death in the hippocampus. *Neurosci Lett* 322: 91-94.
- Kii N, Adachi N, Yorozuya T, Nagaro T, Arai T (2000) Suppression of endogenous catecholamine release by anesthetics during cardiopulmonary resuscitation in the rabbit. *Can J Anaesth* 51: 404-405.
- Klouché K, Weil MH, Tang W, Povoas H, kamohara T, Bisera J (2002) A selective α₂ -adrenergic agonist for cardiac resuscitation. *J Lab Clin Med* 140: 27-34.
- Kofler J, Hattori K, Sawada M, DeVries AC, Martin LJ, Hum PD, Traystman RJ (2004) Histopathological and behavioural characterization of a novel model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. *Journal of Neuroscience Methods* 136: 33-44.
- Korth U, Krieter H, Denz C Janke C, Ellinger K, Bertsch T, Henn C, Klein J (2003) Intestinal ischaemia during cardiac arrest and resuscitation: comparative analysis of extracellular metabolites by microdialysis. *Resuscitation* 58: 209-217.
- Kuller LH. (1978) Prodromata of sudden death and myocardial

- infraction. *Adv Cardiol* 25:61.
- Leonov Y, Sterz F, Safar P et al (1990) Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab* 10: 57-70.
- Link MS, Wang PJ, Pandian NG, et al (1998) An experimental model of sudden death due to low-energy chest-wall impact (commotio cordis). *An Engl J Med* 338: 1805-1811.
- Link MS, Maron BJ, Stickney RE, Vandrbrink BA, ZhuWei, Pandian N, Wang PJ, Mark Estes NA. (2003) Automated external defibrillator arrhythmia detection in a model of cardiac arrest due to commotio cordis: *J Cardiovasc. Electrophysiol* 14: 83-87.
- Lurie KG, Voelckel GW, Iskos DN, McKnite HS, Zielniski TM, Sugiyama A, Wenzel V, Bendit D, Linder HK (2002) Combination drug therapy with vasopressin, adrenaline (epinephrine) and nitroglycerin improves vital organ blood flow in a porcine model of ventricular fibrillation *Resuscitation* 54: 187-194.
- Manolio TA, Furberg CD. (1994) Epidemiology of sudden cardiac death. In Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN (Eds): *Sudden Cardiac Death: Prevalence Mechanisms and Approaches to Diagnosis and Management*: Malvern PA, Williams & Wilkins; 3.
- Mayr VD, Wenzel V, Voelckel WG, Krismer AC, Mueller T, Lurie KG, Linder HK (2001) Developing a vasopressor combination in a pig model of adult asphyxial cardiac arrest. *Circulation* 104: 1651-1656.
- Menegazzi JJ, Wang HE, Lightfoot CB, Fertig KC, Chengelis NL, Sherman DL, Callaway CW (2003) Immediate defibrillation versus interventions first in a swine model of prolonged ventricular fibrillation. *Resuscitation* 59: 261-270.
- Neigh GN, Glasper ER, Kofler J, Traystman RJ, Mervis RF, Bachsetter A, DeVries AC (2004) Cardiac arrest with cardiopulmonary resuscitation reduces dendritic spine density in CA1 pyramidal cells and selectively alters acquisition of spatial memory. *Eur J Neurosci* 20: 1865-1872.
- Nozari A, Safar P, Stezoski SW, Wu X, Henchir J, Radovsky A, Hanson K, Klein E, Kochanek PM, Tisherman SA (2004) Mild hypothermia during prolonged cardiopulmonary cerebral resuscitation increases conscious survival in dogs. *Crit Care Med* 32: 2110-2116.
- Νόμος 2015/1992 (Α'30) «Κύρωση της Ευρωπαϊκής Σύμβασης για την προστασία των σπονδυλιτών ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς ή άλλους επιστημονικούς σκοπούς».
- Οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου (L. 358) «Για την προσέγγιση των νομοθετιών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των Κρατών – Μελών σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς».
- Packer M. (1985) Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: A second frontier. *Circulation* 72: 681.
- Προεδρικό Διάταγμα 160/1991 (Α'64) «Προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς, σε συμμόρφωση με την Οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου».
- Reid KH, Paskitti M, Guo SZ, Schmelzer T, Iyer V (2003) Experience with ketamine and sodium pentobarbital as anesthetics in a rat model of cardiac arrest and resuscitation. *Resuscitation* 57: 201-210.
- Roine RO, Kajaste S, Kaste M (1993) Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. *JAMA* 269: 237-242.
- Safar P, Xiao F, Radovsky A et al (1996) Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion. *Stroke* 27: 105-113.
- Schmitz B, Fischer M, Bockhorst K, Hoehn-Berlage M, Hossmann KA (1995) Resuscitation from cardiac arrest in cats: influence of epinephrine dosage on brain recovery. *Resuscitation* 30: 251-262.
- Schwarz B, Mair P, Raedler C, Deckert D, Wenzel V, Lindner KH (2002) Vasopressin improves survival in a pig model of hypothermic cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 30: 1311-1314.
- Studer W, Wu X, Siegemund M, Seeberger M (2002) Resuscitation from cardiac arrest with adrenaline/ epinephrine or vasopressin: effects on intestinal mucosal tonometer pCO₂ during the post resuscitation period in rats. *Resuscitation* 53: 201-207.
- Su J, Scholz PM, Tse J, Weiss HR (2004) Effects of cyclic GMP and its protein kinase on the contraction of ventricular myocytes from hearts after cardiopulmonary arrest. *Can J Physiol Pharmacol* 82: 986-992.
- Swindle MM. (1998) Cardiothoracic and vascular surgery. In: *Surgery, Anesthesia and Experimental Techniques in Swine*. Iowa State University Press: 157-202.
- Tateishi A, Scheller MS, Drummond JC, Zornow MH, Grafe MR, Fleischer JE, Shapiro HM (1991) Failure of nimodipine to improve neurologic outcome after eighteen minutes of cardiac arrest in the cat. *Resuscitation* 21: 191-206.
- Tsagalou PE, Anastasiou-Nana IM, Charitos EC, Siafakas XC, Drakos GS, Ntalianis A, Terrovitis VJ (2004) Time course of fibrillation and defibrillation thresholds after an intravenous bolus of amiodarone-an experimental study. *Resuscitation* 61: 83-89.
- von Planta I, Weil MH, von Planta M, Bisera J, Bruno S, Gazmuri RJ, Rackow EC (1988) Cardiopulmonary resuscitation in the rat. *J Appl Physiol* 65: 2641-2647.
- Waller BF. (1985) Sudden death in midlife. *Cardiovasc Med* 10: 55.
- Weaver ME, Pantely GE, Bristow JD (1986) A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man. *Cardiovasc. Res* 20: 907-917.
- Weber H, Berge E, Finch J, Heidt P, Kaup FJ, Perreta G, Verschuere B, Wolfensohn S (1999) Health monitoring of non-human primate colonies. *Laboratory Animals* 33 (Suppl. 1): S 1:3-S 1:18.
- Weis S. (1940) Instantaneous "physiologic" death. *N. Engl J Med* 223: 793.
- Wenzel V, Linder KH, Krismer AC, Miller AE, Voelckel WG, Lingau W (1999) Repeated administration of vasopressin but not epinephrine maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 99: 1379-1384.
- White FC, Roth DM, Bloor CM (1986) The pig as a model for myocardial ischemia and exercise. *Lab Anim Sci* 36: 351-356.
- White FC, Carroll SM, Magnet A (1992) Coronary collateral development in swine after coronary artery occlusion. *Circ Res* 71: 1450-1500
- Wylar F, Rutishauser M, Stalder G (1979) Distribution of cardiac output and organ blood flow in the minipig, an experimental animal for haemodynamic research. *Eur J Cardiol* 10: 327.
- Xu X, Zhou Y, Ma Q, Zhu J, Ma D (1994) Establishing a resuscitation model in rabbits with closed-thoracic cardiopulmonary by-pass. *Resuscitation* 27: 61-66.
- Yannopoulos D, McKnite SH, Tang W, Zook M, Roussos C, Auferdeide T, Idris AH, Lurie KG (2005) Reducing Ventilation Frequency During Cardiopulmonary Resuscitation in a Porcine Model of Cardiac Arrest. *Respiratory Care* 50: 628-635
- Zhang Yi, Boddicker AK, Rhee BJ, Davies LR, Richard KE (2005) Effect of nitric oxide synthase modulation on resuscitation success in a swine ventricular fibrillation cardiac arrest model. *Resuscitation* 67: 127-134.