

Einfluss hypertoner NaCl-Lösung und Vasopressin auf den Reanimationserfolg im Tiermodell

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Thomas Dieter Roman Zelder

aus Ruppichteroth

2017

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Fischer
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jan W. Schrickel

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.05.2017

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesie und Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. A. Hoeft

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	6
2.	Einleitung	7
2.1	Epidemiologie des Kreislaufstillstandes	7
2.2	Behandlungsstrategie mit multimodalem Ansatz	7
2.3	Die Pathophysiologie des Kreislaufstillstandes	9
2.4	Medikamentöse Behandlung des Kreislaufstillstandes	10
2.4.1	Adrenalin	11
2.4.2	Vasopressin	11
2.4.3	Hypertone NaCl-Lösungen	12
2.5	Fragestellung	13
3.	Tiermodell und Methoden	14
3.1	Versuchstiere und allgemeine Vorbereitung	14
3.2	Präparation und Anlage der Messinstrumente	15
3.3	Messdatenerfassung	16
3.4	Versuchsgruppen	17

3.5	Versuchsaufbau	18
3.6	Versuchsablauf	22
3.7	Postreanimationsbehandlung	24
3.8	Blutgasanalysen	27
3.9	Medikamentenliste	27
3.10	Statistische Auswertung	28
4.	Ergebnisse	29
4.1	Überlebensraten der Versuchsgruppen	31
4.2	Vergleich hypertoner 7,2 %iger versus normotoner 0,9 %iger NaCl-Lösung	33
4.3	Vergleich Vasopressin versus Adrenalin	36
4.4	Die Reanimationsphase	38
4.4.1	Der myokardiale Perfusionsdruck	38
4.4.2	Der arterielle Blutdruck	42
4.4.3	Der Hirndruck	44
4.4.4	Veränderungen im Wasser-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt während der Reanimation	44
4.5	Die Postreanimationsphase	48

4.5.1	Hämodynamik	48
4.5.2	Veränderungen im Wasser-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt in der Postreanimationsphase	51
5.	Diskussion	57
5.1	Kurzzeitüberleben nach 6 Minuten Kreislaufstillstand	57
5.2	Effektivität der Thoraxkompression – die Methode	58
5.3	Postreanimationsphase	59
5.4	Vasopressin versus Adrenalin	60
5.5	Medikamentöse Standard-CPR-Therapie mit NS+AD versus HS+VP	61
5.6	Limitationen	63
6.	Zusammenfassung	64
7.	Abbildungsverzeichnis	66
8	Tabellenverzeichnis	67
9.	Literaturverzeichnis	68
10.	Danksagung	74

1. Abkürzungsverzeichnis

ACD	=	aktive Kompression Dekompression
AD	=	Adrenalin
AL	=	Ausgangslage
CBF	=	zerebraler Blutfluss
CI	=	Cardiac Index (Herzzeitvolumen pro m ² Körperoberfläche)
CPC	=	Cerebrale Performance Kategorie
CPP	=	zerebraler Perfusionsdruck
CPR	=	kardiopulmonale Reanimation
HF	=	Herzfrequenz
HS	=	hypertone 7,2 %ige Natriumchlorid-Lösung
HZV	=	Herzzeitvolumen
ICP	=	intrakranieller Druck
MAP	=	mittlerer arterieller Blutdruck
MZVD	=	mittlerer zentralvenöser Druck
NS	=	normotone 0,9 %ige Natriumchlorid-Lösung
paCO ₂	=	Kohlendioxid-Partialdruck
paO ₂	=	Sauerstoff-Partialdruck
ROSC	=	return of spontaneous circulation: ⇒ Wiederherstellung eines spontanen Kreislaufs; jemals
SD	=	Standardabweichung
VF	=	ventrikuläres Flimmern
VP	=	Vasopressin

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie des Kreislaufstillstandes

Das statistische Bundesamt gibt in seinem Bericht über die Todesursachen der deutschen Bevölkerung die Zahl der Herzkreislauferkrankungen mit 415 Todesfällen pro 100.000 Einwohner und Jahr an (Bundesamt, 2014). Dies ist mit 38,9 % die häufigste Todesursache in Deutschland (Bundesamt, 2014). Einen plötzlichen Kreislaufstillstand erleiden in Deutschland ca. 110 - 200 Patienten pro 100.000 Einwohner und Jahr (Arntz et al., 2000; Fischer et al., 1997; Fischer, 2015; Müller et al., 2006; Taniguchi et al., 2012). Eine genauere Datenerhebung findet durch das statistische Bundesamt nicht statt, weil der plötzliche Kreislaufstillstand oder der plötzliche Herztod nicht als eigenständige Todesursache aufgeführt und unter Kreislauferkrankungen subsumiert wird (Bundesamt, 2014). Trotz des flächendeckenden Notarzt- oder Rettungsdienstsystems in Deutschland erreichen die Retter nur in 50 % der Fälle den Patienten in einem Zustand, in dem die Indikation zur Reanimation noch gestellt werden kann. In allen anderen Fällen ist die Ischämietoleranz des Organismus so weit überschritten, dass eine erfolgreiche Wiederbelebung nicht mehr möglich ist. Rund 40 % der erfolgreich reanimierten Patienten erreichen die Klinik mit eigenem Spontankreislauf (Fischer, 2015). Aber die Entlassungsrate nach CPR und Krankenhausbehandlung liegt nur zwischen 1 und 13 Patienten pro 100.000 Einwohner und Jahr (Fischer et al., 1997; Fischer, 2015). Trotz der Erfolge einiger Notarzt- und Rettungsdienstsysteme hat dieses Erkrankungsbild eine Letalität von meist über 95 % (Gräsner et al., 2016; Gräsner et al., 2014).

2.2 Behandlungsstrategie mit multimodalem Ansatz

Die Erfolgsraten einer CPR-Behandlung hängen von vielen verschiedenen Faktoren ab. Um Verbesserungen in der Behandlungsstrategie des plötzlichen Kreislaufstillstandes zu erreichen, müssen mehrere patientenorientierte Faktoren optimiert werden. Die Laienreanimation ist dabei ein erster wichtiger Schritt für eine erfolgreiche Reanimation.

Über zwei Drittel der Patienten erleiden den plötzlichen Herztod im Beisein ihrer Mitmenschen und Angehörigen (Fischer, 2013). Mit weniger als 20 % begonnenen Laienreanimationen liegt Deutschland im Vergleich mit anderen europäischen Ländern auf den letzten Plätzen (Gräsner et al., 2012; Nishiyama et al., 2014). Ganz vorne erreichen die skandinavischen Länder oder die Niederlande bis zu 70 % Ersthelfer-Reanimationen (Gräsner und Bossaert, 2013). Dort wurde bereits früher als in Deutschland begonnen, die Wiederbelebung im Schulsystem als Unterrichtsstoff zu etablieren. Nur so kann das Bewusstsein dafür geschaffen werden, wie einfach und effektiv ein Menschenleben gerettet werden kann. Aber auch der Leitstellenmitarbeiter, der den Notruf entgegen nimmt, kann den Notfallzeugen motivieren, die Wiederbelebungsmaßnahmen einzuleiten. Diese Telefon-CPR soll als fester Bestandteil in die Leitstellen integriert werden, wird aber zum aktuellen Zeitpunkt nur in < 10 % der Fälle durchgeführt (Hackstein, 2014).

Die Organisation des Rettungsdienst- und Notarztsystems kann in urbanen Räumen eine Hilfsfrist von 8-10 Minuten erfüllen. In ländlichen Gebieten werden diese Hilfsfristen aber meistens nicht erreicht (Neukamm et al., 2011). Ohne Intervention durch Notfallzeugen ist damit ein Zeitintervall vergangen, das die Aussicht auf eine erfolgreiche Wiederbelebungsmaßnahme stark vermindert. Auch die medizinische Versorgungsqualität mit Pharmakotherapie und Ausbildungsstand des eingesetzten Rettungsdienst- und Notarztpersonals ist ein einflussnehmender Parameter auf den Zustand der reanimierten Patienten. (Fischer et al., 2011; Wnent et al., 2014). Nicht zuletzt ist auch die Klinik mit ihren Prozessen und Therapien von entscheidender Wichtigkeit für die weitere Betreuung des Notfallpatienten.

Die Länge des reanimationsfreien Intervalls ist ein wichtiges Stellglied für den Ausgang der Wiederbelebungsmaßnahmen (Wnent et al., 2014) und wird von allen Faktoren der Rettungskette beeinflusst. Es ist sowohl eine rettungsdienstliche als auch eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe mit einem multimodalen Ansatz, dieses Intervall so kurz wie möglich zu halten. Gelingt dies, führt es zu einer Verbesserung der Entlassungsrate (Günther et al., 2015) und der Überlebensqualität. Jedoch benötigen auch die Patienten, bei denen ein Ersthelfer die Reanimation begonnen hatte, eine professionelle

Reanimationsbehandlung mit Atemwegssicherung, Beatmung, Defibrillation und einer sachgerechten Infusions- und Pharmakotherapie.

2.3 Die Pathophysiologie des Kreislaufstillstandes

Während des plötzlichen Kreislaufstillstandes kommt es, unabhängig von der Ursache, zu einer Ischämie aller lebensnotwendigen Organe. Insbesondere gehören das Gehirn und das Herz zu den Organen mit der geringsten Ischämietoleranz. Bereits nach circa 20 Sekunden sind die Sauerstoffreserven aufgebraucht und der Patient verliert das Bewusstsein. Nach weiteren 3-5 Minuten sind die Glykogen-, Glucose-, ATP-Speicher und der Phosphokreatinspiegel erschöpft, sodass der Energiestoffwechsel zum Erliegen kommt. Dies hat zur Folge, dass die energieabhängigen Prozesse, insbesondere die Ionenhomöostase, zusammenbrechen und die Zellmembranen depolarisieren (Hossmann, 1971; Hossmann und Sato, 1971). Die Gehirnzelle reagiert mit einer Nekrose und Untergang von Neuronen (Fischer und Hossmann, 1996). Im weiteren Verlauf wird dann eine Apoptose verschiedener Hirnreale beobachtet. Dieser Prozess ist dann nicht mehr reversibel und maßgeblich für die Überlebenschance des Patienten verantwortlich. Die Ischämie der Myokardzelle hat eine ventrikuläre Dysfunktion zur Folge. Das Zeitintervall bis zum Zelluntergang im Myokard ist jedoch weitaus länger als das des Gehirns. Die Wiederbelebenszeit des Herzens ist damit länger, als die des Gehirns und die Myokardischämie noch bis zu einem bestimmten Grad reversibel. Eine adäquate Reperfusion mit Reoxygenierung des Myokards kann den Energiestoffwechsel der Herzmuskelzelle wiederherstellen. Deshalb muss bei einem Kreislaufstillstand, insbesondere wenn dieser länger als 2 bis 5 Minuten dauert, zuerst ein adäquater Blutfluss durch eine suffiziente Herzdruckmassage hergestellt werden. Der resultierende myokardiale Blutfluss stabilisiert die Zellmembranen und baut wieder einen adäquaten ATP- und Phosphokreatinspiegel auf. In diesem Zustand ist die Herzmuskelzelle wieder erregbar, sodass eine Defibrillation zu einer geordneten Erregungsleitung führt und das Herz wieder eine Kontraktionskraft entwickeln kann.

Die globale Ischämie führt auch zu einer Aktivierung des Entzündungs- und Gerinnungssystems mit der Folge einer vermehrten Endothelschwellung, der Ausbildung eines perivaskulären Ödems und des „Sticking und Rolling“ der Leukozyten (Breil et al., 2003; Caceres et al., 1995; Kempinski und Behmanesh, 1997; Lin et al., 1997). Es resultiert eine Mikrozirkulationsstörung wie das „No-Reflow-Phänomen“ (Fischer und Hossmann, 1995), das u.a. durch die aktivierte Gerinnung bei fehlender Fibrinolyse aggraviert wird.

2.4 Medikamentöse Behandlung des Kreislaufstillstandes

Das Ziel der Thoraxkompressionen ist die Wiederherstellung einer myokardialen, zerebralen und im Verlauf der Reanimation auch einer globalen Reperfusion aller Organe des Körpers. Der nutritive Blutfluss wird durch den niedrigen Blutdruck, die Endothelschwellung und die aktivierte Gerinnung behindert. Aber auch die zunehmende Vasodilatation sowie der Verlust von intravasaler Flüssigkeit limitiert die Perfusion der Organe. Durch eine sachgerechte Pharmakotherapie während der Thoraxkompressionen kann der nutritive Blutfluss positiv beeinflusst werden.

Die American Heart Association (AHA) und das European Resuscitation Council (ERC) haben in ihren aktuellen Guidelines zur Reanimation Empfehlungen für die medikamentöse Behandlung des Kreislaufstillstandes herausgegeben (Link et al., 2015; Nolan et al., 2015). Sie dienen als Leitfaden für die klinische Praxis und stellen den aktuellen Stand der Wissenschaft dar. Ein Review, das die Arbeiten der letzten 25 Jahre zur Pharmakotherapie bei Reanimation untersucht, stellt fest, dass die bisherigen randomisierten, kontrollierten Studien zwar zeigen konnten, dass einzelne Pharmakotherapien das Kurzzeit- nicht jedoch das Langzeitüberleben nach CPR verbessern konnten (Lundin et al., 2016). Eine kleine prospektiv randomisierte Studie zur hypertonen NaCl-Lösung konnte eine verbesserte neurologische Erholung demonstrieren (Breil et al. 2012) und eine aktuelle kontrollierte retrospektive Kohortenstudie konnte zeigen, dass die präklinische Applikation von Adrenalin bei initialer Asystolie zu einer Verbesserung des neurologischen Langzeitüberlebens führt (Tomio et al., 2017).

2.4.1 Adrenalin während der Reanimation

Seit vielen Jahrzehnten gilt Adrenalin als der Vasopressor der ersten Wahl. Durch Erhöhung des peripheren Widerstandes und Umverteilung des Blutflusses steigert es die myokardiale Reperfusion. Durch die Vasokonstriktion werden die Perfusionsdrücke der koronaren und cerebralen Strombahn erhöht. Die positiv inotropen und chronotropen Eigenschaften des Adrenalins erhöhen aber auch den myokardialen Sauerstoffverbrauch und begünstigen das Auftreten von Arrhythmien, die der Intention der Kreislaufstabilisierung entgegenwirken. Insbesondere in der Phase nach ROSC konnten Angelos et al. eine myokardiale Dysfunktion nachweisen (Angelos et al., 2008). Jacobs et al. zeigte 2011 in einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie eine verbesserte ROSC-Rate und eine erhöhte stationäre Krankenhausaufnahme unter Adrenalin Applikation während der Reanimation (Jacobs et al., 2011). Da diese Studie vorzeitig abgebrochen wurde, konnte nicht gezeigt werden, dass die Entlassungsrate aus dem Krankenhaus mit guter neurologischer Erholung durch die Gabe von Adrenalin gesteigert wird (Jacobs et al., 2011). Aktuelle Metaanalysen und ein Review konnten diese Effekte von Adrenalin bestätigen (Lin et al., 2014; Lundin et al., 2016; Patanwala et al., 2014).

2.4.2 Vasopressin

Nachdem in erfolgreich reanimierten Patienten erhöhte Vasopressinspiegel gefunden wurden (Lindner et al., 1992), galt Vasopressin als mögliche Alternative zu Adrenalin. Vasopressin ist ein starker körpereigener Vasopressor mit längerer Halbwertszeit und weniger proarrhythmogenen Eigenschaften als Adrenalin. Die vasokonstriktorischen Eigenschaften ließen sich in einer In-Vitro-Studie nur in Gefäßsegmenten der Arteria radialis, aber nicht an den Segmenten der Pulmonalarterien nachweisen (Currigan et al., 2014). Mehrere tierexperimentelle Studien zeigten eine erhöhte Organdurchblutung, ein besseres Kurzzeitüberleben sowie ein besseres neurologisches Outcome (Lindner et al., 1995; Prengel et al., 1996). In folgenden klinischen Studien und einer Metaanalyse konnte

diese Überlegenheit aber nicht bestätigt werden. (Lindner et al., 1997; Mentzelopoulos et al., 2012; Wenzel et al., 2004). Eine aktuelle randomisierte doppelblinde klinische Studie liefert kein verbessertes Langzeitüberleben zwischen Adrenalin versus Vasopressin (Ong et al., 2012). In deren Subgruppenanalyse suggerierte Vasopressin eine verbesserte ROSC-Rate bei verlängerter Kreislaufstillstandzeit (Ong et al., 2012). In einer anderen Subgruppenanalyse eines Reviews zeigte sich eine signifikante Verbesserung der ROSC-Rate in der Vasopressin plus Adrenalin Gruppe im Gegensatz zu Adrenalin allein bei Patienten, die eine metabolische Azidose ($\text{pH} < 7,2$) aufwiesen (Turner et al., 2014). Die Leitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation bewerten daher Vasopressin als gleichwertig zu Adrenalin (Nolan et al., 2015).

2.4.3 Hypertone NaCl-Lösungen

Eine Infusionstherapie von isotonen oder hypertonen Lösungen ist bei hypovolämischen Zuständen obligatorisch und allgemein anerkannt. Unter der Reanimation sollte aber die Applikation einer größeren Menge an isotoner Flüssigkeitsgabe vermieden werden, da eine Minderdurchblutung aller Organe und des Herzens durch erhöhten Vorhofdruck und verminderten myokardialen Perfusionsdruck erzeugt wird (Ditchey und Lindenfeld, 1984). In einigen Tierversuchsstudien konnte aber unter Reanimation der myokardiale und cerebrale Blutfluss durch die Gabe einer hypertonen 7,2 %igen NaCl-Lösung (Breil et al., 2003; Fischer et al., 2002; Fischer und Hossmann, 1996) auf mikrozirkulatorischer Ebene verbessert werden. Hierbei wurde eine geringe Menge von 2-4 ml/kg Körpergewicht einer hypertonen 7,2 %igen NaCl-Lösung infundiert. Es konnte nachgewiesen werden, dass der osmotische Gradient zu einer verminderten Endothelzellschwellung, einer Reduktion des perivaskulären Ödems und zu einem geringeren Sticking und Rolling der Leukozyten führte (Breil et al., 2003; Caceres et al., 1995; Kempinski und Behmanesh, 1997; Lin et al., 1997). Das Resultat ist eine Steigerung des nutritiven Blutflusses speziell im Myokard und eine Erhöhung der Überlebensrate. Eine aktuelle Tierversuchsstudie konnte nachweisen, dass eine kontinuierliche Infusion von hypertoner NaCl-Lösung (7,5%) eine positive Auswirkung auf ein hypoxisch bedingtes cerebrales Ödem hatte (Nakayama et al., 2016).

Ein Review zu Tierversuchsstudien gibt an, dass unter Applikation von hypertoner NaCl-Lösung die ROSC-Rate und der MAP nach 90 Minuten verbessert wurde und ein Anstieg der Natriumkonzentration im Serum nachweisbar war (Li et al., 2015). In klinischen Studien an über 800 Patienten konnte durch die Applikation von hypertoner NaCl-Lösung während der CPR eine erhöhte Aufnahme ins Krankenhaus (Hahn et al., 2014) und eine verbesserte neurologische Erholung zur Entlassung nachgewiesen werden (Breil et al., 2012).

2.5 Fragestellung

Der prähospitaler plötzliche Kreislaufstillstand (OHCA = out of hospital cardiac arrest) geht trotz aller Verbesserungen im Notarzt- und Rettungsdienst sowie im Krankenhaus mit Überlebenschancen von meist unter 10 % einher. Damit ist er eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland und die Entwicklung neuer pharmakologischer Konzepte zur Behandlung von äußerster Wichtigkeit. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es in den Reanimationsleitlinien 2015 des ERC keine Empfehlung zur Infusionstherapie (Nolan et al., 2015).

Das Ziel unserer tierexperimentellen Studie war es, den Einfluss von hypertoner NaCl-Lösung in Kombination mit Adrenalin oder Vasopressin auf das Kurzzeitüberleben nach Kammerflimmern und CPR zu untersuchen. Die Kombination aus hypertoner NaCl-Lösung und Vasopressin fand unseren Recherchen nach bisher keine Anwendung und wird in unserer Arbeitsgruppe zum ersten Mal experimentell erforscht.

3. Tiermodell und Methoden

3.1 Versuchstiere und allgemeine Vorbereitung

Die tierexperimentelle Studie wurde nach den Richtlinien für Versuchstiere durchgeführt und nach entsprechenden Anträgen durch den Regierungspräsidenten Köln genehmigt (Tierversuchsnummer: 23.203.2 BN 43, 9/94). 40 Hausschweine (*Sus scrofa domestica*) mit einem mittleren Körpergewicht von 17,3 kg wurden ausgewählt und erhielten in den letzten 24 Stunden vor dem Versuchstag nur noch Wasser, aber keine feste Nahrung. Zu Versuchsbeginn wurden die Tiere zunächst mit einer Kombination aus Ketaminhydrochlorid 50 mg/kg/KG, Midazolam 5 mg und Atropin 0,25 mg intramuskulär sediert. In diesem Zustand konnte sorgfältig eine Ohrvene punktiert und eine Venenverweilkanüle gelegt werden. Darauf folgte die Einleitung einer intravenösen Narkose mit Fentanyl 0,25 mg, Midazolam 15 mg und Pancuroniumbromid 4 mg. Das Versuchstier wurde in Rückenlage endotracheal intubiert und mit einer Dräger Evita 2 maschinell normoventiliert. Die Einstellung des Beatmungsgerätes erfolgte standardmäßig mit IPPV (intermittent positive pressure ventilation). Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration wurde auf 100 % eingestellt (FiO_2 1,0). Das angestrebte Atemzugvolumen (V_t) von 10 ml/kg KG wurde erst dann erhöht oder erniedrigt, wenn zur Erlangung der Normoventilation die Frequenz (f) bei 20 /min bzw. 40 /min angelangt war. Durch arterielle Blutgasanalysen wurde der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck ermittelt und die Ventilation so eingestellt, dass ein Kohlendioxidpartialdruck von 36 – 40 mmHg (Normoventilation) erzielt wurde. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit 0,4 mg/kg/h Midazolam, 0,015 mg/kg/h Fentanyl und 0,2 mg/kg/h Pancuroniumbromid über einen Perfusor (Perfusor segura, Typ 871702/8, Braun AA Melsungen, Deutschland). Eine kontinuierliche vorgewärmte intravenöse Flüssigkeitsgabe mit 4 ml/kg KG/ h (Jonosteril, Braun) über einen Infusomat (Infusomat segura, Typ 871902/0, Braun AA Melsungen, Deutschland) sollte einen ausgeglichenen Flüssigkeitshaushalt über die gesamte Versuchsperiode gewährleisten. Eine rektale Temperatursonde zeichnete die Körperkerntemperatur des Tieres auf. Eine Normothermie von 37,5 °C wurde durch ein aktives Wärmemanagement gewährleistet. Ein Temperaturabfall wurde sofort mittels einer Wärmedecke (Bair-Hugger, Wärmeeinheit 3M) korrigiert. Den Sensor des

Pulsoxymeters befestigten wir in der Regel an den Ohren oder am Schwanz des Tieres, je nachdem welcher Ort die bessere Ableitung bot.

3.2 Präparation und Anlage der Messinstrumente

Zur Präparation der Kopfschwarte des Tieres musste eine Umlagerung in Bauchlage erfolgen. Es wurde eine Bohrlochtrepantation von 5 mm Durchmesser unter Belassung der Dura mater angelegt. Die Vorrichtung zur Registrierung des intrakraniellen Drucks wurde in unserer Arbeitsgruppe in Eigenbau entwickelt. Er bestand aus einem Plexiglaszylinder, der mit wasserdichtem Gewebekleber (Dermabond, Topical Skin Adhesive, Ethicon GmbH Deutschland) auf der Schädeldecke des Tieres fixiert wurde. Auf diesen Zylinder passte ein flüssigkeitsgefülltes Infusionssystem, das mit einem extrakraniell in Herzhöhe platzierten Druckwandler die Druckdifferenz aufzeichnen konnte. Mittels dieses Aufbaus konnte eine Verletzung des Hirnparanchyms verhindert werden und eine verwertbare Messung des epiduralen Drucks durchgeführt werden.

Für die weitere Präparation des Gefäßstrangs der Vasa femoralia wurde das Tier wieder in Rückenlage gebracht. Zuerst wurde die rechte Arteria und Vena femoralis präpariert. In beide Gefäße wurde jeweils eine großlumige Schleuse (Arrow, 9 Fr., REF Product No. UB-09903) platziert und ein 3-Lumen-Katheter (Arrow, Viellumiger zentraler Venenkatheter, REF Artikel Nr. OW-14703-E) unter Druckkontrolle eingeführt. Der venöse Katheter diente der Messung des zentralen Venendrucks und der Applikation der Medikamente sowie der Flüssigkeitssubstitution. Über den arteriell bis in die Aorta abdominalis liegenden Katheter führten wir die Messung des arteriellen Blutdrucks und die intermittierende Entnahme von Blutproben zur chemischen Analyse durch. Analog erfolgte die Präparation der linken Arteria und Vena femoralis. Hier wurde nach Anlage der Schleuse (Arrow, 5 Fr., 10 cm, REF Product No. SI-09600) in den arteriellen Schenkel ein PICCO-Katheter (Thermodilutions-fiberoptischer Katheter, Pulsioath PV2015L20, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) im absteigenden thorakalen Teil der Aorta platziert. Dieser Katheter ermöglichte die Messung des HZV, des intrathorakalen Flüssigkeitsvolumen (ITBV) sowie des extravasalen Lungenwassers (EVLW) mittels

Thermodilutionsmethode. Der venöse Schenkel wurde genutzt, um im späteren Verlauf den Stimulationskatheter in den rechten Vorhof zu legen, der den Kreislaufstillstand auslöste. Abschließend erfolgte die Präparation der linken Arteria carotis mit Anlage einer Schleuse (Arrow, 5 Fr., 10 cm, REF Product No. SI-09600). Über diesen Weg wurde ein Pigtail-Katheter (Duct-Occlud 147420; 4-Fr, pfm, Germany) in den linken Ventrikel vorgeschoben, der die Aufnahme des linksventrikulären Drucks ermöglichte. Die Schleusen und Katheter wurden angenäht und die Präparationsstellen sorgfältig durch eine Naht geschlossen.

3.3 Messdatenerfassung

Die Messung von arteriellem, linksventrikulären, zentralvenösem und intrakraniellen Druck erfolgte kontinuierlich mittels je eines Druckaufnehmers (Exadyn[®]-Monitoring-Set, Combitrans[®]-Transducer, Braun Medical AA, Melsungen, Deutschland), der mit einem Datexmonitor verbunden war. Über den analogen Ausgang des Datexmonitors wurden dessen Signale mittels analog-digital Wandler und entsprechender Software (DasyLab data acquisition software, DataLog, Mönchengladbach, Germany) auf einem Computer registriert und analysiert. Zusätzlich wurden die Daten der Hämodynamik, der Beatmungsparameter, der Temperatur und des COLD-System Z 021[®] über die digitalen Schnittstellen der Geräte aufgezeichnet. Dies wurde mit einer in unserer Arbeitsgruppe selbst entwickelten und programmierten Software (Autor: Dr. med. Martin Scholz; Anästhesie, Uniklinik Bonn) realisiert. Folgende Variablen wurden über den gesamten Versuchsaufbau registriert:

- arterieller Blutdruck (systolisch, mittlerer, diastolisch)
- linksventrikulärer Blutdruck (systolisch, diastolisch)
- zentraler Venendruck (systolisch, mittlerer, diastolisch)
- Herzfrequenz (EKG, dreipolig)
- Pulsfrequenz (arterielle Druckkurve)

- pulsoxymetrische O₂-Sättigung
- Körperkerntemperatur (rektal)
- inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FIO₂)
- endexpiratorisches CO₂ (etCO₂)
- inspiratorisches und expiratorisches Tidalvolumen
- HZV, ITBV, EVLW, SVR (COLD-System Z 021[®])

Weitere Parameter wurden aus gemessenen Werten berechnet:

- Herzzeitvolumen (HZV) und modifizierter Cardiac Index (CI: Herzzeitvolumen / kg Körpergewicht)
- zerebraler Perfusionsdruck (CPP = MAP – Maximum von ICP und MZVD) oder (CPP = MAP – ICP)
- myokardialer Perfusionsdruck (MPP = diastolischer arterieller Blutdruck (AP_{dia}) – Maximum von diastolischem linksventrikulärem Blutdruck (LV_{dia}) und diastolischem zentralen Venendruck (ZVD_{dia}))
- systemischer peripherer Widerstand Index

$$SVRI = ((MAP - MZVD) / HZV) \times 79,96 \text{ (dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}) / \text{kg Körpergewicht}$$

3.4 Versuchsgruppen

Wir untersuchten 40 Hausschweine, die doppelblind randomisiert eingeschlossen und in 4 Gruppen unterteilt wurden. Folgende Versuchsgruppen wurden gebildet:

NS + AD-Gruppe (n = 10): erste Vasopressorgabe: Adrenalin (0,045 mg/kg KG)

Testinfusion: isotone Kochsalzlösung (0,9 % NaCl, 2 ml/kg KG in 10 min)

NS + VP-Gruppe (n = 10): erste Vasopressorgabe: Vasopressin (0,4 I.E./kg KG)

Testinfusion: isotone Kochsalzlösung (0,9 % NaCl, 2 ml/kg KG in 10 min)

HS + AD-Gruppe (n = 10): erste Vasopressorgabe: Adrenalin (0,045 mg/kg KG)

Testinfusion: hypertone Kochsalzlösung (7,2 % NaCl, 2 ml/kg KG in 10 min)

HS + VP-Gruppe (n = 10): erste Vasopressorgabe: Vasopressin (0,4 I.E./kg KG)

Testinfusion: hypertone Kochsalzlösung (7,2 % NaCl, 2 ml/kg KG in 10 min)

Die Standardtherapie (NS + AD) wurde mit den Therapiegruppen NS + VP, HS + AD und HS + VP verglichen. Zudem wurden 20 Tieren, die HS erhielten, den 20 Tieren, die normotone NaCl-Lösung erhielten, gegenübergestellt. Auf gleiche Weise wurde der Effekt der Vasopressoren Adrenalin versus Vasopressin untersucht.

3.5 Versuchsaufbau

Mit größter Beachtung aller Katheter und Schlauchverbindungen wurde das Versuchstier in das ACD-CPR-Gerät (Eigenbau, Abb. 1: Reanimationsmaschine) schonend eingelegt. Eine Papierschablone ermöglichte das Übertragen der Abstände der Fixierungsbohrungen an der Sternumplatte des pneumatischen Kompressionszylinders auf den Thorax des Tieres. Im Folgenden wurden drei Sternumschlingen angebracht. Die Fäden (Ethibond Excel, V-40, 6 x 75 cm, Ethicon, D-22851 Norderstedt) wurden möglichst flach mit einer gebogenen Nadel unter dem Sternum des Tieres durchgezogen, ohne die Pleura zu verletzen. Diese wurden dann fest mit der Sternumplatte des Kompressionszylinders verbunden, sodass eine aktive Kompression-Dekompression möglich war. Die Seitenwände der Apparatur wurden mit Schrauben fixiert, damit einer Verlagerung des Thorax nach lateral entgegengewirkt werden konnte. Der Hinterkopf und der lordosierte Rücken des Tieres wurde unterpolstert, um ein optimales Widerlager für den pneumatischen Zylinder zu erreichen. Über ein Schraubgewinde konnte der obere und untere Anschlag des Zylinders eingestellt werden. Anhand der gemessenen

Thoraxhöhe des liegenden Tieres konnte die Stellschraube entsprechend modifiziert werden, um eine aktive Kompression von 25 % und eine aktive Dekompression von 10 % zu erreichen. Daraus resultierte eine Eindrücktiefe von 5 cm. Die Kompressionsfrequenz des Gerätes war auf 80 /min eingestellt. Die Anlage der Defibrillationselektroden (Defipads, selbstklebend, 3M) erfolgte links in der mittleren Axillarlinie bei anteflektiertem Vorderlauf des Tieres. Auf der rechten Seite wurde die Elektrode in der Fortsetzung der mittleren Axillarlinie nach dorsal geklebt. Die Hautareale des Tieres wurden rasiert und ausreichend Elektrodengel aufgetragen. Der FiO₂ wurde nach Abschluss des Versuchsaufbaus auf 50% reduziert. Vor Versuchsbeginn wurden alle Katheter gespült und die Messdaten auf Plausibilität überprüft.

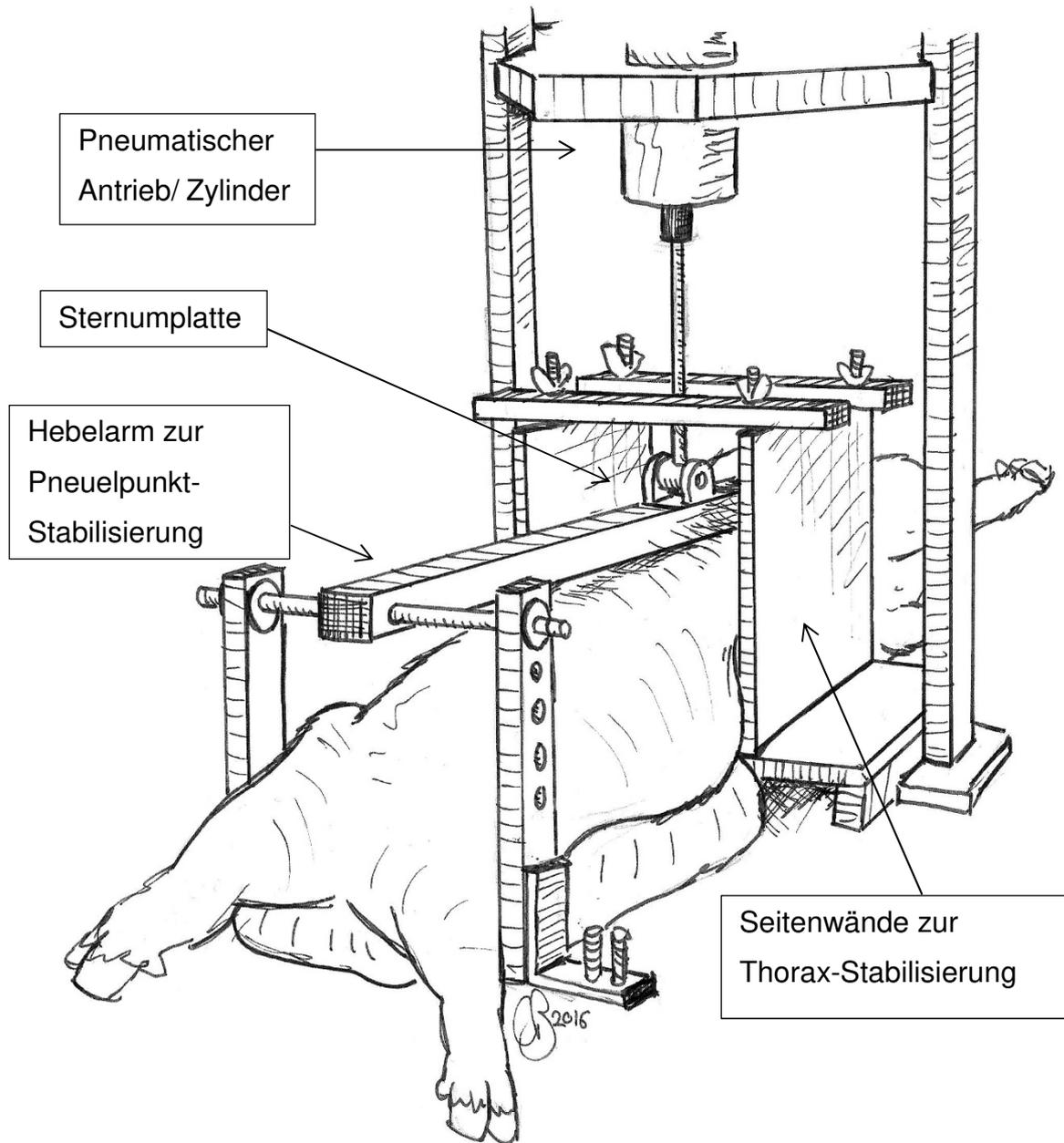


Abb. 1: Reanimationsmaschine, liegendes Hausschwein in der Reanimationsmaschine (ACD-CPR-Gerät)

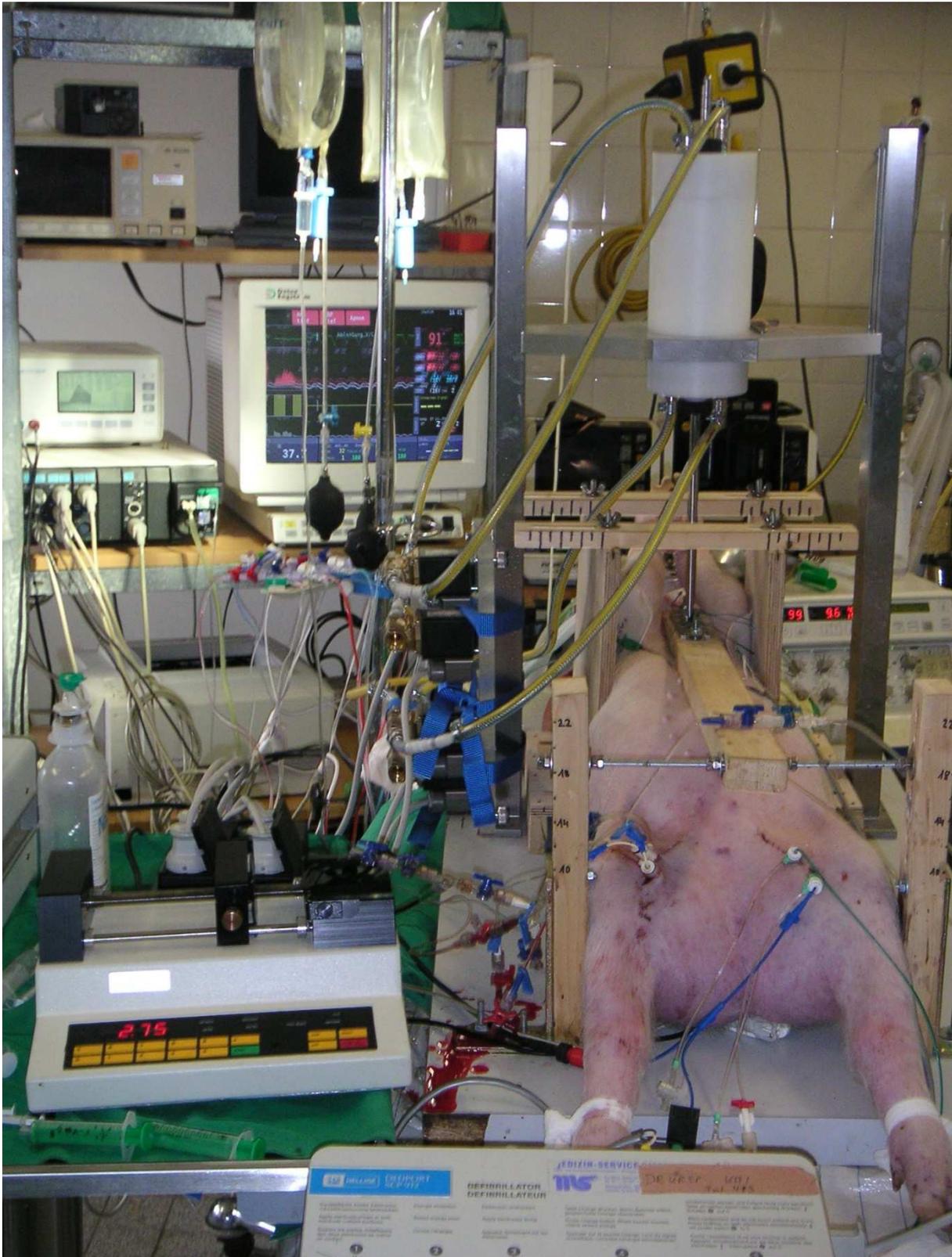


Abb. 2: Foto aus dem Tierlabor nach abgeschlossenem Versuchsaufbau

3.6 Versuchsablauf

In stabiler Ausgangslage (Abb. 1: Ausgangslage vor dem Versuch) wurde über die linke Vena femoralis ein passagerer Stimulationskatheter in den rechten Vorhof gelegt und mittels eines elektrischen Impulses (30 V, 5 mA, 50 Hz) ein Kammerflimmern induziert. Sowohl die intravenöse Applikation der Narkotika als auch die Flüssigkeitssubstitution wurden beendet. Es folgte ein 6-minütiges reanimations- und beatmungsfreies Intervall. Dann startete die standardisierte Reanimation mit:

1. Reanimation durch Aktivierung des pneumatisch angetriebenen, elektronisch gesteuertem ACD-CPR-Geräts mit der aktiven Kompression-Dekompression (Kompressionstiefe 5 cm, Frequenz 80 / min)
2. Wiederaufnahme der Beatmung ($FiO_2 = 1,0$; IPPV mit AF = 30 / min, AMV = 10 ml / kg Körpergewicht)
3. Start der Testinfusion über 10 Minuten intravenös (HS/NS), doppelblind, randomisiert
4. Vasopressorgabe als Bolus intravenös (AD/VP), doppelblind, randomisiert
5. Abnahme der BGA 0,5, 2, 3,5 und 6,5 Minuten, arteriell
6. Defibrillation über Defibrillationselektroden (50 J, 100 J, 100 J) in der 7. Minute

Durch die entsprechende Ausführung der genannten Punkte dauerte dieser erste Reanimationszyklus circa 7 Minuten. Eine No-Flow-Zeit (Stopp des ACD-CPR Geräts) bestand nur zur Schockabgabe, um einen beginnenden Spontanrhythmus sofort registrieren zu können. Diese Zeitspanne ohne aktive Thorax-Kompression konnte auf maximal 25 Sekunden begrenzt werden. Die Beatmung wurde während der gesamten Versuchsphase fortgeführt und nicht unterbrochen. Konnte die 3. Defibrillation keinen Spontanrhythmus einleiten, erfolgten maximal 5 standardisierte Reanimations-Zyklen von 3- minütiger Dauer mit

1. Reanimation durch Aktivierung des pneumatisch angetriebenen, elektronisch gesteuertem ACD-CPR-Geräts mit der aktiven Kompression-Dekompression (Kompressionstiefe 5 cm, Frequenz 80 / min)
2. Vasopressorgabe (AD/VP), doppelblind, randomisiert
3. Defibrillation mit Defibrillationselektroden (100 J, 100 J, 100 J) jeweils am Ende des Zyklus in der 3. Minute bis zum Eintritt eines Spontankreislaufs.

Die Infusionstherapie wurde nicht wiederholt. Beim Eintritt einer kardialen Eigenaktion des Versuchstieres wurde der systolische Blutdruck beobachtet. Erreichte er mehr als 40 mmHg für mindestens 30 Sekunden wurde dies als ROSC (Return of spontaneous circulation, jemals) definiert und die Postreanimationsphase begann.

3.7 Postreanimationsbehandlung

Sobald ein Spontankreislauf (ROSC) nachgewiesen werden konnte, wurde die Postreanimationsbehandlung eingeleitet. Sie erfolgte nach folgendem Standard:

1. Die intravenöse Applikation der Narkose wurde wieder aufgenommen.
2. Es erfolgte die Wiederaufnahme der kontinuierlichen isotonen Flüssigkeitssubstitution mit 6 ml / kg KG (Vollelektrolytlösung, Jonosteril, B. Braun, Melsungen). Es konnten Flüssigkeitsboli von 1 ml / kg / KG aus der Hand über 30 Sekunden gegeben werden, wenn der systolische Blutdruck unter 50 mmHG und gleichzeitig die Herzfrequenz über 100 / min lag. Eine Wiederholung dieser Maßnahme war alle 5 Minuten möglich.
3. Abnahme von BGA´s zu den Zeitpunkten: +5, +15, +30, +45, +60, +90 und +120 Minuten. Bei Eintritt von ROSC wurde die Zeitskala auf „0“ gesetzt und die BGA entsprechend +5, +15 usw. Minuten nach ROSC ausgeführt.
4. Die Beatmung wurde durch BGA bei einem F_{iO_2} von 0,5 mit dem Ziel einer Normoventilation kontrolliert.
5. Das Auftreten einer Hypoglykämie wurde ausgeglichen. Es wurde 1 ml/kg KG Glucose 40 % bei Werten unter 70 mg/dl und 2 ml/kg KG bei Werten unter 35 mg/dl zentralvenös appliziert.
6. Durchführung einer Messung mit dem COLD-System Z 021® bei: +15, +30, +45, +60, +90 und +120 Minuten. Auch hier wurde die Zeitskala bei ROSC auf „0“ gesetzt.
7. Temperaturmanagement mit 37-38 °C Zieltemperatur.
8. Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin) oder andere kardial wirkende Medikamente wurden bewusst nicht gegeben, um den Einfluss der Reanimationstherapie (HS, NS, AD, VP) ungestört untersuchen zu können.

Die Nachbeobachtungszeit dauerte insgesamt 120 Minuten und beschränkte sich auf eine Minimaltherapie mit Registrierung der Kreislaufparameter und des Säurebasenhaushalts. Nach Durchführung aller genannten Punkte erhielt das Versuchstier einen Bolus von 20 mmol KCL zentralvenös, der bei allen Tieren zum sofortigen Herzstillstand führte. Danach wurde eine Sektion des Versuchstieres durchgeführt, um mögliche Verletzungen durch den Versuch zu dokumentieren und bewerten zu können.

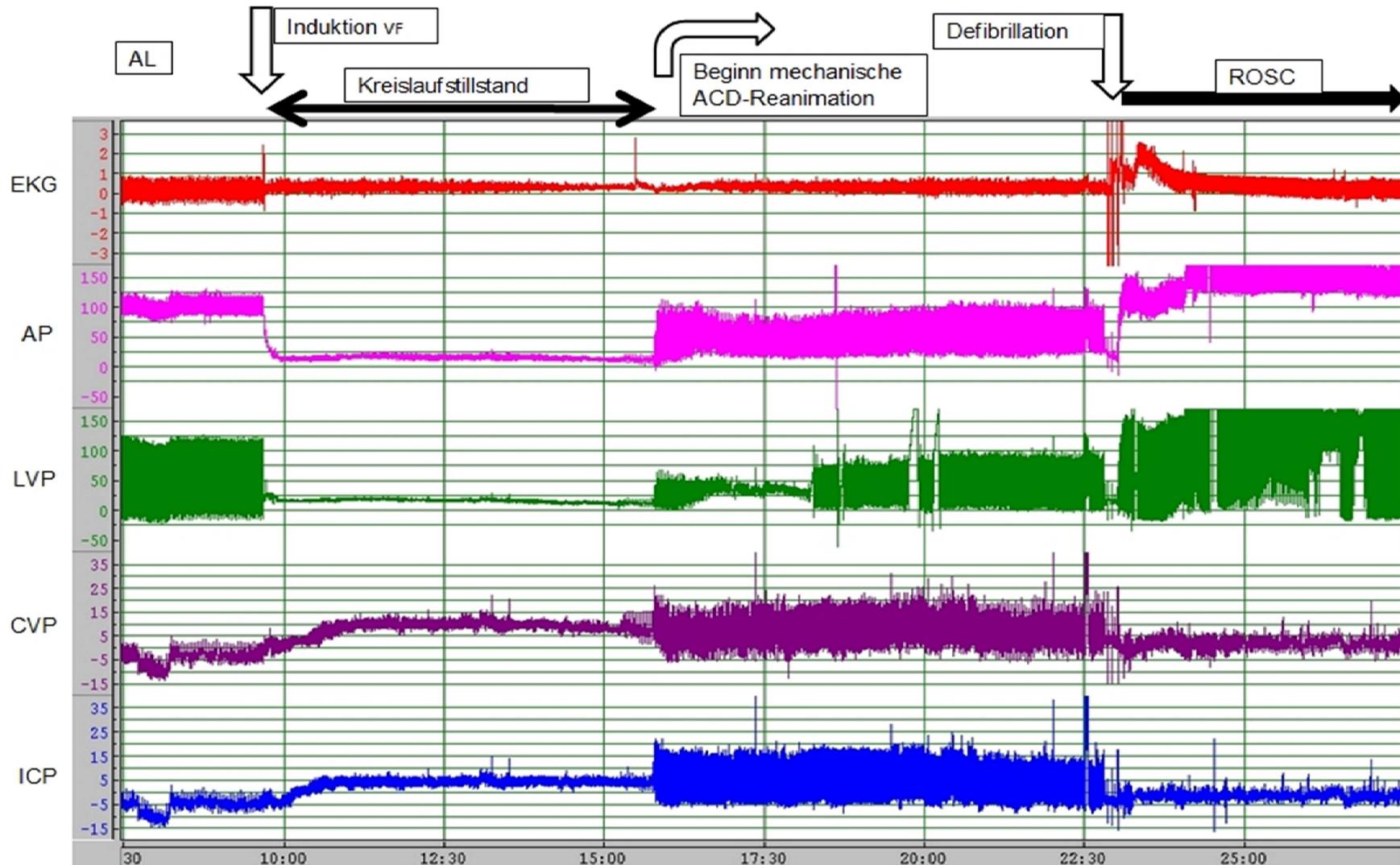


Abb. 3: Kurvenaufzeichnung des zeitgerafften Versuchsablaufs der Kurvenschreiber der Parameter EKG, arterieller Blutdruck (AP), linksventrikulärer Druck (LVP), zentraler Venendruck (CVP), intrakranieller Druck (ICP). Alle Drücke in mmHg, (AL) Ausgangslage vor Versuchsbeginn, Induktion Kammerflimmern (VF), Kreislaufstillstand über 6 Minuten, ACD-Reanimation über 7 Minuten, Defibrillation und Beginn der ROSC-Phase.

3.8 Blutgasanalysen

Die entnommenen Blutgasanalysen wurden auf Trockeneis gekühlt, eindeutig beschriftet und umgehend ausgewertet (Blutgasanalysator ABL 700, Firma Radiometer Medical). Die entsprechenden Zeitpunkte wurden konsequent eingehalten und sind somit gut vergleichbar.

Folgende Blutgasanalyse (BGA) Parameter wurden ausgewertet:

- Arterielle Blutgase: Sauerstoffpartialdruck, Kohlendioxidpartialdruck
- pH-Wert, Base Excess (BE) und Natrium-Bikarbonat (HCO_3^-)
- Sauerstoffsättigung (SO_2)
- Serumelektrolyte: Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid
- Serumglukose
- Serumlaktat
- Hämoglobinwert (Hb)

3.9 Medikamentenliste

Folgende Präparate kamen zur Anwendung:

- Dormicum[®], Midazolamhydrochlorid, 5 mg/ml, Hoffmann - La Roche AG, Grenzach, Deutschland
- Fentanyl-Janssen[®], Fentanyldihydrogencitrat, 0,05 mg/ml, Janssen GmbH, Neuss, Deutschland
- Glucose 40 % , G-40, 10 ml, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

- Kaliumchlorid 7,45 %[®], 1 mmol/l, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
- Ketanest[®], Ketaminhydrochlorid, 50 mg/ml, Parke - Davis GmbH, Berlin, Deutschland
- Natriumchlorid 0,9 %[®], Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
- Natriumchlorid 7,2 %[®], 1231 mmol/l, Fresenius AG, Bad Homburg, Deutschland
- Pancuronium-Organon[®], Pancuroniumbromid, 2 mg/ml, Organon - Teknika Medizinische Produkte GmbH, Eppelheim, Deutschland
- Ringerlösung[®], Fresenius AG, Bad Homburg, Deutschland
- Suprarenin[®], Epinephrinhydrochlorid, 1 mg/ml, Hoechst Pharma Deutschland, Bad Soden, Deutschland

3.10 Statistische Auswertung

Alle numerischen Parameter sind als Mittelwerte mit Standardabweichung (MW \pm STD) angegeben. Die Blutgasanalyse- und hämodynamischen Parameter wurden mit einer ein- oder zweifaktoriellen Varianzanalyse und dem Posthoc Turkey-Test ausgewertet (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Für die Beschreibung der Überlebensraten kam der Chi-Quadrat-Test (Excel 2003; Online Rechner, Uni Münster) zur Anwendung. Eine statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ und einem Konfidenzintervall von 95 % angenommen.

4. Ergebnisse

Die experimentelle Untersuchung wurde an 43 Schweinen durchgeführt. Ein Tier verstarb bereits in der Präparationsphase an einer nicht stillbaren arteriellen Blutung durch eine Gefäßverletzung. Ein weiteres Tier wurde ausgeschlossen, weil technische Probleme die Datengenerierung verhinderten. Der erste Versuch wurde ebenfalls ausgeschlossen, weil irrtümlich Amiodaron bei einer ventrikulären Tachykardie appliziert wurde.

Wir schlossen 40 Tiere ein, 10 Tiere je Gruppe, die sich zu Versuchsbeginn alle in einer stabilen physiologischen Ausgangslage befanden (Tab. 1: Ausgangslage vor dem Versuch). Der Cardiac-Index war in der NS-Gruppe höher als in der HS-Gruppe ($p = 0,042$) und der SVRI höher in der HS- gegenüber der NS-Gruppe ($p = 0,035$). Die NS-Gruppe unterschied sich durch einen höheren Glucosespiegel im Vergleich zu den Tieren der HS-Gruppe ($p = 0,046$). Bei allen Tieren ließ sich mit der beschriebenen Methode erfolgreich ein Kreislaufstillstand durch Kammerflimmern auslösen. Die eingestellte Frequenz des ACD-CPR-Gerätes von 80 /min wurde bei allen Versuchen erreicht und die ausführende Kompressionstiefe des Gerätes während der Reanimation kontrolliert und ausgemessen.

Tab. 1: Ausgangslage vor dem Versuch HS: hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml/kg KG in 10 min; NS: normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml/kg KG in 10 min; AD: Adrenalin; VP: Vasopressin; CI = Cardiac Index; ITBV_I = indexiertes intrathorakales Blutvolumen; dp/dt max = systolische Druckanstiegsgeschwindigkeit des linken Ventrikels; EVLWI: indexiertes extravasales Lungenwasser; sys = systolisch; m = mittlerer; dia = diastolisch; ICP = intracranialer Druck; PF: Pulsfrequenz (arterielle Druckkurve), MPP/CPP: myokardialer/ cerebraler Perfusionsdruck; pCO₂/pO₂ = Partialdruck CO₂/O₂; CO₂ et: endtidal gemessenes CO₂; SVR_I: indexierter systemischer vaskulärer Widerstand. Die Werte sind als Mittelwerte mit Standardabweichung aller Versuchstiere angegeben.

Gruppen		NS+AD			NS+VP			HS+AD			HS+VP		
Parameter													
CI	ml/min/kgKG	136	±	30	126	±	56	119	±	4	106	±	26
ITBV_I	ml/kgKG	26	±	4	27	±	6	27	±	7	29	±	8
SVR_I	dyn*sek*cm ⁻⁵ *m ⁻² /kgKG	236	±	109	268	±	77	295	±	98	363	±	97
dp/dt	max	2267	±	479	2154	±	842	2552	±	569	2303	±	847
EVLW_I	ml/kgKG	16	±	4	14	±	4	17	±	5	17	±	8
arterieller Bludruck (BD) mmHg	sys	152	±	14	128	±	11	146	±	24	153	±	25
	m	125	±	10	117	±	16	119	±	14	123	±	9
	dia	107	±	15	83	±	10	100	±	20	106	±	20
Linksventrikuläre rBD mmHg	sys	154	±	16	135	±	20	149	±	21	144	±	23
	dia	0	±	7	1	±	14	0	±	9	1	±	7
ZVD	mmHg	9	±	6	6	±	3	7	±	5	5	±	4
ICP	mmHg	12	±	7	9	±	4	13	±	7	10	±	5
PF	1/-min	113	±	24	120	±	55	118	±	25	122	±	32
MPP	mmHg	99	±	10	82	±	8	93	±	12	100	±	11
CPP	mmHg	113	±	9	106	±	13	109	±	17	115	±	8
Herzfrequenz	1/-min	113	±	24	128	±	41	115	±	24	120	±	30
Glucose	mg/dl	102	±	41	110	±	35	79	±	24	87	±	32
Temperatur	°C	37	±	1	38	±	1	37	±	1	38	±	0
Natrium	mmol/l	135	±	2	133	±	3	135	±	1	134	±	3
Kalium	mmol/l	3,88	±	0,27	3,95	±	0,50	3,85	±	0,34	4,02	±	0,4
Calcium	mmol/l	1,33	±	0,11	1,27	±	0,07	1,27	±	0,07	1,27	±	0,1
Chlorid	mmol/l	105	±	4	105	±	3	105	±	3	106	±	4
pH-Wert		7,46	±	0,06	7,42	±	0,1	7,45	±	0	7,45	±	0,1
Laktat	mmol/l	1,3	±	0,7	1,9	±	1,8	1,6	±	0,9	1,4	±	0,6
Bikarbonat	mmol/l	27	±	1	26	±	3	27	±	1	27	±	2
Hämoglobin	g/l	11	±	1	10	±	1	11	±	1	11	±	1
BaseExcess		3,6	±	2	3,2	±	1,0	3,3	±	1,0	3,8	±	2
Sättigung pulsoxy	%	99	±	1	99	±	2	98	±	4	99	±	1
pO ₂ (FIO ₂ =0,5)	mmHg	189	±	29	183	±	58	191	±	64	194	±	75
pCO ₂	mmHg	39	±	3	40	±	3	39	±	4	39	±	6
CO ₂ et	mmHg	35	±	3	37	±	1	35	±	1	35	±	3

4.1 Überlebensraten der Versuchsgruppen

Mit einer medikamentösen Therapie entsprechend der 2015-ERC-Leitlinien zur Reanimation (Nolan et al., 2015), Adrenalin als Vasopressor und 0,9 %iger-NaCl-Lösung als Infusionstherapie, konnte keines der 10 Tiere nach 6 Minuten ventrikulärem Flimmern (VF) erfolgreich wiederbelebt werden. Diese Gruppe war somit in der Postreanimationsphase nicht vertreten. Im Vergleich dazu konnten in der Gruppe mit Vasopressin als Vasopressor und 2 ml / kg KG hypertoner NaCl-Lösung, infundiert während der CPR, 7 von 10 Tieren bis ROSC wiederbelebt werden. 4 der 7 Tiere überlebten sogar die ersten 120 Minuten nach ROSC. (NS+AD versus HS+VP: ROSC: OR = 450 mit 95 % CI = 2,396 - 29540; $p = 0,001$; Überleben 120 Minuten: OR = 145,384 mit 95 % CI = 0,821 - 9522, $p = 0,025$). (Abb. 4: Überlebensstatistik (ROSC jemals) der Versuchsgruppen).

Bei Verwendung des Standardvasopressors Adrenalin führte die Infusion von hypertoner im Vergleich zur isotonen Lösung zu einer signifikant höheren ROSC Rate (HS+AD 6/10 versus NS+AD 0/10, OR 303,333 mit 95 % CI: 1,697 – 19869; $p = 0,003$). Das Langzeitüberleben von 120 Minuten war in der Adrenalin-Gruppe tendenziell höher mit hypertoner Lösung (Überleben 120 Minuten: HS+AD 2/10 versus NS+AD 0/10, OR 61,764 mit 95 % CI: 0,307 - 4073; $p = 0,136$). (Abb. 4: Überlebensstatistik (ROSC jemals) der Versuchsgruppen).

Betrachtet man die Gruppen, in denen Vasopressin verwendet wurde, führte die Infusion von hypertoner im Vergleich zu isotonen Na-Cl-Lösung auch zu einer signifikant höheren ROSC Rate (HS+VP 7/10 versus NS+VP 2/10; OR 9,3333 mit 95 % CI: 0,865 – 137,412; $p = 0,024$). Das Langzeitüberleben von 120 Minuten war in der Vasopressin-Gruppe tendenziell höher mit Verwendung einer hypertonen Lösung (Überleben 120 Minuten: HS+VP 4/10 versus NS+VP 0/10, OR 145 mit 95 % CI: 0,821– 9522; $p = 0,02535$). (Abb. 4: Überlebensstatistik (ROSC jemals) der Versuchsgruppen).

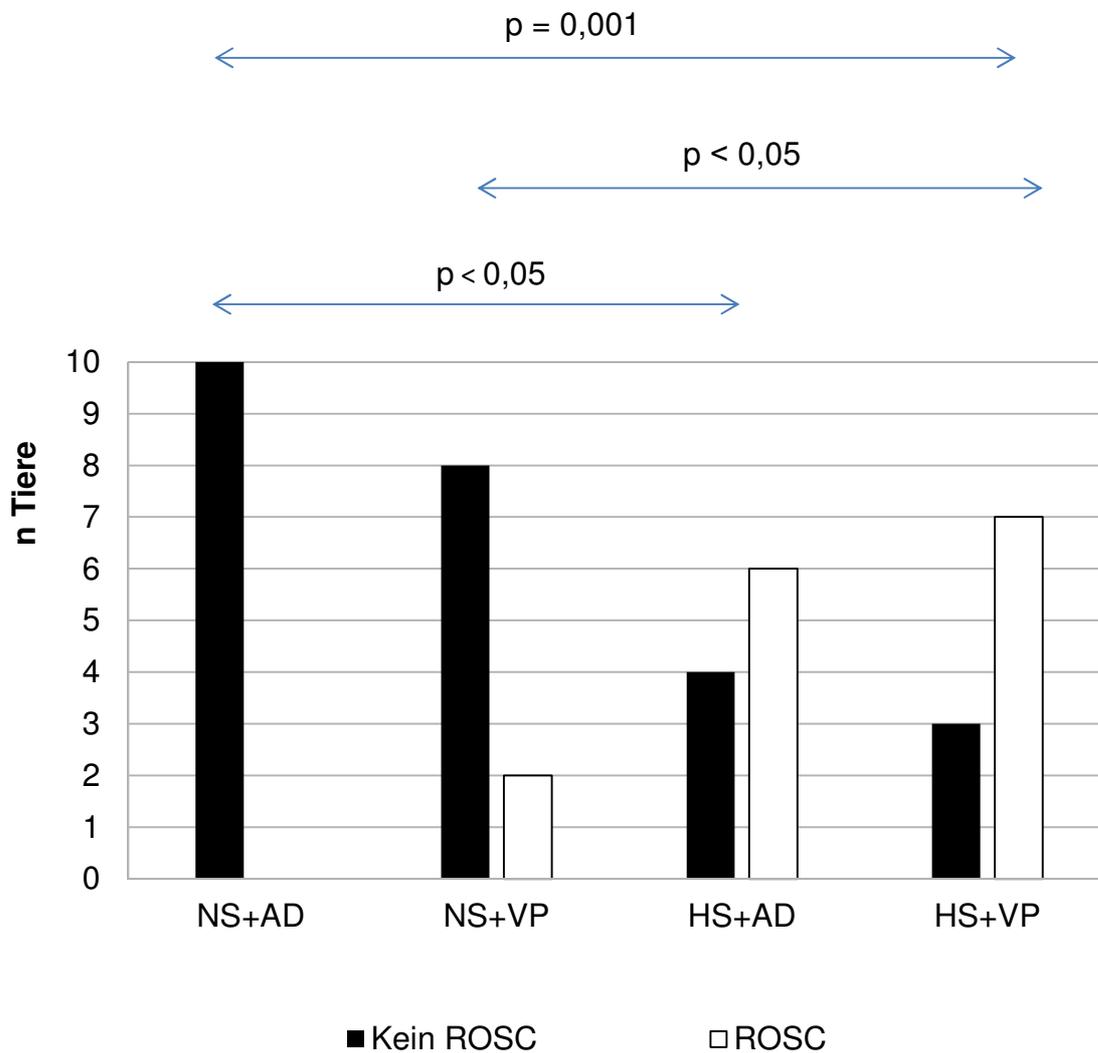


Abb. 4: Überlebensstatistik (ROSC jemals) der Versuchsgruppen, NS+AD (n = 10); NS+VP (n = 10); HS+AD (n = 10); HS+VP (n = 10). HS: hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG über 10 min; NS: normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG über 10 min, AD: Adrenalin; VP: Vasopressin

4.2 Vergleich hypertoner 7,2 %iger versus normotoner 0,9 %iger NaCl-Lösung

Vergleicht man alle 20 Tiere, die mit hypertoner 7,2 %iger NaCl-Lösung (HS) im Vergleich zu normotoner 0,9 %iger NaCl-Lösung (NS) behandelt wurden, führte die HS-Therapie zu einem signifikant höheren ROSC-Rate und höheren Kurzzeitüberleben von 120 Minuten (Abb. 5: Überlebensstatistik (ROSC jemals) der Gruppen mit hypertoner versus normotoner NaCl-Lösung):

- ROSC Rate: HS: 13/20 = 65 % versus NS: 2/20 = 10 %; OR = 16,714 mit 95 % CI: 2,485 - 144,489; $p = 0,00033$
- Überleben 60 Minuten: HS 7/20 = 35 % versus NS 1/20 = 10 %; OR = 10,230 mit 95 % CI 1,013 - 244,817, $p = 0,017$
- Überleben 120 Minuten: HS 6/20 = 30 % versus NS 0/20; OR 183,793 mit 95 % CI 1,343 - 11920, $p = 0,0078$

In der Postreanimationsphase verstarben alle Tiere, die NS und nur 53 % der Tiere, die HS während der CPR erhielten.

(HS 7/13 = 53 % versus NS 2/2 = 100 %, OR 43,333 mit 95 % CI 0,192 - 2868,169; $p = 0,214$).

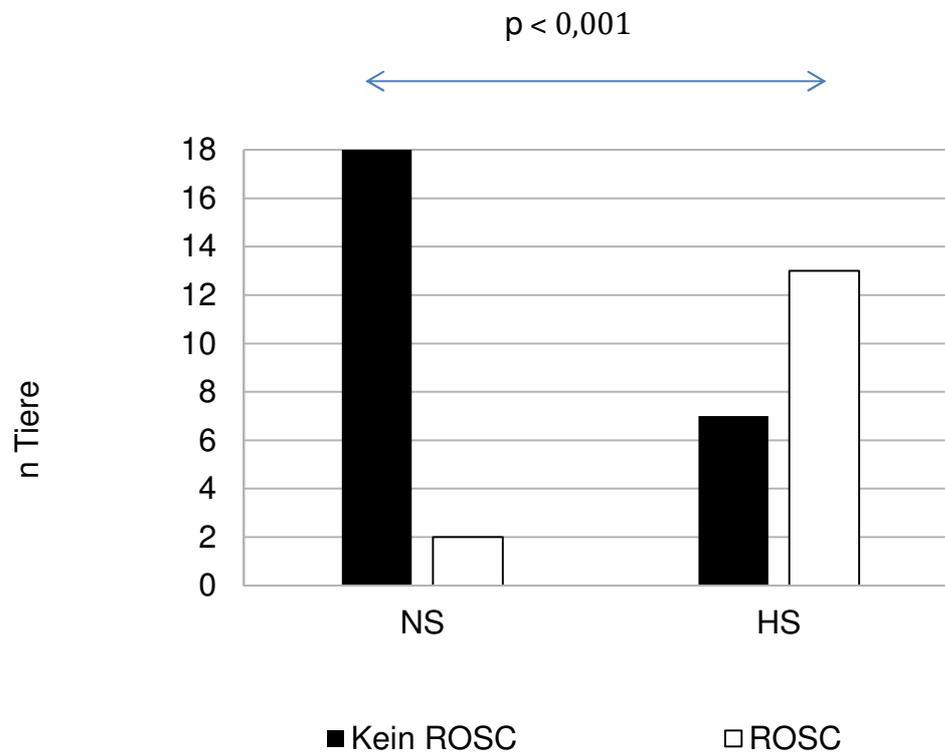


Abb. 5: Überlebensstatistik (ROSC jemals) der Gruppen mit hypertoner versus normotoner NaCl-Lösung, HS (n = 20): hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG über 10 min; NS (n = 20): normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG über 10 min.

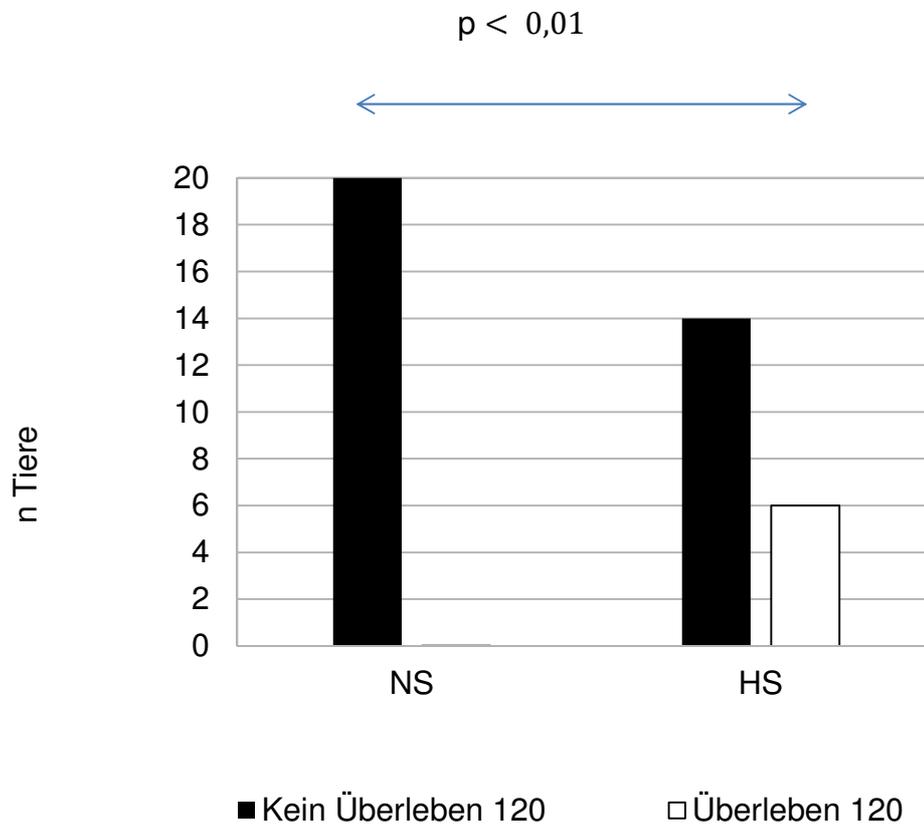


Abb. 6: Überlebensstatistik (Überleben 120 Minuten) der Gruppen mit normotoner versus hypertoner NaCl-Lösung, HS (n = 20): hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG über 10 min; NS (n = 20): normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG über 10 min.

4.3 Vergleich Vasopressin versus Adrenalin

Fasst man die Gruppen in Bezug auf die Vasopressoren zusammen, konnte kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten zwischen Adrenalin und Vasopressin nachgewiesen werden: (Abb. 7: Überlebensstatistik (ROSC jemals) der Gruppe Adrenalin (AD, n = 20) versus Vasopressin)

- ROSC Rate: Adrenalin (AD): 6/20 versus Vasopressin (VP): 9/20; OR = 0,523 mit 95 % CI = 0,116 - 2,304; p = 0,327
- Überleben 120 Minuten: AD: 2/20 versus VP: 4/20; OR = 0,444 mit 95 % CI=0,048 - 3,460; p = 0,375

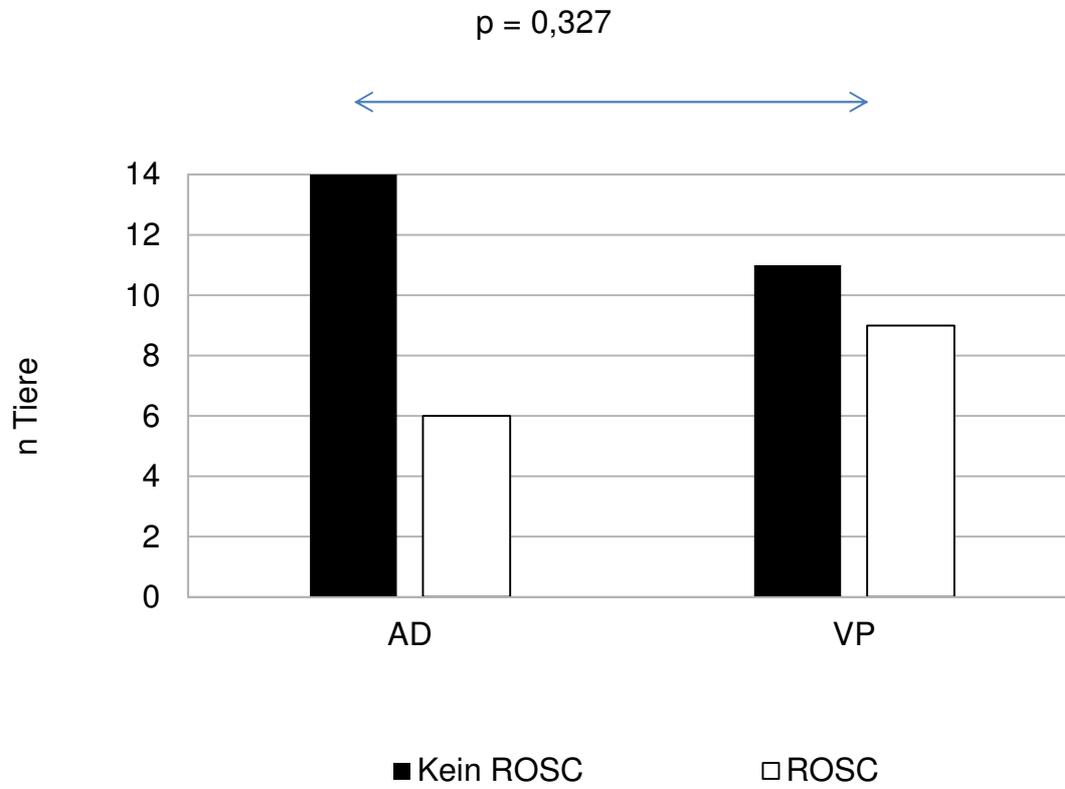


Abb. 7: Überlebensstatistik (ROSC jemals) der Gruppe Adrenalin (AD, n = 20) versus Vasopressin (VP, n = 20).

4.4 Die Reanimationsphase

4.4.1 Der myokardiale Perfusionsdruck

Die myokardiale Reperfusion wird durch den myokardialen Perfusionsdruck (MPP) bestimmt. Er ist Surrogatparameter für den koronaren Blutfluss. In einer amerikanischen Studie konnte gezeigt werden, dass ein Druck von mindestens 15 mmHg notwendig ist, um einen ROSC zu erreichen (Paradis et al., 1990). Damit ist er ein guter Prädiktor für den Ausgang der Reanimation und wurde in den beiden letzten Minuten vor der Defibrillation ausgewertet. Wir konnten einen signifikant höheren MPP in der HS- im Vergleich zur NS-Gruppe nachweisen ($p = 0,001$, Abb. 8: Myokardialer Perfusionsdruck aller Versuchsgruppen, Abb. 9: Myokardialer Perfusionsdruck der Gruppe normotoner 0,9 %iger versus hypertoner 7,2 %iger NaCl-Lösung, Abb. 10: Myokardialer Perfusionsdruck der Gruppe Adrenalin versus Vasopressin).

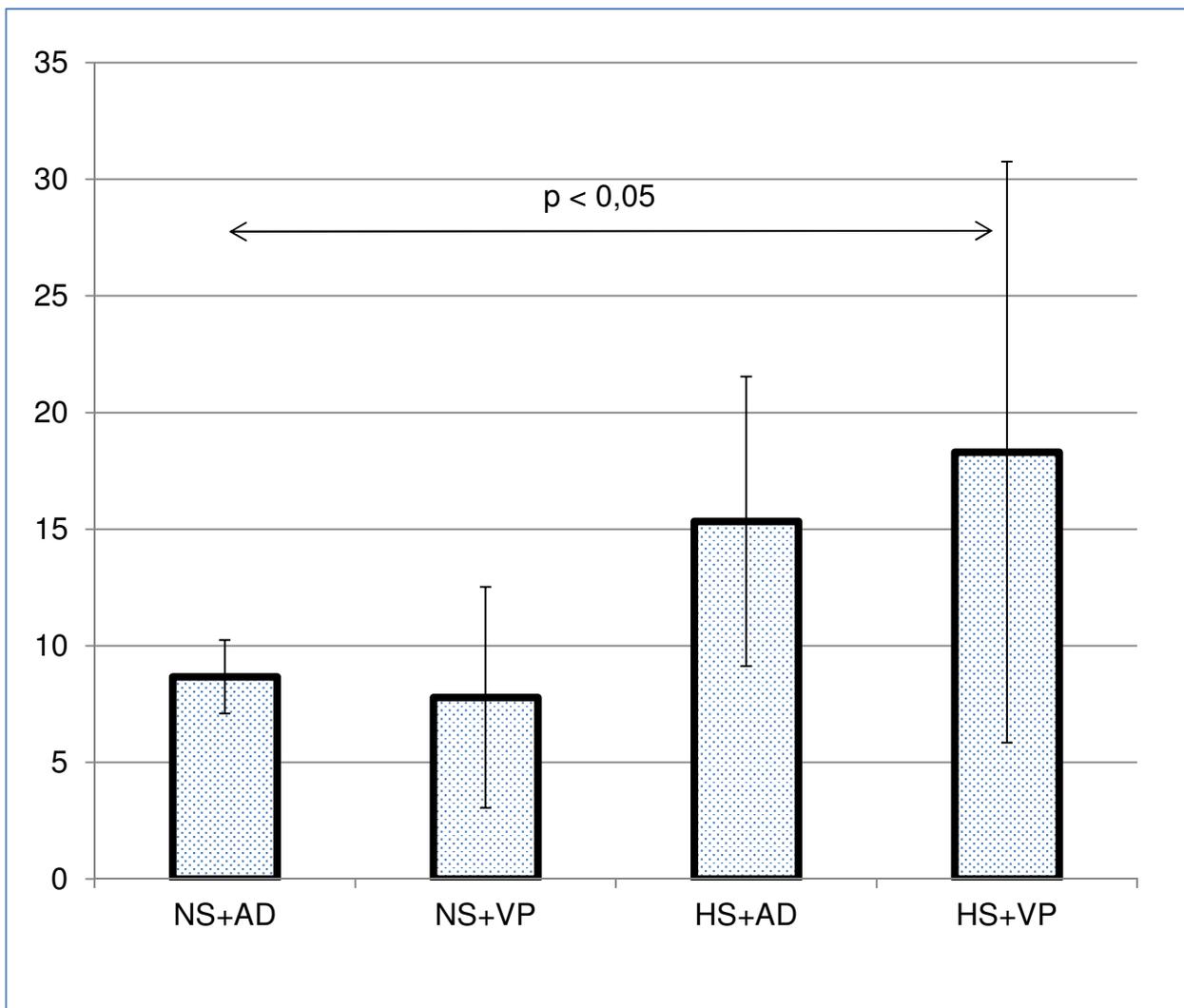


Abb. 8: Myokardialer Perfusionsdruck aller Versuchsgruppen in der 6. und 7. Minute des ersten Reanimationszyklus über alle Gruppen (NS+AD (n = 10); NS+VP (n = 10); HS+AD (n = 10); HS+VP (n = 10)). HS: hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG über 10 min; NS: normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG über 10 min, AD: Adrenalin; VP: Vasopressin, ($p < 0,05$; Excel TTEST). Angegeben sind die Mittelwerte mit Standardabweichung in mmHg.

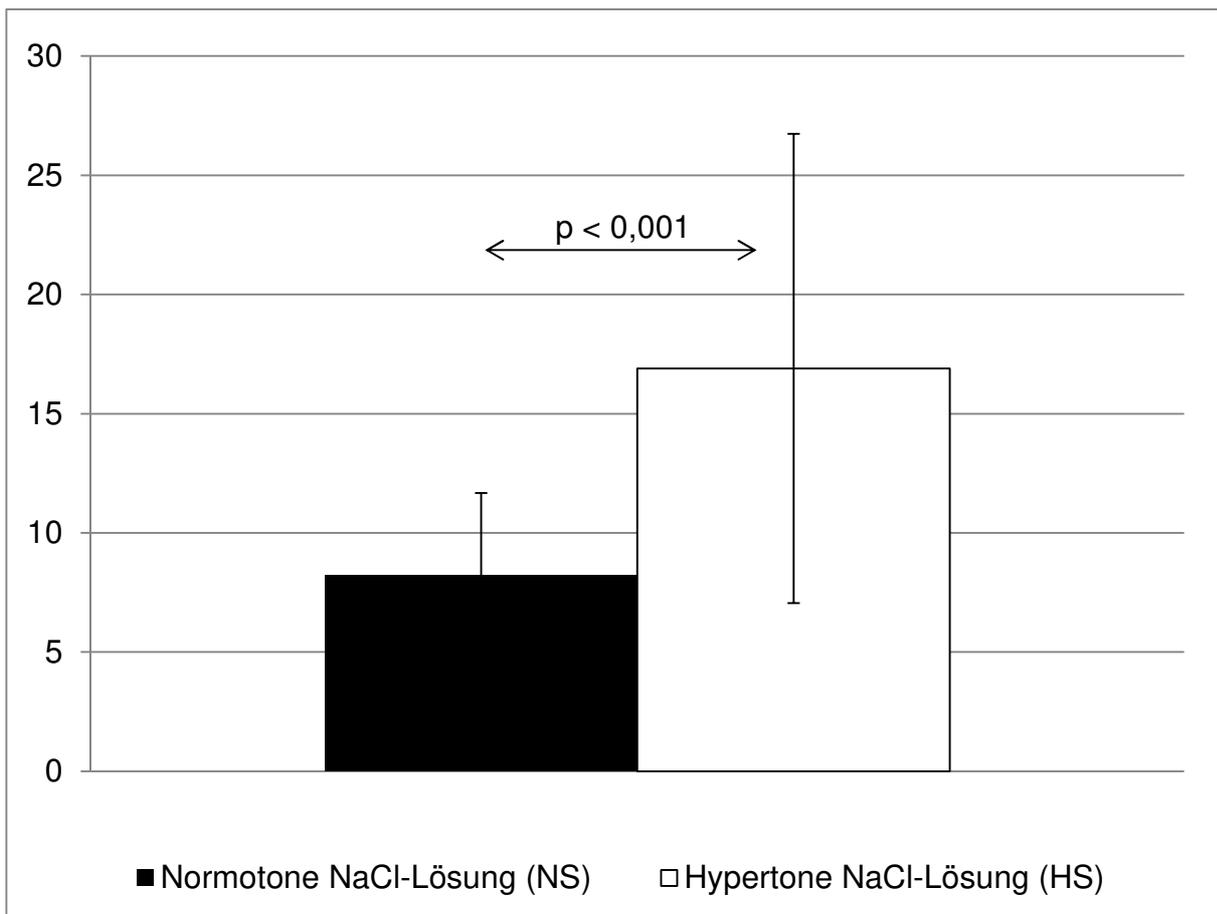


Abb. 9: Myokardialer Perfusionsdruck der Gruppe normotoner 0,9 %iger versus hypertoner 7,2 %iger NaCl-Lösung in der 6. und 7. Minute des ersten Reanimationszyklus. HS: hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG über 10 min; NS: normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG über 10 min; ($p < 0,001$; Excel TTEST). Angegeben sind die Mittelwerte mit Standardabweichung in mmHg.

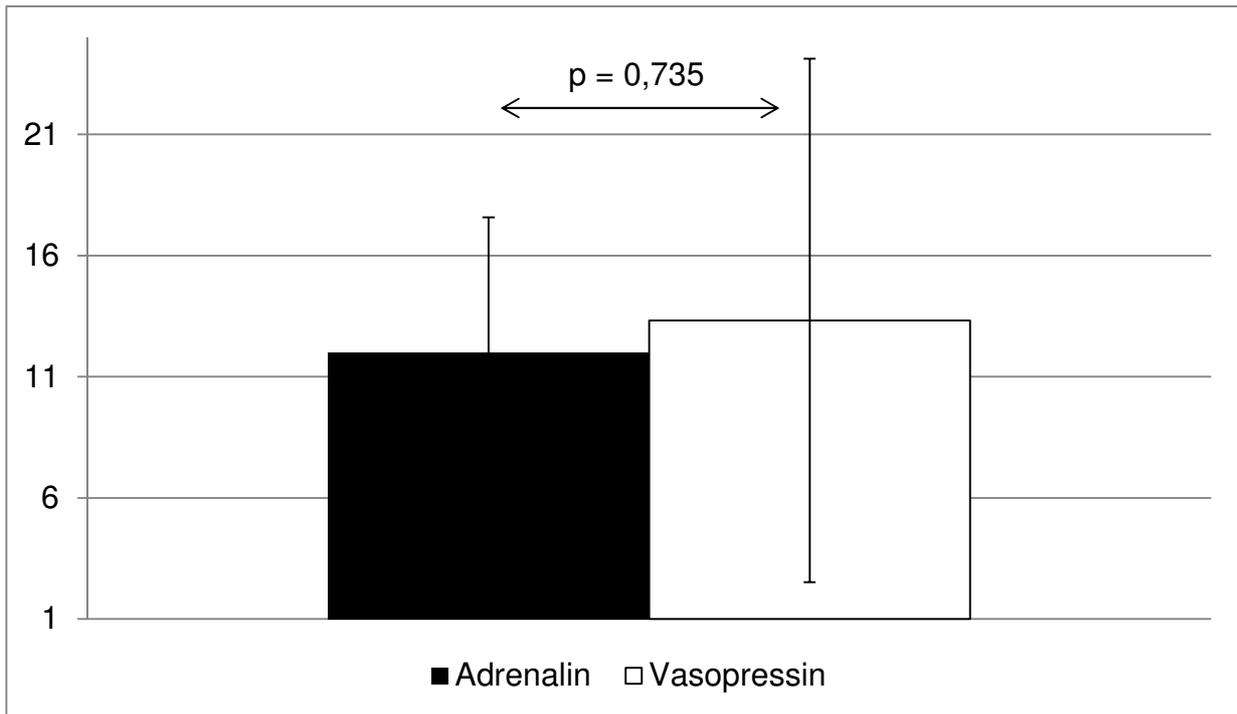


Abb. 10: Myokardialer Perfusionsdruck der Gruppe Adrenalin versus Vasopressin in der 6. und 7. Minute des ersten Reanimationszyklus. AD (n = 20): Adrenalin; VP (n = 20): Vasopressin; Angegeben sind die Mittelwerte mit Standardabweichung in mmHg.

4.4.2 Der arterielle Blutdruck

Nach 6 Minuten Kreislaufstillstand und zu Beginn der CPR konnten wir einen signifikant niedrigeren arteriellen Blutdruck in allen Gruppen nachweisen. Während der siebenminütigen Reanimation mittels pneumatischer ACD-CPR stieg der Blutdruck in allen Gruppen an, erreichte aber nicht die Ausgangslage. Die Tiere, die im Verlauf einen ROSC erreichten, hatten bereits signifikante Unterschiede im Blutdruck während der CPR gegenüber den Tieren, die im Verlauf nicht in die Postreanimationsphase eintraten. Der arterielle diastolische Blutdruck zeigte einen signifikanten Unterschied in der 6. Minute der CPR ($p = 0,004$), der arterielle mittlere in der 2., 4. und 6. Minute ($p = 0,016$, $p = 0,014$, $p = 0,001$) und der arterielle systolische Blutdruck zu den Zeitpunkten der 0,5., 2., 4. und 6. Minute der CPR ($p = 0,026$, $p = 0,037$, $p = 0,023$, $p = 0,001$). Zwischen den einzelnen Gruppen (HS/NS/VP/AD) konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Tab. 2: Der arterielle Blutdruck unter Reanimation).

Tab. 2: Der arterielle Blutdruck unter Reanimation aller Tiere und Gruppen. HS: hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung über 10 Minuten; NS: normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung über 10 Minuten; AD: Adrenalin; VP: Vasopressin, min: Dauer der CPR in Minuten. Angegeben sind die Mittelwerte in mmHg mit Standardabweichung.

Arterieller Blutdruck	Gruppe	CPR															
		Vor CPR			0-1 min			2-3 min			4-5 min			6-7 min			
Systolisch	NS+AD (n=10)	152	±	14	43	±	6	65	±	17	81	±	20	75	±	17	
mmHg	NS+VP (n=10)	128	±	11	43	±	23	59	±	33	77	±	36	73	±	28	
	HS+AD (n=10)	146	±	24	58	±	20	73	±	27	84	±	30	78	±	36	
	HS+VP (n=10)	153	±	25	61	±	23	79	±	35	94	±	48	94	±	45	
Mittlerer	NS+AD (n=10)	125	±	14	27	±	3	37	±	9	47	±	12	42	±	11	
mmHg	NS+VP (n=10)	104	±	10	25	±	11	34	±	20	46	±	20	43	±	15	
	HS+AD (n=10)	117	±	21	34	±	10	43	±	11	47	±	13	45	±	18	
	HS+VP (n=10)	125	±	22	31	±	8	42	±	15	53	±	22	52	±	22	
Diastolisch	NS+AD (n=10)	107	±	15	16	±	5	20	±	6	25	±	9	23	±	9	
mmHg	NS+VP (n=10)	83	±	10	14	±	7	21	±	16	27	±	18	26	±	13	
	HS+AD (n=10)	100	±	20	21	±	10	25	±	6	24	±	5	25	±	11	
	HS+VP (n=10)	106	±	20	14	±	4	19	±	6	26	±	10	27	±	11	

4.4.3 Der Hirndruck

Durch die Rückenlage des Versuchstieres wurde der Mess-Mechanismus des epiduralen, intracraniellen Drucks auf dem Schädeldach stark beeinträchtigt. Die Erschütterungen während der mechanischen ACD-CPR führten bei den meisten Tieren zu Artefakten, die eine Auswertung des Hirndrucks und damit die Berechnung des cerebralen Perfusionsdrucks unmöglich machte. Deshalb wird dieser Parameter im weiteren Verlauf nicht mehr erwähnt.

4.4.4 Veränderungen im Wasser-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt während der Reanimation

In den ersten 7 Minuten der Reanimation stieg die Serum-Na-Konzentration der 20 HS Tiere im Vergleich mit den NS-Tieren an und erreichte in der 6. Minute einen signifikanten Unterschied (HS: Na 141 ± 7 vs. NS: Na 134 ± 7 , $p = 0,002$). Die Laktatkonzentration stieg mit der Dauer der Reanimation und erreichte in der 6. Minute einen signifikant geringeren Anstieg zugunsten der Tiere, die im Verlauf einen ROSC erreichten. Der Base-Excess und das Bikarbonat fielen über den zeitlichen Verlauf signifikant ab, aber unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Der Hämoglobin- und pH-Wert sowie der Kohlendioxidpartialdruck zeigten keine Unterschiede während der Reanimation zwischen den einzelnen Gruppen. Das gilt auch für das Serum-Calcium, das im Verlauf der CPR fiel, während das Kalium und das Chlorid anstiegen. Auch die Betrachtung nach Vasopressoren oder Infusionsgruppen konnte bis auf die bereits erwähnten Natriumveränderungen keine weiteren Differenzen nachweisen (Tab. 3: Labor- und blutgasanalytische Parameter vor und während der Reanimation der einzelnen Versuchsgruppen, Tab. 4: Labor- und blutgasanalytische Parameter vor und während der kardiopulmonalen Reanimation).

Diese Konstellation entspricht pathophysiologisch der Ausbildung einer metabolischen Laktatazidose mit respiratorischer Kompensation nach 6 Minuten Kreislaufstillstand und

anschließender Reanimationsphase. Während sich die Laktatkonzentration verdreifacht, fiel das Natriumbikarbonat und der Base Excess. Trotz des Anfalls dieser sauren Valenzen blieb der pH-Wert jedoch konstant, weil vermutlich eine respiratorische Alkalose zu einer Kompensation beitrug. Diese entstand durch eine relative Hyperventilation, da die Beatmung während der Reanimation wie in der Ausgangslage bei reduziertem Herzminutenvolumen fortgeführt wurde. Wir weisen insbesondere darauf hin, dass in Bezug auf den arteriellen Sauerstoffpartialdruck kein Unterschied zwischen den Gruppen bestand.

Tab. 3: Labor- und blutgasanalytische Parameter vor und während der Reanimation der einzelnen Versuchsgruppen zu den entsprechenden Abnahmezeitpunkten aller Tiere und den vier Versuchsgruppen. HS: hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; NS: normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; AD: Adrenalin; VP: Vasopressin. Angegeben sind die Mittelwerte mit Standardabweichung.

Laborwerte vor und während der Reanimation													
	Gruppen	AL		CPR0,5		CPR2		CPR3,5		CPR6,5			
Zeitpunkte		vor CPR		unter CPR: 0,5 Minuten (min), 2 min, 3,5 min, 6,5 min									
Natrium	NS+AD (n=10)	135	± 2	134	± 3	132	± 4	133	± 5	133	± 6		
mmol/l	NS+VP (n=10)	133	± 3	133	± 4	129	± 3	132	± 6	133	± 7		
	HS+AD (n=10)	135	± 1	136	± 3	132	± 2	132	± 2	140	± 6		
	HS+VP (n=10)	134	± 3	134	± 4	130	± 3	132	± 4	142	± 7		
Hb	NS+AD (n=10)	11	± 1	11	± 1	11	± 3	11	± 3	11	± 3		
Hämoglobin	NS+VP (n=10)	10	± 1	10	± 1	12	± 1	10	± 3	10	± 3		
g/l	HS+AD (n=10)	11	± 1	11	± 1	13	± 1	12	± 1	12	± 3		
	HS+VP (n=10)	11	± 1	10	± 2	13	± 1	12	± 1	10	± 2		
pH-Wert	NS+AD (n=10)	7,46	± 0,06	7,57	± 0,07	7,48	± 0,07	7,47	± 0,07	7,47	± 0,14		
	NS+VP (n=10)	7,42	± 0,06	7,48	± 0,11	7,46	± 0,15	7,44	± 0,13	7,42	± 0,14		
	HS+AD (n=10)	7,45	± 0,04	7,49	± 0,1	7,42	± 0,18	7,4	± 0,13	7,39	± 0,17		
	HS+VP (n=10)	7,45	± 0,05	7,54	± 0,06	7,49	± 0,15	7,46	± 0,14	7,42	± 0,13		
BE	NS+AD (n=10)	3,6	± 2	3,2	± 2	-3,24	± 4	-4,5	± 4	-6,32	± 4		
BaseExcess	NS+VP (n=10)	1,7	± 3	-1,8	± 4	-3,6	± 4	-6,6	± 6	-10,4	± 5		
mmol/l	HS+AD (n=10)	3,3	± 1	2,2	± 0,4	-2,2	± 2	-4,4	± 2	-7,9	± 2		
	HS+VP (n=10)	3,6	± 2	-0,1	± 5	-1,0	± 3	-2,8	± 3	-8,3	± 3		
HCO3	NS+AD (n=10)	27	± 1	25	± 2	21	± 2	19	± 3	17	± 5		
Bikarbonat	NS+VP (n=10)	26	± 3	21	± 4	21	± 2	19	± 2	14	± 5		
mmol/l	HS+VP (n=10)	27	± 1	23	± 4	21	± 2	19	± 2	17	± 1		
	HS+VP (n=10)	27	± 2	24	± 3	23	± 3	21	± 3	17	± 3		
pCO2	NS+AD (n=10)	39	± 3	26	± 5	26	± 8	25	± 8	25	± 14		
arterieller	NS+VP (n=10)	40	± 3	28	± 6	28	± 11	24	± 8	20	± 10		
Partialdruck	HS+AD (n=10)	39	± 4	31	± 9	36	± 17	34	± 14	31	± 15		
mmHg	HS+VP (n=10)	39	± 6	25	± 8	29	± 9	29	± 8	24	± 10		
Laktat	NS+AD (n=10)	1,33	± 0,7	2,33	± 0,6	2,95	± 1	3,13	± 1,3	4,13	± 1,8		
mmol/l	NS+VP (n=10)	1,37	± 0,6	3,21	± 1,7	4,27	± 1	3,93	± 1,3	4,26	± 1,7		
	HS+AD (n=10)	1,58	± 0,8	2,47	± 0,9	4,5	± 1,3	4,89	± 1	5,93	± 2,1		
	HS+VP (n=10)	1,42	± 0,6	2,42	± 0,9	4,57	± 1	4,71	± 1,1	4,97	± 2		

Tab. 4: Labor- und blutgasanalytische Parameter vor und während der kardiopulmonalen Reanimation zu den entsprechenden Abnahmezeitpunkten aller Tiere und Versuchsgruppen, nach Infusionsgruppen (HS/NS) sowie Vasopressorgruppen (AD/VP) aufgelöst. HS: hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; NS: normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; AD: Adrenalin; VP: Vasopressin, * p = 0,002: HS versus NS; ‡ p = 0,05: HS versus NS; χ p = 0,048: HS versus NS. Die Auswertung erfolgte mittels Blutgasanalysator ABL 700 (Firma Radiometer Medical). Angegeben sind die Mittelwerte mit Standardabweichung.

Laborwerte vor und während der Reanimation																
Gruppen		AL			CPR0,5			CPR2			CPR3,5			CPR6,5		
Zeitpunkte		vor CPR			unter CPR: 0,5 Minuten (min), 2 min, 3,5 min, 6,5 min											
Natrium mmol/l	NS (n=20)	135	±	3	134	±	4	131	±	4	128	±	21	134	±	7
	HS (n=20)	135	±	3	135	±	4	131	±	3	133	±	4	141 *	±	7
	AD (n=20)	135	±	2	135	±	3	132	±	4	133	±	4	137	±	7
	VP (n=20)	134	±	3	134	±	4	130	±	4	128	±	21	138	±	9
Hb Hämoglobin g/l	NS (n=20)	11,0	±	1,2	11,1	±	1,4	11,9	±	2,5	11,3	±	3,2	11,0	±	3,6
	HS (n=20)	11,4	±	0,9	10,7	±	2,1	13,1	±	1,3	12,6	±	1,2	11,5	±	2,8
	AD (n=20)	11,5	±	1,0	11,3	±	1,3	12,3	±	2,4	12,3	±	2,6	11,8	±	3,4
	VP (n=20)	11,0	±	1,1	10,5	±	2,1	12,6	±	1,6	11,6	±	2,3	10,7	±	3,0
pH-Wert	NS (n=20)	7,44	±	0,06	7,53	±	0,10	7,47	±	0,11	7,46	±	0,10	7,45	±	0,14
	HS (n=20)	7,45	±	0,05	7,51	±	0,08	7,46	±	0,16	7,43	±	0,14	7,41	±	0,14
	AD (n=20)	7,45	±	0,05	7,53	±	0,09	7,46	±	0,13	7,44	±	0,11	7,43	±	0,15
	VP (n=20)	7,44	±	0,06	7,51	±	0,09	7,47	±	0,15	7,45	±	0,13	7,42	±	0,13
BE BaseExcess mmol/l	NS (n=20)	2,67	±	3,07	0,68	±	4,55	-3,40	±	4,31	-5,54	±	5,47	-8,36	±	5,25
	HS (n=20)	3,47	±	2,10	0,18	±	5,08	-1,62	±	3,05	-3,63	±	3,24	-8,16	±	2,98
	AD (n=20)	3,49	±	1,94	1,84	±	3,71	-2,75	±	3,66	-4,49	±	4,04	-7,09	±	3,42
	VP (n=20)	2,70	±	3,12	-0,92	±	5,34	-2,20	±	3,97	-4,67	±	5,10	-9,31	±	4,65
HCO₃ Bikarbonat mmol/l	NS (n=20)	27	±	3	24	±	4	21	±	3	19	±	5	16	±	5
	HS (n=20)	27	±	2	24	±	4	22	±	3	21	±	3	17	±	3
	AD (n=20)	27	±	2	25	±	4	22	±	3	20	±	3	18	±	4
	VP (n=20)	27	±	3	23	±	4	22	±	4	20	±	5	16	±	4
pCO₂ arterieller Partialdruck mmHg	NS (n=20)	40	±	4	27	±	6	27	±	10	25	±	8	23	±	12
	HS (n=20)	40	±	5	28	±	9	33	±	14	32 χ	±	12	28	±	13
	AD (n=20)	40	±	4	29	±	8	31	±	14	30	±	12	29	±	15
	VP (n=20)	40	±	5	27	±	7	29	±	10	27	±	9	23	±	10
Laktat mmol/l	NS (n=20)	1,64	±	1,41	2,77	±	1,34	3,86	±	1,64	3,81	±	1,77	4,47	±	2,03
	HS (n=20)	1,49	±	0,71	2,44	±	0,93	4,54	±	1,15	4,79 ‡	±	1,09	5,43	±	2,09
	AD (n=20)	1,46	±	0,77	2,40	±	0,79	3,77	±	1,42	4,06	±	1,46	5,08	±	2,13
	VP (n=20)	1,66	±	1,32	2,79	±	1,40	4,66	±	1,31	4,57	±	1,56	4,88	±	2,10

4.5 Die Postreanimationsphase

In der Postreanimationsphase konnte kein Tier in der Standardgruppe (NS+AD) untersucht werden, weil kein Tier dieser Gruppe einen ROSC erreichte. Aus den anderen Gruppen erzielten insgesamt 15 Tiere einen ROSC; zwei Tiere aus der Gruppe NS+VP, sechs Tiere aus HS+AD und sieben Tiere aus HS+VP. Die Postreanimationsphase von 120 Minuten überlebten nur Tiere, die hypertone NaCl-Lösung während der CPR erhielten, zwei Tiere, die Adrenalin und vier Tiere, die Vasopressin als Vasopressor appliziert bekamen.

In der Postreanimationsphase nach ROSC verstarben somit insgesamt neun Tiere, sechs davon durch eine kardiale Dekompensation kurze Zeit nach ROSC. Dies waren ein Tier aus der Gruppe NS+VP, drei Tiere aus HS+AD und zwei Tiere aus HS+VP. Der erneute Beginn einer CPR nach bereits erfolgtem ROSC war in unserem Versuchsprotokoll nicht vorgesehen. Zwei weitere Tiere verstarben in der frühen Postreanimationsphase an einer CPR-bedingten intrapulmonalen Blutung. Bei einem dieser beiden Tiere konnte in der anschließenden Sektion eine penetrierende Rippenfraktur nachgewiesen werden. Dieses Tier stammte aus der HS+VP Gruppe. Das andere aus der HS+AD Gruppe hatte eine Rippenserienfraktur. Diese Tiere wurden in der Abbildung 10 und Abbildung 11 in rot dargestellt. Das zweite Tier der NS+VP Gruppe, das die Postreanimationsphase erreichte, starb zu einem späteren Zeitpunkt (105. Minute) trotz guter Oxygenierung (BGA von ROSC +90: pO₂ von 264 mmHg). Zusammenfassend erreichte kein Tier der NS-Gruppe das Ende der 120 minütigen Nachbeobachtungszeit.

4.5.1 Hämodynamik

Von neun Tieren konnten somit in der Postreanimationsphase Daten zur Hämodynamik gesammelt werden. Fünf Tiere gehörten zur Gruppe HS+VP, drei zu HS+AD und eins zu NS+VP. In allen Gruppen zeigte sich ein Abfall des Herzindexes auf 50-60 % der Ausgangslage. Auch der MAP und die systolische Druckerhöhungsgeschwindigkeit des

linken Ventrikels erreichten nur jeweils 60 % des Ausgangswertes. Dieser Abfall war im Vergleich zur Ausgangslage signifikant und zeigte eine noch weiter fallende Tendenz zum Versuchsende. Zusätzlich wurde auch ein Abfall des ITBV_I beobachtet. Diese Konstellation wird als Low-Cardiac-Output Syndrom bezeichnet und ist das Resultat einer reduzierten myokardialen Kontraktilität in Kombination mit einem Volumenmangel. Eine kreislaufstabilisierende medikamentöse Behandlung wurde ganz bewusst nicht durchgeführt. Die Flüssigkeitsboli mit 1 mg/kg KG aus der Hand, die bei einem systolischen Blutdruck unter 50 mmHg bei gleichzeitiger Herzfrequenz über 100 /min verabreicht wurden, beschränkten sich auf 3 Tiere. Ein Tier aus der NS+VP Gruppe, das in der 105. Minute starb, konnte trotz 6 Boli nicht mehr stabilisiert werden. Ein Tier aus der Gruppe HS+VP erhielt 2 Boli und ein anderes der HS+AD Gruppe 5 Boli. Das letztgenannte Tier hatte die bereits beschriebene Rippenserienfraktur. Nur 1 Tier aus der HS+AD Gruppe erhielt bereits in der Präparationsphase 1 mg/kg KG Glucose 40 % bei einem Wert von 78 mg/dl. Es konnte die ROSC-Phase jedoch nicht erreichen (Tab. 5: Die hämodynamischen Parameter in der Ausgangslage (AL) vor der Reanimation und der Postreanimationsphase mit Eintritt in das Kurzzeitüberleben (ROSC)).

Tab. 5: Die hämodynamischen Parameter in der Ausgangslage (AL) vor der Reanimation und der Post-Reanimationsphase mit Eintritt in das Kurzzeitüberleben (ROSC) nach 30, 60 und 120 Minuten (ROSC +30, +60, +120) gemessen mit COLD-System Z 021® (Firma Pulsion Medical Systems). HS: hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; NS: normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; AD: Adrenalin; VP: Vasopressin. Angegeben sind die Mittelwerte mit Standardabweichung. ROSC = return of spontaneous circulation; CI = Cardiac Index; ITBV_I = intrathorakales Blutvolumen Index; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; ZVD = mittlerer zentralvenöser Druck; dp/dt max = systolische Druckerhöhungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels; SVR_I: indexierter vaskulärer systemischer Widerstand in dyn x sek x cm⁻⁵ x m⁻² /kgKG.

		AL				ROSC +30min		ROSC+60min		ROSC+120min	
		vor CPR		ROSC nach 30 Minuten (min), 60 min, 120 min							
CI	NS+AD (n=0)	136	± 30		±				±		±
ml/min/kgKG	NS+VP (n=1)	126	± 56	38	±		35	±			±
	HS+AD (n=2)	119	± 4	61	± 9		65	± 15	68	± 25	
	HS+VP (n=4)	106	± 26	65	± 6		58	± 7	61	± 9	
ITBV_I	NS+AD (n=0)	26	± 4		±			±			±
ml/kgKG	NS+VP (n=1)	27	± 6	20	±		18	±			±
	HS+AD (n=2)	27	± 7	19	± 8		21	± 10	29	± 15	
	HS+VP (n=4)	29	± 8	26	± 3		25	± 1	24	± 4	
MAP	NS+AD (n=0)	125	± 10		±			±			±
mmHg	NS+VP (n=1)	117	± 16	72	±		45	±			±
	HS+AD (n=2)	119	± 14	59	± 12		60	± 19	65	± 33	
	HS+VP (n=4)	123	± 9	83	± 20		79	± 21	68	± 27	
ZVD	NS+AD (n=0)	9	± 6		±			±			±
mmHg	NS+VP (n=1)	6	± 3	4	±		5	±			±
	HS+AD (n=2)	7	± 5	5	± 1		5	± 4	6	± 4	
	HS+VP (n=4)	5	± 4	7	± 6		7	± 6	7	± 5	
dp/dt max	NS+AD (n=0)	2267	± 479		±			±			±
	NS+VP (n=1)	2154	± 842	1537	±		1252	±			±
	HS+AD (n=2)	2552	± 569	1444	± 32		1475	± 281	1406	± 425	
	HS+VP (n=4)	2303	± 847	1346	± 781		1412	± 438	1282	± 596	
SVR_I	NS+AD (n=0)	236	± 109		±			±			±
dyn*sek*	NS+VP (n=1)	268	± 77	733	±		466	±			±
cm ⁻⁵ *m ⁻² /kgKG	HS+AD (n=2)	295	± 98	303	± 57		301	± 158	275	± 178	
	HS+VP (n=4)	363	± 97	513	± 81		554	± 22	433	± 186	
EVLW_I	NS+AD (n=0)	16	± 4		±			±			±
ml/kgKG	NS+VP (n=1)	14	± 4	17	±		18	±			±
	HS+AD (n=2)	17	± 5	26	± 9		19	± 6	20	± 7	
	HS+VP (n=4)	17	± 8	20	± 1		20	± 0	15	± 8	

4.5.2 Veränderungen im Wasser-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt in der Postreanimationsphase

Insgesamt neun Versuchstiere lieferten Daten für die Auswertung des Säurebasenhaushalts. Während der Reanimation stieg die Natriumkonzentration im Serum signifikant an. Ihr Maximum erreichte die Natriumkonzentration 5 Minuten nach Beginn der Postreanimationsphase. Der höchste Wert wurde mit 159 mmol/l in der HS+VP-Gruppe gemessen. Im Verlauf der Postreanimationsphase kam es zu einem Abfall des Serumnatriums in den physiologischen Bereich. Zum Ende der Nachbeobachtungsphase von 120 Minuten konnten wir eine Normalisierung der Natriumwerte dokumentieren. Der Hämoglobin-Wert und der Kohlendioxidpartialdruck veränderten sich nicht. Eine Laktatazidose mit einem Abfall des pH-Wertes (bis 7,12) und des Base Excess (bis -14,87 mmol/l) und ein Anstieg des Laktats (bis 8,47 mmol/l) waren nachweisbar (Tab. 6, Abb. 11, Abb. 12, Abb. 13). Diese stellten sich bei dem einen Tier der NS Gruppe stärker ausgeprägt dar. Es starb dennoch trotz guter Oxygenierung nach 105 Minuten. Vier der sechs HS Tiere, die die 120 minütige Postreanimationsphase überlebten, stabilisierten sich sukzessive. Davon gehörten drei der HS+VP und eins der HS+AD Gruppe an. Es konnte ein Abfall der Laktatkonzentration beobachtet werden (Tab. 6, Abb. 11, Abb. 12, Abb. 13). Eine Pufferung der Laktatazidose mit beispielsweise Natriumbikarbonat war nicht vorgesehen und erfolgte zu keinem Zeitpunkt.

Tab. 6: Labor- und blutgasanalytische Parameter der Tiere in der Ausganglage (AL) vor der Reanimation und der Postreanimationsphase (ROSC-Phase). Die entsprechenden Zeitpunkte sind 5 (15, 30, 45, 60, 90, 120) Minuten nach Beginn des Kurzzeitüberlebens (ROSC +5, +15, +30, +45, +60, +90, +120). HS: hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; NS: normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; AD: Adrenalin; VP: Vasopressin. Auswertung erfolgte mittels Blutgasanalysator ABL 700 (Firma Radiometer Medical). Angegeben sind die Mittelwerte mit Standardabweichung.

		Laborwerte in der ROSC (Return Of Spontaneous Circulation) Phase																	
		Gruppe		AL		ROSC+5		ROSC+15		ROSC+30		ROSC+45		ROSC+60		ROSC+90		ROSC+120	
Natrium	NS+AD (n=0)	135	± 2																
mmol/l	NS+VP (n=2)	133	± 3	130	± 7	135		134		135		135		135		135			
	HS+AD (n=6)	135	± 1	142	± 5	142	± 5	140	± 5	138	± 2	139	± 3	138	± 4	138	± 4	138	± 4
	HS+VP (n=7)	134	± 3	148	± 7	142	± 8	139	± 5	137	± 2	139	± 4	138	± 3	138	± 3	138	± 3
Hb	NS+AD (n=0)	11	± 1																
Hämoglobin	NS+VP (n=2)	10	± 1	12,0	± 0,6	11,6		11,2		11,1		11,4		11,6					
g/l	HS+AD (n=6)	11	± 1	12,9	± 1,2	13,0	± 0,3	12,2	± 1,2	13,3	± 0,5	12,1	± 1,0	12,1	± 0,6	11,0	± 1,7		
	HS+VP (n=7)	11	± 1	12,5	± 0,9	11,6	± 0,6	11,4	± 0,3	10,7	± 0,2	11,0	± 0,3	10,8	± 0,3	10,7	± 0,4		
pH	NS+AD (n=0)	7,46	± 0,1																
Wert	NS+VP (n=2)	7,42	± 0,1	7,33	± 0,09	7,41		7,42		7,33		7,23		7,37					
	HS+AD (n=6)	7,45	± 0	7,11	± 0,09	7,11	± 0,13	7,14	± 0,16	7,16	± 0,18	7,12	± 0	7,19	± 0,21	7,18	± 0,16		
	HS+VP (n=7)	7,45	± 0,1	7,15	± 0,15	7,17	± 0,15	7,23	± 0,11	7,25	± 0,06	7,29	± 0	7,31	± 0,05	7,33	± 0,06		
BE	NS+AD (n=0)	3,6	± 2																
BaseExcess	NS+VP (n=2)	3,2	± 1	-8,25	± 5,73	-5,90		-5,50		-7,00		-8,20		-7,30					
mmol/l	HS+AD (n=6)	3,3	± 1	-13,37	± 3,92	-13,93	± 5,24	-14,87	± 6,32	-13,15	± 6,72	-14,23	± 6	-11,55	± 8,13	-11,85	± 8,56		
	HS+VP (n=7)	3,8	± 2	-11,93	± 5,13	-11,53	± 3,85	-9,30	± 3,06	-8,40	± 2,00	-7,10	± 2	-6,00	± 2,02	-5,08	± 2,05		

Tab. 7: Labor- und blutgasanalytische Parameter der Tiere in der Ausganglage (AL) vor der Reanimation und der Postreanimationsphase (ROSC-Phase). Die entsprechenden Zeitpunkte sind 5 (15, 30, 45, 60, 90, 120) Minuten nach Beginn des Kurzzeitüberlebens (ROSC +5, +15, +30, +45, +60, +90, +120). HS: hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; NS: normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; AD: Adrenalin; VP: Vasopressin. Auswertung erfolgte mittels Blutgasanalysator ABL 700 (Firma Radiometer Medical). Angegeben sind die Mittelwerte mit Standardabweichung.

		Laborwerte in der ROSC (Return Of Spontaneous Circulation) Phase																	
		Gruppe		AL		ROSC+5		ROSC+15		ROSC+30		ROSC+45		ROSC+60		ROSC+90		ROSC+120	
HCO₃	NS+AD (n=0)	27	± 1																
Bikarbonat	NS+VP (n=2)	26	± 3	17,25	± 3,18	17,50		17,50		18,00		18,90		16,80					
mmol/l	HS+AD (n=6)	27	± 1	15,00	± 4,04	14,13	± 4,06	12,93	± 3,71	14,20	± 4,53	13,30	± 4	15,40	± 5,23	15,60	± 6,36		
	HS+VP (n=7)	27	± 2	16,83	± 3,85	16,88	± 1,64	17,50	± 1,63	17,87	± 1,55	18,45	± 2	19,35	± 1,59	19,93	± 1,35		
pCO₂	NS+AD (n=0)	39	± 3																
arterieller	NS+VP (n=2)	40	± 3	31	± 2	28		27		35		47		30					
Partialdruck	HS+AD (n=6)	39	± 4	53	± 13	52	± 9	44	± 9	46	± 12	48	± 12	44	± 10	42	± 1		
mmHg	HS+VP (n=7)	39	± 6	51	± 19	51	± 22	44	± 11	42	± 6	40	± 3	40	± 4	39	± 5		
pO₂	NS+AD (n=0)	189	± 29																
arterieller	NS+VP (n=2)	183	± 58	337	± 111	414		357		374		343		264					
Partialdruck	HS+AD (n=6)	191	± 64	142	± 99	155	± 90	123	± 53	122	± 65	158	± 90	217	± 7	251	± 75		
mmHg	HS+VP (n=7)	194	± 75	130	± 85	209	± 128	255	± 138	290	± 119	247	± 124	250	± 129	251	± 124		
Laktat	NS+AD (n=0)	1,3	± 0,7																
mmol/l	NS+VP (n=2)	1,9	± 1,8	5,55	± 1,20	4,40		4,40		4,80		4,80		5,60					
	HS+AD (n=6)	1,6	± 0,9	7,83	± 1,00	7,60	± 2,20	7,73	± 1,82	7,60	± 2,12	8,47	± 2	7,65	± 3,32	7,35	± 3,89		
	HS+VP (n=7)	1,4	± 0,6	7,45	± 2,71	7,13	± 1,14	6,55	± 1,23	5,47	± 1,37	5,45	± 1	4,78	± 2,00	4,45	± 2,33		

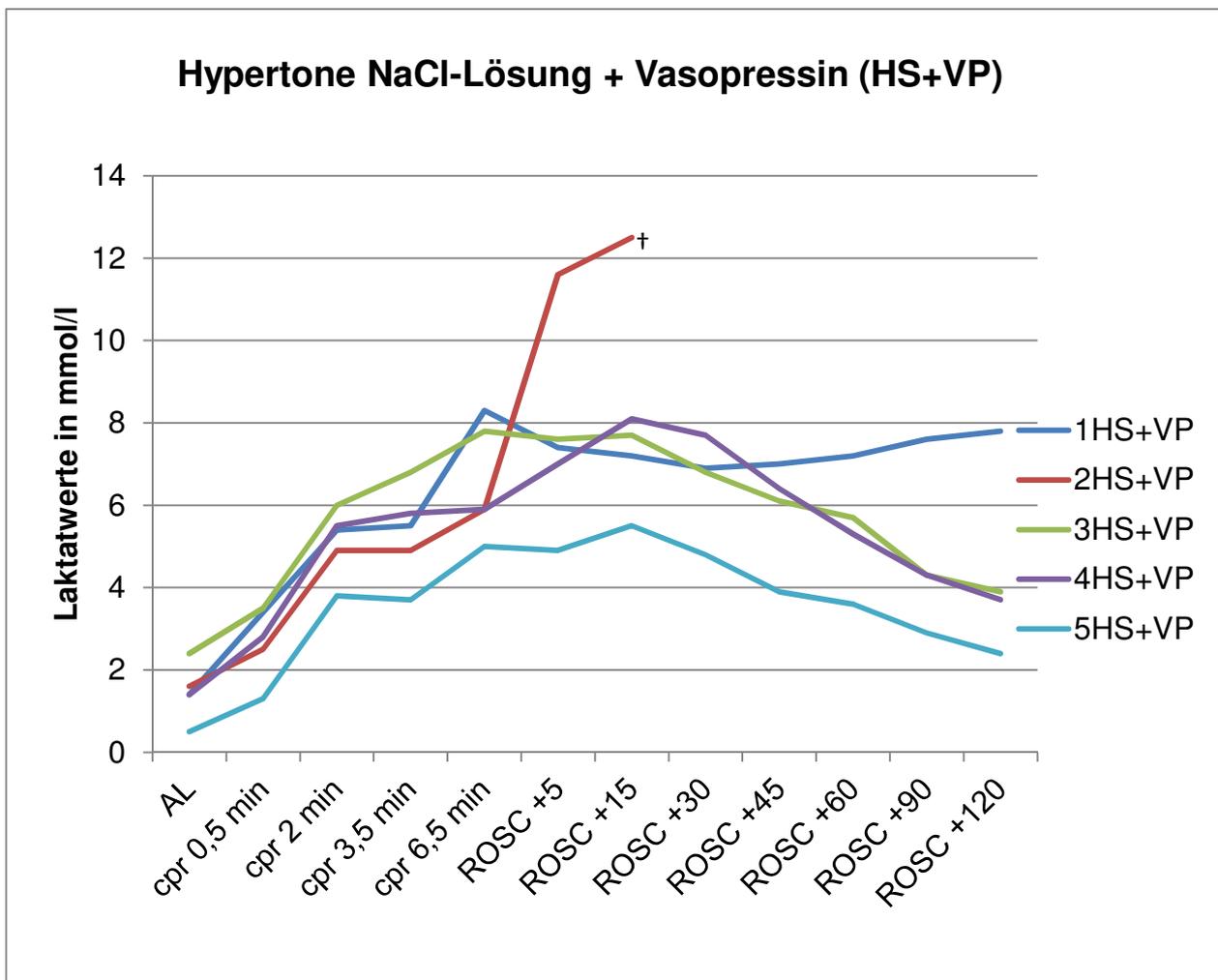


Abb. 11: Laktat-Bildung und Laktat-Clearance während der Postreanimationsphase der Gruppe HS+VP. Kein Tier mit der Standard-CPR Therapie erreichte einen ROSC und die Postreanimationsphase. Drei Tiere der Gruppe HS+VP zeigten im Verlauf der Postreanimationsphase einen Serum-Laktat-Abfall. Die entsprechenden Zeitpunkte der Laktatwerte sind AL (Ausgangslage, vor CPR), sowie unter CPR nach 0,5, 2, 3,5, 6,5 Minuten (min) sowie in der Postreanimationsphase nach 5 (15, 30, 45, 60, 90, 120) Minuten nach Beginn des Kurzzeitüberlebens (ROSC +5, +15, +30, +45, +60, +90, +120). HS: hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; NS: normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; AD: Adrenalin; VP: Vasopressin. Angegeben sind die absoluten Werte der einzelnen Tiere.

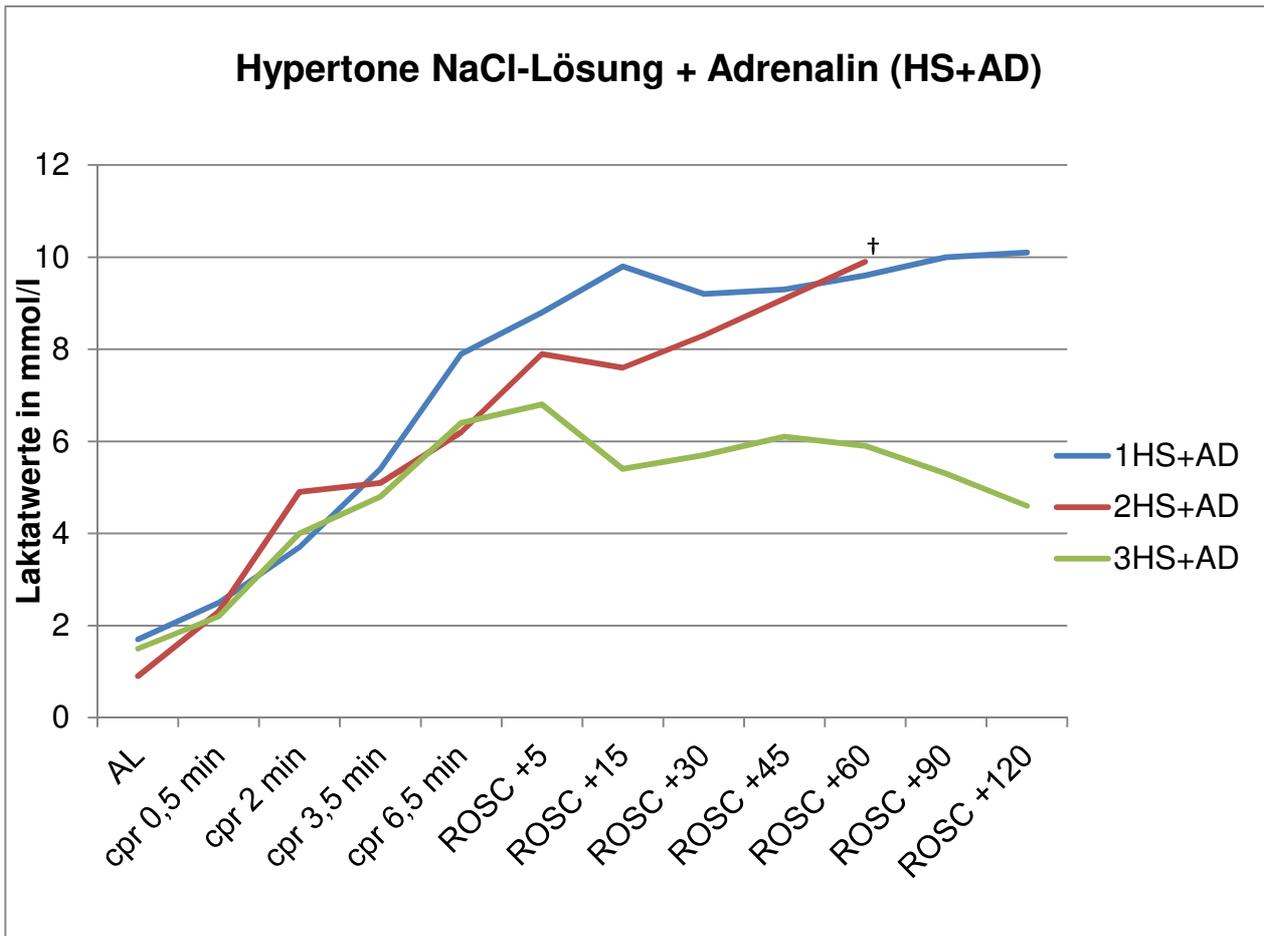


Abb. 12: Laktat-Bildung und Laktat-Clearance während der Postreanimationsphase der Gruppe HS+AD. Kein Tier mit der Standard-CPR Therapie erreichte einen ROSC und die Postreanimationsphase. Ein Tier der Gruppe HS+AD zeigt im Verlauf der Postreanimationsphase einen Serum-Laktat-Abfall. Die entsprechenden Zeitpunkte der Laktatwerte sind AL (Ausgangslage, vor CPR), sowie unter CPR nach 0,5, 2, 3,5, 6,5 Minuten (min) sowie in der Postreanimationsphase nach 5 (15, 30, 45, 60, 90, 120) Minuten nach Beginn des Kurzzeitüberlebens (ROSC +5, +15, +30, +45, +60, +90, +120). HS: hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; NS: normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; AD: Adrenalin; VP: Vasopressin. Angegeben sind die absoluten Werte der einzelnen Tiere.

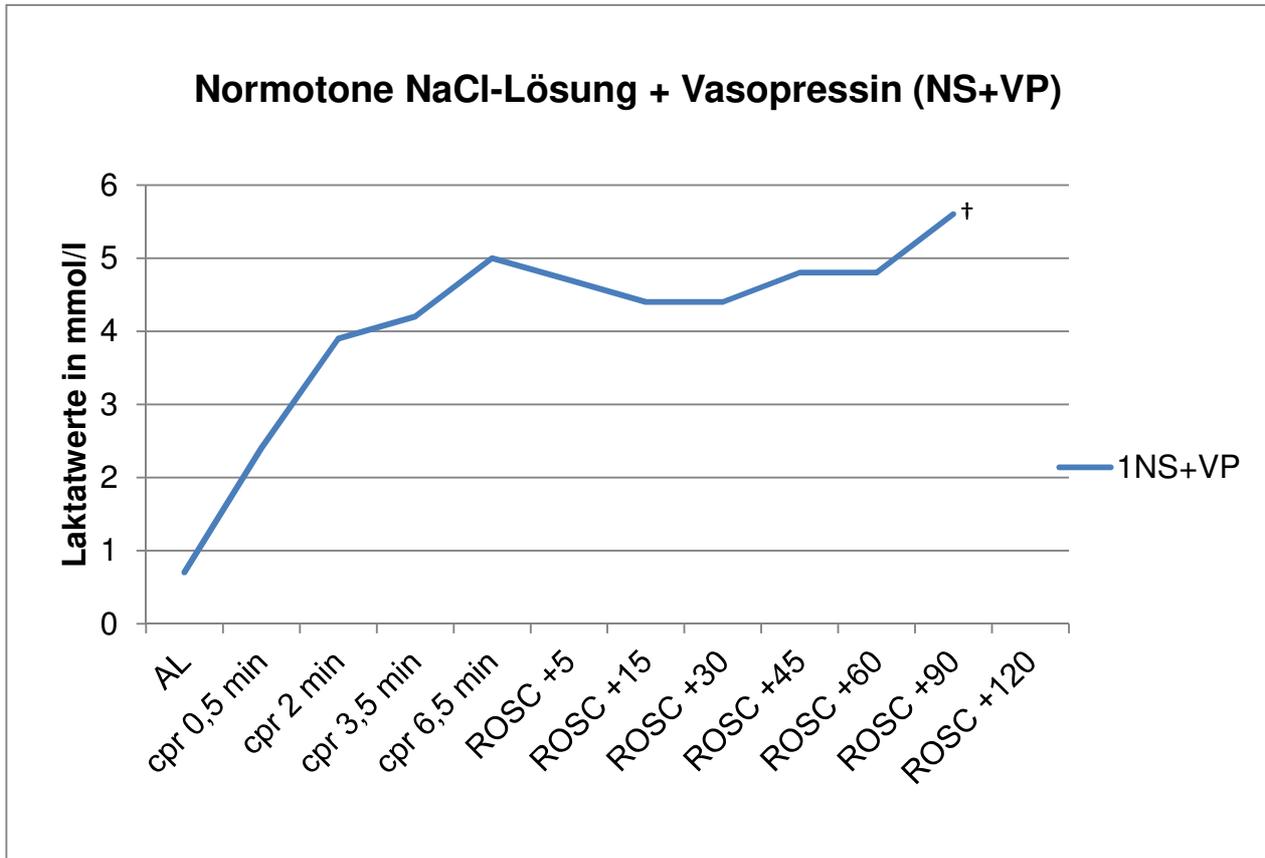


Abb. 13: Laktat-Bildung während der Postreanimationsphase der Gruppe NS+VP. Kein Tier mit der Standard-CPR Therapie erreichte einen ROSC und die Postreanimationsphase. Das Tier der NS + VP-Gruppe stirbt nach 105 min. Die entsprechenden Zeitpunkte der Laktatwerte sind AL (Ausgangslage, vor CPR), sowie unter CPR nach 0,5, 2, 3,5, 6,5 Minuten (min) sowie in der Postreanimationsphase nach 5 (15, 30, 45, 60, 90, 120) Minuten nach Beginn des Kurzzeitüberlebens (ROSC +5, +15, +30, +45, +60, +90, +120). HS: hypertone 7,2 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; NS: normotone 0,9 %ige NaCl-Lösung 2 ml / kg KG in 10 Minuten; AD: Adrenalin; VP: Vasopressin. Angegeben sind die absoluten Werte der einzelnen Tiere.

5. Diskussion

5.1 Kurzzeitüberleben nach 6 Minuten Kreislaufstillstand

Diese tierexperimentelle Studie zeigt klar, dass kein Tier mit der medikamentösen Standard-CPR-Therapie entsprechend der ERC-Leitlinie 2015 (Nolan et al., 2015) - Adrenalin und 0,9 %ige NaCl-Lösung - einen ROSC und damit auch kein Kurzzeitüberleben erreichte. Im Vergleich dazu konnten 7 von 10 Tieren, welche zur Reanimation Vasopressin in Kombination mit 7,2 %iger-NaCl-Lösung erhielten, in die Postreanimationsphase eintreten, und 4 von 10 Tieren überlebten die komplette Nachbeobachtungszeit von 120 Minuten. Zudem konnte demonstriert werden, dass die Tiere, die 2 ml / kg KG 7,2 % NaCl-Lösung in 10 Minuten zur Reanimation erhielten, signifikant häufiger ROSC erreichten und die 120 minütige Postreanimationsphase überlebten, als die Tiere, die 0,9 %ige NaCl-Lösung in 10 Minuten bekamen.

Die erhöhte ROSC-Rate ist sehr wahrscheinlich durch den erhöhten MPP unter Reanimation bedingt. Das konnte dieser Versuchsaufbau mit maschineller ACD-CPR nachweisen. Ein gesteigerter myokardialer Blutfluss (MBF) unter hypertoner NaCl-Lösung konnte bereits in früheren Arbeiten mittels farbig markierten Mikrosphären nachgewiesen werden (Breil et al., 2003; Fischer et al., 2002; Fischer und Hossmann, 1995). Die Verbesserung des MBF während der CPR ist durch ein Anschwellen der Endothelzellen (Mazzoni et al., 1990), ein vermindertes Rolling und Sticking der Leukozyten und ein geringeres perivaskuläres Ödem (Jehle et al., 1994) bedingt. Diese Effekte beruhen auf einem osmotischen Gradient, der durch die Erhöhung der Natriumionenkonzentration im Serum aufgebaut wird. In der vorgelegten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Applikation von 2 ml / kg KG 7,2 %iger NaCl-Lösung in 10 Minuten während der CPR zu einem signifikanten Anstieg der Serumnatriumkonzentration führt.

Der jetzt gefundene Überlebensvorteil durch hypertone NaCl-Lösung, appliziert während der CPR, konnte schon früher in tierexperimentellen Studien gezeigt werden. Eine Registeranalyse aus dem deutschen Reanimationsregister an über 640 Patienten konnte eine signifikant höhere Aufnahmezeit ins Krankenhaus nach OHCA und Therapie mit HS

nachweisen (Breil et al., 2012; Fischer et al., 2002; Hahn et al., 2014). In Ergänzung hierzu zeigte eine prospektiv randomisierte klinische Studie an über 200 Patienten ein verbessertes neurologisches Outcome zur Entlassung nach OHCA und CPR mit HS (Breil et al., 2012). In dieser Studie konnte durch Blutuntersuchungen während und nach CPR nachgewiesen werden, dass die Serumnatriumkonzentration unter CPR anstieg, sich aber bei Aufnahme ins Krankenhaus bereits normalisiert hatte (Bender et al., 2007; Breil et al., 2012). In beiden klinischen Studien konnten keine Nebenwirkungen der Therapie mit hypertoner NaCl-Lösung nachgewiesen werden (Breil et al., 2012; Hahn et al., 2014).

5.2 Effektivität der Thoraxkompression – die Methode

In diesem tierexperimentellem Modell mit 6 Minuten reanimationsfreiem Intervall und maschineller ACD-Reanimation bei geschlossenem Thorax des Schweins zeigte sich eine hohe Mortalität von 60 % aller Versuchstiere und 100 % der Standard-CPR-Gruppe. In unserer Arbeitsgruppe wurden zuvor einige Versuchsserien mit interner Herzmassage am offenen Thorax durchgeführt (Breil et al., 2003; Fischer et al., 2002; Krep et al., 2004). In diesen Versuchsreihen konnte selbst nach 10 Minuten VF mit der medikamentösen Standardtherapie eine primäre Überlebensrate von 30 % erzielt werden. Die Ursache hierfür liegt in der geringeren Effektivität der maschinellen ACD-Reanimation im Vergleich zur internen Herzmassage. Der Aufbau der maschinellen ACD-Reanimation erreichte im Mittel einen MPP von 12 mmHg. Dies entspricht nur 50 % des MPP, der durch die interne Herzmassage mit 24 mmHg erzeugt werden konnte (Breil et al., 2003). Der MPP der HS+VP Gruppe erreichte vergleichbare Werte wie der Einsatz des Autopulse unter klinischen Bedingungen (Timerman et al., 2004). Eine amerikanische Studie wies nach, dass ein MPP von mindestens 15 mmHg notwendig sei, um einen ROSC zu erreichen (Paradis et al., 1990). Die höheren Überlebensraten der HS-Gruppe sind vermutlich darin begründet, dass in diesen Gruppen ein MPP von mindestens 15 mmHg erreicht werden konnte. Insofern simuliert unser jetzt vorgestelltes tierexperimentelles Modell eine klinisch relevante Reanimationssituation.

5.3 Postreanimationsphase

Kein Tier aus der Standard-CPR-Gruppe mit Adrenalin und 0,9 %iger NaCl-Lösung erreichte die Postreanimationsphase. Aus der NS-Gruppe überlebte kein Tier die 120-minütige Nachbeobachtungszeit. Im Vergleich dazu erreichten 4 Tiere mit der Kombinationstherapie aus hypertoner NaCl-Lösung und Vasopressin (HS+VP) und 2 Tiere mit der Kombinationstherapie aus hypertoner NaCl-Lösung und Adrenalin das Ende der 120-minütigen Nachbeobachtungszeit. In der Postreanimationsphase beobachteten wir bei allen Tieren ein Low-Cardiac-Output-Syndrom. Dies war bedingt durch eine myokardiale Dysfunktion und einen intravasalen Volumenmangel. In der vorgelegten Studie konnte eine Reduktion des Herzindex, des Blutdrucks, der Inotropie und des intrathorakalen Blutvolumens nachgewiesen werden. 4 Tiere stabilisierten sich unter der minimalistischen Standardtherapie der Postreanimationsphase, beschrieben durch eine Reduktion des Serumlaktatwertes (3 Tiere aus HS+VP, 1 Tier aus HS+AD; Abb. 10, Abb. 11). Die Ursache für die Sterblichkeit in der Postreanimationsphase liegt aller Wahrscheinlichkeit nach in der Ausbildung eines Low-Cardiac-Output-Syndroms, welches bewusst nicht behandelt wurde. Der Cardiac Index der verstorbenen Tiere fiel auf 30 % des Ausgangswertes ab, im Gegensatz dazu konnten wir bei den überlebenden Tieren nur eine Reduktion auf 60 % des Ausgangswertes dokumentieren.

Das beobachtete Low-Cardiac-Output-Syndrom ist in der klinischen Praxis ein häufig beschriebenes Phänomen nach primär erfolgreicher Reanimation, das für die hohe Letalität in der Postreanimationsphase verantwortlich ist. Es ist bedingt durch die myokardiale Ischämie und einer akuten Herzinsuffizienz, die infolge eines akuten Koronarsyndroms oder anderen akuten Herzerkrankungen entstehen. In den aktuellen CPR-Leitlinien des ERC werden deshalb eine koronare Intervention und eine differenzierte Volumen- und Katecholamintherapie als Behandlungsstrategie empfohlen (Nolan et al., 2015). Insofern ist es bemerkenswert, dass in unserer Studie eine Stabilisierung ohne Katecholamintherapie, angezeigt durch die fallenden Serumlaktatspiegel in der HS Gruppe, erreicht wurde (3 von 4 Tieren aus HS+VP, 1 von 2 Tieren aus HS+AD).

Der Einfluss der hypertonen 7,2 % NaCl-Lösung auf die zerebrale Wiederbelebung wurde in verschiedenen experimentellen und klinischen Studien untersucht. So konnte gezeigt werden, dass das zerebrale No-Reflow Phänomen vermindert wird (Fischer und Hossmann, 1996). Zudem konnte die zerebrale Durchblutung während und nach der Reanimation durch hypertone Lösung erhöht werden (Krep et al., 2003; Krep et al., 2004). Die verbesserte Mikrozirkulation durch HS führte auch zu einer Reduktion des myokardialen und zerebralen Gewebes Schadens (Krieter et al., 2002). Es konnte tierexperimentell nachgewiesen werden, dass HS nach isolierter zerebraler Ischämie die neurologische Erholung verbessert (Noppens et al., 2006). Bemerkenswert ist, dass eine prospektiv randomisierte klinische Studie an 203 Patienten nach OHCA ein verbessertes neurologisches Outcome zur Entlassung nachweisen konnte (Breil et al., 2012).

Hypoxämie und Hypotonie sind wichtige Einflussfaktoren, die die zerebrale Erholung negativ beeinflussen können. Diese experimentelle Arbeit zeigt, dass die Hypoxämie bei guter Oxygenierung der Versuchstiere nicht den limitierenden Faktor darstellt. Die bestehende Hypotonie im Rahmen des „low cardiac output Syndroms“ ist jedoch ein Hinweis dafür, dass in der Postreanimationsphase eine differenzierte Volumen- und Katecholamintherapie zur Stabilisierung unerlässlich ist.

5.4 Vasopressin versus Adrenalin

In der vorgelegten Arbeit konnte kein Unterschied zwischen Vasopressin und Adrenalin hinsichtlich ROSC oder 120 minütigem Kurzzeitüberleben gezeigt werden. Wir fanden sowohl während der Reanimation als auch in der Postreanimationsphase keine hämodynamischen Unterschiede zwischen Vasopressin und Adrenalin. In anderen tierexperimentellen Arbeiten und einer kleinen klinischen Untersuchung – allerdings - war Vasopressin dem Adrenalin überlegen; es zeigte sich ein verbesserter myokardialer Blutfluss und ein höheres Kurzzeitüberleben (Lindner et al., 1997; Lindner et al., 1996).

Jedoch wies eine prospektiv randomisierte kontrollierte klinische Studie an 336 Patienten keinen Vorteil durch repetitive Vasopressingaben unter CPR auf (Mukoyama et al., 2009). Weitere klinische Studien bestätigten, dass die Anwendung von Vasopressin gegenüber Adrenalin als Vasopressor bei der Reanimation keine Verbesserung der ROSC-Rate oder des neurologischen Outcomes zur Folge hat (Cossu et al., 2014; Gueugniaud et al., 2008; Lindner et al., 1997; Ong et al., 2012; Wenzel et al., 2004). Vasopressin wurde dem Adrenalin gegenüber als gleichwertig eingestuft (Nolan et al., 2015). Betrachtet man die Subgruppenanalyse einer aktuellen randomisierten doppelblinden klinischen Studie, suggerierte Vasopressin eine verbesserte ROSC-Rate bei verlängerter Kreislaufstillstandzeit (Ong et al., 2012) In einer anderen Subgruppenanalyse einer randomisiert-kontrollierten Studie konnte ein signifikanter Vorteil im Langzeitüberleben nur bei initialer Asystolie nachgewiesen werden (Mentzelopoulos et al., 2012). Derselbe griechische Autor konnte jedoch mit der Kombination aus Vasopressin, Adrenalin und Steroiden wiederum eine erhöhte Überlebensrate mit guter neurologischer Entlassung nachweisen (Mentzelopoulos et al., 2013).

5.5 Medikamentöse Standard-CPR-Therapie (NS+AD) versus hypertone NaCl-Lösung und Vasopressin (HS+VP)

Wir stellten fest, dass 0 von 10 Tieren mit der Standardtherapie (NS+AD) einen ROSC erreichten. Durch die zusätzliche Gabe von hypertoner NaCl-Lösung (HS+AD) traten 6 Tiere in die Postreanimationsphase ein. Mit der Kombinationstherapie, bestehend aus hypertoner 7,2 %-iger NaCl-Lösung und Vasopressin, erreichten 7 von 10 Tieren einen ROSC. Im Vergleich zur Standardtherapie führte die Kombination aus VP+HS in unserer Studie zu einer signifikanten Verbesserung der ROSC-Rate und des 120-minütigen Kurzzeitüberlebens ($p = 0,001$).

Diese Kombination aus hypertoner NaCl-Lösung und Vasopressin wurde unseres Wissens noch nicht untersucht. Interessanterweise zeigt eine aktuelle klinische Studie, dass die Kombination aus Vasopressin, Adrenalin und Steroiden im Vergleich mit alleiniger Adrenalingabe bei innerklinischem Kreislaufstillstand die Überlebensrate bis hin

zur Entlassung mit guter neurologischer Erholungsrate signifikant erhöht. (Mentzelopoulos et al., 2013). Als Ursache wurde eine verbesserte Hämodynamik angegeben. Auch wir fanden in unserer Studie einen höheren MPP unter Reanimation in der HS+VP-Gruppe im Vergleich zur Standardtherapie. Physiologisch kommt es durch Infusion einer hypertonen NaCl-Lösung initial zu einer reflektorischen Vasodilatation in der Gefäßstrombahn mit einem folgenden Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks. Dieser Effekt könnte möglicherweise durch die stärkere vasokonstriktorische Wirkung des Vasopressins gegenüber Adrenalin abgefangen werden. Diese Synergie führt dann zu einer offenen Mikrostrombahn in den Kapillaren der Herzmuskelzelle und ist die mögliche Erklärung für einen verbesserten MBF (Lindner et al., 1995; Prengel et al., 2005; Wenzel et al., 1999). In der Postreanimationsphase indizierte das reduzierte intrathorakale Blutvolumen einen Volumenmangel der Tiere (Nirmalan et al., 2004). Die Kontraktilität des Herzmuskels fiel um 40 % und der Cardiac-Index um 50 % ab. Dieser Abfall war tendenziell stärker in der NS Gruppe, jedoch war diese nur noch durch 1 Tier vertreten. Alle Versuchstiere, die ROSC aber nicht das Ende der 120-minütigen Beobachtungsphase erreichten, starben im Low-Cardiac-Output-Syndrom. Dies bestätigt das Konzept, dass eine differenzierte Katecholamin- und Volumen-Therapie notwendig ist, um nach ROSC die frühe Postreanimationsphase zu überleben (Tomte et al., 2011).

5.6 Limitationen

Bedingt durch die Fragestellung, die Effizienz des Vasopressors und der Infusionstherapie nach VF zu untersuchen, wurde von den aktuellen Reanimationsleitlinien abgewichen. So wurde bis zum 1. Schock nicht 3 Minuten, sondern 7 Minuten reanimiert. Der Vasopressor wurde auch nicht im 3. Zyklus, sondern von Beginn an appliziert und eine 3-Schocktherapie angewandt. Diese Abweichungen waren notwendig, um die gewünschte Fragestellung untersuchen zu können. Dadurch könnte die Übertragung der Ergebnisse auf die klinische Praxis limitiert sein.

Die Untersuchung der zerebralen und myokardialen Durchblutung durch eine Mikrosphärenmessung wurde in unserer Arbeitsgruppe bereits erfolgreich durchgeführt (Breil et al., 2003; Fischer et al., 2002). In diesen Versuchen wurde bei eröffnetem Thorax der Applikationskatheter in den linken Vorhof gelegt. Der geschlossene Thorax unserer Versuchstiere ließ nur die Variante mit einem linksventrikulär liegenden Pigtail-Katheter zu. Dieser eigens modifizierte Katheter führte jedoch zu einer inhomogenen Verteilung der farbigen Mikrosphären und damit zu nicht verwertbaren Ergebnissen. Die Anzahl der Versuchstiere der untersuchten Gruppen war gering und die Sterblichkeit hoch. Zu wenige Tiere, insbesondere der NS-Gruppe, erreichten einen ROSC. Es sollten weitere klinische Studien folgen, die den Effekt und die Wertigkeit der hypertonen NaCl-Lösung in Kombination mit Vasopressin bestätigen.

6. Zusammenfassung

Diese experimentelle Arbeit hatte das Ziel, den Einfluss einer neuen Pharmakotherapie, die Vasopressin und hypertone NaCl-Lösung kombiniert, auf den Reanimationserfolg zu untersuchen. Für diese Fragestellung wurden 40 narkotisierte Hauschweine nach 6 Minuten andauerndem elektrisch induziertem Herzkreislaufstillstand über 7 Minuten reanimiert und anschließend defibrilliert. Es kam eine pneumatische Reanimationsmaschine zum Einsatz, welche eine aktive Kompressions-Dekompressions-Reanimation ausführte. Mit Beginn der Thoraxkompressionen erfolgte die intravenöse Applikation von 0,9 %iger- versus 7,2 %iger NaCl-Lösung und eines Vasopressors (Vasopressin versus Adrenalin).

Die Ergebnisse zeigten, dass

- kein Tier mit der medikamentösen Standard-CPR-Therapie des ERC 2015, bestehend aus Adrenalin und 0,9 %iger-NaCl-Lösung, nach 6 Minuten reanimationsfreiem Intervall und maschineller ACD-CPR wiederbelebt werden konnte.
- eine Kombination aus Vasopressin und hypertoner 7,2 %iger NaCl-Lösung (2 ml/kg KG in 10 min) der medikamentösen Standard-CPR-Therapie überlegen ist und signifikant höhere Überlebensraten in Bezug auf ROSC und die 120-minütige Überlebenszeit erreicht werden konnten.
- der Vergleich zwischen hypertoner und normotoner NaCl-Lösung eine Überlegenheit der Therapie mit 2 ml/kg KG 7,2% iger NaCl-Lösung anzeigt, da diese Therapie zu signifikant höheren Überlebensraten in Bezug auf ROSC und 120 minütige Überlebenszeit führt.
- Adrenalin und Vasopressin gleichwertig sind, bezogen auf ROSC und 120-minütige Überlebenszeit.

Wir ziehen daraus den Schluss, dass der Einsatz der hypertonen 7,2 %igen NaCl-Lösung alleine und in Kombination mit Vasopressin die zu erzielende ROSC-Rate (return of

spontaneous circulation, jemals) erhöht und das Kurzzeitüberleben verbessert. Dies gibt die Motivation und Rechtfertigung, weitere klinische Studien in dieser Richtung zu unternehmen.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 :	Reanimationsmaschine, liegendes Hausschwein in der Reanimationsmaschine (ACD-CPR-Gerät).....	20
Abbildung 2:	Foto aus dem Tierlabor nach abgeschlossenem Versuchsaufbau	21
Abbildung 3:	Kurvenaufzeichnung des Versuchsaufbau.....	26
Abbildung 4:	Überlebensstatistik (ROSC jemals) der Versuchsgruppen	32
Abbildung 5:	Überlebensstatistik (ROSC jemals) der Gruppen mit hypertoner versus normotoner NaCl-Lösung.....	34
Abbildung 6:	Überlebensstatistik (Überleben 120 Minuten) der Gruppen mit hypertoner versus normotoner NaCl-Lösung	35
Abbildung 7:	Überlebensstatistik (ROSC jemals) der Gruppe Adrenalin versus Vasopressin	37
Abbildung 8:	Myokardialer Perfusionsdruck aller Versuchsgruppen.....	39
Abbildung 9:	Myokardialer Perfusionsdruck der Gruppe normotoner 0,9%iger versus hypertoner 7,2%iger NaCl-Lösung.....	40
Abbildung 10:	Myokardialer Perfusionsdruck der Gruppen Adrenalin versus Vasopressin	41
Abbildung 11:	Abbildung zur Laktat-Bildung und Laktat-Clearance während der Postreanimationsphase der Gruppe HS+VP	54
Abbildung 12:	Abbildung zur Laktat-Bildung und Laktat-Clearance während der Postreanimationsphase der Gruppe HS+AD.....	55
Abbildung 13:	Abbildung zur Laktat-Bildung während der Postreanimationsphase der Gruppe NS+VP.....	56

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ausgangslage vor dem Versuch	30
Tabelle 2:	Hämodynamische Parameter während der CPR	43
Tabelle 3:	Labor- und blutgasanalytische Parameter vor und während der Reanimation der einzelnen Versuchsgruppen	46
Tabelle 4:	Labor- und blutgasanalytische Parameter vor und während der kardiopulmonalen Reanimation: HS versus NS und AD versus VP	47
Tabelle 5:	Hämodynamik der Postreanimationsphase.....	50
Tabelle 6:	Labor- und blutgasanalytische Parameter der Postreanimationsphase	52
Tabelle 7:	Labor- und blutgasanalytische Parameter der Postreanimationspha.....	53

9. Literaturverzeichnis

Angelos MG, Butke RL, Panchal AR, Torres CA, Blumberg A, Schneider JE, Aune SE. Cardiovascular response to epinephrine varies with increasing duration of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008; 77: 101-110.

Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Bruggemann T, Stern R, Schultheiss HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J*. 2000; 21: 315-320.

Bender R, Breil M, Heister U, Dahmen A, Hoeft A, Krep H, Fischer M. Hypertonic saline during CPR: Feasibility and safety of a new protocol of fluid management during resuscitation. *Resuscitation*. 2007; 72: 74-81.

Breil M, Krep H, Heister U, Bartsch A, Bender R, Schaefers B, Hoeft A, Fischer M. Randomised study of hypertonic saline infusion during resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012; 83: 347-352.

Breil M, Krep H, Sinn D, Hagendorff A, Dahmen A, Eichelkraut W, Hoeft A, Fischer M. Hypertonic saline improves myocardial blood flow during CPR, but is not enhanced further by the addition of hydroxy ethyl starch. *Resuscitation*. 2003; 56: 307-317.

Bundesamt S, 2014: Todesursachenstatistik. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html> (Zugriffsdatum: 14.02.2016)

Caceres MJ, Schleien CL, Kuluz JW, Gelman B, Dietrich WD. Early endothelial damage and leukocyte accumulation in piglet brains following cardiac arrest. *Acta Neuropathol*. 1995; 90: 582-591.

Cossu AP, Mura P, De Giudici LM, Puddu D, Pasin L, Evangelista M, Xanthos T, Musu M, Finco G. Vasopressin in hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized animal trials. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 421291.

Currigan DA, Hughes RJ, Wright CE, Angus JA, Soeding PF. Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries: an in vitro study. *Anesthesiology*. 2014; 121: 930-936.

Ditchey RV, Lindenfeld J. Potential adverse effects of volume loading on perfusion of vital organs during closed-chest resuscitation. *Circulation*. 1984; 69: 181-189.

Fischer M, Dahmen A, Standop J, Hagendorff A, Hoeft A, Krep H. Effects of hypertonic saline on myocardial blood flow in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Resuscitation*. 2002; 54: 269-280.

Fischer M, Fischer NJ, Schuttler J. One-year survival after out-of-hospital cardiac arrest in Bonn city: outcome report according to the 'Utstein style'. *Resuscitation*. 1997; 33: 233-243.

Fischer M, Hossmann KA. No-reflow after cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 1995; 21: 132-141.

Fischer M, Hossmann KA. Volume expansion during cardiopulmonary resuscitation reduces cerebral no-reflow. *Resuscitation.* 1996; 32: 227-240.

Fischer M, Kamp J, Garcia-Castrillo Riesgo L, Robertson-Steel I, Overton J, Ziemann A, Krafft T, Group EED. Comparing emergency medical service systems--a project of the European Emergency Data (EED) Project. *Resuscitation.* 2011; 82: 285-293.

Fischer MB, B.W.; Gräsner, J.-T.; Beckers, S.K.; Scholz, K.H. Weißbuch Reanimationsversorgung GRC German Resuscitation Council. Deutscher Ärzte-Verlag, 2015.

Fischer Mea. Deutsches Reanimationsregister der DGAI. *Notfall Rettungsmed.* 2013; 16: 251-259.

Gräsner JT, Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013; 27: 293-306.

Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Bottiger BW, Herlitz J, Wnent J, Tjelmeland IB, Ortiz FR, Maurer H, Baubin M, Mols P, Hadzibegovic I, Ioannides M, Skulec R, Wissenberg M, Salo A, Hubert H, Nikolaou NI, Loczi G, Svavarsdottir H, Semeraro F, Wright PJ, Clarens C, Pijls R, Cebula G, Correia VG, Cimpoesu D, Raffay V, Trenkler S, Markota A, Stromsoe A, Burkart R, Perkins GD, Bossaert LL, EuReCa ONEC. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation.* 2016; 105: 188-195.

Gräsner JT, Seewald S, Bohn A, Fischer M, Messelken M, Jantzen T, Wnent J. [German resuscitation registry : science and resuscitation research]. *Anaesthesist.* 2014; 63: 470-476.

Gräsner JT, Wnent J, Seewald S, Neukamm J, Fischer M. [First aid and trauma management: results from the German resuscitation registry]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2012; 47: 724-732.

Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, Hubert H, Dubien PY, Mauriauourt P, Braganca C, Billeres X, Clotteau-Lambert MP, Fuster P, Thiercelin D, Debaty G, Ricard-Hibon A, Roux P, Espesson C, Querellou E, Ducros L, Ecollan P, Halbout L, Savary D, Guillaumee F, Maupoint R, Capelle P, Bracq C, Dreyfus P, Nouguiet P, Gache A, Meurisse C, Boulanger B, Lae C, Metzger J, Raphael V, Beruben A, Wenzel V, Guinhouya C, Vilhelm C, Marret E. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med.* 2008; 359: 21-30.

Günther A, Harding U, Gietzelt M, Gradaus F, Tute E, Fischer M. [An urban EMS at the start of a cross-sectoral quality management system: prioritized implementation of the 2010 ERC recommendations and long-term survival after cardiac arrest]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2015; 109: 714-724.

Hackstein A. Die Leitstelle beeinflusst den Ausgang der Wiederbelebung entscheidend. *Notfall Rettungsmed.* 2014; 17: 333-335.

Hahn C, Breil M, Schewe JC, Messelken M, Rauch S, Grasner JT, Wnent J, Seewald S, Bohn A, Fischer M, Study Group German Resuscitation R. Hypertonic saline infusion during resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: a matched-pair study from the German Resuscitation Registry. *Resuscitation.* 2014; 85: 628-636.

Hossmann KA. Cortical steady potential, impedance and excitability changes during and after total ischemia of cat brain. *Exp Neurol.* 1971; 32: 163-175.

Hossmann KA, Sato K. Effect of ischaemia on the function of the sensorimotor cortex in cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1971; 30: 535-545.

Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Ozer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation.* 2011; 82: 1138-1143.

Jehle D, Fiorello AB, Brader E, Cottingham E, Kozak RJ. Hemoconcentration during cardiac arrest and CPR. *Am J Emerg Med.* 1994; 12: 524-526.

Kempinski O, Behmanesh S. Endothelial cell swelling and brain perfusion. *J Trauma.* 1997; 42: S38-40.

Krep H, Bottiger BW, Bock C, Kerskens CM, Radermacher B, Fischer M, Hoehn M, Hossmann KA. Time course of circulatory and metabolic recovery of cat brain after cardiac arrest assessed by perfusion- and diffusion-weighted imaging and MR-spectroscopy. *Resuscitation.* 2003; 58: 337-348.

Krep H, Breil M, Sinn D, Hagedorff A, Hoeft A, Fischer M. Effects of hypertonic versus isotonic infusion therapy on regional cerebral blood flow after experimental cardiac arrest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation.* 2004; 63: 73-83.

Krieter H, Denz C, Janke C, Bertsch T, Luiz T, Ellinger K, Van Ackern K. Hypertonic-hyperoncotic solutions reduce the release of cardiac troponin I and s-100 after successful cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Anesth Analg.* 2002; 95: 1031-1036, table of contents.

Li W, Xu J, Tan D, Yu X. [The efficacy of hypertonic saline treatment in cardiopulmonary resuscitation in animal model with cardiac arrest: a Meta-analysis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2015; 27: 197-202.

Lin PJ, Chang CH, Hsiao CW, Chu Y, Liu HP, Hsieh HC, Tsai KT, Hsieh MJ, Chou YY, Lee YS. Continuous antegrade warm blood cardioplegia attenuates augmented coronary endothelium-dependent contraction after cardiac global ischemia and reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 114: 100-108.

Lin S, Callaway CW, Shah PS, Wagner JD, Beyene J, Ziegler CP, Morrison LJ. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation.* 2014; 85: 732-740.

Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, Prengel AW, Lindner IM, Lurie KG. Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet.* 1997; 349: 535-537.

Lindner KH, Prengel AW, Brinkmann A, Strohmenger HU, Lindner IM, Lurie KG. Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann Intern Med.* 1996; 124: 1061-1064.

Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, Lindner IM, Strohmenger HU, Georgieff M, Lurie KG. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation.* 1995; 91: 215-221.

Lindner KH, Strohmenger HU, Ensinger H, Hetzel WD, Ahnefeld FW, Georgieff M. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology.* 1992; 77: 662-668.

Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, Neumar RW, O'Neil BJ, Paxton JH, Silvers SM, White RD, Yannopoulos D, Donnino MW. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015; 132: S444-464.

Lundin A, Djarv T, Engdahl J, Hollenberg J, Nordberg P, Ravn-Fischer A, Ringh M, Rysz S, Svensson L, Herlitz J, Lundgren P. Drug therapy in cardiac arrest: a review of the literature. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016; 2: 54-75.

Mazzoni MC, Skalak TC, Schmid-Schonbein GW. Effects of skeletal muscle fiber deformation on lymphatic volumes. *Am J Physiol.* 1990; 259: H1860-1868.

Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, Konstantopoulos D, Ntaidou T, Papastylianou A, Kolliantzaki I, Theodoridi M, Ischaki H, Makris D, Zakyntinos E, Zintzaras E, Surlas S, Aloizos S, Zakyntinos SG. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310: 270-279.

Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Siempos I, Malachias S, Ulmer H, Wenzel V. Vasopressin for cardiac arrest: meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation.* 2012; 83: 32-39.

Mukoyama T, Kinoshita K, Nagao K, Tanjoh K. Reduced effectiveness of vasopressin in repeated doses for patients undergoing prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009; 80: 755-761.

Müller D, Agrawal R, Arntz HR. How sudden is sudden cardiac death? *Circulation*. 2006; 114: 1146-1150.

Nakayama S, Migliati E, Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP, Bhardwaj A. Osmotherapy With Hypertonic Saline Attenuates Global Cerebral Edema Following Experimental Cardiac Arrest via Perivascular Pool of Aquaporin-4. *Crit Care Med*. 2016; 44: e702-710.

Neukamm J, Grasner JT, Schewe JC, Breil M, Bahr J, Heister U, Wnent J, Bohn A, Heller G, Strickmann B, Fischer H, Kill C, Messelken M, Bein B, Lukas R, Meybohm P, Scholz J, Fischer M. The impact of response time reliability on CPR incidence and resuscitation success: a benchmark study from the German Resuscitation Registry. *Crit Care*. 2011; 15: R282.

Nirmalan M, Niranjana M, Willard T, Edwards JD, Little RA, Dark PM. Estimation of errors in determining intrathoracic blood volume using thermal dilution in pigs with acute lung injury and haemorrhage. *Br J Anaesth*. 2004; 93: 546-551.

Nishiyama C, Brown SP, May S, Iwami T, Koster RW, Beesems SG, Kuisma M, Salo A, Jacobs I, Finn J, Sterz F, Nurnberger A, Smith K, Morrison L, Olasveengen TM, Callaway CW, Shin SD, Grasner JT, Daya M, Ma MH, Herlitz J, Stromsoe A, Aufderheide TP, Masterson S, Wang H, Christenson J, Stiell I, Davis D, Huszti E, Nichol G. Apples to apples or apples to oranges? International variation in reporting of process and outcome of care for out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014; 85: 1599-1609.

Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulart VR, Deakin CD, Bottiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015; 95: 202-222.

Noppens RR, Christ M, Brambrink AM, Koerner IP, Heimann A, Kempinski O. An early bolus of hypertonic saline hydroxyethyl starch improves long-term outcome after global cerebral ischemia. *Crit Care Med*. 2006; 34: 2194-2200.

Ong ME, Tiah L, Leong BS, Tan EC, Ong VY, Tan EA, Poh BY, Pek PP, Chen Y. A randomised, double-blind, multi-centre trial comparing vasopressin and adrenaline in patients with cardiac arrest presenting to or in the Emergency Department. *Resuscitation*. 2012; 83: 953-960.

Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, Feingold M, Nowak RM. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1990; 263: 1106-1113.

Patanwala AE, Slack MK, Martin JR, Basken RL, Nolan PE. Effect of epinephrine on survival after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2014; 80: 831-843.

Prengel AW, Lindner KH, Keller A, Lurie KG. Cardiovascular function during the postresuscitation phase after cardiac arrest in pigs: a comparison of epinephrine versus vasopressin. *Crit Care Med.* 1996; 24: 2014-2019.

Prengel AW, Linstedt U, Zenz M, Wenzel V. Effects of combined administration of vasopressin, epinephrine, and norepinephrine during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med.* 2005; 33: 2587-2591.

Taniguchi D, Baernstein A, Nichol G. Cardiac arrest: a public health perspective. *Emerg Med Clin North Am.* 2012; 30: 1-12.

Timerman S, Cardoso LF, Ramires JA, Halperin H. Improved hemodynamic performance with a novel chest compression device during treatment of in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2004; 61: 273-280.

Tomio J, Nakahara S, Takahashi H, Ichikawa M, Nishida M, Morimura N, Sakamoto T. Effectiveness of Prehospital Epinephrine Administration in Improving Long-term Outcomes of Witnessed Out-of-hospital Cardiac Arrest Patients with Initial Non-shockable Rhythms. *Prehosp Emerg Care.* 2017: 1-10.

Tomte O, Andersen GO, Jacobsen D, Draegni T, Auestad B, Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol-A five-year observational study. *Resuscitation.* 2011; 82: 1186-1193.

Turner DW, Attridge RL, Hughes DW. Vasopressin Associated With an Increase in Return of Spontaneous Circulation in Acidotic Cardiopulmonary Arrest Patients. *Ann Pharmacother.* 2014; 48: 986-991.

Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH, European Resuscitation Council Vasopressor during Cardiopulmonary Resuscitation Study G. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med.* 2004; 350: 105-113.

Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, Maier C, Voelckel W, Lurie KG, Strohmenger HU. Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with postcountershock pulseless electrical activity in pigs. *Crit Care Med.* 1999; 27: 486-492.

Wnent J, Geldner G, Werner C, Bottiger BW, Fischer M, Scholz J, Grasner JT. [Bad Boller resuscitation talks: 10 basic ideas for 10,000 lives]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2014; 49: 208.

10. Danksagung

Prof. Dr. med. Matthias Fischer, Chefarzt der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Klinik am Eichert in Göppingen bin ich sehr dankbar für seine Unterstützung.

Meiner lieben Frau Kristina danke ich von ganzem Herzen.

Christian Diepenseifen für seine Mitwirkung und den Beistand im Tierlabor.

Dr. med. Martin Breil für die Betreuung und sein statistisches Wissen.

Mario Sitzia für seine tierpflegerischen Fähigkeiten.