

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. M. Steinfath

Akademischer Vertreter : Prof. Dr. med. N. Weiler

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian –Albrechts-Universität zu Kiel

**Der Einfluss verschiedener Kompressions-Ventilationsverhältnisse
während der Laienreanimation auf die Hämodynamik und die
Oxygenierung –
eine tierexperimentelle Studie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

ANDREAS PÖPPEL

aus **Kiel**

Kiel , **2012**

1. Berichterstatter: *Prof. Dr. N. Weiler , Klinik für Anästhesiologie*

2. Berichterstatter: *PD Dr. J. Egberts , Klinik für Allgemeine und Thoraxchirurgie*

Tag der mündlichen Prüfung: 06.03.2013

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 27.11.2012

gez.: Prof. Dr. A. Seekamp , Klinik für Traumatologie

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	<i>Definition des präklinischen Kreislaufstillstands</i>	5
1.2	<i>Geschichte der Reanimation</i>	5
1.3	<i>Pathophysiologie des Herzstillstandes</i>	7
1.4	<i>Die Leitlinien zur Reanimation / CPR International Guidelines 2010</i>	8
1.5	<i>Fragestellung und Ziel der Arbeit</i>	10
2	Material und Methoden	12
2.1	<i>Der Tierversuch in der klinischen Forschung</i>	12
2.2	<i>Das Schwein im Tierversuch</i>	12
2.3	<i>Versuchstiere und Haltung</i>	13
2.4	<i>Prämedikation und Narkose</i>	14
2.5	<i>Messungen und Datenerfassung</i>	15
2.6	<i>Das Versuchsprotokoll</i>	17
2.6.1	<i>Das Reanimationsgerät Autopulse®</i>	17
2.6.2	<i>Flimmerphase</i>	18
2.6.3	<i>BLS-Phase / Laienreanimation</i>	18
2.6.4	<i>ALS-Phase / Notarztphase</i>	19
2.6.5	<i>ROSC-Phase</i>	21
2.7	<i>Statistische Analyse</i>	24
3	Ergebnisse	25
3.1	<i>Baselinewerte der drei Studiengruppen</i>	25
3.2	<i>Ergebnisse Hämodynamik</i>	26
3.2.1	<i>Vergleich des MAP</i>	26
3.2.2	<i>Vergleich des ZVD</i>	27
3.2.3	<i>Vergleich des Pulmonalarteriellen Drucks</i>	28
3.2.4	<i>Vergleich des CoPP</i>	28
3.2.5	<i>Vergleich des Herzzeitvolumens</i>	29
3.3	<i>Ergebnisse der Blutgasanalyse</i>	30
3.3.1	<i>Vergleich des totalen Hämoglobins</i>	30
3.3.2	<i>Vergleich des Hämatokrits</i>	31
3.3.3	<i>Vergleich des arteriellen pH</i>	31
3.3.4	<i>Vergleich des gemischt-venösen pH</i>	32
3.3.5	<i>Vergleich des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks</i>	33
3.3.6	<i>Vergleich des gemischt-venösen Sauerstoffpartialdrucks</i>	34
3.3.7	<i>Vergleich des arteriellen CO₂-Partialdrucks</i>	35
3.3.8	<i>Vergleich des gemischt-venösen CO₂-Partialdrucks</i>	36
3.3.9	<i>Vergleich der arteriellen Sauerstoffsättigung</i>	36
3.3.10	<i>Vergleich der gemischt-venösen Sättigung</i>	37
3.3.11	<i>Vergleich des arteriellen Kaliumspiegels</i>	38
3.3.12	<i>Vergleich des arteriellen Laktats</i>	39
3.3.13	<i>Vergleich des gemischt-venösen Laktats</i>	40
3.3.14	<i>Autopsieergebnisse</i>	40
3.4	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	41
4	Diskussion	42
4.1	<i>Der Stellenwert der Ventilation</i>	42
4.2	<i>Einsatz der Vasopressoren Adrenalin alternierend mit Vasopressin</i>	45
4.3	<i>Hämokonzentration während der CPR</i>	46
4.4	<i>Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts</i>	47
4.5	<i>Bewertung der Untersuchungen</i>	48

5	Zusammenfassung	51
6	Literaturverzeichnis	53
7	Glossarium	66
8	Anhang	67
8.1	<i>Originalarbeiten und Publikationen, die Teile der Dissertation enthalten</i>	67
8.2	<i>Danksagung</i>	68
8.3	<i>Akademischer Lebenslauf</i>	69

1 Einleitung

1.1 Definition des präklinischen Kreislaufstillstands

Der präklinische Kreislaufstillstand wird im angelsächsischen Schrifttum auch als „out-of-hospital cardiac arrest“ (OHCA) bezeichnet. Er ist definiert als das außerhalb eines Krankenhauses auftretende plötzliche Pumpversagen des Herzens mit daraus resultierendem Stillstand der Blutzirkulation. Das Versagen des kardiozirkulatorischen Systems geht ohne Therapie mit einem kritischen Abfall der globalen Organperfusion und somit der Sauerstoffversorgung einher. Auf diese Weise kommt es zu einer arteriellen Hypoxämie und Ischämie, d.h. dem Absinken des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes unterhalb von 70 mmHg (1). Eine reduzierte Organperfusion führt in den verschiedenen Geweben zu hypoxischen Zellschäden. Hiervon am schnellsten betroffen ist das Gehirn, da es die geringste Hypoxietoleranz besitzt.

Das Hauptaugenmerk der Therapie richtet sich deshalb auf eine bedarfsangepasste Oxygenierung und Sauerstoffdistribution. Die sistierende Ventilation und Herzaktion des Patienten müssen künstlich ersetzt werden. Dieser Vorgang nennt sich „Herz-Lungen-Wiederbelebung“ (HLW) oder, als gebräuchlicher Anglizismus „cardio-pulmonary-resuscitation“ (CPR).

Eine Reanimation die sich auf die Basismaßnahmen der CPR (Ventilation / Thoraxkompression) beschränkt, bezeichnet man als „basic-life-support“ (BLS-CPR). Kommen erweiterte Maßnahmen, wie z.B. Medikamentenapplikation oder Intubation dazu, handelt es sich definitionsgemäß um einen „advanced-life-support“ (ALS-CPR).

Die Ventilation erfolgt entweder ohne Hilfsmittel „Mund-zu-Mund“ oder durch eine Maskenbeatmung mittels eines Handbeatmungsbeutels. Im späteren Verlauf der Reanimation sollte eine Sicherung des Atemwegs mittels endotrachealer Intubation oder alternativ eines supraglottischen Atemwegs erfolgen, um eine bestmögliche Ventilation zu gewährleisten. Zur Therapie von defibrillationswürdigen Herzrhythmusstörungen kommt die transkutane Applikation von Strom in Form einer Defibrillation zum Einsatz.

1.2 Geschichte der Reanimation

Die Wichtigkeit der Atemspende lässt sich schon im frühen christlichen Glauben wiederfinden. In der Bibel wird die Erweckung des Menschen zum Leben durch einen

Atemstoß beschrieben (Genesis 2,7). Ebenfalls in der Bibel im „zweiten Buch der Könige“ ist die Mund-zu-Mund-Beatmung eines Kindes durch den Propheten Elisa beschrieben: *„Als Elischa in das Haus kam, lag das Kind tot auf seinem Bett. Er ging in das Gemach, schloss die Tür hinter sich und dem Kind und betete zum Herrn. Dann trat er an das Bett und warf sich über das Kind; er legte seinen Mund auf dessen Mund, seine Augen auf dessen Augen, seine Hände auf dessen Hände. Als er sich so über das Kind hinstreckte, kam Wärme in dessen Leib. Dann stand er auf, ging im Haus einmal hin und her, trat wieder an das Bett und warf sich erneut über das Kind. Da nieste es siebenmal und öffnete die Augen.“*

Im hebräischen Talmud wird vom „Geheimnis der Hebammen“ berichtet. Gemeint ist hiermit die postpartale Atemspende beim asphyktischen Neugeborenen. Diese Methode der Neugeborenenreanimation war somit schon tausende von Jahren in Gebrauch, während sie beim Erwachsenen erstmals im 16. Jahrhundert von dem Italiener Paolo Bagellardo in seiner Schrift „*Libellus de aegritudinis infantinum et de morbis puerorum*“ beschrieben wurde. Die erste Erwähnung einer Reanimation mit Mund-zu-Mund-Beatmung in der neueren medizinischen Literatur erschien im Jahr 1774 in der Edinburgher Zeitschrift „*Medical Essays and Observations*“ unter dem Titel „*A Man dead in Appearance, recovered by distending the Lungs with Air*“. Im weiteren Verlauf kam man von der direkten Beatmung ab und wendete sich den indirekten manuellen Techniken zu. Hierbei wurde durch Bewegung der Extremitäten eine Verformung des Thorax und dadurch eine passive Ventilation erreicht. Bekannt wurden die Methoden nach Hall und nach Silvester. Diese manuellen Methoden traten jedoch zum Ende des 19. Jahrhunderts in den Hintergrund, als mit den Entwicklungen von Fell, O`Dwyer, Kuhn und Dräger das Zeitalter der modernen Beatmungsgeräte hereinbrach. Bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurde von James Curry die endotracheale Intubation empfohlen (J.Curry, „*Observations on apparent death, 2.Edition*“, 1815) (2, 3).

Die direkte Herzmassage war bereits früher in Anwendung, allerdings wurde sie vorwiegend transdiaphragmal angewandt. Dies begründet sich in der Natur der abdominalen Eingriffe, die in Äthernarkose durchgeführt wurden. Da die Herzstillstände mit der notwendigen Herzdruckmassage durch den Äther verursacht wurden, sah man den Herzstillstand als ein primär narkosebedingtes und somit chirurgisches Problem an. Die externe Herzdruckmassage stand zu diesen Zeiten in Konkurrenz mit der manuellen Beatmung z. B. der Silvester-Methode. Denn bei Bewegung der oberen Extremitäten und Anpressen der Arme an den Thorax mit dem Ziel der Beatmung, konnte keine simultane Thoraxkompression erfolgen. Erst in den 1960er Jahren wurde die externe Herzmassage

intensiver erforscht (4). Etwa zur gleichen Zeit wurde von Paul M. Zoll der präkordiale Faustschlag zur mechanischen Stimulation des Herzens empfohlen (5).

1.3 Pathophysiologie des Herzstillstandes

Pathophysiologisch lassen sich zwei Formen des Herzstillstandes unterscheiden. Beim primär kardial bedingten Herzstillstand liegt dem Pumpversagen eine Herzerkrankung zugrunde. Typische Differentialdiagnosen hierfür sind:

- Kardiomyopathien
- Akutes Koronarsyndrom (ACS)
- Elektrolytentgleisungen
- primäre Rhythmusstörungen (z. B. Long-QT-Syndrom)
- sekundäre Rhythmusstörungen (WPW-Syndrom, AV-Blockaden)
- endokrinologische Ursache (M. Addison, Thyreotoxische Krise)

Des Weiteren kann das Pumpversagen auch durch andere Faktoren bedingt sein. Hierbei handelt es sich um *sekundär kardiale Probleme*. Typische Beispiele für solche meist respiratorischen Probleme sind:

- Intoxikationen jeglicher Art
- Aspiration von Flüssigkeiten
- Perikardtamponade
- Lungenarterienembolie (LAE)
- Pneumothorax

Beide pathophysiologischen Ursachen münden in eine gemeinsame Endstrecke: Beeinträchtigung der systolischen Pumpfunktion des Ventrikels („Vorwärtsversagen“). In diesem Zustand ist das Herz nicht mehr in der Lage, ein adäquates Herzzeitvolumen zu erzeugen. Elektrophysiologisch findet sich entweder eine pulslose ventrikuläre Tachykardie (PVT), ein Kammerflimmern (VF = ventricular Fibrillation) oder eine Asystolie. Geht die Asystolie direkt aus dem normalen Herzrhythmus hervor, handelt es sich um eine primäre Asystolie, der Übergang aus einem Kammerflimmern wird als sekundäre Asystolie bezeichnet.

Eine Unterscheidung in primären oder sekundären Kreislaufstillstand ist präklinisch nicht möglich und unüblich, jedoch von entscheidender therapeutischer Relevanz. Bei einem primär kardial bedingten Kreislaufstillstand befindet sich noch eine ausreichende Menge

Sauerstoff im Blut bzw. in der Lunge, d.h. der Körper verfügt noch über eine ausreichende Sauerstoffreserve, um eine Minimalversorgung der wichtigsten Organe mit Sauerstoff zu erreichen. Das vorrangige Problem ist die Distribution des Sauerstoffs. Die Erzeugung eines minimalen Kreislaufs durch externe Herzdruckmassage kann in diesem Fall für eine adäquate Sauerstoffverteilung sorgen.

Liegt bei einem Patienten jedoch ein primär respiratorisches Problem vor, so verfügt der Körper nur noch über stark reduzierte oder auch gar keine Sauerstoffreserven mehr. Die Aufrechterhaltung eines Minimalkreislaufs allein durch Thoraxkompressionen ohne zusätzliche Sauerstoffapplikation führt somit nicht zu einer adäquaten Sauerstoffversorgung der Organe. Gerade bei Kindern spielt diese asphyktische Ätiologie eine große Rolle, denn nur 5-15% der kindlichen Kreislaufstillstände beruhen auf einer primär kardialen Ursache die in einem Kammerflimmern mündet (6-8). Beim Erwachsenen hingegen gibt es verschiedene Angaben zur Inzidenz. So konnte von Agarwal et al. 2009 gezeigt werden, dass Kammerflimmern in ca. 74,9% der Fälle der initiale Rhythmus im Kreislaufstillstand ist (9). Eine weitere Studie von Weisfeldt et.al aus dem Jahr 2011 zeigte eine Häufigkeit von 25%. Beide Studien beobachteten eine nordamerikanische Population. Herliz et al. zeigten im Jahre 1999 eine Häufigkeit von 32-55% für das Kammerflimmern in Nordeuropa als initialen Rhythmus (10). Aktuelle Zahlen für die Bundesrepublik Deutschland wurden im Rahmen des Projektes „Reanimationsregister“ erhoben. Gräsner et al. zeigten eine Häufigkeit von 25% (12,5% - 42,3%) aus dem Beobachtungszeitraum 2007-08 (11, 12).

1.4 Die Leitlinien zur Reanimation / CPR International Guidelines 2010

Die derzeit gültigen Leitlinien zur Reanimation (13) wurden im Jahre 2005 mit erheblichen, auf neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhenden Änderungen von der AHA (American Heart Association) und dem ERC (European Resuscitation Council) veröffentlicht und im Jahr 2010 durch diese beiden Organisationen mit minimalen Änderungen neu überarbeitet (14). Die derzeit gültigen Leitlinien 2010 basieren auf der „*International Consensus Conference on CPR and Emergency Cardiovascular Care Science*“ (15).

Seit 1974 werden diese internationalen Leitlinien in regelmäßigen Abständen neu revidiert und publiziert (16-20). Die Leitlinien beinhalten einen Algorithmus zur Reanimation beim plötzlichen Kreislaufstillstand SCA (= sudden cardiac arrest). Die Ziele sind (1) Leben zu erhalten, (2) Leiden zu lindern, (3) Behinderungen abzuwenden und (4) den klinischen Tod umzukehren.

Die Entscheidung, ob man dem Patienten in dieser akut lebensbedrohlichen Situation eine Therapie in Form der CPR zukommen lässt oder nicht, wird oftmals binnen Sekunden getroffen, dies geschieht meist ohne Kenntnis der medizinischen Vorgeschichte des Patienten. Aufgrund dieses Informationsmangels kann es zu Konflikten zwischen der Entscheidung zur Therapie und dem wahren Willen des Patienten kommen, der z. B. wegen einer zugrundeliegenden Erkrankung schweres Leid vor sich hat. Auch für solche ethischen Entscheidungen geben die Leitlinien Hilfestellung (21).

Der plötzliche Kreislaufstillstand (SCA) ist die führende Todesursache in der Welt (22-26) und in Verbindung mit dem akuten Koronarsyndrom (acut coronary syndrom =ACS) verantwortlich für 60% der Todesfälle (27). Die Gesamtinzidenz für eine CPR liegt für den präklinischen Kreislaufstillstand (OHCA) bei 49,5-66 / 100.000 (10, 28). Ältere Studien aus den USA zeigten, dass die Mehrzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt ein defibrillationswürdiges Kammerflimmern haben (29-31), welches frühzeitig mittels Defibrillation behandelt werden sollte. Allerdings dauert die Zeit von der Alarmierung bis zum Eintreffen der professionellen Ersthelfer in der Regel länger als 5 Minuten (32). Der Einsatz von gut ausgebildeten Ersthelfern und die Verfügbarkeit von öffentlich zugänglichen automatischen Defibrillatoren (AED) sorgen für ein signifikant besseres Outcome beim OHCA (33-36). Der adäquate und frühzeitige Beginn der CPR kann die Überlebenschancen des Patienten verdoppeln oder sogar verdreifachen (37-40).

Ein weiterer wichtiger Faktor zur erfolgreichen Reanimation ist die Qualität der durchgeführten Thoraxkompressionen und deren nur minimale Unterbrechung für die Ventilation. Ein Sistieren der Kompressionen führt zu einer Stagnation der koronaren Perfusion. Dieser Stopp kann erst nach mehrmaligen Kompressionen wieder auf sein vorheriges Niveau angehoben werden. (41) Aus diesem Grunde ist eine Unterbrechung der CPR nach Möglichkeit zu verhindern, allerdings kommt dies sowohl im prä- als auch im innerklinischen Bereich regelhaft vor (42-45). Um diese „no-flow“-Phasen zu minimieren, wird die Defibrillation aktuell als sogenannte „single-shock“-Strategie empfohlen. Dies bedeutet, dass im Gegensatz zu den Leitlinien aus dem Jahr 2000 nur noch eine Defibrillation erfolgt und nicht mehr bis zu drei Defibrillationen direkt nacheinander.

Des Weiteren erfolgt die Rhythmusanalyse nicht mehr direkt nach der Defibrillation, sondern erst nach Vollendung eines weiteren Zyklus CPR vor erneuter Defibrillation. Es zeigte sich, dass die meisten Patienten initial nach dem Stromstoß eine Asystolie oder eine PEA (=pulslose elektrische Aktivität) präsentieren. Beide Rhythmen sind nicht defibrillationswürdig, können aber im Verlauf der weiterhin durchgeführten CPR in einen

perfusionsfähigen Rhythmus konvertieren (46-48). Außerdem ist die Gefahr, einen Sinusrhythmus durch die Kompression zu unterdrücken, geringer, als die durch den Analysezeitraum entstehende „No-flow“-Phase.

Die Hauptintention der neuen Leitlinien ist somit, dem Laienersthelfer eine CPR-Methode an die Hand zu geben, die leicht zu erlernen und zu praktizieren ist. Dies soll durch die Vereinfachung des Algorithmus in Form eines einzigen universellen Verhältnisses zwischen Kompression und Ventilation im Erwachsenenalter geschehen.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden genannten Leitlinien betrifft das Verhältnis von Ventilation und Thoraxkompression. Während man in den Leitlinien 2000 ein Verhältnis von 15 Thoraxkompressionen zu 2 Beatmungshüben empfahl, hat sich dieses Verhältnis 2005 zu Gunsten der Thoraxkompression verschoben, welches auch in der Revision des Jahres 2010 beibehalten wurde. Es gilt aktuell ein Verhältnis von 30 Kompressionen zu 2 Ventilationen, mit der Intention, die Thoraxkompression möglichst wenig zu unterbrechen und damit die „No-flow“-Zeit zu minimieren.

1.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Der effizienteste Reanimationsalgorithmus ist aktuell Gegenstand der Diskussion. Insbesondere das Verhältnis von Kompression zu Beatmung (C:V) steht hierbei im Fokus des Interesses, wobei von einigen renommierten amerikanischen Untersuchern seit Jahren immer wieder die Frage aufgeworfen wurde, ob überhaupt eine Beatmung notwendig ist (49) (50),

In der SOS-Kanto-Studie wird behauptet, dass eine alleinige Kompression des Thorax ohne jegliche Beatmung („continuous chest compression“) in der Laienreanimation im Vergleich zu einer CPR mit Beatmung in Bezug auf die Oxygenierung nicht weniger effektiv ist (51). Allerdings bleibt zu erwähnen, dass diese 2007 veröffentlichte Studie entsprechend den Leitlinien aus dem Jahre 2000 durchgeführt wurde, also auf nicht mehr aktuellen Leitlinien basiert. Diese Aussage gilt für den beobachteten Kreislaufzusammenbruch. Diese und andere Untersuchungen führten im Jahr 2000 zur Empfehlung der AHA, die Ventilation zu unterlassen, um die Laienreanimation zu vereinfachen. Ausschlaggebend hierfür ist die Vorstellung einer passiven Ventilation durch die thorakalen Rückstellkräfte, bzw. durch agonale Schnappatmung. Der European Resuscitation Council hat diesbezüglich im März 2008 eine Stellungnahme veröffentlicht, die die Wichtigkeit der Laienventilation

unterstreicht und sich somit von den amerikanischen Empfehlungen distanziert (52). Unstrittig ist jedoch, dass die alleinige Kompression des Thorax dem Outcome zuträglicher ist, als ein Unterlassen sämtlicher CPR-Maßnahmen (53, 54).

Um diese Fragen zu untersuchen, bildeten wir im Rahmen unserer Untersuchung drei Gruppen. Jede Gruppe bestand jeweils aus 8 Versuchstieren. In der ersten Gruppe reanimierten wir ohne Beatmung mit ununterbrochener Thoraxkompression, entsprechend den Therapieempfehlung der AHA aus dem Jahr 2007. In der zweiten Gruppe reanimierten wir gemäß den Leitlinien 2000 mit einem Verhältnis von 2:15 (Beatmung zu Ventilation). In der dritten Gruppe kamen die Leitlinien 2005 zum Einsatz, wir reanimierten im Verhältnis 30:2, d.h. wir begannen mit der Thoraxkompression und nicht mehr mit der Ventilation.

Für uns stellen sich nun die folgenden Fragen:

- (1) Gibt es unter Reanimation signifikante Unterschiede bei den Oxygenierungsparametern (P_aO_2 , S_aO_2) zwischen den verschiedenen Gruppen?
- (2) Welchen Einfluss hat die initiale Beatmung durch den Laien unter diesem Gesichtspunkt?
- (3) Kann aktuell eine Empfehlung für oder gegen die Beatmung durch den Laienhelfer ausgesprochen werden?

2 Material und Methoden

2.1 Der Tierversuch in der klinischen Forschung

Der Tierversuch wird vom Menschen bereits seit Jahrtausenden durchgeführt. Doch hat sich im Laufe der Zeit die Zielsetzung des Tierversuchs gewandelt. In den Anfängen galt die Aufmerksamkeit im Wesentlichen dem Verständnis des Aufbaus und der Funktion des Organismus. Bereits im ersten medizinischen Handbuch des Abendlandes, dem Corpus Hippocraticum, findet der Tierversuch Erwähnung. Dieses Werk entstand zwischen dem fünften und dritten Jahrhundert vor Christus (55). Durch das Studium tierischer und menschlicher Leichen kam der Brüsseler Arzt Andreas Vesalius zu ersten fundierten anatomischen Kenntnissen, die er bereits 1543 n. Christus als „*De humani corporis fabrica*“ (Über den Bau des menschlichen Körpers) veröffentlichte. Wenig später im 17. Jahrhundert entdeckte der englische Arzt William Harvey den großen Blutkreislauf, unter anderem durch Tierversuche (56). Mit Beginn des 19. Jahrhunderts war es medizinisch möglich, Tiere adäquat zu betäuben. Hierdurch stieg die Zahl der Tierversuche immens an und die ethische Problematik rückte in den Fokus des öffentlichen Interesses.

Auch wenn durch moderne Simulationsverfahren und Technologien viele Tierversuche unnötig werden, gibt es weiterhin Anwendungsgebiete, in denen der tierische Organismus nicht zu ersetzen ist. In-Vitro Methoden können den Tierversuch zwar ergänzen, jedoch können sie die Komplexität eines biologischen Gesamtorganismus nicht ausreichend wiedergeben. Löscher und Marquard (57) konnten mit ihrer Untersuchung zeigen, dass viele Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind. Deshalb hat der gezielte Einsatz von Tierversuchen weiterhin seine Daseinsberechtigung. In unserem Falle muss der Tierversuch die Kreislaufverhältnisse des Menschen adäquat abbilden, um Rückschlüsse auf menschliche Pathologien während des Kreislaufstillstands und unterschiedlicher CPR-Methoden zuzulassen.

2.2 Das Schwein im Tierversuch

Beim Überblick über die bereits erschienene Literatur zeigt sich, dass besonders das Hausschwein als Tiermodell etabliert ist. Aufgrund ähnlicher Herz-Kreislaufverhältnisse eignet sich das Schwein besonders für die Erforschung kardiovaskulärer Erkrankungen. Hier ist insbesondere das Verhältnis von Herzgröße zu Körpergewicht zu erwähnen, denn es gleicht den physiologischen humanen Gegebenheiten (58). Auch ähnelt die Anatomie des

Schweineherzens der des Menschen. So ist der histologische Aufbau des Myokards mit seiner Perfusion und Nutrition durch die Koronararterien vergleichbar, weil die Koronararterien des Schweines als funktionelle Endarterien fungieren und keine nennenswerten Kollateralkreisläufe ausbilden. Diese Eigenschaft ist bei anderen Versuchstieren, z. B. dem Haushund, nicht gegeben, wie es bereits 1967 von Schaper et al. gezeigt wurde (59). Neben den anatomischen Gegebenheiten gleichen Schweine dem Menschen auch unter elektrophysiologischen Gesichtspunkten. Aus diesem Grund fand es auch in diesen Forschungsbereichen Verwendung (60). Außerdem zeigt es die gleiche Tendenz, kardiale Erkrankungen wie der Mensch zu entwickeln bei vergleichbarer Bewegungsaktivität. Somit wird die Übertragung der Ergebnisse auf humanklinische Studien ermöglicht.

Natürlich ist die Anwendung der Ergebnisse aus einem Tierversuch auf den Menschen nicht kritiklos möglich, allerdings bietet sich kein geeigneteres Alternativdesign des Versuches an. Eine Untersuchung am Menschen in der Klinik oder im Rettungsdienst würde sich als unmöglich darstellen, da der Versuchsaufbau diverse zeitaufwendige invasive Maßnahmen erfordert.

Von daher bietet der Tierversuch eine wertvolle Möglichkeit, Reanimationsstudien durchzuführen. Unter Laborbedingungen lassen sich variable Umstände standardisieren, was eine aussagekräftige Beurteilung einer Therapiestrategie und deren Wirkung erlaubt.

2.3 Versuchstiere und Haltung

Diese Versuchsreihe wurde vom zuständigen Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume des Landes Schleswig-Holstein gemäß § 8b Abs. 1 des Tierschutzgesetzes vom 25. Mai 1998 über Versuche an lebenden Tieren genehmigt. Die Tiere wurden in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Christian Albrechts-Universität Schleswig-Holstein behandelt. Die Versuche wurden in einem eigens dafür vorgesehenen Tier-OP am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin) durchgeführt. Alle Tiere erhielten eine bestmögliche Versorgung, Narkose und Stressabschirmung in Übereinstimmung mit den Richtlinien für die Pflege und den Einsatz von Labortieren, veröffentlicht von dem amerikanischen „National Institut of Health“ (NIH Publication No. 88.23, revised 1996)

Bei den für diese Studie zur Verfügung stehenden Tieren handelte es sich um 24 klinisch gesunde Schweine (Landrasse). Die Tiere waren beiderlei Geschlechts, im Alter von 12 bis

14 Wochen und wogen von 40 bis 45 kg. Gehalten wurden sie in einem Stall zu Gruppen von je 4 Schweinen. Die mittlere Temperatur im Stall betrug 22°C bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60%. Bei der täglichen Fütterung kam handelsübliches Futter für Mastschweine zum Einsatz. In der Nacht vor dem Versuchstag unterlagen die Tiere einer kompletten Nahrungskarenz, nur die Einstreu und der freie Zugang zum Trinkwasser blieben erhalten.

2.4 Prämedikation und Narkose

Die Vorbereitung der Versuchstiere sowie der Versuchsablauf orientierten sich an den Vorgaben des Utstein-style (61).

Zur Vermeidung von Stress und Schmerzen wurden sämtliche Manipulationen und Eingriffe am Versuchstier in Allgemeinnarkose im Sinne einer TIVA (total intravenöse Anästhesie) durchgeführt.

Die Prämedikation erfolgte eine Stunde vor Einleitung der Narkose im Stall, bestehend aus der einmaligen intramuskulären Gabe des Neuroleptikums Azaperon (Stresnil®, Jansen-Cilag-Pharma, Neuss) mit 4 mg / kg KG und des Parasympatholytikums Atropin (Atropinsulfat®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) 0,01 mg / kg KG. Der Transport des sedierten Tieres in das eigentliche Versuchslabor erfolgte möglichst stressfrei und gut belüftet mittels eines Lastwagens.

Im Versuchslabor konnte bei ausreichender Sedierung problemlos eine Venenverweilkanüle der Größe 20G in eine große Ohrvene gelegt werden. Hierüber erfolgte die Gabe eines Bolus des Injektionsnarkotikums Propofol (Disoprivan® 2%, Astra Zeneca, Wedel), um die Narkose einzuleiten. Die Dosierung wurde dem Körpergewicht des Tieres mit 1-2 mg/kg KG angepasst. Zusätzlich erhielt das Tier einen Bolus Sufentanil (Sufenta mite®, Janssen-Cilag, Neuss) in Höhe von 0,3µg/kg Körpergewicht. Zur Muskelrelaxation verabreichten wir Pancuronium (Pancuronium Curamed®, Deltaselect, Dreieich) 0,2 mg/kg KG als Bolus. Die endotracheale Intubation erfolgte in Rückenlage mittels eines Tubus nach Magill (Gr. 6,5). In der Einleitungsphase der Narkose wurde zunächst manuell mit einem Beatmungsbeutel und 100% Sauerstoff beatmet. Nach Verifizierung der trachealen Lage des Tubus durch Messung des endtidalen Kohlendioxids (etCO₂) und durch Auskultation der seitengleichen Atemgeräusche erfolgte die volumenkontrollierte Beatmung (Servo Ventilator 900C, Siemens AG). Bei einer Atemfrequenz von 20/min und einem PEEP von 3-5 cmH₂O wurde das inspiratorische Tidalvolumen mit 6-8 ml/kg dem jeweiligen

Körpergewicht angepasst, sodass eine Normokapnie von 35-40 mmHg erreicht werden konnte. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Propofol (4-6 mg/kg KG/h) kontinuierlich über eine Spritzenpumpe (Injektomat® C-IS, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg) infundiert. Sobald es Zeichen einer zu flachen Narkose gab, wie z. B. Blutdruckanstieg oder Anstieg der Herzfrequenz, erfolgte eine erneute Bolusgabe von Propofol und Sufentanil. Des Weiteren konnte die Narkosetiefe mittels eines modifizierten EEG-Signals unter Verwendung des BIS-Systems beurteilt werden (BIS XP A 2000, Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA).

Dann erfolgte die Rasur und Hautdesinfektion der Punktions- bzw. Inzisionsgebiete auf der Kalotte, dem Thorax und in der Leiste.

Während der Präparationsphase erfolgte eine Volumensubstitution durch die fortlaufende intravenöse Gabe einer kristalloiden Vollelektrolytlösung (Sterofundin, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) mit 6 ml/kg KG/h.

15 Minuten nach Narkoseeinleitung wurde der Sauerstoffgehalt des Atemgases auf 21% reduziert. Während des gesamten Versuchablaufs wurden die Vitalparameter der Tiere überwacht. Der endexpiratorische Kohlendioxid-Partialdruck ($etCO_2$), sowie die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) wurden mittels Infrarotabsorptions-Kapnometer im Seitenstromverfahren gemessen (Multicap, Datex, Helsinki, Finnland). Die transkutane Sauerstoffsättigung (Pulsoximetrie), gemessen am nicht-punktierten Ohr des Tieres (OXYTip+ Fingersensor, Datex, Freiburg), sowie ein bipolares Standard-EKG nach Einthoven mit Ableitung II wurden kontinuierlich gemessen und aufgezeichnet (Datex S/5, Datex-Ohmeda GmbH, Freiburg).

Nach vollständiger Instrumentierung wurde das Tier optimal auf dem automatischen Reanimationsgerät (Autopulse®, Zoll Medical Deutschland GmbH, Köln) gelagert (62).

Es erfolgte eine Ruhepause von mindestens 30 Minuten. Während dieser Phase konnten sich alle hämodynamischen Parameter stabilisieren und die Geräte geeicht werden. Zudem erhielten die Tiere einen Heparin-Bolus (100 IE/kg KG), um einer intrakardialen Thrombusbildung vorzubeugen. Die physiologische Körpertemperatur von 38° bis 39° wurde kontinuierlich rektal gemessen und mittels Wärmelampen konstant gehalten.

2.5 Messungen und Datenerfassung

Während der gesamten Versuchsdauer erfolgte eine invasive aortale Blutdruckmessung. Hierfür wurde eine perkutane Gefäß-Schleuse (8F, SI-09808, Arrow International, USA) in die Arteria femoralis mittels Seldinger-Technik eingeführt und

darüber ein mit Kochsalzlösung gefüllter Katheter retrograd ca. 40 cm in die Aorta eingeschwenkt.

In die linke und rechte Vena jugularis interna des Versuchstieres wurde jeweils eine Gefäß-Schleuse (8F, SI-09808, Arrow International, USA) gelegt. Dies ermöglichte die gleichzeitige Einschwenkung eines Pulmonalis-Katheters (Swan-Ganz oxymetry CCO thermodilution catheter, Modell 746 H 8Fr, Baxter, USA) und eines Schrittmacher-Katheters (6 Fr., 110 cm, AI-06210-VM, Arrow Deutschland GmbH, Erding) Über den Pulmonalis-Katheter erfolgte kontinuierlich die Messung des zentralen Venendruckes (ZVD) und des pulmonalarteriellen Druckes (PAP). Zudem erlaubte er die Messung des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PCWP), worüber indirekt der linksatriale Füllungsdruck und somit der Volumenstatus des Tieres abgeschätzt werden konnte. Zudem diente er der Gewinnung der Blutprobe zur Bestimmung der gemischt-venösen Sättigung.

Für die Messung des Herzzeitvolumens (HZV) wurde der Pulmonalis-Katheter an einen Vigilance-Monitor angeschlossen (Modell VIG2E, Edwards Lifesciences, USA).

Sämtliche Katheter mit Ausnahme des Schrittmacher-Katheters wurden an einen Druckaufnehmer (Modell 1290A, Hewlett Packard, Böblingen) angeschlossen und auf einem Überwachungsmonitor (Datex S/5, Datex-Ohmeda GmbH, Freiburg) dargestellt. Um eine Okklusion der eingeführten Katheter zu vermeiden, wurden alle Lumina kontinuierlich mit physiologischer NaCl-Lösung (500ml) unter Zusatz von 5000 IE Heparin (Liquemin®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) mit 3 ml/h gespült.

Sämtliche Druckaufnehmer wurden auf Höhe des rechten Vorhofes positioniert, bei jeder Lageänderung des Tieres erneut ausgerichtet und anschließend auf den atmosphärischen Luftdruck geeicht. Die Datenerfassung sämtlicher Parameter erfolgte kontinuierlich elektronisch und zu den Messzeitpunkten nach Protokoll zusätzlich manuell.

Die arteriellen Blutgase wurden mit einem Blutgasanalysegerät (ABL System 615, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt. Neben Sauerstoffpartialdruck (PO_2) und Kohlendioxidpartialdruck (PCO_2) wurden pH-Wert, Laktat, Hämoglobin sowie die Elektrolyte Natrium und Kalium gemessen. Die Gewinnung der einzelnen Proben erfolgte aus dem Pulmonalis-Katheter (gemischt-venös) und dem über die inguinale Schleuse eingeführten aortalen Katheter (zentral-arteriell).

2.6 Das Versuchsprotokoll

Das Versuchsprotokoll gliederte sich in vier Abschnitte:

- Flimmerphase, in der keine Zirkulation besteht,
- die BLS-Phase, die die Reanimation durch einen Laien darstellt, und
- die ALS-Phase, gleichbedeutend mit professioneller medizinischer Hilfe unter Verwendung von Medikamenten und erweiterten Reanimationstechniken.
- Kam es nach erfolgreicher Reanimation zu einem Spontankreislauf, ging der Versuch über in die ROSC-Phase (Return of spontaneous circulation).

Um eine größtmögliche Realitätstreue zu erlangen, wurden die Dauer des Kammerflimmerns und der Laienreanimation an die realen Bedingungen angepasst.

Direkt vor Versuchsbeginn wurden die hämodynamischen Parameter erfasst und eine arterielle Blutgasanalyse als Baseline-Wert entnommen. Im Anschluss wurde zügig der an eine Wechselstromquelle angeschlossene Schrittmacherkatheter eingeschwenkt.

2.6.1 Das Reanimationsgerät Autopulse®

Die manuelle Thoraxkompression hängt von vielen Einzelfaktoren ab und variiert im Verlauf der CPR erheblich. Um eine gleichbleibende Kompressionsqualität zu erhalten, verwendeten wir das Reanimationsgerät Autopulse®. Somit wurde eine einheitliche und konstante Herzdruckmassage über den gesamten Versuchsablauf gewährleistet. Es handelt sich hierbei um ein kommerziell erhältliches Gerät, welches für die Verwendung am Menschen zugelassen ist.

Beim Autopulse® handelt es sich um eine stabile Unterlage, auf der der Patient positioniert wird. Über den Thorax des Patienten wird ein Kompressionsriemen gelegt, der von einem Elektromotor gespannt wird und somit eine thorakale Kompression erzeugt.

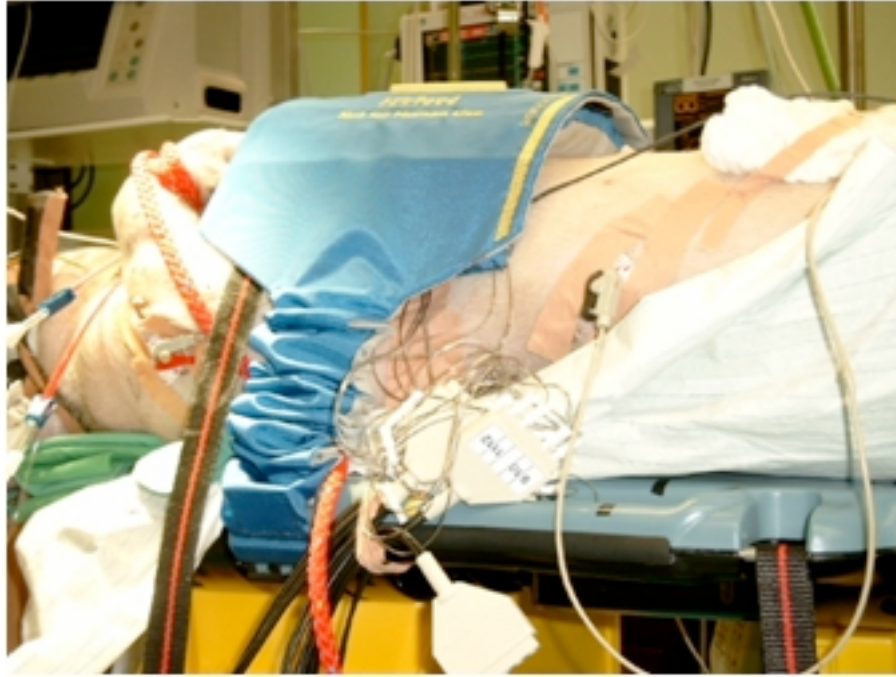


Abb. 1 Instrumentiertes und positioniertes Tier

2.6.2 Flimmerphase

Mit der intrakardialen Applikation eines Wechselstromes von 5-10 V über einen kurzen Zeitraum von 1-2 Sekunden wurde der Sinusrhythmus in ein Kammerflimmern konvertiert. Kammerflimmern (VF) wurde definiert durch den Abfall des aortalen Drucks unterhalb des hydrostatischen Drucks des Blutes sowie durch die entsprechenden charakteristischen EKG-Veränderungen, welche auf dem Überwachungsmonitor beobachtet wurden.

Die therapiefreie Flimmerphase ohne Schnappatmung („gasping“) oder Beatmung dauerte 4 Minuten.

2.6.3 BLS-Phase / Laienreanimation

Direkt nach dem therapiefreien Flimmerintervall begann die erste Therapiephase mit Maßnahmen des BLS (BLS = basic life support). Dies entspricht der kardio-pulmonalen Reanimation (CPR) ohne technische oder pharmakologische Hilfsmittel, bestehend aus Thoraxkompressionen und, je nach Versuchsgruppe, einer entsprechenden Beatmung, wie sie durch einen Laienhelfer durchgeführt werden kann.

Ziel des BLS ist es, eine minimale Perfusion und somit Oxygenierung des Organismus zu gewährleisten, bis professionelle medizinische Hilfe verfügbar ist. Die BLS-Phase dauerte 6 Minuten. Zur Thoraxkompression verwendeten wir das bereits erwähnte Reanimationsgerät Autopulse® (62) mit einer Kompressionsrate von 80 /min.

Die 24 Tiere beiderlei Geschlechts (Verhältnis 1:1) wurden in Bezug auf die CPR-Methode in drei Gruppen randomisiert und in der 6-minütigen BLS-Phase wie folgt reanimiert:

Gruppe 1: Kontinuierliche Thoraxkompression
(continuous chest compression (CCC))

In dieser Gruppe erfolgte keine Beatmung mittels eines Beatmungsbeutels, sondern lediglich eine kontinuierliche externe Herzdruckmassage.

Gruppe 2: 15-2

Das Verhältnis von Kompression und Beatmung (15-2) orientiert sich an den Internationalen Leitlinien von ERC und AHA für die kardio-pulmonale Reanimation aus dem Jahr 2000 (63), wobei mit 2 Beatmungen begonnen wird.

Gruppe 3: 30-2

Diese Gruppe wurde nach den zum Versuchszeitpunkt gültigen Empfehlungen für das Jahr 2005 reanimiert (13), wobei mit den 30 Thoraxkompressionen begonnen wird, gefolgt von 2 Beatmungen.

Bei Gruppe 1 wurde das Beatmungsgerät vom Tubus diskonnektiert und das Tier zur Vermeidung einer Autoventilation durch Schnappatmung neuromuskulär relaxiert. Für die Simulation der Mund-zu-Mund oder Mund-zu-Nase-Beatmung in den Gruppen 2 und 3 wurde das Versuchstier über den Endotrachealtubus mit einem Handbeatmungsbeutel und einer F_iO_2 von 0,21 beatmet. Hierdurch wurden die realen Gegebenheiten bei Mund-zu-Mund- oder Mund-zu-Nase-Beatmung am ehesten widerspiegelt. Das Tidalvolumen entsprach ca. 400ml (10 ml/kg KG) (13, 64). Jeder Atemhub wurde über 2 Sekunden appliziert.

Die Gesamtdauer der Laienreanimation betrug 6 Minuten, wodurch die durchschnittliche Zeit bis zum Eintreffen der professionellen Retter abgebildet wurde.

2.6.4 ALS-Phase / Notarztphase

Zur Konvertierung des Kammerflimmerns in einen normalen Sinusrhythmus ist eine Defibrillation unerlässlich. Die Defibrillation ist bei Nichtverfügbarkeit eines halb- oder vollautomatischen Defibrillators definitionsgemäß Bestandteil des ALS (advanced life

support) und stellt in Verbindung mit der Applikation von Medikamenten die adäquate notärztliche Hilfe dar.

Auch die ALS-Phase orientierte sich an den jeweiligen Leitlinien von AHA und ERC). Zur Verfügung stand ein biphasischer Defibrillator (Zoll M-Series Advisory®, Zoll Medical Germany, Köln), der mit Klebeelektroden (stat-padz®, Zoll Medical Germany, Köln) verwendet wurde. Entsprechend den Herstellerangaben wurden die ersten zwei Schocks mit einer Energie von 120 J (3 J/kg KG) abgegeben, alle weiteren mit 200 J (4 J/kg KG). Bestand nach der Defibrillation weiterhin ein Kammerflimmern (VF), eine Asystolie oder eine pulslose elektrische Aktivität (PEA), wurde die Thoraxkompression fortgesetzt. Für die Beatmung in der ALS-Phase wurde ein „Demandsystem“ (Oxidem 2000, Draeger, Lübeck, Deutschland) verwendet. Hiermit war es möglich, mit einer FiO₂ von 1,0 zu beatmen. Nach jeweils 8 erfolgten Thoraxkompressionen wurde in der Phase der Dekompression des Thorax ein Beatmungshub gegeben. Hierdurch ergab sich eine Atemfrequenz von 10 min⁻¹ (13).

Für die notwendige Volumensubstitution verwendeten wir einen Infusionsbeutel mit kolloidaler Lösung (500 ml, Voluven®, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg), der als Druckinfusion infundiert wurde. Als Vasopressoren wurden Adrenalin (45 µg/kg KG, iv) und Vasopressin (Pitressin® 0,4 IE/kg KG, iv, Parke-Davis GmbH, Berlin) verwendet. Die Dosis wurde auf 10 ml mit NaCl 0,9% verdünnt und gefolgt von einem 20 ml Bolus NaCl gegeben. Die Gabe der Vasopressoren begann mit Adrenalin und alternierte alle 5 Minuten. Diese alternierende Vorgehensweise entspricht nicht den ERC-Leitlinien, sondern den Leitlinien der AHA, die Vasopressin als alternativen Vasopressor empfehlen.

Im Anschluss wurde die CPR für 2 Minuten fortgeführt, bevor ein erneuter Defibrillationsversuch unternommen wurde.

Bei persistierendem Kammerflimmern (VF) wurde das Antiarrhythmikum Amiodaron (Cordarex®, 300 mg i.v., Sanofi-Synthelabo GmbH, Berlin) als Bolus appliziert, nachdem es auf 50 ml mit 5%iger Glukoselösung verdünnt wurde.

In Gruppe 1 und 2 erfolgte die Basisreanimation gemäß den Leitlinien von AHA (American Heart Association) und ERC in der Fassung aus dem Jahre 2000. Hier wurden initial eine EKG-Analyse und bis zu drei direkt aufeinander folgende Defibrillationen durchgeführt, erst dann erfolgte eine Thoraxkompression.

In Gruppe 3 wurde entsprechend den zum Versuchszeitpunkt gültigen Empfehlungen von AHA und ERC 2005 reanimiert. Nach Ende der BLS-Phase wurde nicht mehr initial defibrilliert, sondern ein Zyklus Basis-CPR für zwei Minuten durchgeführt. Hierdurch sollte ein realitätsgetreueres Szenario geschaffen werden, da auch der Rettungsdienst erst die Arbeitsmaterialien vorbereiten muss. Erst nach Vollendung dieses ersten Zyklus fand eine Analyse des EKG-Signals statt. Bei Vorliegen eines defibrillationswürdigen Rhythmus wurde einmalig biphasisch mit 120 Joule defibrilliert. Unabhängig von einer Veränderung im EKG wurde sofort nach Schockabgabe die Thoraxkompression fortgesetzt. Nach weiteren 2 Minuten erfolgte die nächste Analyse des EKG-Signals in Bezug auf Defibrillationswürdigkeit. Bei entsprechender Indikation erfolgte erneut eine biphasische Defibrillation. Lag ein Kreislaufstillstand ohne defibrillationswürdigen Rhythmus vor, wurde die Thoraxkompression fortgeführt. Auch hier erfolgte alle 5 Minuten die Gabe von Adrenalin und Vasopressin im Wechsel. Nach der dritten erfolglosen Defibrillation wurden 300 mg Amiodaron injiziert.

2.6.5 ROSC-Phase

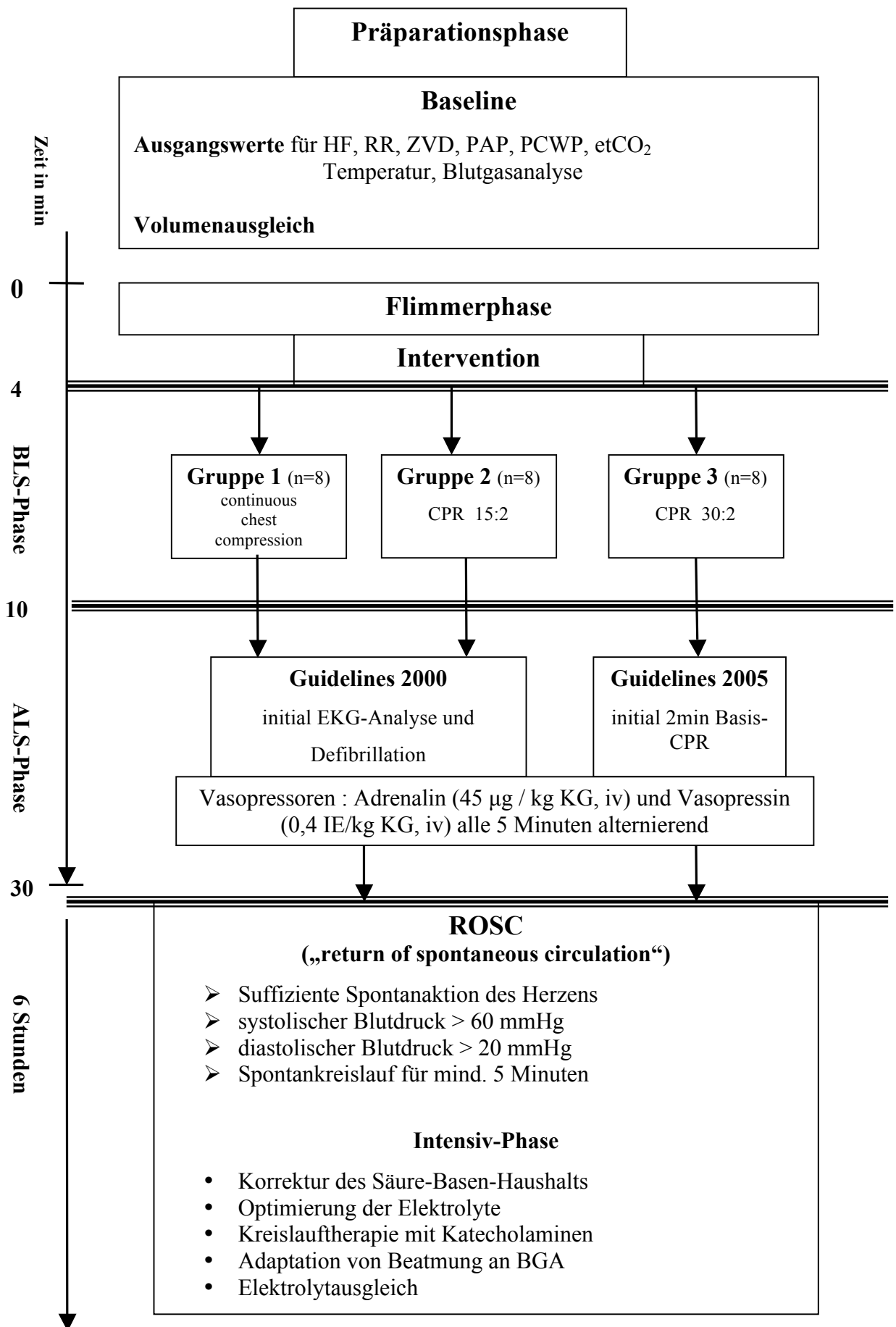
Als ROSC (Return of spontaneous circulation) wird die Rückkehr zu einem selbständigen und suffizienten Kreislauf bezeichnet. Die Suffizienz ist primär gekennzeichnet durch eine perfusionsfähige Spontanaktion des Herzens. Dieser Auswurf des Herzens in Kombination mit einer entsprechenden Nachlast ist für ein ausreichendes Herzzeitvolumen und die damit verbundene Organperfusion unerlässlich.

Da im präklinischen Bereich keine HZV-Messung verfügbar ist, dienten auch in der vorliegenden Untersuchung der systolische arterielle Blutdruck und der Herzrhythmus als Indikator für einen Spontankreislauf. Der ausreichende systolische Blutdruck kann klinisch durch Palpation der Arteria carotis beurteilt werden, uns stand hierfür die invasive Blutdruckmessung zur Verfügung. Ein systolischer Wert größer 60 mmHg und ein diastolischer Wert über 20 mmHg wurden als Untergrenze für einen Spontankreislauf gewählt. Bei Werten unterhalb dieser Grenzen lag definitionsgemäß kein ROSC vor, und die CPR wurde fortgesetzt. Bei konstantem Spontankreislauf für die Dauer von mindestens 5 Minuten mit den erwähnten Parametern galt die ROSC-Phase als erreicht. Um den Kreislauf in dieser Phase zu unterstützen, erhielt das Tier eine bedarfsadaptierte Katecholamintherapie. Diese bestand aus der kontinuierlichen Infusion von Noradrenalin und Adrenalin mittels einer Spritzenpumpe. Eine Korrektur des Säure-Basen-Haushaltes erfolgte mittels Natriumbikarbonatpufferlösung, die nach aktueller Blutgasanalyse dosiert

wurde. Wenn der Kreislauf sich unter dieser Maximaltherapie stabilisieren ließ, wurde das Tier für weitere 6 Stunden überwacht. Hierfür wurde die Narkose wieder eingeleitet und aufrechterhalten. Dieser Zeitraum bildete die klinische Phase ab, also die Einlieferung des Patienten in den Schockraum und die anschließende intensivmedizinische Betreuung.

Nach Ablauf dieser Phase wurde das Tier mit einer Überdosis Kaliumchlorid und Propofol euthanisiert und der Versuch galt als beendet. Dann erfolgte eine Autopsie, um etwaige Organschäden zu eruieren.

Konnte initial kein spontaner Kreislauf erzielt werden, oder wurden die hämodynamischen Parameter nicht erreicht, wurde die Reanimation für 20 Minuten nach dem ALS-Protokoll weitergeführt. Konnte bis dahin kein eigenständiger Kreislauf erreicht werden, wurde der Versuch abgebrochen.



2.7 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit der Computersoftware „Prism 4“ (GraphPad Software, Inc., Kalifornien, USA). Der Vergleich der hämodynamischen und laborchemischen Werte erfolgte mittels eines „two way ANOVA“ Tests. Um eine Mehrfachvergleichbarkeit zu gewährleisten, erfolgte eine p-Wert-Korrektur mittels der Bonferroni-Methode. Die erfolgreiche Prüfung auf Normalverteilung sämtlicher Werte wurde ebenfalls mit der erwähnten Software nach dem „Kolmogorov-Smirnov-Test“ durchgeführt.

Sämtliche Ergebnisse werden als Mittelwert \pm SEM („standard error of the mean“ = Standardmessfehler) angegeben. Eine statistische Signifikanz bestand ab einem p-Wert $< 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Baselinewerte der drei Studiengruppen

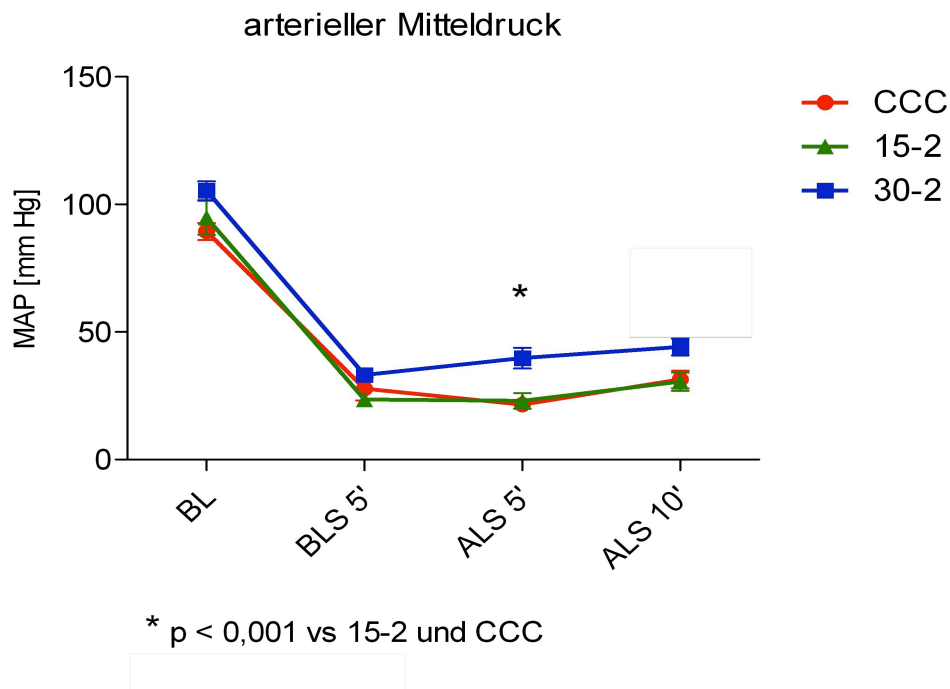
	Gruppe			P
	CCC	30:2	15:2	
Geschlecht [m/w]	4 / 4	4 / 4	5 / 3	0,87
Körpergewicht [kg]	42 ± 2	45 ± 1	43 ± 2	0,42
MAP [mmHg]	89 ± 3	105 ± 4	94 ± 7	0,07
ZVD _{mean} [mmHg]	8 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	0,68
PCWP [mmHg]	10 ± 1	11 ± 1	9 ± 1	0,45
Herzfrequenz [Schläge/min]	104 ± 6	100 ± 9	103 ± 7	0,94

Tab. 1 alle Werte als Mittelwert ± SEM

Die Baselinewerte (BL-Werte) wurden kurz vor Beginn des eigentlichen Versuchsprotokolls erhoben, nach erfolgter Instrumentierung der Tiere. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Tiere mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von 0,21 beatmet. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen.

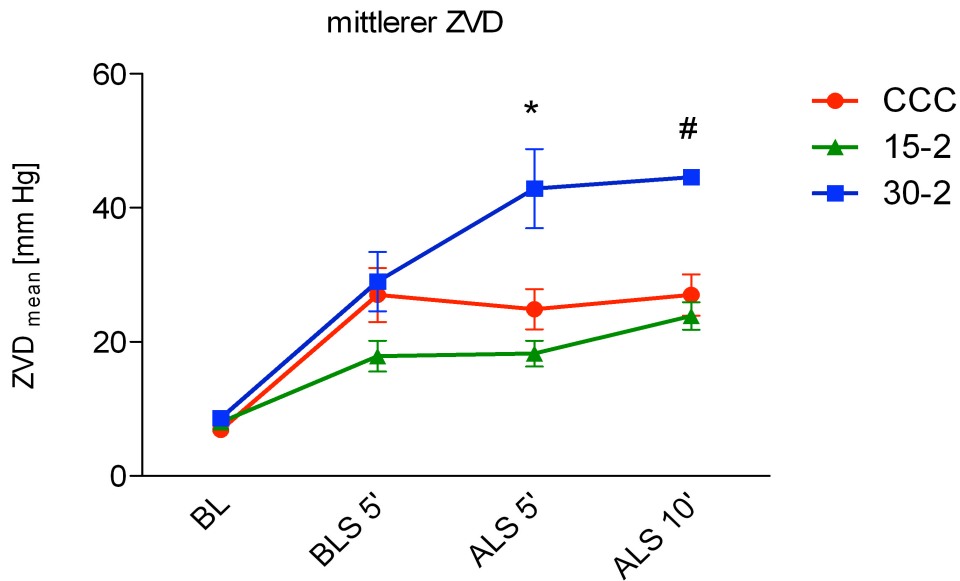
3.2 Ergebnisse Hämodynamik

3.2.1 Vergleich des MAP



Der mittlere arterielle Blutdruck MAP (= mean arterial pressure) war zum Zeitpunkt BL (= baseline) bei allen Gruppen entsprechend den physiologischen Normwerten für Schweine (58) ohne relevante Unterschiede. Durch die externe Thoraxkompression in der BLS-Phase stieg der MAP zum Zeitpunkt BLS 5' gegenüber dem Abfall nach Induktion des Kammerflimmerns wieder an. Zum Zeitpunkt ALS 5' zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Gruppe 30-2 vs CCC und 15-2 (40 ± 4 mmHg vs 23 ± 3 mmHg vs 22 ± 3 mmHg, $p < 0,01$). Nach 10 Minuten ALS-Dauer fand sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen der Gruppe CCC und 30-2 (31 ± 3 mmHg vs 44 ± 3 mmHg).

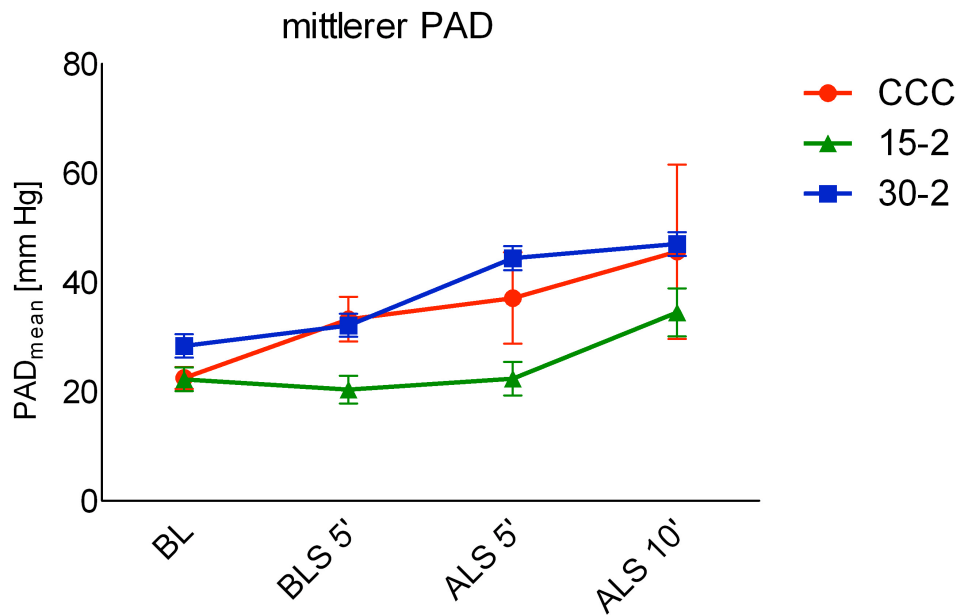
3.2.2 Vergleich des ZVD



* $p < 0,01$ vs 15-2 und CCC
$p < 0,01$ vs 15-2 und CCC

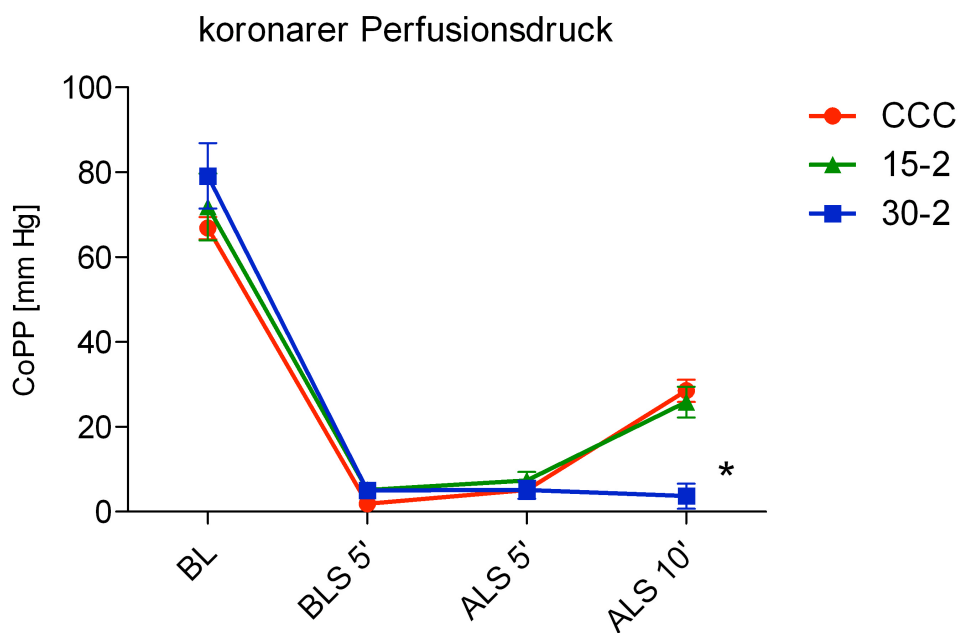
Der zentrale Venendruck (ZVD) unterschied sich zwischen den Gruppen 15-2 und CCC zu keinem Zeitpunkt signifikant. Bei Vergleich der Gruppe 30-2 mit CCC ergab sich in der ALS-Phase ein signifikanter Unterschied bei ALS 5' (43 ± 6 mmHg vs 25 ± 3 mmHg, $p < 0,01$) und bei ALS 10' (45 ± 1 mmHg vs 27 ± 3 mmHg, $p < 0,01$). Der Vergleich 30-2 vs 15-2 zeigte bereits bei BLS 5' einen signifikanten Unterschied, der sich bei ALS 5' (43 ± 6 mmHg vs 18 ± 3 mmHg, $p < 0,01$) und ALS 10' (45 ± 1 mmHg vs 24 ± 2 mmHg, $p < 0,01$) weiterhin darstellte.

3.2.3 Vergleich des Pulmonalarteriellen Drucks



Der pulmonalarterielle Druck (=PAD) zeigte zwischen den einzelnen Gruppen zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied in seinen Werten.

3.2.4 Vergleich des CoPP

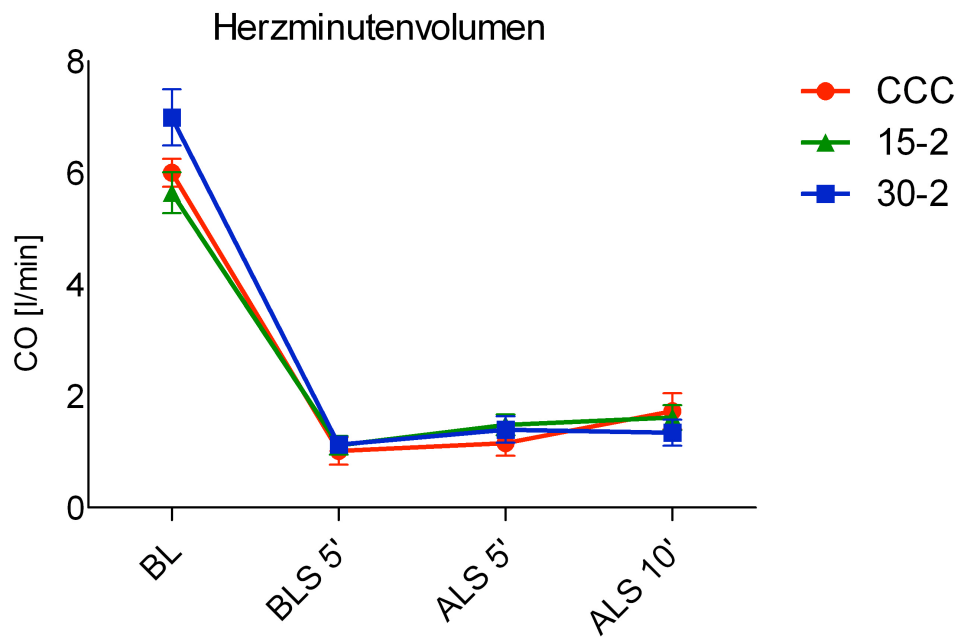


* $p < 0,01$ für 30-2 vs CCC und 15-2

Während der BLS-Phase war der koronare Perfusionsdruck (=CoPP) bei allen Gruppen ähnlich. Beim Vergleich der Gruppen CCC und 30-2 zeigte sich ein hochsignifikanter

Unterschied zum Zeitpunkt ALS 10' (29 ± 3 mmHg vs 4 ± 3 mmHg, $p < 0,01$). Auch beim Vergleich der Gruppen 15-2 vs 30-2 zeigte sich dieser hochsignifikante Unterschied zum Zeitpunkt ALS 10' (29 ± 3 mmHg vs 4 ± 3 mmHg, $p < 0,01$).

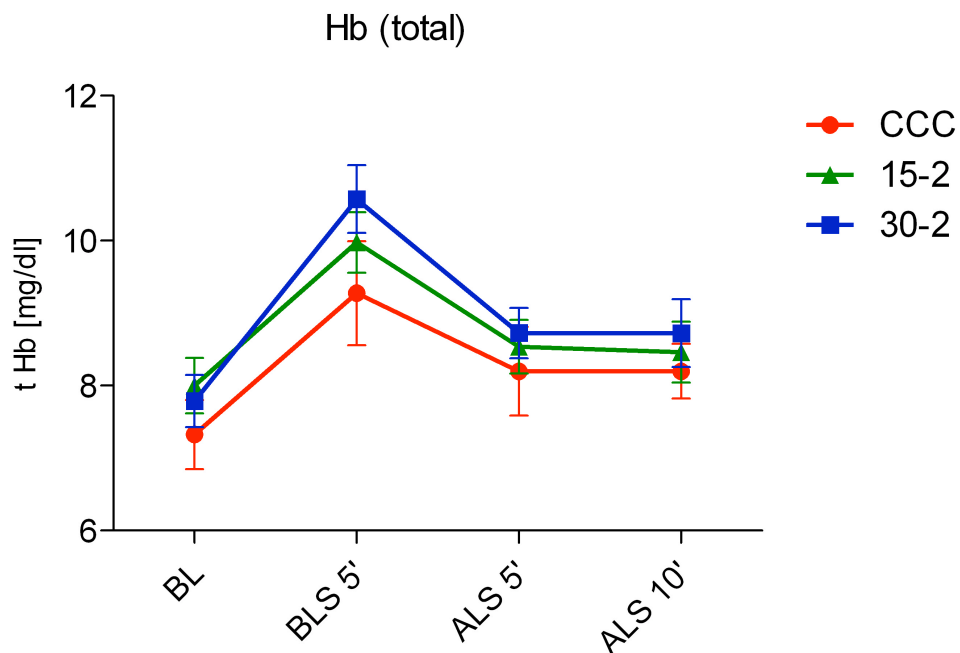
3.2.5 Vergleich des Herzzeitvolumens



Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde als Bolus-CO (= cardiac output) gemessen. Bei der statistischen Analyse der Auswurfleistung des Herzens konnte zwischen den einzelnen Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

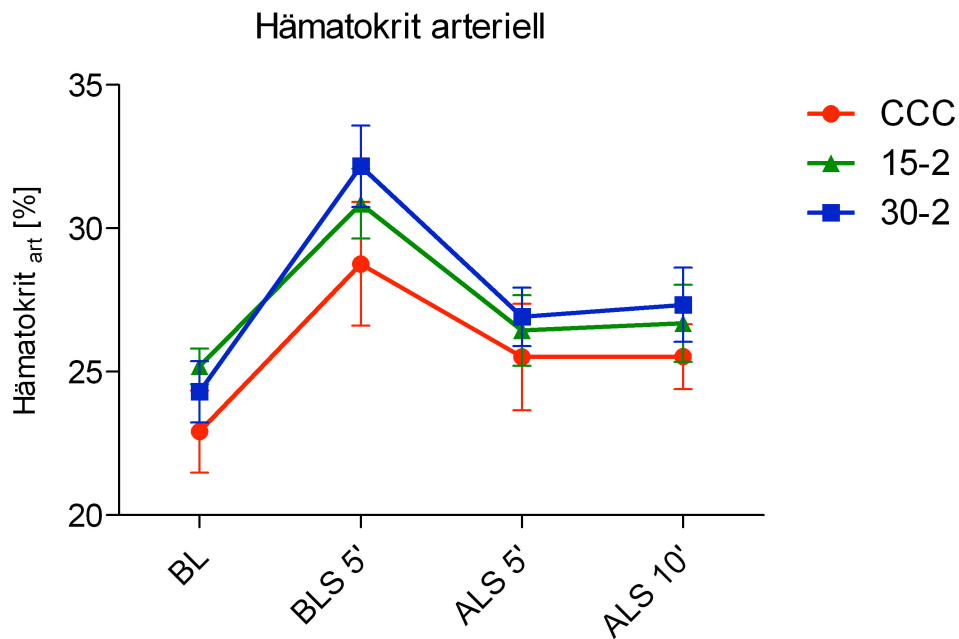
3.3 Ergebnisse der Blutgasanalyse

3.3.1 Vergleich des totalen Hämoglobins



Der Hämoglobinwert wurde aus einer arteriellen BGA-Probe bestimmt. Er stieg zwischen der Phase des Kammerflimmerns bis zum Beginn des ALS stetig an. Zum Ende der ALS-Phase näherte er sich dem Ausgangswert wieder an. Beim Gesamtvergleich aller Gruppen untereinander zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

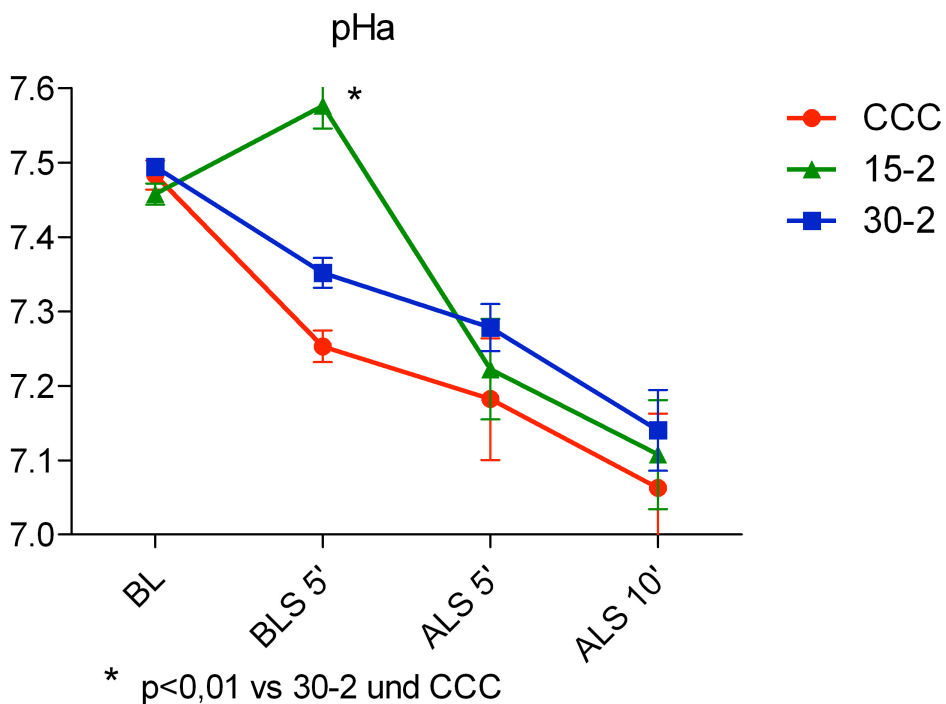
3.3.2 Vergleich des Hämatokrits



Der Hämatokrit-Wert wurde ebenfalls aus einer arteriellen BGA-Probe bestimmt. Er zeigte einen analogen Verlauf zum Wert des Hämoglobins, d.h. er stieg initial an, um sich dann mit Einsetzen der ALS-Phase seinem Baseline-Wert wieder anzunähern.

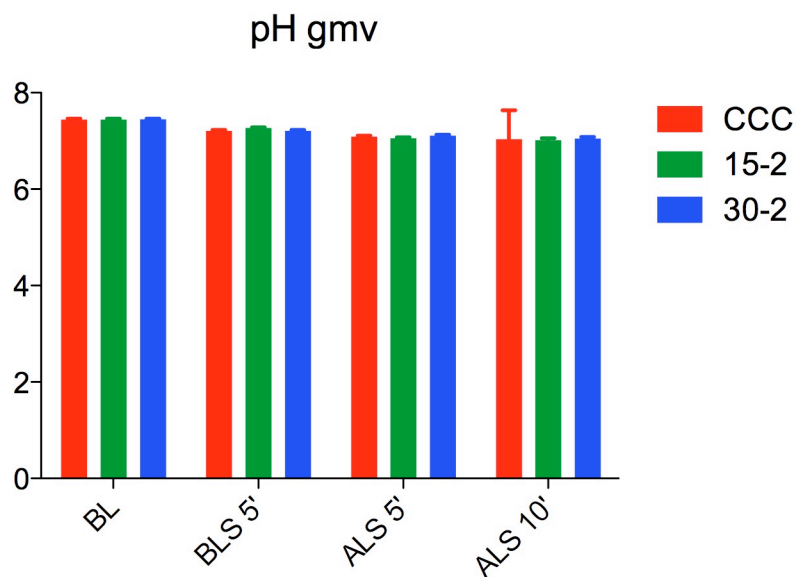
Zwischen den einzelnen Gruppen gab es auch hier keinen signifikanten Unterschied.

3.3.3 Vergleich des arteriellen pH



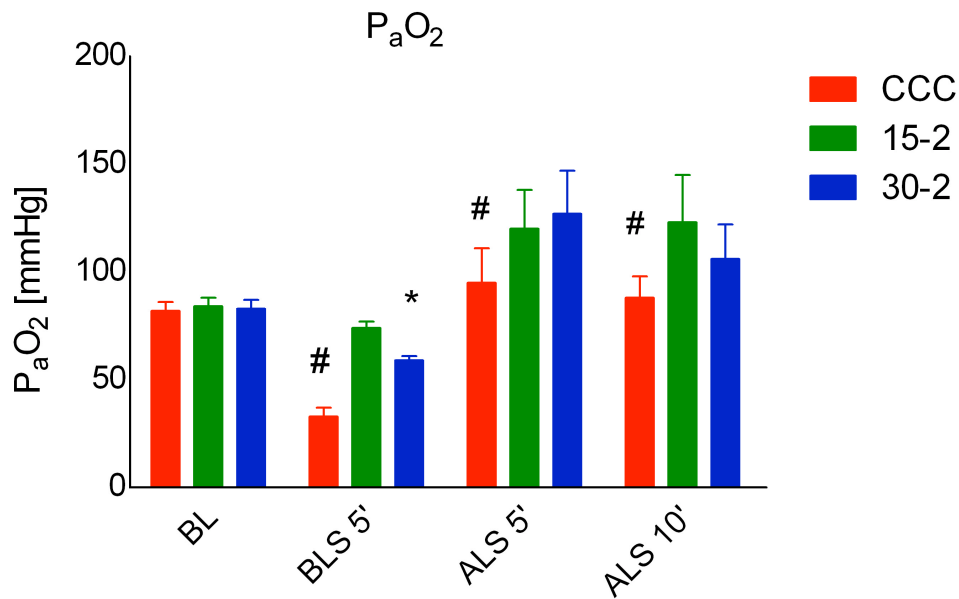
Beim Vergleich des arteriellen pH (pH_a) zwischen den Gruppen 30-2 und CCC zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Zum Zeitpunkt BLS 5' jedoch war der pH_a der Gruppe 15-2 signifikant höher als in den Gruppen 30-2 und CCC (7,5 vs 7,3 vs 7,2, $p < 0,01$). Dieser Unterschied egalisierte sich jedoch wieder und zeigte in der anschließenden ALS-Phase keine weitere Signifikanz.

3.3.4 Vergleich des gemischt-venösen pH



Der gemischt-venöse pH-Wert zeigt zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Jedoch zeigt sich ein kontinuierlicher signifikanter Abfall in allen Gruppen von Baseline bis ALS 10'.

3.3.5 Vergleich des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks

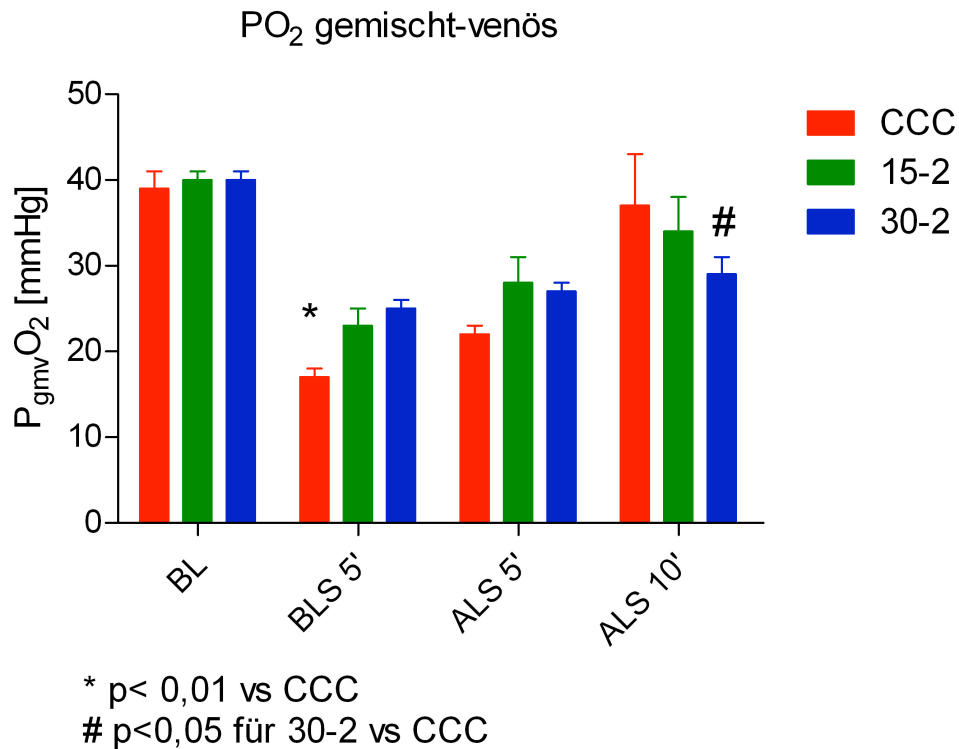


* p<0,001 15-2 vs 30-2
p<0,001 CCC vs 15-2 und 30-2

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (= PaO₂) der Gruppe CCC zeigte zu jedem Zeitpunkt des Versuchs einen statistisch signifikanten Unterschied zu den Gruppen 15-2 und 30-2, nämlich 33±4 mmHg vs 74±3 mmHg (15-2) und 59±2 mmHg (30-2) BLS 5'.

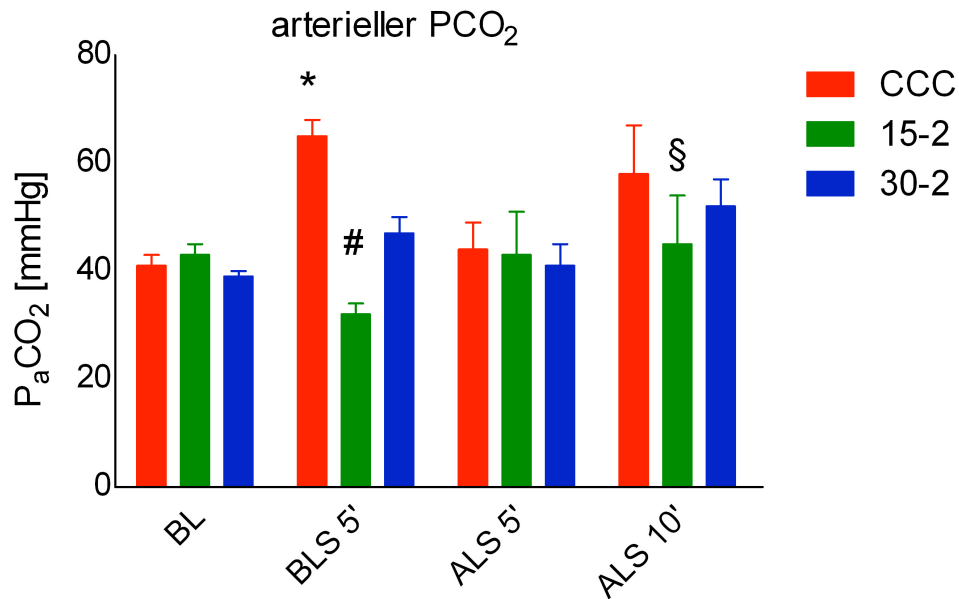
Bei BLS 5' fand sich zusätzlich zwischen den beiden Gruppen mit Ventilation 15-2 vs 30-2 ein signifikanter Unterschied (74±3 mmHg vs 59±2 mmHg, p<0,001). Ein signifikanter Unterschied der Gruppe CCC zeigte sich auch bei ALS 5' mit 95±16 mmHg vs 15-2 mit 120±18 mmHg und 30-2 mit 126±20 mmHg (p<0,01). Analog verhielt es sich bei ALS 10' mit 88±10 mmHg vs 123±20 mmHg und 106±16 mmHg. (p<0,01).

3.3.6 Vergleich des gemischt-venösen Sauerstoffpartialdrucks



Die beiden ventilierten Gruppen 15-2 und 30-2 unterschieden sich in der BLS-Phase signifikant zur CCC-Gruppe, die einen $P_{\text{gmV}}\text{O}_2$ von 17 ± 1 mmHg gegenüber 23 ± 2 mmHg und 25 ± 1 mmHg hatte ($p < 0,01$). Zum späteren Zeitpunkt ALS 10' unterschied sich die Gruppe 30-2 mit 29 ± 2 mmHg vs CCC mit 37 ± 6 mmHg ($p < 0,05$). Zum Zeitpunkt ALS 5' zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

3.3.7 Vergleich des arteriellen CO₂-Partialdrucks



* $p < 0,001$ vs 15-2 und 30-2

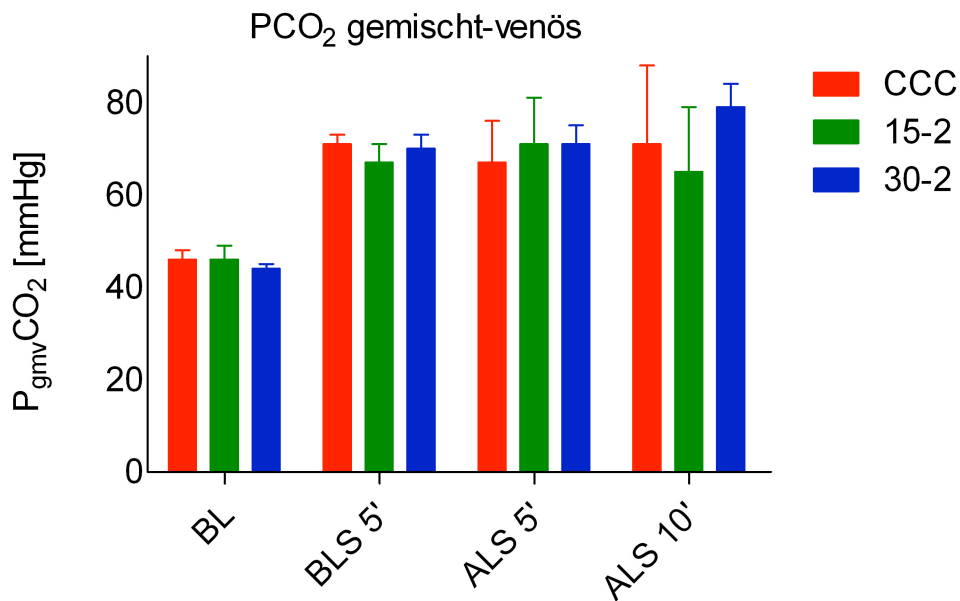
$p < 0,001$ für 15-2 vs 30-2

§ $p < 0,05$ für 15-2 vs CCC

Der $P_a\text{CO}_2$ stieg zum Zeitpunkt BLS 5' in der Gruppe CCC mit 65 ± 3 mmHg signifikant gegenüber den Werten der Gruppen 15-2 und 30-2 (32 ± 2 mmHg und 47 ± 3 mmHg, $p < 0,001$). Der Unterschied der Gruppen 15-2 und 30-2 war zu diesem Zeitpunkt ebenfalls statistisch signifikant (32 ± 2 mmHg vs 47 ± 3 mmHg, $p < 0,001$).

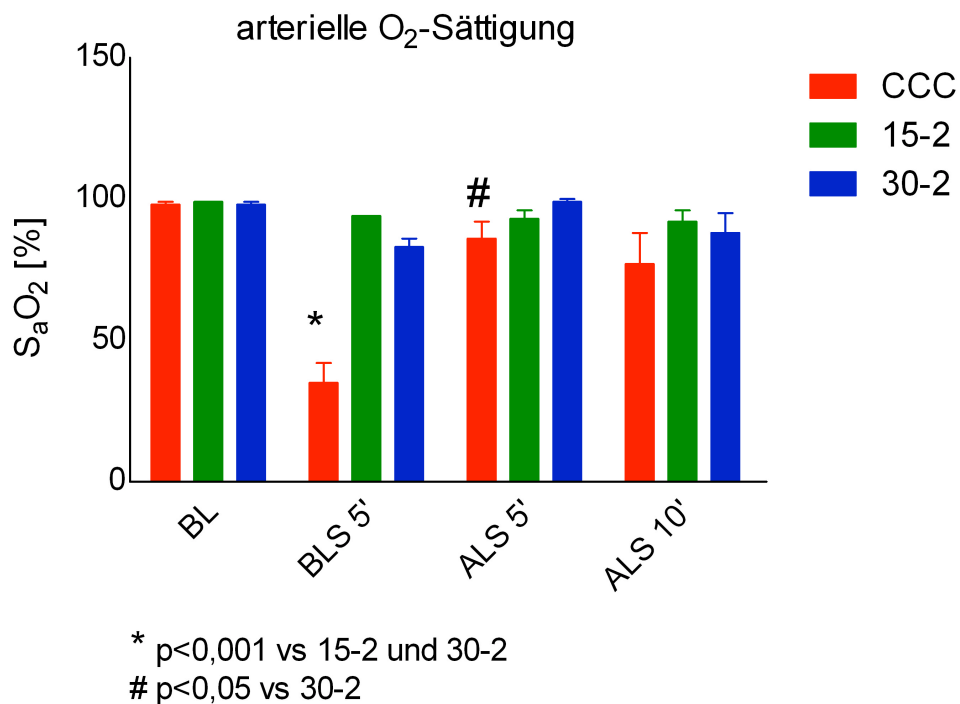
Auch zum späteren Zeitpunkt ALS 5' und 10' existierte ein signifikanter Unterschied zwischen 15-2 und CCC (45 ± 9 mmHg vs 58 ± 9 mmHg, $p < 0,05$).

3.3.8 Vergleich des gemischt-venösen CO₂-Partialdrucks



Der gemischt-venös gemessene Kohlendioxidpartialdruck zeigte im Vergleich der Gruppen untereinander keine signifikanten oder relevanten Unterschiede.

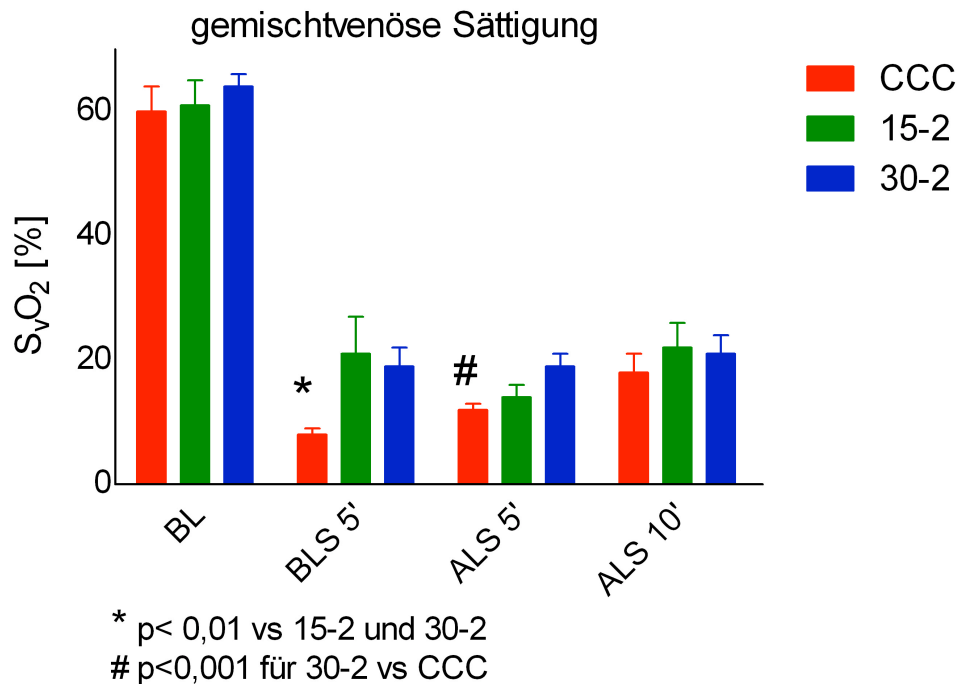
3.3.9 Vergleich der arteriellen Sauerstoffsättigung



Die arterielle Sauerstoffsättigung (= S_aO₂) unterschied sich zum Zeitpunkt BLS 5' hochsignifikant zwischen der Gruppe CCC mit einer Sauerstoffsättigung von 35±7%

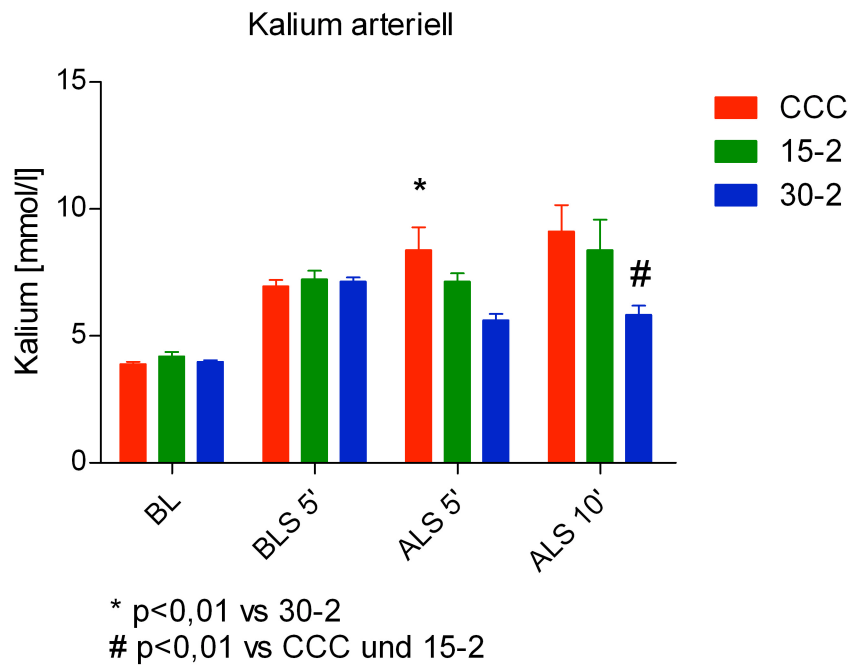
gegenüber den Gruppen 15-2 mit $94\pm 1\%$ und 30-2 mit $83\pm 3\%$ ($p < 0,001$). Zum späteren Zeitpunkt ALS 5' bestand dieser Unterschied weiterhin mit $86\pm 6\%$ vs $93\pm 3\%$ in der Gruppe 15-2 und $99\pm 1\%$ in der Gruppe 30-2 ($p < 0,05$). Zwischen den beiden initial beatmeten Gruppen 15-2 und 30-2 fand sich kein signifikanter Unterschied.

3.3.10 Vergleich der gemischt-venösen Sättigung



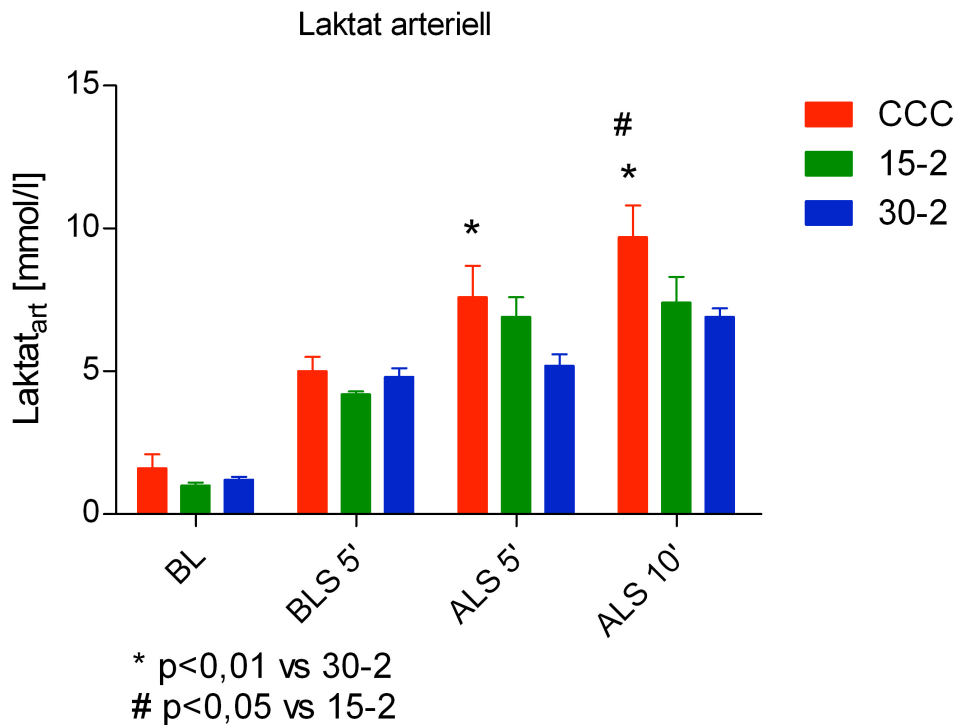
Die gemischt-venöse Sättigung zeigte zu Versuchsbeginn (BL) in allen drei Gruppen einen Wert, der den Normwerten für Versuchsschweine entspricht. Ein erster signifikanter Unterschied der Gruppe CCC zur Gruppe 15-2 zeigte sich bei BLS 5' mit $8\pm 1\%$ vs $21\pm 6\%$ und vs der Gruppe 30-2 mit $19\pm 3\%$ ($p < 0,01$). Nach fünfminütiger ALS-Phase unterschied sich die Gruppe CCC mit $12\pm 1\%$ signifikant zur Gruppe 30-2 mit $19\pm 2\%$ ($p < 0,001$).

3.3.11 Vergleich des arteriellen Kaliumspiegels



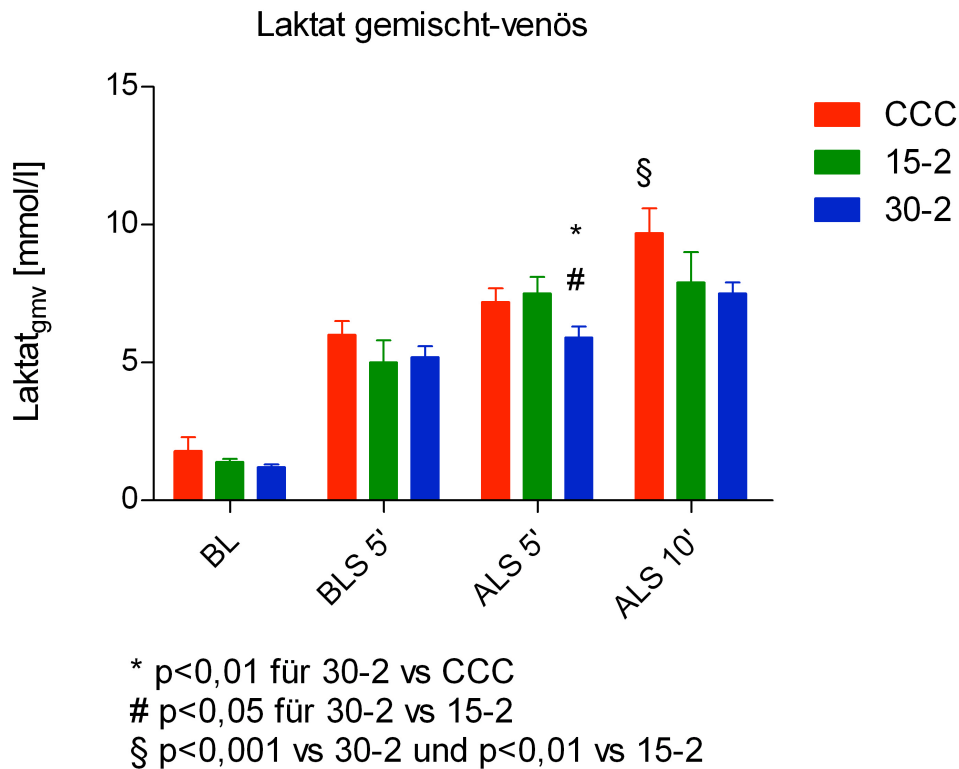
Nach fünfminütigem ALS (ALS 5') fand sich ein erster signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe CCC mit $8,3 \pm 1$ mmol/l vs Gruppe 30-2 mit $5,5 \pm 1$ mmol/l ($p < 0,01$). Zur selben Zeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen CCC und 15-2 ($8,3 \pm 1$ mmol/l vs $7,1 \pm 1$ mmol/l, $p > 0,05$). Die Gruppe 30-2 differierte zum Zeitpunkt ALS 10' signifikant mit dem Wert $5,7 \pm 1$ mmol/l zu den Gruppen 15-2 mit $8,4 \pm 1$ mmol/l und Gruppe CCC mit $9,1 \pm 1$ mmol/l ($p < 0,01$).

3.3.12 Vergleich des arteriellen Laktats



Das Laktat stieg zu Versuchsbeginn mit Eintritt in die Flimmerphase bis zum Zeitpunkt des BLS nahezu gleichsinnig in den Einzelgruppen an. Zum Zeitpunkt ALS 5' stieg es in der Gruppe CCC mit einem Wert von $7,6 \pm 1$ mmol/l signifikant höher, als in der Gruppe 30-2 mit $5,2 \pm 0,4$ mmol/l ($p < 0,01$). Zum späteren Zeitpunkt ALS 10' zeigte sich dieser Unterschied weiterhin ($9,7 \pm 1$ mmol/l vs $6,9 \pm 0,3$ mmol/l, $p < 0,01$). Auch der Vergleich der Gruppe CCC zur Gruppe 15-2 mit einem Wert von $7,4 \pm 1$ mmol/l erwies sich zu diesem Zeitpunkt als signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$).

3.3.13 Vergleich des gemischt-venösen Laktats



Das gemischt-venös gemessene Laktat zeigt einen analogen Verlauf zum arteriell gemessenen. Zum Zeitpunkt ALS 5' differierte die Gruppe 30-2 signifikant zur Gruppe CCC mit $5,9 \pm 0,4$ mmol/l vs $7,2 \pm 0,5$ mmol/l ($p < 0,01$). Zum selben Zeitpunkt unterschieden sich auch die Gruppe 30-2 und 15-2 mit $5,9 \pm 0,4$ mmol/l zu $7,5 \pm 0,6$ mmol/l ($p < 0,05$). Zum späteren Zeitpunkt ALS 10' stieg das gemischt-venöse Laktat in der Gruppe CCC weiterhin an und zeigte einen signifikanten Unterschied zu den Gruppen 30-2 und 15-2 ($9,7 \pm 0,9$ mmol/l vs $7,5 \pm 0,4$ mmol vs $7,9 \pm 1$ mmol/l, $p < 0,001$ vs 30-2 und $p < 0,01$ vs 15-2).

3.3.14 Autopsieergebnisse

Die anschließende Autopsie der Versuchstiere mit Inspektion der inneren Organe gab Aufschluss über therapiebedingte Läsionen. Es fanden sich keine Anhalte für größere Blutungen oder Hohlorganperforationen.

Vereinzelt stellten sich subpleurale hämorrhagische Flecken auf der Pleura visceralis der Lunge dar, die durch hohe Spitzendrücke der Atemwege infolge der Thoraxkompression sowie kardialer Stauung zu erklären sind. Die Messkatheter fanden sich in korrekter Lage und Position.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Vor Einleitung der Flimmerphase gab es keine hämodynamischen oder laborchemischen Unterschiede zwischen den Gruppen. Der CoPP war in der Phase der BLS-CPR zwischen den einzelnen Gruppen vergleichbar. Der P_{aO_2} in der Gruppe 15-2 war während des BLS signifikant höher als zu gleichem Zeitpunkt in den Gruppen 30-2 und CCC. Zur selben Zeit war der P_{aCO_2} in den Gruppen 30-2 und CCC signifikant höher als in der Gruppe 15-2. Die Tiere der 15-2-Gruppe blieben somit im normokapnischen Bereich. Zudem sank der arterielle pH-Wert der Gruppe 15-2 signifikant langsamer als in den anderen Gruppen. Das Laktat war während der ALS-Phase sowohl arteriell, als auch gemischt-venös gemessen in der Gruppe CCC höher als in den anderen Gruppen.

Sowohl die arterielle als auch die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung waren in den ventilerten Gruppen signifikant höher als in der nicht-ventilierten Gruppe. Dies zeigte sich auch im korrespondierenden gemischt-venösen Sauerstoffpartialdruck, der in der Gruppe CCC niedriger als in den anderen war.

Zum Ende der Laienreanimation zeigten alle Tiere ein Kammerflimmern (VF).

Es konnte in den Gruppen CCC, 30-2 und 15-2 jeweils bei 0/8, 2/8 und 4/8 Tieren ein ROSC erreicht werden, allerdings waren diese Ergebnisse nicht signifikant.

Bei der anschließenden Autopsie fanden sich alle Katheter regelrecht in Lage und Position.

4 Diskussion

4.1 Der Stellenwert der Ventilation

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Ventilation, sei es 15-2 oder 30-2, einer Reanimation durch alleinige Thoraxkompression (CCC) überlegen ist. Dies zeigte sich in der verbesserten arteriellen und gemischt-venösen Oxygenierung, sowie der geringeren Laktatproduktion. Des Weiteren fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen 15-2 und 30-2 in Hinblick auf die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung. Die arterielle O_2 -Sättigung war jedoch in der Gruppe 15-2 besser.

Die Erhöhung der Thoraxkompressionsrate von 15:2 auf 30:2 bewirkte eine Veränderung der arteriellen, nicht aber der gemischt-venösen Blutgase. Es kam zu einer signifikanten Erhöhung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks in der BLS-Phase in der 15-2 Gruppe. Auch der Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen System war in der 15-2 Gruppe signifikant niedriger als in der 30-2 Gruppe.

Unter kontinuierlicher Thoraxkompression mit entsprechend besseren Perfusionsbedingungen (Gruppe CCC) konnte keine bedarfsgerechte Oxygenierung im Endstromgebiet erreicht werden. Dies zeigte sich durch die deutlich erhöhte Laktatproduktion als Zeichen für einen anaeroben Stoffwechsel. Dieses Sauerstoffdefizit in der Gruppe CCC persistierte bis in die ALS-Phase hinein.

Chandra et al. zeigten in einer Publikation im Jahr 1994, dass eine arterielle Sauerstoffsättigung von über 90% für 4 Minuten unter alleiniger Kompression ohne Ventilation möglich ist (65).

Berg et al. schlugen sogar vor, gänzlich auf eine assistierte Ventilation in der BLS-Phase zu verzichten, weil sie das Outcome nicht verbessern würde (50).

Ewy zeigte in einer 2007 erschienenen Publikation, dass es im Vergleich zwischen CCC und 30:2 in der BLS-Phase im Tiermodell zu keinem kritischen Abfall des P_aO_2 kommt (66). Die gleiche Studiengruppe beobachtete in einem ähnlichen Tiermodell ein Atemminutenvolumen von 6-8 l/min bei 35 kg schweren Schweinen durch eine Kombination von passiver Ventilation und agonaler Schnappatmung unter rein kardialer Reanimation (CCC) (49). Diese Studien lassen den Schluss zu, dass eine CPR ohne Ventilation ebenso erfolgreich sein kann, wie eine Reanimation mit Ventilation. Der Schnappatmung kommt somit bei bestehender Hypoxämie eine zentrale Bedeutung zu. Denn nur durch diese agonale Atmung und die passive Ventilation durch die Thoraxkompression

könnte eine minimale Oxygenierung des Blutes erreicht werden. Aufgrund dieser Beobachtung empfahlen die Autoren Bobrow und Ewy lediglich eine passive Sauerstoffinsufflation für gewisse Patientengruppen anzuwenden. Bei dem beobachteten Kreislaufstillstand wurde dieser passiven Oxygenierung ein besseres neurologisches Outcome gegenüber herkömmlicher Maskenbeatmung zugeschrieben (67, 68).

Das zentrale Problem dieser Argumentation ist jedoch, dass das Schwein einen anderen Atemweg als der Mensch hat, wie unten beschrieben wird. Die Vorstellung einer passiven Ventilation ist somit nicht vom Schwein auf den Menschen übertragbar.

Unsere Ergebnisse widersprechen somit den oben genannten Studien, denn aufgrund unserer Daten lässt sich eine Empfehlung zugunsten einer rein kardialen Reanimation nicht aufrecht erhalten.

In der Literatur finden sich keine gesicherten Daten zur Inzidenz des „gaspings“ (Schnappatmung) beim Menschen. Die Angaben schwanken zwischen 6% (51) und 56% (69). Zudem ist der menschliche Atemweg abgewinkelt, und somit beim Bewusstlosen primär als obstruiert anzusehen. Dies gilt für den Menschen in Rückenlage mit ungesichertem Atemweg und dem Kopf in neutraler Position (70, 71). Außerdem wurde von Safar et al. bereits 1961 eine Arbeit zur passiven Ventilation am Menschen durchgeführt. Hier zeigte sich bei 30 Versuchspersonen kein messbares Tidalvolumen ohne künstlichen Atemweg, gegenüber einem mittleren Tidalvolumen von 156 ml mit gesichertem Atemweg (72). Dieses Phänomen wurde aktuell auch von der Studiengruppe Deakin et al. beobachtet. Hierbei kam es unter Herzdruckmassage zu einer passiven Ventilation durch einen Endotrachealtubus von im Median 41,5 ml, was gerade 1/4 der Totraumventilation entspricht (73).

Bei Tieren wie Hunden oder Schweinen ist dies aus anatomischen Gründen nicht der Fall. Es findet sich ein axial nicht-abgewinkelter oberer Atemweg, wodurch es zu einer Begünstigung einer passiven Ventilation kommt.

Die SOS-Kanto-Studie (51) hat diese Fragestellung im Jahr 2000 im Sinne einer multizentrischen Beobachtungsstudie analysiert und aufgearbeitet. Hierbei wurden die CPR-Leitlinien des Jahres 2000 mit compression only-CPR verglichen. Die Häufigkeit der Schnappatmung bei Eintreffen der professionellen Helfer wurde mit 11% beziffert, wenn es initial zu einer Laienreanimation kam. Bei Unterlassen des BLS sank die Frequenz des „gaspings“ auf 6%. Zwar wird ein neurologisch gleiches Outcome für Patienten, die eine rein kardiale Laienreanimation ohne Beatmung erhielten, beschrieben gegenüber den

Patienten, die nach derzeit gültigen Leitlinien reanimiert wurden. Dies gilt jedoch nur für einen Beginn der Thoraxkompression innerhalb von 4 Minuten nach beobachtetem Kollaps. Begann die CPR später als 4 Minuten nach dem Kollaps, kam es auch bei „kontinuierlicher Thoraxkompression“ zu einem vergleichbar schlechten neurologischen Outcome. Entscheidend ist also das frühzeitige Einsetzen der Thoraxkompression und ggf. Ventilation durch den Laienhelfer.

Die Inzidenz der Schnappatmung ist darüber hinaus zeitabhängig. Obwohl es nach Beobachtungen initial nach dem Herz-Kreislauf-Stillstand in vielen Fällen zur agonalen Atmung kommt, findet man nach 4 Minuten Kammerflimmern (VF) nur bei einem Drittel der Patienten noch agonale Schnappatmung (69). Da sie bei Bewusstlosen mit ungesichertem Atemweg, also in der BLS-Phase, praktisch keine Rolle spielt, ist dieses Phänomen von untergeordneter Bedeutung.

Es gibt mehrere Studien, die verschiedene Kompressions-Ventilations-Verhältnisse (C:V-Verhältnisse) untersucht haben, um einen Vergleich mit den damals gültigen Leitlinien zu schaffen. Es wurde mit einem Verhältnis von C:V von 15:1 (74), 50:2 (75), 50:5 (75, 76) und 100:2 reanimiert (76). Zwar fanden Sanders et al. in den Gruppen 50:5 und 100:2 ein besseres neurologisches Outcome, jedoch kam es auch in diesem tierexperimentellen Versuchsaufbau zum „gasping“-Phänomen. Hierdurch wird leider der exakte Einfluss der assistierten Beatmung verfälscht, worunter die Aussagekraft erneut zweifelhaft bleibt.

Um den Einfluss der Ventilation genauer zu untersuchen, benötigt man einen anderen Versuchsaufbau, der eine passive Ventilation sicher unterbindet.

In unserem Aufbau wurde dies durch die Bolusgabe eines langwirksamen Muskelrelaxans (Pancuronium) erreicht. Diesen Ansatz verfolgten auch Idris et al. (77) und beobachteten in einer tierexperimentellen Arbeit einen niedrigen mittleren arteriellen P_aO_2 in Verbindung mit einem erhöhten P_aCO_2 nach alleiniger Thoraxkompression ohne Ventilation (CCC). Zudem fand sich ein signifikant schlechteres Überleben bei CCC, als in einer Vergleichsgruppe mit Standard-BLS gemäß den Internationalen Leitlinien 2005. Zu gleichen Ergebnissen kamen Dorph et al. (75), die eine verminderte Oxygenierung und eine CO_2 -Retention bei den C:V-Verhältnissen 50:5 und 50:2 fanden, interessanterweise, ohne Unterschiede im Blutfluss der vitalen Organe zu beobachten. Ein weiterer Vergleich von Yannopoulos et al. aus dem Jahr 2006 zwischen den alten Reanimations-Leitlinien von 2000 mit einem C:V-Verhältnis von 15:2 mit dem aktuellen C:V-Verhältnis 30:2 gibt im Hinblick auf die Oxygenierung auch keine weiterführenden Erkenntnisse, da hierbei initial in der Phase des BLS mit einer FiO_2 von 1,0 beatmet wurde (78). Um den Stellenwert der

Ventilation für die Oxygenierung genauer zu bestimmen, bedarf es folglich gewisser Anforderungen an den Versuchsaufbau. Die Schnappatmung muss adäquat unterbunden werden, weshalb wir wie bereits beschrieben ein langwirksames Muskelrelaxans verabreichten. Andere Autoren, die hingegen eine „compression-only“-CPR favorisieren, verwendeten in ihrem Modell ein inhalatives Narkotikum (Isoflurane), welches eine Autoventilation im Sinne des „gaspings“ nicht sicher unterbindet (49).

Der Stellenwert der Ventilation im Rahmen der Laienreanimation ist somit noch nicht abschließend geklärt. Yannopoulos et al. zeigten in einer 2010 veröffentlichten Arbeit, dass der Verzicht auf eine assistierte Beatmung das 24-Stunden Outcome in einem Tiermodell signifikant verschlechterte (79).

4.2 Einsatz der Vasopressoren Adrenalin alternierend mit Vasopressin

Vasopressin wurde in den Leitlinien 2000 der AHA nur bei Kreislaufstillstand in Form eines Kammerflimmerns (VF) als Alternative erwähnt, bei Asystolie/PEA konnte eine Gabe nicht empfohlen werden, da die Studienlage noch nicht für eine Empfehlung ausreichte. Erst in den Leitlinien von 2005 wurde von der AHA die Indikation zur Vasopressingabe alternativ zum Adrenalin auch auf diese Indikation ausgeweitet. In den vom ERC in den Jahren 2000 und 2005 veröffentlichten Leitlinien wurde Vasopressin hingegen generell nicht empfohlen. Adrenalin wird zwar seit langer Zeit während der CPR verwendet (80, 81), jedoch kann eine positive Korrelation nicht bewiesen werden (82, 83). Adrenalin induziert durch eine repetitive Gabe eine übermäßige β -adrenerge Stimulation, die sich negativ auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch auswirkt (84). Dieser erhöhte Sauerstoffverbrauch begünstigt das Auftreten von ventrikulären Herzrhythmusstörungen (85), sowie ein progredientes Herzversagen in der Postreanimationsphase (86, 87). Adrenalin verkürzt signifikant die myokardialen Aktionspotentiale, wodurch ein Kammerflimmern begünstigt oder sogar therapierefraktär fixiert werden kann (88). Es hat sich zudem gezeigt, dass auch höhere Mengen an Adrenalin das Reanimationsergebnis nicht verbessern konnten (89-91). Vielmehr wurde von Behringer et al. gezeigt, dass eine kumulative Dosis an Adrenalin von > 4 mg mit einem schlechteren neurologischen Outcome korrelierte (92). In weiteren tierexperimentellen Untersuchungen wurde die Wirkung von Vasopressin auf die Organperfusion untersucht. Es zeigte sich, dass Vasopressin den linksventrikulären myokardialen und zerebralen Blutfluss im Vergleich mit der maximal wirksamen Adrenalindosis signifikant steigern konnte (93, 94). Im Schweinmodell konnte Vasopressin das zerebrale Sauerstoffangebot unter Reanimation im Vergleich zu Adrenalin erhöhen (95).

Ein weiterer positiver Aspekt des Vasopressin betrifft die Steigerung des koronaren Perfusionsdruckes. Bei leitlinienkonformer repetitiver Gabe im Tiermodell steigerte Adrenalin den CoPP nur nach der ersten Gabe, während Vasopressin ihn auch nach dreimaliger Gabe noch signifikant steigern konnte (96). Ebenso ermöglichte Vasopressin eine vollständige neurologische Regeneration. Dies konnte ebenfalls im Tierversuch gezeigt werden, indem die Wirkung von Vasopressin mit Adrenalin und einem Kochsalzplacebo verglichen wurde (97). Ähnliche Ergebnisse finden sich auch beim Menschen. In Einzelfällen konnten Patienten durch die Gabe von 40 IE Vasopressin und folgender Defibrillation in einen Spontankreislauf gebracht werden, wenn sie vorher ein therapierefraktäres Kammerflimmern aufwiesen (98). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde eine randomisierte Studie von Lindner et al. zu Patienten im ausserklinischen Herz-Kreislaufstillstand durchgeführt, in der sich ein signifikant besseres 24h-Überleben bei Patienten, die mit 40 IE Vasopressin behandelt wurden, fand (99). Eine weitere amerikanische Studie konnte zeigen, dass vier von zehn Patienten, die nach 40 minütiger erfolgloser CPR mit Vasopressin behandelt wurden, einen mittleren Anstieg des CoPP von ~28 mmHg aufwiesen (100). Weiterhin konnten Wenzel et al. 2004 zeigen, dass Vasopressin bei Patienten mit Kreislaufstillstand die primär eine Asystolie zeigten der Gabe von Adrenalin überlegen war. Bei Kreislaufstillstand mit initialer PEA oder initialem VF zeigte es sich der Gabe von Adrenalin gleichwertig (101).

Als Antiarrhythmikum bei persistierendem Kammerflimmern, welches auf eine Elektrotherapie nicht anspricht, ist Amiodaron indiziert (102), da es das primäre Outcome der Reanimation im Hinblick auf die Krankenhauseinlieferung verbessert (103).

4.3 Hämokonzentration während der CPR

Bei Betrachtung der Ergebnisse für den Hämoglobingehalt (Hb) und den Hämatokrit (Hkt) zeigte sich in den Gruppen eine Konzentration des Blutes. Der Hb-Gehalt sowie der Hkt stiegen mit Einsetzen der CPR in der BLS-Phase stark an und näherten sich erst während der ALS-Phase den Baseline-Werten wieder an. Dieses Phänomen der Hämokonzentration wurde 1994 von Jehle et al. in einem Tiermodell mit Hunden genauer untersucht (104). Als Grund für die Konzentration wird eine Flüssigkeitsverschiebung von intravaskulär nach interstitiell angeführt. Weitere tierexperimentelle Studienergebnisse mit proteingebundenen Substanzen wie Diltiazem (105) und Lidocain (106) unterstützen diese Hypothese. Fisher et al. konnten zeigen, dass die energieabhängige Natrium-Kalium-Pumpe ischämiebedingt

geschädigt wird und somit einen wesentlichen Beitrag zur Flüssigkeitsverschiebung über das Endothel leistet (107).

Ein zusätzlicher Faktor, der die Permeabilität des Endothels vergrößert, ist die immunologische Schädigung der Zellen. Bei reanimierten Patienten zeigt sich ein vergleichbares immunologisches Profil wie bei Patienten mit schwerer Sepsis. Es findet sich eine dysregulierte Produktion von Zytokinen und Endotoxinen, die ebenfalls endothelschädigend sind und somit ein kapilläres Leck verursachen können. Da dieser Prozess den pathophysiologischen Veränderungen während einer Sepsis ähnelt, wird er in der Literatur als „sepsis-like-syndrom“ beschrieben (108, 109).

4.4 Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts

Die Veränderungen im Säure-Basenhaushalt beruhen in erster Linie auf der sistierenden Spontanatmung. Eine mangelnde Oxygenierung und fehlende Kohlendioxidelimination des Organismus sind die Folge. Diese Veränderungen wurden bereits in den 1980er Jahren intensiv untersucht. Weil et al. konnten in einem Tierversuch zeigen, dass es sowohl im arteriellen System als auch im gemischt-venösen Gefäßsystem zu unterschiedlichen Veränderungen des Säure-Basenhaushalts unter Reanimation kommen kann. Während im gemischt-venösen Schenkel eine schwere Azidose mit CO₂-Retention vorlag, kam es im arteriellen Schenkel zu einer Alkalose (110). Dieser Effekt ließ sich auch in unserem Versuch nachweisen. In der Gruppe 15-2 zeigte sich im arteriellen System eine Alkalose zum Zeitpunkt BLS 5', während es zur selben Zeit im gemischt-venösen Schenkel zu einer Azidose kam. Die Gruppe CCC zeigte zu diesem Zeitpunkt in beiden Gefäßsystemen eine Azidose. Eine alleinige arterielle Blutgasanalyse reicht somit nicht aus, um den gesamten Säure-Basen-Haushalt des Organismus darzustellen und aufgrund dessen eine Therapieentscheidung zu fällen.

Sanders et al. konnten zeigen, dass es bei prolongierter CPR mit Ventilation nicht zu einer signifikanten arteriellen Azidose kommt. Zudem korrelierten in diesem Modell Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt nicht mit dem Reanimationserfolg (111).

4.5 Bewertung der Untersuchungen

Um eine präklinische Fragestellung zur kardiopulmonalen Reanimation realitätsgetreu in einem Tiermodell abzubilden, bedarf es gewisser Anpassungen, die im Folgenden erläutert werden sollen. Damit es zu keiner Verfälschung der Oxygenierungsparameter kommt, wurden die Tiere in unserem Modell initial vor dem Herz-Kreislauf-Stillstand mit Raumluft ($\text{FiO}_2=0,21$) beatmet. Zudem wurde erst im späteren Verlauf der CPR mit einer erhöhten Sauerstofffraktion beatmet, nämlich erst in der Phase der erweiterten ärztlichen Reanimationsmaßnahmen (ALS). Auf diese Weise wird ein klinisch realistisches Bild einer Laienreanimation auf der Straße mit Mund-zu-Mund- oder Mund-zu-Nase-Beatmung und anschließend eintreffenden professionellen Helfern simuliert. Somit ergab sich ein realitätsnahes Versuchsmodell, um verschiedene Kompressions-Ventilations-Verhältnisse und deren Auswirkung auf die Oxygenierung und Perfusion zu analysieren.

Um eine gleichmäßige und qualitativ hochwertige Kompression zu erreichen, verwendeten wir das Reanimationsgerät Autopulse®, was ebenfalls Anlass zur Diskussion sein kann. Jedoch wurde das Autopulse®-Gerät bereits mehrfach im Tierversuch (62), aber auch in klinischer Anwendung am Menschen (112) eingesetzt. Aus technischen Gründen arbeitete das Gerät zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung mit einer Kompressionsfrequenz von 80/min, was von der seit 2005 empfohlenen Druckfrequenz für Erwachsenen-CPR von 100/min abweicht.

Zu erwähnen bleiben natürlich auch die Grenzen unseres Tiermodells. Es ist nicht primär darauf ausgelegt, Überlebensraten zu evaluieren, sondern Veränderungen der Blutgaswerte, der Oxygenierung, Ventilation und Vitalparameter unter verschiedenen Reanimationsalgorithmen zu bewerten. Es erfolgte keine Beobachtung des Langzeitüberlebens. Zudem wurden weder die kardiale Pumpfunktion, noch das neurologische Outcome nach ROSC untersucht und evaluiert. Auch die neuromuskuläre Blockade mit Pancuronium widerspricht einem realistischen CPR-Szenario. Jedoch ist dies aus unserer Sicht die beste Möglichkeit, einer falsch-hohen Oxygenierung aufgrund von Schnappatmung vorzubeugen, was der Realitätstreue zu Gute kommt. Letztendlich bleibt zu erwähnen, dass wir junge und gesunde Schweine in unserem Versuch verwendeten. Diese waren frei von atherosklerotischen Wandveränderungen des Gefäßsystems sowie anderen kardialen oder pulmonalen Komorbiditäten.

Die Intention der Befürworter einer kontinuierlichen Thoraxkompression (CCC) liegt in der Vereinfachung der Reanimation. Es soll die Hemmschwelle zur CPR durch den

Verzicht auf die Mund-zu-Mund- oder Mund-zu-Nase-Beatmung abgebaut werden, damit frühzeitig eine adäquate Reanimation durch den Laien erfolgt.

Unberücksichtigt bei der Empfehlung zur Technik der CCC bleibt die Tatsache, dass Patienten mit einem bereits initial erniedrigten P_aO_2 aufgrund welcher Grunderkrankung auch immer (z.B. durch eine Lungenerkrankung wie COPD) oder einer mit einer Atemdepression einhergehenden Intoxikation mit Opiaten von einer Ventilation immens profitieren würden. Somit macht die Empfehlung zur CCC-CPR nur Sinn bei beobachtetem primär kardial induzierten Herz-Kreislaufstillstand innerhalb der ersten 4 Minuten nach Beginn (vgl. hierzu die Ergebnisse der SOS-Kanto-Studie). Hiervon wichtig abzugrenzen sind asphyktische Ereignisse insbesondere bei Kindern. Aus diesen Gründen distanziert sich auch der ERC (European Resuscitation Council) in seiner Stellungnahme von der generellen Empfehlung zur CCC-CPR und bekräftigt die Wichtigkeit der Ventilation durch den Laien (52). Für den OHCA nicht-kardialer Genese konnte 2010 von Kitamura et al. an ~40.000 Patienten gezeigt werden, dass diese Patienten von einer Ventilation profitieren. Es zeigte sich ein deutlicher Benefit gegenüber einer CPR ohne Ventilation (113). Dieser Autor konnte aktuell im Jahr 2011 an über 55.000 Patienten erneut zeigen, dass eine CPR mit Ventilation bei kurz dauerndem Herz-Kreislaufstillstand gleichwertig und bei länger andauerndem Herz-Kreislauf-Stillstand überlegen ist (114). Zu gleichartigen Ergebnissen kam auch Ogawa et al. 2011 bei 40.000 Patienten (115).

Einer generellen Empfehlung zur CCC können wir somit nicht zustimmen. Die Diskussion bezieht sich auf die Subgruppe der Patienten, die einen beobachteten Kreislaufzusammenbruch erleidet. Dies stellt im Nachhinein hohe Anforderungen an den Laienhelfer, obwohl es ihm eigentlich leichter gemacht werden soll. Denn der medizinische Laie steht nun vor der wichtigen Entscheidung, ob es sich um ein primär kardiales Problem, oder um ein primär respiratorisches Problem handelt. Dies führt zu Verwirrung des Laienhelfers auf höherem Niveau.

Letztendlich bleibt die Reanimation für den Laien eine schwierige Situation, da er mit mangelnder Erfahrung, einem schwierigen Atemweg und einem nicht-nüchternen Patienten konfrontiert ist. Aufgrund dieser Probleme kann es zu exzessiven Beatmungsdrücken kommen, was zu einer gastraln Luftinsufflation führen kann (116). Dadurch finden sich bei 39% der Patienten zum Zeitpunkt der Intubation Zeichen einer Regurgitation (117).

Es hat sich gezeigt, dass eine insuffiziente CPR das gleiche schlechte Outcome wie eine unterlassene CPR nach sich zieht (118-120). Von diesem Standpunkt aus besteht ein

möglicher Ansatz in einem fundierten Training des Laien in der adäquaten Technik der Reanimation.

Was nun aber schlussendlich die adäquateste Technik oder das ideale C:V-Verhältnis bei der Reanimation ist, lässt sich aufgrund der derzeitigen Studienlage noch nicht hinreichend beantworten. Es bleibt abzuwarten, welche Ergebnisse weitere klinische Studien am Menschen bringen. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass ein C:V-Verhältnis von 30:2 unter dem Aspekt einer generellen Vereinfachung des Algorithmus den derzeit besten Kompromiss aus Kompression und Ventilation bietet.

Die zugrundeliegende Intention der Internationalen Leitlinien 2010 ist es, dem Laienhelfer zur Reanimation zu ermutigen. Unabhängig von dessen Kenntnisstand und Willen wird eine konventionelle CPR favorisiert, jedoch wird klar gestellt, dass eine rein kardiale Reanimation besser als gar keine Bemühung ist.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden tierexperimentellen Arbeit wird die Auswirkung einer initialen Beatmung in der Laienreanimation auf die Oxygenierung des Blutes untersucht. Als Versuchstiere wurden junge, gesunde Schweine verwendet, da sie dem menschlichen Organismus am vergleichbarsten sind. Zur Untersuchung der Blutgase wurden entsprechende Proben aus dem arteriellen und venösen Gefäßsystem entnommen. Als weitere Oxygenierungsparameter bestimmten wir zudem die pulsoxymetrische O₂-Sättigung und die gemischt-venöse Sättigung, sowie das Laktat.

Nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission wurden hierbei drei Gruppen von je 8 Versuchstieren mit unterschiedlichen C:V-Verhältnissen (15:2, 30:2 und CCC) untersucht. Die beiden ventilierten Gruppen schneiden in Bezug auf die Oxygenierung deutlich besser als die nicht-ventilierte Gruppe ab. In der Gruppe CCC kommt es zu einer Sauerstoffschuld, die sich in Form einer Laktatazidose zeigt, welche auch in der späteren Phase des ALS nicht kompensiert wird. Zwischen beiden beatmeten Gruppen zeigt sich eine unterschiedliche arterielle Oxygenierung, die sich aber nicht im gemischt-venösen Blut nachweisen lässt.

Der Schwerpunkt der Arbeit liegt hierbei auf einer realistischen Darstellung eines CPR-Szenarios im präklinischen Bereich unter besonderer Berücksichtigung des „gaspings“ (Schnappatmung). Diese agonale Ventilation führt beim Menschen aufgrund anatomischer Gegebenheiten zu keiner relevanten passiven Ventilation bei alleiniger Thoraxkompression. Die aktuelle Studienlage zur Diskussion über die Empfehlung einer Laienreanimation ohne Beatmung (CCC) beruht im Wesentlichen auf Tierversuchsmodellen, die erhebliche Einschränkungen bezüglich der Realitätstreue und ihrer Übertragbarkeit auf den Menschen zeigen. Auf eine Überlebensanalyse oder eine Bewertung des neurologischen Outcome wird in unserem Modell bewusst verzichtet, zugunsten eines möglichst realen Modells.

Eine endgültige Aussage zum Vorteil oder Nachteil eines speziellen Algorithmus kann aufgrund unserer Studie nicht abgegeben werden. Jedoch lässt sich im Hinblick auf die Vereinfachung der Laienreanimation unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse eine Empfehlung für ein C:V-Verhältnis von 30:2 aussprechen, da hierdurch erhebliche Vorteile bezüglich der Oxygenierung entstehen. Eine Reanimation nach den Maßgaben einer CCC stellt sich als eher ungünstig für das Outcome dar.

Fazit:

- (1) Gibt es unter Reanimation signifikante Unterschiede bei den Oxygenierungsparametern (P_aO_2 , S_aO_2) zwischen den verschiedenen Gruppen?
- (2) Welchen Einfluss hat die initiale Beatmung durch den Laien unter diesem Gesichtspunkt?
- (3) Kann man aktuell eine Empfehlung für oder gegen die Beatmung durch den Laienhelfer aussprechen?

ad(1) Es gibt signifikante Unterschiede bei den Oxygenierungsparametern zum Zeitpunkt BLS 5' und ALS 5'. Die jeweils ventilierten Tiere haben eine signifikant höhere Sauerstoffsättigung. Der P_aO_2 ist in der CCC-Gruppe zu allen Zeitpunkten signifikant schlechter.

ad(2) Die initiale Beatmung verhindert ein fatales Defizit des P_aO_2 , welches kaum noch aufgeholt werden kann und den Säure-Basen-Status negativ beeinflusst.

ad(3) Da das Outcome ohne Ventilation negativ beeinflusst wird, muss die Ventilation durch Laien weiterhin zumindest optionaler Bestandteil des BLS-Algorithmus bleiben.

6 Literaturverzeichnis

1. Definition der Hypoxie. Pschyrembel-Klinisches Wörterbuch , 258Auflage. 258 ed: Walter de Gruyter; 1997. p. 732.
2. Ahnefeld FW BL, Safar P (Hrsg.). Notfallmedizin - Historisches und Aktuelles: Laerdal; 1992.
3. Brandt. Illustrierte Geschichte der Anästhesie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1997.
4. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. Jama. 1960 Jul 9;173:1064-7.
5. Zoll PM, Belgard AH, Weintraub MJ, Frank HA. External mechanical cardiac stimulation. The New England journal of medicine. 1976 Jun 3;294(23):1274-5.
6. Appleton GO, Cummins RO, Larson MP, Graves JR. CPR and the single rescuer: at what age should you "call first" rather than "call fast"? Annals of emergency medicine. 1995 Apr;25(4):492-4.
7. Hickey RW, Cohen DM, Strausbaugh S, Dietrich AM. Pediatric patients requiring CPR in the prehospital setting. Annals of emergency medicine. 1995 Apr;25(4):495-501.
8. Mogayzel C, Quan L, Graves JR, Tiedeman D, Fahrenbruch C, Herndon P. Out-of-hospital ventricular fibrillation in children and adolescents: causes and outcomes. Annals of emergency medicine. 1995 Apr;25(4):484-91.
9. Agarwal DA, Hess EP, Atkinson EJ, White RD. Ventricular fibrillation in Rochester, Minnesota: experience over 18 years. Resuscitation. 2009 Nov;80(11):1253-8.
10. Herlitz J, Bahr J, Fischer M, Kuisma M, Lexow K, Thorgeirsson G. Resuscitation in Europe: a tale of five European regions. Resuscitation. 1999 Jul;41(2):121-31.

11. Gräsner JT, Meybohm P, Lefering R, Wnent J, Bahr J, Messelken M, et al. ROSC after cardiac arrest--the RACA score to predict outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(13):1649-56.
12. Gräsner JT FR, Jantzen T. Plötzlicher Herztod und Reanimation - Eine Analyse der Jahre 2007 und 2008 in Deutschland. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*. 2010;51:66-74.
13. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2005 Dec 13;112(24 Suppl):IV1-203.
14. Koster RW, Baubin MA, Bossaert LL, Caballero A, Cassan P, Castren M, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010: Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation*. 2010 Sep 15.
15. Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, Bottiger BW, Bossaert L, de Caen AR, et al. Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010 Oct 19;122(16 Suppl 2):S250-75.
16. Standards for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC). I. Introduction. *Jama*. 1974 Feb 18;227(7):Suppl:837-40.
17. Standards and guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC). *Jama*. 1980 Aug 1;244(5):453-509.
18. Standards and guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiac Care (ECC). National Academy of Sciences - National Research Council. *Jama*. 1986 Jun 6;255(21):2905-89.
19. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part I. Introduction. *Jama*. 1992 Oct 28;268(16):2171-83.
20. Kinsara AJ. 2000 Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2001 Aug 28;104(9):E45.

21. Bossaert. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation, In: The Ethics of Resuscitation in Clinical Practice. Amsterdam 1998. p. 206-17.
22. Fox R. Trends in cardiovascular mortality in Europe. *Circulation*. 1997 Dec 2;96(11):3817.
23. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 3;349(9061):1269-76.
24. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J*. 1997 Aug;18(8):1231-48.
25. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Evolution of all-causes and cardiovascular mortality in the age-group 75-84 years in Europe during the period 1970-1996; a comparison with worldwide changes. *Eur Heart J*. 2002 Mar;23(5):384-98.
26. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart*. 2002 Aug;88(2):119-24.
27. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001 Oct 30;104(18):2158-63.
28. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart*. 2003 Aug;89(8):839-42.
29. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *Jama*. 2002 Dec 18;288(23):3008-13.
30. Rea TD, Eisenberg MS, Sinibaldi G, White RD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Resuscitation*. 2004 Oct;63(1):17-24.
31. Vaillancourt C, Stiell IG. Cardiac arrest care and emergency medical services in Canada. *Can J Cardiol*. 2004 Sep;20(11):1081-90.

32. Nichol G, Stiell IG, Laupacis A, Pham B, De Maio VJ, Wells GA. A cumulative meta-analysis of the effectiveness of defibrillator-capable emergency medical services for victims of out-of-hospital cardiac arrest. *Annals of emergency medicine*. 1999 Oct;34(4 Pt 1):517-25.
33. Caffrey SL, Willoughby PJ, Pepe PE, Becker LB. Public use of automated external defibrillators. *The New England journal of medicine*. 2002 Oct 17;347(16):1242-7.
34. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, Rea T, Aufderheide TP, Davis D, et al. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Apr 20;55(16):1713-20.
35. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, Travers A, Christenson J, McBurnie MA, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2004 Aug 12;351(7):637-46.
36. White RD, Bunch TJ, Hankins DG. Evolution of a community-wide early defibrillation programme experience over 13 years using police/fire personnel and paramedics as responders. *Resuscitation*. 2005 Jun;65(3):279-83.
37. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Factors modifying the effect of bystander cardiopulmonary resuscitation on survival in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Eur Heart J*. 2001 Mar;22(6):511-9.
38. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J, Gardelov B. Survival after cardiac arrest outside hospital in Sweden. *Swedish Cardiac Arrest Registry*. *Resuscitation*. 1998 Jan;36(1):29-36.
39. Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO, Hallstrom AP. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model. *Annals of emergency medicine*. 1993 Nov;22(11):1652-8.
40. Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, Spaite DW, Larsen MP. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model. *Circulation*. 1997 Nov 18;96(10):3308-13.

41. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Ewy GA. Efficacy of chest compression-only BLS CPR in the presence of an occluded airway. *Resuscitation*. 1998 Dec;39(3):179-88.
42. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, Edelson DP, Barry A, O'Hearn N, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *Jama*. 2005 Jan 19;293(3):305-10.
43. Abella BS, Sandbo N, Vassilatos P, Alvarado JP, O'Hearn N, Wigder HN, et al. Chest compression rates during cardiopulmonary resuscitation are suboptimal: a prospective study during in-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):428-34.
44. Valenzuela TD, Kern KB, Clark LL, Berg RA, Berg MD, Berg DD, et al. Interruptions of chest compressions during emergency medical systems resuscitation. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9):1259-65.
45. Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, Sorebo H, Svensson L, Fellows B, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *Jama*. 2005 Jan 19;293(3):299-304.
46. Berg MD, Clark LL, Valenzuela TD, Kern KB, Berg RA. Post-shock chest compression delays with automated external defibrillator use. *Resuscitation*. 2005 Mar;64(3):287-91.
47. Carpenter J, Rea TD, Murray JA, Kudenchuk PJ, Eisenberg MS. Defibrillation waveform and post-shock rhythm in out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Resuscitation*. 2003 Nov;59(2):189-96.
48. White RD, Russell JK. Refibrillation, resuscitation and survival in out-of-hospital sudden cardiac arrest victims treated with biphasic automated external defibrillators. *Resuscitation*. 2002 Oct;55(1):17-23.
49. Ewy GA, Zuercher M, Hilwig RW, Sanders AB, Berg RA, Otto CW, et al. Improved neurological outcome with continuous chest compressions compared with 30:2 compressions-to-ventilations cardiopulmonary resuscitation in a realistic swine model of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2007 Nov 27;116(22):2525-30.

50. Berg RA, Kern KB, Hilwig RW, Berg MD, Sanders AB, Otto CW, et al. Assisted ventilation does not improve outcome in a porcine model of single-rescuer bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 1997 Mar 18;95(6):1635-41.
51. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study. *Lancet*. 2007 Mar 17;369(9565):920-6.
52. Koster RB, L; Nolan,J.P; Zideman,D. Advisory statement of the European Resuscitation Council on Basic Life Support. 2008; Available from: <https://www.erc.edu/index.php/doclibrary/3/132/1/>.
53. Berg RA, Hilwig RW, Kern KB, Babar I, Ewy GA. Simulated mouth-to-mouth ventilation and chest compressions (bystander cardiopulmonary resuscitation) improves outcome in a swine model of prehospital pediatric asphyxial cardiac arrest. *Critical care medicine*. 1999 Sep;27(9):1893-9.
54. Berg RA, Hilwig RW, Kern KB, Ewy GA. "Bystander" chest compressions and assisted ventilation independently improve outcome from piglet asphyxial pulseless "cardiac arrest". *Circulation*. 2000 Apr 11;101(14):1743-8.
55. Diller H, editor. Hippokrates: Schriften. Die Anfänge der abendländischen Medizin1962.
56. Toellner R, editor. Illustrierte Geschichte der Medizin: K. Müller Vlg; 1998.
57. W. Löscher HM. Sind die Ergebnisse aus Tierversuchen auf den Menschen übertragbar? *Dtsch Med Wschr* 118. 1993:1254-63.
58. Hannon JP, Bossone CA, Wade CE. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab Anim Sci*. 1990 May;40(3):293-8.
59. Schaper W, Jageneau A, Xhonneux R. The development of collateral circulation in the pig and dog heart. *Cardiology*. 1967;51(6):321-35.
60. Bowman TA, Hughes HC. Swine as an in vivo model for electrophysiologic evaluation of cardiac pacing parameters. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1984 Mar;7(2):187-94.

61. Idris AH, Becker LB, Ornato JP, Hedges JR, Bircher NG, Chandra NC, et al. Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a Task Force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. *Resuscitation*. 1996 Nov;33(1):69-84.
62. Halperin HR, Paradis N, Ornato JP, Zviman M, Lacorte J, Lardo A, et al. Cardiopulmonary resuscitation with a novel chest compression device in a porcine model of cardiac arrest: improved hemodynamics and mechanisms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Dec 7;44(11):2214-20.
63. Handley AJ, Monsieurs KG, Bossaert LL. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Adult Basic Life Support. A statement from the Basic Life Support and Automated External Defibrillation Working Group(1) and approved by the Executive Committee of the European Resuscitation Council. *Resuscitation*. 2001 Mar;48(3):199-205.
64. Doerges V, Ocker H, Hagelberg S, Wenzel V, Idris AH, Schmucker P. Smaller tidal volumes with room-air are not sufficient to ensure adequate oxygenation during bag-valve-mask ventilation. *Resuscitation*. 2000 Mar;44(1):37-41.
65. Chandra NC, Gruben KG, Tsitlik JE, Brower R, Guerci AD, Halperin HH, et al. Observations of ventilation during resuscitation in a canine model. *Circulation*. 1994 Dec;90(6):3070-5.
66. Ewy GA. Continuous-chest-compression cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest. *Circulation*. 2007 Dec 18;116(25):2894-6.
67. Bobrow BJ, Ewy GA. Ventilation during resuscitation efforts for out-of-hospital primary cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*. 2009 Jun;15(3):228-33.

68. Bobrow BJ, Ewy GA, Clark L, Chikani V, Berg RA, Sanders AB, et al. Passive oxygen insufflation is superior to bag-valve-mask ventilation for witnessed ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest. *Annals of emergency medicine*. 2009 Nov;54(5):656-62 e1.
69. Clark JJ, Larsen MP, Culley LL, Graves JR, Eisenberg MS. Incidence of agonal respirations in sudden cardiac arrest. *Annals of emergency medicine*. 1992 Dec;21(12):1464-7.
70. Safar P, Escarraga LA, Chang F. Upper airway obstruction in the unconscious patient. *J Appl Physiol*. 1959 Sep;14:760-4.
71. Ruben HM, Elam JO, Ruben AM, Greene DG. Investigation of upper airway problems in resuscitation. 1. Studies of pharyngeal x-rays and performance by laymen. *Anesthesiology*. 1961 Mar-Apr;22:271-9.
72. Safar P, Brown TC, Holtey WJ, Wilder RJ. Ventilation and circulation with closed-chest cardiac massage in man. *Jama*. 1961 May 20;176:574-6.
73. Deakin CD, O'Neill JF, Tabor T. Does compression-only cardiopulmonary resuscitation generate adequate passive ventilation during cardiac arrest? *Resuscitation*. 2007 Oct;75(1):53-9.
74. Yannopoulos D, Tang W, Roussos C, Aufderheide TP, Idris AH, Lurie KG. Reducing ventilation frequency during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of cardiac arrest. *Respir Care*. 2005 May;50(5):628-35.
75. Dorph E, Wik L, Stromme TA, Eriksen M, Steen PA. Quality of CPR with three different ventilation:compression ratios. *Resuscitation*. 2003 Aug;58(2):193-201.
76. Sanders AB, Kern KB, Berg RA, Hilwig RW, Heidenrich J, Ewy GA. Survival and neurologic outcome after cardiopulmonary resuscitation with four different chest compression-ventilation ratios. *Annals of emergency medicine*. 2002 Dec;40(6):553-62.
77. Idris AH, Becker LB, Fuerst RS, Wenzel V, Rush WJ, Melker RJ, et al. Effect of ventilation on resuscitation in an animal model of cardiac arrest. *Circulation*. 1994 Dec;90(6):3063-9.

78. Yannopoulos D, Aufderheide TP, Gabrielli A, Beiser DG, McKnite SH, Pirrallo RG, et al. Clinical and hemodynamic comparison of 15:2 and 30:2 compression-to-ventilation ratios for cardiopulmonary resuscitation. *Critical care medicine*. 2006 May;34(5):1444-9.
79. Yannopoulos D, Matsuura T, McKnite S, Goodman N, Idris A, Tang W, et al. No assisted ventilation cardiopulmonary resuscitation and 24-hour neurological outcomes in a porcine model of cardiac arrest. *Critical care medicine*. 2010;38(1):254-60.
80. Crile G, Dolley DH. An Experimental Research into the Resuscitation of Dogs Killed by Anesthetics and Asphyxia. *The Journal of experimental medicine*. 1906 Dec 21;8(6):713-25.
81. Gottlieb R. Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck. *Arch Exp Pathol Pharm* 1897;38:99-112.
82. Paradis NA, Koscove EM. Epinephrine in cardiac arrest: a critical review. *Annals of emergency medicine*. 1990 Nov;19(11):1288-301.
83. Ditchey. The choice of vasopressor agents in cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 1996;2:170-5.
84. Ditchey RV, Lindenfeld J. Failure of epinephrine to improve the balance between myocardial oxygen supply and demand during closed-chest resuscitation in dogs. *Circulation*. 1988 Aug;78(2):382-9.
85. Niemann JT, Haynes KS, Garner D, Rennie CJ, 3rd, Jagels G, Stormo O. Postcountershock pulseless rhythms: response to CPR, artificial cardiac pacing, and adrenergic agonists. *Annals of emergency medicine*. 1986 Feb;15(2):112-20.
86. Rivers EP, Wortsman J, Rady MY, Blake HC, McGeorge FT, Buderer NM. The effect of the total cumulative epinephrine dose administered during human CPR on hemodynamic, oxygen transport, and utilization variables in the postresuscitation period. *Chest*. 1994 Nov;106(5):1499-507.

87. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *The New England journal of medicine*. 1993 Aug 5;329(6):383-9.
88. Tovar OH, Jones JL. Epinephrine facilitates cardiac fibrillation by shortening action potential refractoriness. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1997 May;29(5):1447-55.
89. Callaham M, Madsen CD, Barton CW, Saunders CE, Pointer J. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. *Jama*. 1992 Nov 18;268(19):2667-72.
90. Stiell IG, Hebert PC, Weitzman BN, Wells GA, Raman S, Stark RM, et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 1992 Oct 8;327(15):1045-50.
91. Brown CG, Martin DR, Pepe PE, Stueven H, Cummins RO, Gonzalez E, et al. A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. The Multicenter High-Dose Epinephrine Study Group. *The New England journal of medicine*. 1992 Oct 8;327(15):1051-5.
92. Behringer W, Kittler H, Sterz F, Domanovits H, Schoerhuber W, Holzer M, et al. Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation and neurologic outcome. *Annals of internal medicine*. 1998 Sep 15;129(6):450-6.
93. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, Lindner IM, Strohmenger HU, Georgieff M, et al. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation*. 1995 Jan 1;91(1):215-21.
94. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, Maier C, Voelckel W, Lurie KG, et al. Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with postcountershock pulseless electrical activity in pigs. *Critical care medicine*. 1999 Mar;27(3):486-92.
95. Prengel AW, Lindner KH, Keller A. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996 Jul;27(7):1241-8.

96. Wenzel V, Linder KH, Augenstein S, Prengel AW, Strohmenger HU. Vasopressin combined with epinephrine decreases cerebral perfusion compared with vasopressin alone during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998 Jul;29(7):1462-7; discussion 7-8.
97. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Voelckel WG, Schocke MF, Hund W, et al. Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in pigs. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000 Feb;35(2):527-33.
98. Lindner KH, Prengel AW, Brinkmann A, Strohmenger HU, Lindner IM, Lurie KG. Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Annals of internal medicine*. 1996 Jun 15;124(12):1061-4.
99. 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 Feb 22;349(9051):535-7.
100. Morris DC, Dereczyk BE, Grzybowski M, Martin GB, Rivers EP, Wortsman J, et al. Vasopressin can increase coronary perfusion pressure during human cardiopulmonary resuscitation. *Acad Emerg Med*. 1997 Sep;4(9):878-83.
101. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *The New England journal of medicine*. 2004 Jan 8;350(2):105-13.
102. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bottiger BW, Smith G. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2005 Dec;67 Suppl 1:S39-86.
103. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1999 Sep 16;341(12):871-8.
104. Jehle D, Fiorello AB, Brader E, Cottington E, Kozak RJ. Hemoconcentration during cardiac arrest and CPR. *The American journal of emergency medicine*. 1994 Sep;12(5):524-6.

105. Capparelli EV, Zhao H, Hanyok JJ, DiPersio DM, Kluger J, Fieldman A, et al. The effect of CPR on plasma diltiazem concentrations in dogs. *Annals of emergency medicine*. 1991 Oct;20(10):1078-82.
106. Chow MS, Ronfeld RA, Hamilton RA, Helmink R, Fieldman A. Effect of external cardiopulmonary resuscitation on lidocaine pharmacokinetics in dogs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1983 Mar;224(3):531-7.
107. Fisher EG AA. Studies on mechanisms of impairment of cerebral circulation following ischemia : Effect of hemodilution an perfusion pressure. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1972;3:538-42.
108. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation*. 2002 Jul 30;106(5):562-8.
109. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 2004 Jun;10(3):208-12.
110. Weil MH, Grundler W, Yamaguchi M, Michaels S, Rackow EC. Arterial blood gases fail to reflect acid-base status during cardiopulmonary resuscitation: a preliminary report. *Critical care medicine*. 1985 Nov;13(11):884-5.
111. Sanders AB, Ewy GA, Taft TV. Resuscitation and arterial blood gas abnormalities during prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Annals of emergency medicine*. 1984 Sep;13(9 Pt 1):676-9.
112. Ong ME, Ornato JP, Edwards DP, Dhindsa HS, Best AM, Ines CS, et al. Use of an automated, load-distributing band chest compression device for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation. *Jama*. 2006 Jun 14;295(22):2629-37.
113. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nagao K, Tanaka H, Hiraide A. Bystander-initiated rescue breathing for out-of-hospital cardiac arrests of noncardiac origin. *Circulation*. 2010 Jul 20;122(3):293-9.

114. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nagao K, Tanaka H, Berg RA, et al. Time-dependent effectiveness of chest compression-only and conventional cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin. *Resuscitation*. 2011 Jan;82(1):3-9.
115. Ogawa T, Akahane M, Koike S, Tanabe S, Mizoguchi T, Imamura T. Outcomes of chest compression only CPR versus conventional CPR conducted by lay people in patients with out of hospital cardiopulmonary arrest witnessed by bystanders: nationwide population based observational study. *BMJ*. 2011;342:c7106.
116. Becker LB, Berg RA, Pepe PE, Idris AH, Aufderheide TP, Barnes TA, et al. A reappraisal of mouth-to-mouth ventilation during bystander-initiated cardiopulmonary resuscitation: a statement for Healthcare Professionals from the Ventilation Working Group of the Basic Life Support and Pediatric Life Support Subcommittees, American Heart Association. *Annals of emergency medicine*. 1997 Nov;30(5):654-66.
117. Virkkunen I, Kujala S, Ryyananen S, Vuori A, Pettila V, Yli-Hankala A, et al. Bystander mouth-to-mouth ventilation and regurgitation during cardiopulmonary resuscitation. *J Intern Med*. 2006 Jul;260(1):39-42.
118. Wik L, Steen PA, Bircher NG. Quality of bystander cardiopulmonary resuscitation influences outcome after prehospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 1994 Dec;28(3):195-203.
119. Van Hoeyweghen RJ, Bossaert LL, Mullie A, Calle P, Martens P, Buylaert WA, et al. Quality and efficiency of bystander CPR. Belgian Cerebral Resuscitation Study Group. *Resuscitation*. 1993 Aug;26(1):47-52.
120. Gallagher EJ, Lombardi G, Gennis P. Effectiveness of bystander cardiopulmonary resuscitation and survival following out-of-hospital cardiac arrest. *Jama*. 1995 Dec 27;274(24):1922-5.

7 Glossarium

BIS-System	Bispektraler Index, beim BIS wird ein frontal abgeleitetes EEG mittels eines Algorithmus modifiziert und in einen Zahlenwert umgerechnet. Dieser Wert steht für die elektrische Aktivität und dient somit unter der Narkose als Parameter für die Wachheit des Patienten
CoPP	Coronary perfusion pressure (engl.) , koronarer Perfusionsdruck Der koronare Perfusionsdruck errechnet sich aus der Differenz zwischen Aortendruck und rechtsatrialem Druck während der Diastole.
CPP	Cerebral perfusion pressure (engl.), zerebraler Perfusionsdruck, Errechnet sich als Differenz aus dem MAP und ICP
CPR	cardio-pulmonary resuscitation , Herz-Lungen-Wiederbelebung
ACLS	advanced cardiac life support (engl.), notärztliche Therapie des Herz-Kreislaufstillstandes mittels Defibrillation, Pharmaka und CPR
BLS	basic life support (engl.), CPR ohne Hilfe von Medikamenten oder Defibrillation, Laienreanimation
MAP	mean arterial pressure (engl.), Mitteldruck, mittlerer arterieller Blutdruck
Picco®-System	Messverfahren zur Bestimmung des HZV unter Verwendung der Pulskonturkurve, die durch arterielle Blutdruckmessung gewonnen wird
ROSC	return of spontaneous circulation (engl.), Rückkehr eines Spontankreislaufes, insbesondere nach Reanimation
PEEP	positive endexpiratory pressure (engl.)
PCWP	pulmo-capillary wedge-pressure (engl.), pulmonalkapillärer Verschlussdruck, wird über Pulmonalkatheter bestimmt und lässt Rückschlüsse auf den Volumenstatus zu
Wedge-Druck	siehe PCWP
PAP	pulmonary artery pressure
TIVA	total intravenöse Anästhesie, sämtliche Narkotika werden i.v. appliziert, es kommt kein Narkosegas zum Einsatz

8 Anhang

8.1 Originalarbeiten und Publikationen, die Teile der Dissertation enthalten

Cavus E, Meybohm P, Bein B, Steinfath M, Poeppel A, Wenzel V, Scholz J, Döriges V

Impact of different compression-ventilation ratios during basic life support cardiopulmonary resuscitation.

Resuscitation. 2008 Oct;79(1):118-24.

8.2 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Volker Dörges für die Überlassung des Themas. Ebenso wie Herrn Prof. Dr. V. Dörges danke ich Herrn PD Dr. Erol Cavus für die stete Unterstützung, Zeit und Geduld, die zur Fertigstellung dieser Arbeit von Nöten waren.

Ferner danke ich den Herren Prof. Dr. Jens Scholz und Prof. Dr. Markus Steinfath für die Möglichkeit, die Arbeit über ihre Klinik zu veröffentlichen.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meinen Mitdoktoranden und Kommilitonen Frau Linda Sibbert und Herrn Johann Nordström, sowie Herrn PD Dr. Patrick Meybohm für die Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche. Ohne das kollegiale Miteinander, die stetige Motivation und das „handfeste Anpacken“ wäre die Ausführung der Versuchsreihe unmöglich gewesen.

Insbesondere die fachliche und manuelle Anleitung durch Herrn PD Dr. Cavus und Herrn PD Dr. Meybohm in anästhesiologische Grundfertigkeiten war wegbereitend für meine spätere Berufswahl als Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Kiel.

8.3 Akademischer Lebenslauf

Andreas Pöppel

geboren 07.09.1979 in Kiel

1999	Erlangung des Abiturs, Max-Planck-Schule (Kiel)
10/2002	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
2005	Beginn der wissenschaftlichen Arbeit in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UK-SH Campus Kiel, Direktor Prof. Dr. J. Scholz
06/2009	Abschluss des Studiums an der CAU Kiel Approbation als Arzt
seit 08/09	Ärztliche Tätigkeit in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UK-SH Campus Kiel, komm. Direktor Prof. Dr. M. Steinfath