

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Lungenprotektive Effekte von Ultra-Niedrigtidal-Ventilation unter
experimenteller kardiopulmonaler Reanimation im Großtier**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Frances Kuropka

aus Leipzig

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	X
Abbildungsverzeichnis	Y
1 Einleitung	
1.1 Herzkreislaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation	1
1.2 Problemstellung.....	2
1.3 Ziel der Dissertation.....	4
2 Literaturdiskussion	
2.1 Die kardiopulmonale Reanimation (CPR).....	5
2.1.1 Historische Entwicklung der Beatmungsmethoden unter CPR.....	5
2.1.2 Empfehlungen zur CPR.....	7
2.1.3 Maschinelle Beatmung unter CPR	10
2.2 Postreanimationssyndrom	11
2.2.1 Entzündungsreaktion unter maschineller Beatmung.....	11
2.2.2 Zytokine als Botenstoffe der Entzündungsreaktion	13
2.2.2.1 Zytokinausschüttung unter CPR	14
2.2.2.2 Interleukin 6	15
2.2.2.3 Tumornekrosefaktor alpha	16
2.3 Das Schwein als Versuchstier	17
2.3.1 Organanatomische Unterschiede im Tiermodell	18
3 Material und Methoden	
3.1 Material.....	19
3.1.1 Geräte	19
3.1.2 Monitoring	21
3.1.3 Verbrauchsmaterialien	21
3.1.4 Histologische Ausrüstung.....	24
3.1.5 Medikamente, Infusionslösungen und Flüssigkeiten	25
3.1.6 Chemikalien, Puffer, Reagenzien und Kits	26
3.1.7 Primer, Sonden, Antikörper und Assays	27
3.1.8 Software	28
3.2 Methoden	29
3.2.1 Studiendesign	29
3.2.2 Genehmigung der Tierversuche.....	29

3.2.3	Auswahl der Versuchstiere.....	29
3.2.4	Vorbereitung der Tiere	30
3.2.5	Anästhesie	30
3.2.6	Instrumentierung der Tiere.....	31
3.2.7	Überwachung der physiologischen Parameter.....	31
3.2.8	Definition der Versuchsgruppen und Durchführung der Intervention.....	33
3.2.9	Durchführung der Organentnahme	34
3.2.10	Herstellung und Konservierung der Gewebeproben	34
3.2.11	Molekularbiologisches Arbeiten.....	35
3.2.11.1	mRNA-Extraktion	35
3.2.11.2	Konzentrationsbestimmung der mRNA.....	36
3.2.11.3	cDNA-Synthese	37
3.2.11.4	PCR.....	37
3.2.11.5	qRT-PCR.....	39
3.2.12	Statistische Auswertung	40
4	Ergebnisse	
4.1	Studienpopulation.....	41
4.2	Return of Spontaneous Cirulation (ROSC).....	41
4.3	Oxygenierung und Decarboxylierung unter CPR und in frühen ROSC- Stadien	42
4.4	Periinterventionelle Beatmungsparameter.....	44
4.5	Kohlendioxidpartialdruck unter CPR und in frühen ROSC-Stadien	49
4.6	TNF- α - und IL-6-Expression nach CPR.....	50
5	Diskussion	
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	51
5.2	Diskussion der Ergebnisse	52
5.3	Diskussion der Methodik	56
6	Zusammenfassung	63
7	Literaturverzeichnis	64
8	Danksagung	77
9	Tabellarischer Lebenslauf	Z

Abkürzungsverzeichnis

²	Quadrat
°C	Grad Celsius
%	Prozent
&	und
∅	Durchmesser
–	Minus
±	Standardabweichung
α	alpha
β	beta
μ	Mikro
A	Absorption
Abb.	Abbildung
ADAM	A Disintegrin and Metalloproteinase
AED	automatisierter externer Defibrillator
AF	Atemfrequenz
AG	Aktiengesellschaft
AHA	American Heart Association
ALS	Advanced Life Support
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AUT	Österreich
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse

BLH	base line healthy
bzw.	beziehungsweise
BLS	Basic Life Support
c	Konzentration
ca.	zirka
CCSV	Chest Compression Synchronized Ventilation
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid
Ch	Charrière
cm	Zentimeter
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CO	Kohlenstoffmonoxid
CP	crossing point
CPAP	continuous positive airway pressure
CPPV	continuous positive pressure ventilation
CPR	cardiopulmonary resuscitation (kardiopulmonale Reanimation)
dATP	Desoxyadenosintriphosphat
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
dTTP	Desoxythymidintriphosphat
DEU	Deutschland
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGIIN	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung

DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid
DNase	Desoxyribonuklease
DNK	Dänemark
Dr.	Doktor
E	Expiration
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
ECPR	extrakorporale kardiopulmonale Reanimation
EDTA	Ethylendiaminotetraacetat
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
evtl.	eventuell
ERC	European Resuscitation Council
FiO₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
Fr.	French
g	Gramm
g	Erdbeschleunigung (Maßangabe Zentrifuge)
gDNA	genomische deoxyribonucleic acid
G	Gauge
GBR	Vereinigtes Königreich
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
gp	Glykoprotein
GRC	German Resuscitation Council

h	hour (Stunde)
HI	Herzindex
H₂O	Wasser
Hz	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen
I	Inspiration
i.m.	intramuskulär
IL	Interleukin
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
IPPV	intermittent positive pressure ventilation
IRL	Irland
i.v.	intravenös
JPN	Japan
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
kPa	Kilopascal
LCN	Lipocalin
m	Meter
max.	maximal
mbar	Millibar

mg	Milligramm
MgCl₂	Magnesiumchlorid
min.	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mRNA	messenger ribonucleic acid
n	Größe der Stichprobe
NaCl	Natriumchlorid
NLD	Niederlande
nm	Nanometer
NTP	Nukleosidtriphosphat
O₂	Sauerstoff
OD	optische Dichte
OP	Operation
P	ventilation pressure (Beatmungsdruck)
p	probabilitas (Wahrscheinlichkeit, Signifikanzwert)
PaO₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PCR	polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PEEP	positive end-expiratory pressure (positiver endexpiratorischer Druck)

pg	Pikogramm
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output (Pulskontur-Herzeitvolumen)
P_{insp}	Inspirationsdruck
P_{max}	maximale Beatmungsdruck
P_{peak}	Spitzendruck
PPIA	Peptidylprolylisomerase A
PRT	Portugal
qRT-PCR	real-time quantitative PCR (quantitative Echtzeit-PCR)
RNA	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RNase	Ribonuklease
ROSC	return of spontaneous circulation (Rückkehr eines Spontankreislaufs)
rpm	rounds per minute (Umdrehungen pro Minute)
RR	relatives Risiko
s.	siehe
sIL-6R	soluble IL-6 receptor (lösliche Form des IL-6-Rezeptors)
SIRS	systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SpO₂	partielle Sauerstoffsättigung
sTNF	soluble tumor necrosis factor (lösliche Form des Tumornekrosefaktors)
SVI	Schlagvolumenindex
SWE	Schweden
SYBR	Fluoreszenzfarbstoff
TACE	tumor necrosis factor-alpha-converting-enzym
T_{insp}	Inspirationszeit

TNF	tumor necrosis factor (Tumornekrosefaktor)
TNFR	tumor necrosis factor receptor (Tumornekrosefaktor-Rezeptor)
u. a.	unter anderem
ULTVV	ultra- low tidal volume ventilation
USA	United States of America
V	Volt
vaECMO	veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
vvECMO	veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung
vs.	versus
V_t	Tidalvolumen
z. B.	zum Beispiel
ZVK	zentraler Venenkatheter

<u>Tabellenverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
Tabelle 1: Materialauflistung – Geräte	19
Tabelle 2: Materialauflistung – Monitoring	21
Tabelle 3: Materialauflistung – Verbrauchsmaterialien	21
Tabelle 4: Materialauflistung – Histologische Ausrüstung	24
Tabelle 5: Materialauflistung – Medikamente und Infusionslösungen.....	25
Tabelle 6: Materialauflistung – Chemikalien	26
Tabelle 7: Materialauflistung – Kit.....	27
Tabelle 8: Materialauflistung – Puffer	27
Tabelle 9: Materialauflistung – Primer	27
Tabelle 10: Materialauflistung – Sonden	28
Tabelle 11: Materialauflistung – Assays	28

<u>Abbildungsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
Abbildung 1: Aufteilung der Gesamtpopulation in die einzelnen Interventionsgruppen.....	41
Abbildung 2: Horovitz-Quotient über den gesamten Überwachungszeitraum (PaO ₂ /FiO ₂).....	42
Abbildung 3: Decarboxylierung – gemessen durch den arteriellen Partialdruck von CO ₂ (PaCO ₂).....	43
Abbildung 4: Periinterventionelle Beatmungsparameter – mittleres Atemzugvolumen	45
Abbildung 5: Periinterventionelle Beatmungsparameter – maximaler Inspirationsdruck.....	46
Abbildung 6: Periinterventionelle Beatmungsparameter – Atemwegsmitteldruck.....	47
Abbildung 7: Periinterventionelle Beatmungsparameter – Airway Driving Pressure.....	48
Abbildung 8: pCO ₂ – IPPV vs. ULTVV.....	49
Abbildung 9: qRT-PCR sechs Stunden nach CPR	50

1. Einleitung

1.1 Herzkreislaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation (CPR)

Der Herzkreislaufstillstand stellt eine der weltweit führenden Todesursachen dar [1]. Er ist definiert als Ausfall des Herzkreislaufsystems durch Versagen der Pumpfunktion des Herzens, wodurch es zum Erliegen der Blutzirkulation kommt und in der Folge dazu, dass die Organe nicht mehr ausreichend perfundiert und oxygeniert werden. Unter dem Sauerstoffmangel kann es bereits nach kürzester Zeit zu Organschädigungen kommen, wobei jedes Organ zeitlich unterschiedlich auf den Sauerstoffmangel reagiert. Das menschliche Gehirn ist dahingehend am empfindlichsten, sodass der Patient bereits nach wenigen Sekunden bewusstlos wird. Der Perfusionsausfall (aber auch die Minderperfusion unter kardiopulmonaler Reanimation = CPR) führt bei einem länger anhaltenden derartigen Zustand zu irreversiblen Schädigungen [2]. Somit stellt der Herzkreislaufstillstand einen absoluten Notfall dar, der nur durch Reanimationsmaßnahmen erfolgreich behandelt werden kann. Um die genannten irreversiblen Schädigungen zu vermeiden, ist es entscheidend, die Organe mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen. Daher ist die Beatmung ein relevanter Bestandteil der Reanimationsmaßnahmen, wobei verschiedene Beatmungskonzepte unter CPR zur Anwendung kommen können [3]. Zur Klassifizierung des Herzkreislaufstillstands existieren unterschiedliche Einteilungen, wobei die Einteilung nach organpathologischer Ätiologie am häufigsten verwendet wird. Zusätzlich wird zwischen präklinischem (außerhalb eines Krankenhauses auftretendem) und innerklinischem Herzkreislaufstillstand unterschieden [2]. Der präklinische Herzkreislaufstillstand hat in Deutschland und Europa eine durchschnittliche Inzidenz von 84 pro 100.000 Einwohner und Jahr [4]. Die diesbezügliche Reanimationsinzidenz wurde für das Jahr 2019 mit 62,6 Reanimationen pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben [5]. Allein bei Rettungsdiensteinsätzen besteht bei 5–10 % aller Fälle die Indikation für eine CPR [6]. Die Wahrscheinlichkeit, einen präklinischen Herzkreislaufstillstand zu überleben, liegt in Deutschland für die ersten 24 Stunden bei durchschnittlich 24 % [7], das Gesamtüberleben allerdings nur bei rund 12 % [8]. Bei einem innerklinischen Herzkreislaufstillstand liegt das Gesamtüberleben insgesamt bei ca. 20 % [9].

Das verbesserte Überleben bei innerklinisch durchgeführten Reanimationen erklärt sich am ehesten dadurch, dass Herzkreislaufstillstände innerhalb der Klinik in 64,3 % [10] der Fälle beobachtet werden und somit Reanimationsmaßnahmen schneller eingeleitet werden können, sowie dadurch, dass in der Klinik Hilfsmittel für die CPR deutlich schneller zur Verfügung stehen als im präklinischen Setting (z. B. Monitor, automatisierter externer Defibrillator = AED etc.). Eine wichtige Maßnahme bei der Reanimation besteht in der Sicherung der Atemwege [10]. Der Auswahl einer geeigneten, effektiven Beatmungsmethode unter CPR wird derzeit noch keine große Bedeutung zugeschrieben und das obwohl eine adäquate Oxygenierung eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg der Reanimationsmaßnahmen darstellt [11]. Im Rahmen einer innerklinischen CPR liegt die Wahrscheinlichkeit, die Rückkehr eines Spontankreislaufs (ROSC) zu erreichen, bei 61,8 % [10]. Zur Erfassung der Daten präklinischer und innerklinischer Reanimationen gibt es in Deutschland ein bundesweites Reanimationsregister [12]. Das Deutsche Reanimationsregister wurde 2007 in dem Bestreben nach Qualitätsmanagement und Qualitätssicherung im Sektor der präklinischen und innerklinischen Reanimationen gegründet. Die Datenerfassung erfolgt dabei anonymisiert. Mit Hilfe der jährlich durchgeführten Analysen kann z. B. eine Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Teilnehmern erfolgen, Rückschlüsse auf die Effizienz des Gesamtsystems gezogen werden oder auch die Anwendbarkeit von Empfehlungen der Fachgesellschaften überprüft werden.

1.2 Problemstellung

Die 1992 gegründete International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) als Zusammenschluss des European Resuscitation Council (ERC), der American Heart Association (AHA) und den Fachgesellschaften weiterer Länder veröffentlicht in regelmäßigen Abständen Leitlinien zur Reanimation [13]. Wichtigste Bestandteile der leitliniengerechten CPR sind dabei die Thoraxkompression und die zügige Defibrillation. Doch während in den Leitlinien der Schwerpunkt immer mehr auf diese beiden Punkte verlagert wurde, wurden die Empfehlungen für das Atemwegsmanagement schon seit langer Zeit nicht mehr aktualisiert, da keine überzeugende Evidenz für die Auswahl einer geeigneten, effektiven Beatnungsmaßnahme besteht [14–17]. Die AHA empfiehlt in ihren Leitlinien bei der Beatmung unter CPR eine Frequenz von 10 Atemzügen pro Minute.

Des Weiteren wird eine maschinelle Beatmung bei gesicherten Atemwegen unter CPR empfohlen [18]. Der Mangel an belastbaren Erkenntnissen in Bezug auf die optimale Beatmungsstrategie unter CPR führten zu der Überlegung, verschiedene Beatmungsstrategien unter kardiopulmonaler Reanimation im Schweinemodell miteinander zu vergleichen. Zum einen den aktuell zur Anwendung kommenden volumenkontrollierten Beatmungsmodus (Intermittent Positive Pressure Ventilation = IPPV), zum anderen einen neu entwickelten, auf ultraniedrigen Tidalvolumina (V_t) basierenden Modus (Ultra Low Tidal Volume Ventilation = ULTVV). In einer weiteren Kontrollgruppe wurde die CPR ohne aktive Beatmung, lediglich mit Insufflation von Sauerstoff unter positivem Atemwegsdruck (Continuous Positive Airway Pressure = CPAP) untersucht. Bei der neuartigen ULTVV kommen deutlich geringere Atemzugvolumina als üblich zur Anwendung, woraus ein verminderter Atemdruck sowie reduzierte intrathorakale Drücke resultieren. Dieser potentiell lungenprotektive Beatmungsmodus wurde hierbei auf dem Boden physiologischer Überlegungen generiert. Die Herangehensweise erfolgte dabei in Bezug auf die veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), die eine sofortige Verbesserung der Oxygenierung sowie eine Normalisierung der Hyperkapnie ermöglicht, wodurch die Beatmungsinvasivität (z. B. das V_t) unter der ECMO reduziert werden kann. Von wegweisender Bedeutung ist somit die Realisierung einer protektiven Beatmung durch die ECMO mit geringeren V_t , reduziertem Beatmungsdruck und angepasster inspiratorischer Sauerstoffkonzentration. Das V_t stellt dabei eine relevante Einflussgröße für beatmungsinduzierte Lungenschäden dar, die vor allem bei bereits vorgeschädigtem Lungengewebe unter ECMO erfolgreich limitiert werden können, um so das Überleben der Patienten günstig zu beeinflussen [45]. Das Konzept der ULTVV leitet sich daher von einer lungenprotektiven Ventilation mit einem V_t von 2–3 ml/kg KG unter ECMO-Therapie ab und könnte eine Alternative zur bisher empfohlenen IPPV unter CPR darstellen.

1.3 Ziel der Dissertation

Ziel dieser Arbeit war es, die Effekte (u. a. Gasaustausch, Perfusion, Atemwegsdruck Zytokinexpression) der einzelnen Beatmungsformen unter CPR einander gegenüberzustellen. Dabei wurden die Auswirkungen der neuen ULTVV mit denen des aktuellen Standards der IPPV verglichen, sowie die einer CPR mit CPAP mit denen einer CPR unter kontrollierter Beatmung. Außerdem sollte untersucht werden, ob die üblichen im Zuge einer Beatmung entstehenden Entzündungsprozesse (s. 2.2.2) unter ULTVV reduziert werden können, das Lungengewebe darunter weniger geschädigt wird und die Funktion der Lunge im Vergleich zu einer modifizierten CPR mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck so besser erhalten bleibt. Mit dieser Arbeit soll am Schweinmodell gezeigt werden, dass die ULTVV als neue Beatmungsstrategie unter CPR der derzeitigen Standardbeatmung der IPPV unter Reanimation nicht unterlegen ist.

2. Literaturdiskussion

2.1 Die kardiopulmonale Reanimation (CPR)

Die ERC definiert den Begriff der CPR als genaue Abfolge lebensrettender Maßnahmen mit dem Ziel, ein Überleben nach einem Herzkreislaufstillstand zu ermöglichen. Eine entscheidende Bedeutung bei der CPR kommt der möglichst frühzeitigen, effektiven und mit nur wenigen Unterbrechungen durchgeführten Thoraxkompression zu [19]. Die Thoraxkompression in Form der Herzdruckmassage am geschlossenen Thorax bewirkt, dass die Durchblutung und somit die Sauerstoffversorgung der Organe aufrechterhalten wird. Zudem wird das auf diesem Wege ebenfalls mit Sauerstoff versorgte Myokard für die evtl. nachfolgenden Defibrillationen reaktiver, was die Chancen auf einen ROSC erhöht [20]. Neben den Thoraxkompressionen werden heutzutage noch weitere Maßnahmen (z. B. das Monitoring physiologischer Parameter oder die medikamentöse Behandlung) zur Ergänzung der CPR-Maßnahmen empfohlen, um die Perfusion unter der CPR beurteilen zu können und durch eventuelle unterstützende Maßnahmen zu verbessern [21]. Eine entscheidende Rolle spielt dabei auch die Sicherstellung der Atmung durch Einsatz der künstlichen, maschinellen Beatmung unter CPR [22,23].

2.1.1 Historische Entwicklung der Beatmungsmethoden unter CPR

Bereits seit Jahrhunderten versucht die Menschheit, geeignete Wiederbelebungsmaßnahmen zu erarbeiten, um Menschen ohne Lebenszeichen zu retten, wobei die ersten überlieferten Maßnahmen von der Mythologie geprägt waren und aus heutiger Sicht und mit dem aktuellen Erkenntnisstand sehr absonderlich erscheinen. Rückblickend führte der Chirurg William Tossach im Jahre 1732 bei einem Bergmann erstmals eine erfolgreiche Mund-zu-Mund-Beatmung unter Reanimation durch [24]. Hieran lässt sich erkennen, dass der Beatmung unter Reanimation schon sehr früh eine große Bedeutung zugeschrieben wurde. Diverse Quellen aus dem 18. Jahrhundert beschreiben dabei die unterschiedlichsten Methoden der Atemspende [25]. Im 19. Jahrhundert versuchte man dann, verschiedenartige manuelle Verfahren der Atemspende durch Techniken der direkten oder indirekten Thoraxkompression zu entwickeln.

Ein Beispiel dafür ist die Beatmungsvariante nach Silvester, bei der die Inspiration durch passive Armbewegungen des Patienten und die Expiration mithilfe von Thoraxkompressionen erreicht werden sollten [26]. Auch die Atemwegssicherung spielte schon früh eine wichtige Rolle. Bereits 1889 wurde der durch Sir Henry Head entwickelte endotracheale Tubus mit Cuff eingesetzt – ein Fortschritt nach den bereits zuvor verwendeten endotrachealen Kanülen. Im Jahre 1895 erfand Alfred Kirstein dann das Laryngoskop [27,28]. Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts bildete unter anderem Philip Drinkers Erfindung der „Eisernen Lunge“ den Auftakt zur Einrichtung von Intensivstationen. Bei dieser Erfindung handelte es sich um eines der ersten Geräte zur maschinellen Beatmung von Patienten, wobei dieses „Beatmungsgerät“ nicht mit den heutigen modernen, transportablen Apparaten zu vergleichen ist. Die Eiserne Lunge bestand aus einer zylindrischen Beatmungskammer, innerhalb derer der Patient mit seinem – bis auf den Kopf – kompletten Körper lag. Am Hals des Patienten wurde die Kammer nach außen hin luftdicht abgeschlossen. Im Inneren wurde dann ein Unterdruck erzeugt, der die Luft durch Nase und Mund des Patienten in die Lunge trieb, wodurch diese sich aufblähte. Die Expiration erfolgte durch den Aufbau eines Überdrucks im Gerät, wodurch die Luft aus der Lunge herausgedrückt wurde. Diese Beatmungsvariante stellte früher eine Art Negativdruckbeatmung dar. Die Eiserne Lunge kam auch zur Anwendung, als 1952 in Kopenhagen eine Epidemie des Poliomyelitis-Virus ausbrach und der Bedarf an Beatmungsmöglichkeiten sehr groß war. Als die Kapazitäten durch die Negativdruckbeatmung schließlich erschöpft waren, wurden die Patienten von dem Arzt Dr. Björn Ibsen spontan über das Tracheostoma mit einem Gummibeatmungsbeutel beatmet. Dieses Vorgehen der endotrachealen Positivdruckbeatmung wurde daraufhin zum Standard bei der Beatmungsstrategie [29]. Als Begründer der modernen CPR Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts galt schließlich Peter Safar, der damals gezielt unterschiedliche Herangehensweisen des Atemwegsmanagements unter CPR untersuchte. Durch seine Forschungen zeigte er, dass es bei einem bewusstlosen Menschen wichtig ist, die Atemwege frei zu machen, am besten durch Überstrecken des Kopfes mithilfe des Esmarch-Handgriffes, der auch heute immer noch zur Anwendung kommt. Peter Safar stellte in seinen Untersuchungen auch fest, dass nur die Kombination aus Beatmung und Thoraxkompressionen eine effektive Reanimationsmethode darstellt [30].

2.1.2 Empfehlungen zur CPR

Für die Behandlung eines Herzkreislaufstillstandes stellen heutzutage die Leitlinien zur CPR eine wissenschaftliche, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Arbeit professioneller Helfer und medizinischer Laien dar. Das ERC ist mit seiner europaweiten, akademischen Arbeitsgruppe zur CPR für die Bearbeitung, Veröffentlichung und ständige Aktualisierung der Leitlinien verantwortlich. Diese Aktualisierungen erfolgen in festen 5-Jahres-Abständen auf der Grundlage der „International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations“ des ILCOR [31]. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung galt die ERC-2015-Version der Leitlinie, auf der die vorliegende Arbeit daher basiert. Die Leitlinie beschreibt sowohl die Basismaßnahmen, den sogenannten Basic Life Support (BLS), als auch die erweiterten Maßnahmen, den Advanced Life Support (ALS). Zu den Basismaßnahmen zählen das Erkennen des Herzkreislaufstillstandes, die zügige Durchführung der Herz-Lungen-Wiederbelebung, die frühzeitige Defibrillation unter Einsatz eines AED und die Einleitung entsprechender Postreanimationsbehandlungen [32]. Um das Erkennen eines Herzkreislaufstillstandes für Laien zu vereinfachen und so die Zeit bis zum Einsetzen der CPR deutlich zu verkürzen, fällt laut Leitlinien jeder bewusstlose und nicht normal atmende Patient in diese Kategorie und erfordert das direkte Aufnehmen der BLS-Maßnahmen. Zu den Reanimationsmaßnahmen des BLS zählen die zyklischen Thoraxkompressionen mit Ansatzpunkt in der Mitte des Brustkorbs, einer Frequenz von 100 bis 120 pro Minute und einer Kompressionstiefe von fünf bis maximal sechs Zentimetern sowie die komplette Druckentlastung zwischen den einzelnen Kompressionen. Der Ablauf sieht nach 30 erfolgten Kompressionen eine Atemspende in Form von zwei Mund-zu-Mund- oder Mund-zu-Nase-Beatmungen vor. Direkt nach der Atemspende soll die Thoraxkompression, möglichst ohne Unterbrechung, wiederaufgenommen werden. Unterbrechungen von mehr als zehn Sekunden sollen vermieden werden. Dieser Wechsel von 30 Kompressionen und zwei Beatmungen sollte möglichst solange erfolgen, bis professionelle Hilfe zur Verfügung steht, der Patient sich bewegt, wieder normal atmet oder erwacht. Besteht die Möglichkeit, einen AED nutzen zu können, sollte dieser laut Leitlinie frühestmöglich zum Einsatz kommen [32,33].

Die Angst vor der Übertragung ansteckender Erkrankungen durch den Patienten bei der Atemspende birgt allerdings – insbesondere bei Laien – das Risiko, dass gar keine Wiederbelebungsmaßnahmen durchgeführt werden. Um dieses Risiko zu minimieren, empfiehlt die Leitlinie für den genannten Fall die „compression-only CPR“, bei der ausschließlich Thoraxkompressionen erfolgen [33]. Auch wenn die kardiopulmonale Reanimation mit durchgeführter Atemspende der reinen Thoraxkompression überlegen ist und somit die Methode der ersten Wahl darstellt, ist letztere besser als das Ausbleiben jeglicher Maßnahmen [22].

Die Maßnahmen des ALS stellen eine Erweiterung der BLS-Anwendung für professionelle Helfer dar. Zu diesen zählen gemäß Leitlinien des ERC besonders die Anwendung von AEDs, die Applikation von Medikamenten, das Monitoring physiologischer Parameter und das Atemwegsmanagement unter CPR [34]. Hierbei ist der Ablauf mit einem Wechsel von 30 Thoraxkompressionen und zwei Beatmungen zunächst analog zu dem beim BLS, wobei die Beatmung nach Möglichkeit unter Zuhilfenahme einer Gesichtsmaske mit Beatmungsbeutel, von supraglottischen Atemwegshilfen wie Larynxmaske, Larynxtubus oder dem Endotrachealtubus durchgeführt wird. Im Rahmen des ALS sollen zeitnah Herzrhythmusanalysen mithilfe eines Defibrillators erfolgen, spätestens zwei Minuten nach Beginn der CPR. Liegt ein defibrillierbarer Rhythmus wie Kammerflimmern oder eine pulslose ventrikuläre Tachykardie vor, wird der Patient defibrilliert. Wichtig ist dabei, dass während des Ladevorgangs des Geräts die Kompressionen weitergeführt und nur zur Abgabe des Schocks unterbrochen werden [35]. Nach erfolgter Defibrillation sollen umgehend die Wiederbelebungsmaßnahmen im Verhältnis 30 : 2 für weitere zwei Minuten fortgeführt werden, bevor die Rhythmuskontrolle wiederholt und – sofern indiziert – erneut defibrilliert wird. Im Anschluss daran erfolgt ein weiterer Zyklus wie oben beschrieben. Werden eine Asystolie oder eine pulslose elektrische Aktivität detektiert, wird nicht defibrilliert.

Eine weitere Maßnahme des ALS stellt die medikamentöse Therapie des Patienten dar. Dabei erfolgt das Legen eines Venenzugangs zur intravenösen (i.v.) Gabe von Medikamenten. Ist dies unter CPR nicht möglich, so wird alternativ ein intraossärer Zugang gewählt. Bei Vorliegen eines hyperdynamen Herzkreislaufstillstandes (also einer erhöhten, aber ineffektiven Herzaktivität, z. B. bei Kammerflimmern oder pulsloser ventrikulärer Tachykardie) werden nach drei erfolglosen Defibrillationen 1 mg Adrenalin und 300 mg Amiodaron injiziert.

Das Adrenalin wird bei anhaltendem Vorliegen dieses Zustandes in festen Abständen von drei bis fünf Minuten appliziert, bis ein ROSC anzunehmen ist. Die weitere Gabe von Amiodaron in einer Dosierung von 150 mg kann nach fünf erfolglosen Defibrillationen erwogen werden. Bei einer Asystolie oder einer pulslosen elektrischen Aktivität wird die Applikation von 1 mg Adrenalin hingegen so schnell wie möglich angestrebt, auch hier mit sich wiederholenden Gaben im Abstand von drei bis fünf Minuten. In diesen Fällen wird auf die Gabe von Amiodaron verzichtet.

Eine ebenfalls relevante Rolle beim ALS spielt das weitere Atemwegsmanagement, das – unabhängig von der Art des gewählten Verfahrens – den Vorteil hat, dass eine Unterbrechung der Thoraxkompressionen zum Zwecke der Beatmung nicht mehr notwendig ist. Ausgehend vom Basismanagement der Sicherung der Atemwege sollte diese laut Leitlinie im Verlauf intensiviert werden – je nach Erfahrungsgrad des professionellen Helfers – bis eine effektive Beatmung (supraglottischer Atemweg oder endotracheale Intubation) erreicht werden kann. Aktuell bestehen keine klar definierten Aussagen für einen festgelegten Atemwegs-Algorithmus. Die endotracheale Intubation gilt dabei als Goldstandard zur Sicherung der Atemwege, die allerdings nur von professionellen Helfern, die dieses Verfahren sicher beherrschen, durchgeführt werden darf. Während der Laryngoskopie sollten die Thoraxkompressionen nicht unterbrochen werden – lediglich für maximal fünf Sekunden zur Passage der Rima glottidis. Seit dem Jahre 2010 wird sowohl durch die AHA als auch durch das ERC die Anwendung der maschinellen Beatmung im Rahmen des ALS in den Leitlinien empfohlen [36]. Im Rahmen des ALS sollen zudem potenziell reversible Ursachen eines Herzkreislaufstillstandes erkannt und behandelt werden. Zu diesen zählen die Hypoxie, Hypovolämie, Hypo- oder Hyperkaliämie sowie die Hypo- oder Hyperthermie. Auslösende Faktoren können außerdem eine Herzbeuteltamponade, eine Intoxikation, kardiale oder pulmonale Thrombosen oder ein Spannungspneumothorax sein. Als diagnostisches Hilfsmittel wird nach aktuellen Leitlinien u. a. der Ultraschall empfohlen. Des Weiteren kommt der Kapnographie unter CPR eine große Bedeutung zu. Sie dient zur Kontrolle der endotrachealen Tubuslage, zum Erkennen eines ROSC, als Qualitätsindikator der Thoraxkompressionen, aber auch als prognostisches Hilfsmittel. Einen zusätzlichen Punkt des ALS stellt die Patientenversorgung nach einer erfolgreichen CPR dar. Dazu zählen z. B. die Kontrolle der physiologischen Parameter, die Atemwegssicherung mit Durchführung der Beatmung oder eine Hypothermiebehandlung [22].

2.1.3 Maschinelle Beatmung unter CPR

Bei der maschinellen Beatmung übernimmt ein Beatmungsgerät die Atemarbeit des Patienten. Im Rahmen einer invasiven Ventilation werden grundsätzlich zwei Beatmungsformen unterschieden – die kontrollierte und die unterstützende Form. Die kontrollierten Beatmungsstrategien werden weiter in eine druckkontrollierte und eine volumenkontrollierte Beatmung unterteilt [37]. Die druckkontrollierte Beatmung basiert auf einem voreingestellten positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) und wird über den Inspirationsdruck (P_{insp}), die Inspirationszeit (T_{insp}) und die Einstellung der Atemfrequenz (AF) geregelt. Das V_t unterliegt hierbei potenziell Schwankungen, die die Gefahr einer Hypo- oder Hyperventilation mit sich bringen [38], hat aber den Vorteil, vor einem Barotrauma der Lunge, also einer druckbedingten Verletzung des Lungengewebes durch einen zu hohen Beatmungsdruck, zu schützen [39–41]. Die volumenkontrollierte Beatmung dagegen wird über das V_t und die AF reguliert. Der dabei entstehenden Gefahr eines pulmonalen Barotraumas kann durch Einstellung eines maximalen Beatmungsdruckes (P_{max}) begegnet werden. Aktuelles Standardverfahren bei Reanimationen ist die sogenannte IPPV [36], eine volumenkontrollierte Beatmungsstrategie mit einem positiven endinspiratorischen Druck und einem endexpiratorischen Druck, der dem atmosphärischen Druck gleicht [38]. Hierfür empfiehlt das ERC ein V_t von 8–9 ml/kg KG bei einer AF von 10/min [36]. Diese Empfehlung wurde allerdings schon lange nicht weiter überprüft oder angepasst. Mit Alternativen zur standardisierten IPPV unter CPR befassten sich daher bereits auch andere Forschungsarbeiten. So verglichen Kill et al. [47] am Schweinmodell die IPPV unter CPR mit einer neuartigen Beatmungsstrategie, der Chest Compression Synchronized Ventilation (CCSV), bei der mit jeder einzelnen Thoraxkompression synchron auch ein Beatmungshub abgegeben wird. Dabei kann die CCSV mit Kompressionsgeräten kombiniert werden, minimiert so die Zeiten der Kompressionsunterbrechungen und verhindert ein Entweichen des Gasvolumens aus der Lunge, was dazu führt, dass der erhöhte Druck in der Lunge zu einer stärkeren Kompression des Herzens unter CPR führt. In einer anderen Studie am Schweinmodell untersuchten Kill et al. [48] die IPPV im Vergleich zur Bilevel-Beatmung und zur CCSV.

2.2 Postreanimationssyndrom

Der Herzkreislaufstillstand und die ablaufenden Reanimationsmaßnahmen stellen eine Extremlast für den menschlichen Organismus dar. Durch die fehlende Perfusion während des Herzkreislaufstillstands und die nachfolgende CPR mit Wiederherstellung des Herzkreislaufs kommt es zum Ischämie-Reperfusionssyndrom im gesamten Körper. Dabei laufen eine Reihe komplexer, pathophysiologischer Reaktionen ab, die unter dem Begriff Postreanimationssyndrom zusammengefasst werden. Das bedeutet, dass auch nach Erreichen eines ROSC der Schädigungsprozess noch nicht beendet ist und es weiterhin zu Organfunktionsstörungen kommen kann, was schlechtere Überlebenschancen eines solchen Ereignisses mit sich bringt. Die nach erfolgreich durchgeführter CPR ablaufenden systemischen inflammatorischen Prozesse im Gewebe verschlechtern außerdem das Outcome in Bezug auf die Überlebenschancen des Patienten nach einem Herzkreislaufstillstand, indem sie durch Störungen der Makro- und Mikrozirkulation oder infolge direkter Leukozyteneinwirkung Gewebe- und Organschädigungen hervorrufen [49].

2.2.1 Entzündungsreaktion unter maschineller Beatmung

Neben dem Postreanimationssyndrom als systemischer Entzündungsreaktion stellen für die Lunge u. a. die Kombination aus Schock, Reperusionsmechanismen und mechanischen Schädigungen – die unter CPR selbst oder aber unter der Beatmung auftreten können – sowie weitere mögliche Faktoren wie eine Aspiration unter CPR eine besondere Gefahr für die Entstehung pulmonaler Entzündungsprozesse dar. Auch die maschinelle Beatmung selbst bringt neben ihren positiven Auswirkungen als lebenserhaltende Therapie, durch die der Gasaustausch aufrechterhalten wird, eine Reihe an unerwünschten Effekten mit sich [98]. Neben hämodynamischen Nebenwirkungen, wie der Steigerung des pulmonalen Gefäßwiderstandes, der Erhöhung des intrathorakalen Drucks und der Reduktion des Schlagvolumens, kommt es auch pulmonal zu negativen Auswirkungen wie Sauerstofftoxizität oder beatmungsinduzierten Lungenschäden [99]. Beispielsweise können unter Beatmung gesunde, belüftete Lungenareale überdehnt (Volutrauma) oder aber kollabierte Abschnitte abwechselnd belüftet und verschlossen werden (Atelektrauma) [100].

Solche Vorgänge bedingen eine Traumatisierung des Lungengewebes durch Schädigung von Epithel- und Endothelzellen und lösen somit inflammatorische Kaskaden aus [98,100]. Dabei entsteht als Maximalvariante das akute Lungenversagen (ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome) durch eine akute Entzündungsreaktion im Lungenparenchym, die mit einer schweren Schädigung der epithelialen und endothelialen Barrieren einhergeht [50]. Das Verständnis wie diese Mechanismen der beatmungsinduzierten Lungenverletzungen zum Versagen der Blutgasbarriere sowie dem anschließenden Eindringen von ödematöser Flüssigkeit in den Luftraum beitragen, ist für die Entwicklung mechanischer Beatmungsstrategien zur Minimierung von beatmungsinduzierten Lungenschäden unerlässlich [100]. Zur frühzeitigen Erkennung solcher inflammatorischen Geschehnisse dient u. a. die bronchoalveoläre Lavage (BAL), in der Zytokine (z. B. Tumornekrosefaktor alpha [TNF- α]) nachgewiesen werden können. Ranieri et al. [51] untersuchten in ihrer Arbeit zytokinbedingte pulmonale und systemische Entzündungsprozesse, die unter einer maschinellen Beatmung induziert und durch Änderung der Beatmungsstrategie minimiert werden könnten. Dabei handelte es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, in die 37 Patienten mit einem ARDS eingeschlossen wurden. Untersucht wurde eine lungenprotektive Beatmungsform, bei der sich V_t und PEEP an der Volumen-Druck-Kurve orientierten (Interventionsgruppe; n = 18), im Vergleich zu einer Beatmung mit dem Ziel der maximalen Verbesserung von arteriellem CO_2 sowie der arteriellen Sauerstoffsättigung (Kontrollgruppe; n = 19). Neben der Aufzeichnung der Volumen-Druck-Kurven wurden eine BAL durchgeführt und Blutproben entnommen. Die Messungen erfolgten 24–30 Stunden und 36–40 Stunden nach Randomisierung. Hauptbewertungskriterium stellte die Konzentration pulmonaler und systemischer Entzündungsmediatoren ca. 36 Stunden nach Randomisierung dar. Signifikante Unterschiede zeigten sich in Bezug auf V_t , endinspiratorischen Plateaudruck und PEEP. Bezüglich der inflammatorischen Prozesse zeigte sich in der Kontrollgruppe in der BAL ein Konzentrationsanstieg u. a. von Interleukin 6 (IL-6) und IL-1-Rezeptor-Agonisten sowie in der BAL und im Plasma Konzentrationsanstiege von TNF- α , IL-6, und TNF- α -Rezeptoren über 36 Stunden. In der Interventionsgruppe hingegen fiel eine Verringerung der BAL-Konzentrationen u. a. von polymorphkernigen Zellen, TNF- α und Interleukin 8 (IL-8) sowie eine Verringerung der Plasma- und BAL-Konzentrationen von IL-6 und IL-1-Rezeptor-Antagonisten auf.

Die Konzentration der Entzündungsmediatoren war 36 Stunden nach Randomisierung in der Interventionsgruppe mit der lungenprotektiven Beatmungsstrategie signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. In einer weiteren Arbeit des ARDS-Netzwerks von Brower et al. [52] konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine mechanische Beatmung bei Patienten mit ARDS oder anderen Lungenverletzungen beatmungsinduzierte pulmonale Schäden hervorruft und somit die Mortalität erhöht. Verglichen wurde die standardisierte Beatmungsmethode unter einem V_t von 12 ml/kg KG mit einer Beatmungsvariante unter einem geringeren V_t von nur 6 ml/kg KG. Die primären Endpunkte dieser Arbeit waren der Tod und die Anzahl der Tage ohne Beatmungsgerät von Tag 1 bis Tag 28. Nach der Aufnahme von 861 Patienten wurde die Studie allerdings abgebrochen, da die Mortalität in der Interventionsgruppe mit niedrigem V_t geringer war als in der Gruppe mit Standardbeatmung. Auch die Anzahl der Tage ohne angewandte maschinelle Beatmung während der ersten 28 Tage nach der Randomisierung war in der Interventionsgruppe höher. Daraus schlussfolgerten die Untersucher, dass bei Patienten mit einer vorgeschädigten Lunge oder einem bestehenden ARDS eine mechanische Beatmung mit reduziertem V_t der Standardbeatmung hinsichtlich der genannten Outcomes überlegen ist.

2.2.2 Zytokine als Botenstoffe der Entzündungsreaktion

Zytokine sind Proteine mit regulatorischen Funktionen. Sie dienen der Signalübertragung zwischen Zellen und können deren Proliferation und Differenzierung steuern. Es gibt verschiedene Zellarten, die Zytokine produzieren, u. a. zählen dazu Makrophagen, B-Lymphozyten, T-Lymphozyten und Fibroblasten. Zytokine können des Weiteren in Untergruppen aufgeteilt werden, z. B. in Interleukine, Interferone oder Tumornekrosefaktoren (TNF). Die molekulare Wirkungsweise der einzelnen Zytokine beruht auf der Bindung an Zytokinrezeptoren. Diese Rezeptoren dienen der Übermittlung von extrazellulären Signalen ins Zellinnere, wodurch die Regulation zellulärer Vorgänge stattfindet. Denn bindet ein Zytokin an einen dieser Rezeptoren, werden im Zellinneren unterschiedlichste Signalkaskaden ausgelöst. Welche davon ausgelöst werden, hängt vom Rezeptortyp und dem spezifischen Zelltyp ab, somit können die Zellantworten variieren. Im Allgemeinen führt eine solche Kaskade zur Expression regulatorischer Proteine, die z. B. den Zellzyklus, inflammatorische Prozesse oder die Freisetzung von Immunmediatoren regeln [53].

2.2.2.1 Zytokinausschüttung unter CPR

Die notwendigen Reanimationsmaßnahmen und komplexen immunologischen Abläufe nach erfolgreichem ROSC verursachen eine inflammatorische Aktivität mit Freisetzung zelltoxischer Metaboliten und Zytokinen. In der Literatur finden sich bereits mehrere Studien zu diesem Thema. So wurden in der Studie von Braunstein et al. [54] das mRNA-Expressionsniveau ausgewählter Zytokine bei Überlebenden nach präklinischem Herzkreislaufstillstand genutzt, um immunologische Veränderungen nach CPR zu beurteilen. In die Bewertung wurden 25 Patienten eingeschlossen, die schon frühzeitig nach erfolgter CPR ein charakteristisches, zeitabhängiges Zytokinprofil zeigten. Dafür wurden direkt nach Start der CPR und im zeitlichen Verlauf Blutproben gewonnen, aus denen die mRNA-Extraktion, die Complementary-Deoxyribonucleic-Acid(cDNA)-Synthese sowie im Anschluss daran die quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR) erfolgten. Dabei zeigten sich direkt nach CPR hohe TNF- α -mRNA-Expressionsspiegel, die kontinuierlich über den Messzeitraum hinweg abnahmen. Der Interleukin-8-mRNA-Expressionsspiegel hingegen zeigte direkt nach Herzkreislaufstillstand einen Peak, der ebenfalls im Verlauf signifikant abnahm. In einer Studie von Adrie et al. [55] wurde das inflammatorische Markerprofil im Blut von Patienten nach Herzkreislaufstillstand und erfolgreicher CPR untersucht. Dabei wurden nur Patienten eingeschlossen, die die Intensivstation mit einem hämodynamisch stabilen Kreislauf (unabhängig von einem eventuellen Katecholaminbedarf) erreichten. Als positive Kontrollgruppe dienten Patienten mit schwerer Sepsis, als negative Kontrollgruppe gesunde, freiwillige Probanden. Alle Patienten wurden intubiert und maschinell beatmet. Es wurden Zytokinkonzentrationen (IL-6, TNF- α oder der lösliche Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptor Typ II (sTNFR2)) im Vollblut der Patienten direkt nach Aufnahme auf Intensivstation und danach einmal täglich bis zum siebten Tag nach Aufnahme entnommen. Dabei zeigte sich nach erfolgreicher CPR bei Herzkreislaufstillstand eine systemische Entzündungsreaktion, die bereits drei Stunden nach dem Herzkreislaufstillstand zu einem messbaren starken Anstieg der verschiedenen Zytokine und des sTNFR2 im Blut geführt hatte. In der Gesamtbeurteilung fassten die Studienautoren zusammen, dass sich der Zytokinanstieg im Plasma nach erfolgreicher CPR insbesondere bei den Nicht-Überlebenden gezeigt hatte.

2.2.2.2 Interleukin 6

IL-6 gehört zur Gruppe der Interleukine, die sowohl proinflammatorische als auch antiinflammatorische Effekte besitzen. Es wird von einer Vielzahl unterschiedlichster Zelltypen synthetisiert. Dazu gehören zum einen Makrophagen, Mastzellen, T-Zellen und B-Zellen, aber auch Nicht-Leukozyten wie Endothel- oder Epithelzellen. Kodiert wird das 212 Aminosäuren lange Protein durch das IL-6-Gen auf Chromosom 7. Stimuli, die den Syntheseprozess induzieren können, stellen exogene oder endogene Reize dar. Zu diesen Reizen zählen z. B. bakterielle und virale Antigene oder proinflammatorische Zytokine. Prostaglandin E₂ wirkt sich dabei verstärkend auf die Synthese von IL-6 aus. [56, 57]. Zu den vielfältigen Funktionen von IL-6 gehören der regulierende Einfluss auf die Genaktivierung sowie auf Proliferation, Wachstum, Überleben und Differenzierung von Zellen [56]. Somit übernimmt IL-6 wichtige Aufgaben im Rahmen von Immunantwort, Entzündungs- und Infektionsreaktionen (insbesondere die Vermittlung zwischen unspezifischer und spezifischer Immunantwort), Regulation von Stoffwechselabläufen, Regenerationsprozessen und speziell der Akute-Phase-Reaktion [58]. IL-6 spielt somit sowohl als Mediator wie auch als Marker eine zentrale Rolle. Die Produktion von IL-6 wird bei akuten Entzündungsreaktionen u. a. im Zusammenhang mit ARDS, Trauma, Sepsis und Infektionen sehr zügig induziert. Experimentell wurden Spitzenwerte im Serum bereits nach zwei Stunden gemessen [59]. Durch dieses Potenzial der zeitlich sehr schnellen Nachweismöglichkeit kommt IL-6 eine herausragende Rolle als Marker zu, der daher auch in experimentellen Arbeiten häufig angewendet wird, so auch in der vorliegenden. Die Freisetzung von IL-6 wird u. a. durch TNF, Interleukin-1-beta (IL-1- β) und Interferon- β stimuliert. IL-6 persistiert dabei deutlich länger im Serum als die restlichen genannten Zytokine. Die lange Nachweisbarkeit im Serum ist eine weitere gute Markereigenschaft [60]. Aufgrund der Tatsache, dass IL-6 als bedeutender Marker inflammatorischer Geschehen fungiert, zügig nachweisbar ist und überdies auch lange nachweisbar bleibt, wurde IL-6 in dieser Arbeit für die Untersuchungen verwendet.

2.2.2.3 Tumornekrosefaktor alpha

TNF- α zählt zur Gruppe der proinflammatorischen Zytokine. Dabei handelt es sich um einen multifunktionalen Botenstoff des Immunsystems, der bei zahlreichen lokalen und systemischen Entzündungsprozessen beteiligt ist. Das 233 Aminosäuren lange Protein wird auf dem Chromosom 6 kodiert [65]. TNF- α wird hauptsächlich von Makrophagen gebildet, aber auch von anderen Zellarten wie Mastzellen, Endothelzellen oder Fibroblasten. Auslöser für die Synthese können bakterielle Antigene wie Lipopolysaccharide oder auch Interleukin 1 (IL-1) sein [66]. TNF- α reguliert die Aktivität einer Vielzahl von Immunzellen, hat dabei vielfältige Wirkungen auf unterschiedliche Organsysteme und agiert häufig in Kombination mit IL-1 und IL-6. Gemeinsam mit diesen Zytokinen gehört er zu den wichtigsten proinflammatorischen Zytokinen [67]. Zu den Funktionen, die durch TNF- α initiiert werden, zählen die Apoptose, die Zellproliferation, die Zelldifferenzierung, die Expression von Genen und die Ausschüttung anderer Zytokine. Durch die Funktionsweise von TNF- α lassen sich somit klassische Charakteristika eines systemischen Geschehens mit Fieber und Blutbildveränderungen wie einer steigenden Konzentration von Akute-Phase-Proteinen und Leukozytose erklären, aber auch Schocksymptome können durch extrem hohe TNF- α -Konzentrationen hervorgerufen werden. Daher gilt der TNF- α als essenzieller Mediator bei Infektions- und Entzündungserkrankungen [68]. In experimentellen Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass der TNF- α bei der inflammatorischen Reaktion nach Ischämie und Reperfusion eine wichtige Rolle zukommt [101,102]. Neben IL-1 β übernimmt er auch eine wichtige Funktion bei der Entstehung kardialer Dysfunktionen nach Reperfusion [103,104]. Suter et al. [70] untersuchten bei 14 Patienten mit ARDS-Risiko und 35 Patienten, die nach Trauma, Sepsis oder Schock ein ARDS entwickelt hatten, die BAL und das Plasma auf TNF- α und seine löslichen Inhibitoren (z. B. IL-1 β , Granulozyten-Elastase). Dabei beobachteten sie einen Anstieg der Zytokinkonzentrationen in der BAL während der klinischen Entwicklung eines schweren ARDS und schlossen daraus, dass eine lokale pulmonale Freisetzung von TNF- α und IL-1 β , möglicherweise durch Lungenmakrophagen oder andere Zellen, und/oder eine Akkumulation in der Lunge mit der Entwicklung eines ARDS zusammenhängen könnten.

Eine anhaltende Stimulation des Monozyten-Makrophagen-Systems, z. B. durch Ischämie und Reperfusion, könnte so zu einer Überproduktion von Zytokinen und zum Verlust der regulatorischen Kontrolle durch den Organismus führen [105].

Da TNF- α von einer Vielzahl von Zelltypen gebildet wird und als einer der frühesten sowie potentesten proinflammatorischen Mediatoren in der Kaskade gilt, wurde er aufgrund seines breiten Spektrums in dieser Arbeit mit untersucht.

2.3 Das Schwein als Versuchstier

Aus ethischen Gründen sind in Extremszenarien wie der CPR klinische Studien meist nicht durchführbar, weshalb prospektive, randomisierte Studien mit CPR-bezogenen Interventionen sehr selten sind [72]. So ist es ethisch nicht vertretbar, einem Teil der Patienten mit einem Herz-Kreislaufstillstand keine Therapie zukommen zu lassen oder einen Herz-Kreislaufstillstand zu Studienzwecken sogar zu induzieren. Dieses unumgängliche Fehlen von Kontrollgruppen minimiert aber in den meisten Fällen die Aussagekraft der Studie. Daher spielen Tiere als Modellorganismen in der medizinischen Forschung eine wichtige Rolle, um neue Erkenntnisse zu gewinnen sowie innovative medizinische Ansätze weiterzuentwickeln oder zu erproben. In einem Review von Swindle et al. [73] werden Schweine als eine der wichtigsten Tierarten in der translationalen Forschung sowie in chirurgischen Modellen beschrieben. Entscheidende Vorteile dieser Gattung sind die anatomischen und physiologischen Ähnlichkeiten zum menschlichen Organismus, insbesondere in Bezug auf das kardiorespiratorische System. Trotzdem gibt es wichtige anatomische Unterschiede, die beachtet werden sollten (s. 2.3.1) [73]. Auch Pehböck et al. [74] bezeichnen in ihrem Review Schweine als beliebte Labortiere, um neuartige Therapien zu erforschen und zu etablieren. Analgesie, Sedierung und Atemwegssicherung kann hier problemlos mit in der Humanmedizin etablierten Pharmaka und Medizinprodukten erfolgen. Für eine ethisch vertretbare Tötung von Schweinen im Rahmen von Experimenten wird die Verwendung von z. B. Morphinum, Propofol oder Kaliumchlorid empfohlen.

2.3.1 Organanatomische Unterschiede im Tiermodell

In der vorliegenden experimentellen Arbeit wurde mit deutschen Landrasseschweinen gearbeitet. Die Lunge dieser Schweine entspricht in ihrer Lage und Größe in etwa der des Menschen. Obwohl sich der makroskopische Aufbau von Lunge und Pleura beim Schwein und beim Menschen sehr ähneln, gibt es doch auch Unterschiede. Grundsätzlich besteht die Schweinelunge zwar genau wie die des Menschen aus einem rechten und einem linken Lungenflügel, doch der Unterschied betrifft die Anzahl der Lungenlappen. Denn während der rechte Lungenflügel des Menschen sich aus drei Lungenlappen zusammensetzt, finden sich beim Schwein rechts vier Lungenlappen. Der linke Lungenflügel ist sowohl beim Menschen als auch beim Schwein aus zwei Lungenlappen aufgebaut, jedoch ist der obere Lungenlappen des linken Lungenflügels beim Schwein zweigeteilt. Das Herz des Schweins liegt topografisch gesehen zwischen der dritten und siebten Rippe und ebenso wie beim Menschen zwischen den beiden Lungenflügeln. Die leicht nach links verschobene Position des menschlichen Herzens findet sich auch beim Schwein wieder. Größe und makroskopischer Aufbau des Herzens sowie des Perikards stimmen beim Schwein und beim Menschen überein, auch wenn das Schweineherz mit 500 Gramm ein größeres Gewicht aufweist als das Herz eines Menschen mit rund 300 Gramm. Die Übereinstimmung dieser anatomischen Gegebenheiten schafft daher eine wertvolle Grundlage dafür, die experimentell am Schwein gewonnenen Erkenntnisse gut auf den Menschen übertragen zu können.

3. Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Geräte

Tabelle 1: Materialauflistung – Geräte

Gerät	Typ	Firma
Ultraschallgerät	MicroMaxx	FUJIFILM SonoSite Inc, Bothell, Washington, USA
Puls CO – Oximeter	Radical- 7	Masimo, Irvine, California, USA
Pulse Contour Continuous Cardiac Output System	PiCCO2	PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, DEU
Blutgasanalyse-Station	ABL90 FLEX	Radiometer GmbH, Krefeld, DEU
O-2-Sonde	NeoFox O-2-Sonde	Ocean Optics, Dunedin, Florida, USA
Defibrillator	LifePak 20	Physio – Control, Washington, USA
Chest Compression System	LUCAS [-TM]2	Jolife AB, Lund, SWE
Stoppuhr	Model No.: TR118	Oregon Scientific, Rhede, DEU
Waage	Sartius research 90041814	Sartorius Laboratory AG, Göttingen, DEU
Soma-Sensor	SAFB- SM	Medtronic Covidien, Minneapolis, USA
Wärmesystem	Nellcor Warm Touch 5900	Medical Trade Center Hamburg, DEU
Vakuummatratze	Vakuummatratze 192028 60 x 110cm – organe	B.-u.-W. Schmidt GmbH, Garbsen, DEU
Beatmungsgerät	Engström Carestation	GE Healthcare, Chalfont St. Giles, GBR

3. Material und Methoden

Laryngoskop	Laryngoskop-Set LED	P. J. Dahlhausen & Co. GmbH, Köln, DEU
Druckinfusionsmanschette	C – Fusor 500	Smiths Medical, Grasbrunn, DEU
Infusomaten	Fresenius Volumed μ VP 5000	Medical Trade Center Hamburg, DEU
	Infusomat fmS	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Perfusor	Perfusoren [®] fm	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Fiberoptik mit Lichtquelle und Arbeitskanal	Fiberoptik: 11301BN1 Lichtquelle: 11301DF	Karl Storz SE Co. KG, Tuttlingen, DEU
Zentrifugen	Heraeus Megafuge 1.0	Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA
	Micro Star 17R	VWR International GmbH, Darmstadt, DEU
	Centrifuge 5804R	Eppendorf, Wesseling-Berzdorf, DEU)
	Heraeus PICO 17	Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA
Schwingmühle	MM300 Tissuelyser Mixer	Retsch GmbH, Haan, DEU
Reagenzglasschüttler	Reax control	Heidolph Instruments GmbH & Co.KG, Schwabach, DEU
Spektralphotometer	Nano-Vue	GE Healthcare, Chalfont St. Giles, GBR
Thermocycler	Mastercycler gradient	Eppendorf, Wesseling-Berzdorf, DEU

Light-Cycler	LightCycler® 480	Roche Molecular Systems, Inc., Mannheim, DEU
Gefrierschränke	- 20°C, GG 5210-20	Liebherr, Ochsenhausen DEU
	- 80°C	Heraeus Sepatech, Osterode, DEU

3.1.2 Monitoring

Tabelle 2: Materialauflistung – Monitoring

Gerät	Typ	Firma
Überwachungsmonitor	Datex-Ohmeda S/5, Typ: D- LCC	GE Healthcare München, DEU
Hämodynamischer Monitor	PiCCO2	PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, DEU
Lungenmonitor	Typ EIT	Viasys Healthcare GmbH, Höchberg, DEU
Oximetrie-System-Monitor	Invos Cerebral/Somatic Oximeter	Medtronic Covidien, Minneapolis, USA

3.1.3 Verbrauchsmaterialien

Tabelle 3: Materialauflistung – Verbrauchsmaterialien

Material	Nähere Bezeichnung	Hersteller
Blutentnahmeröhrchen	2,7 ml EDTA, S-Monovette, K3E	SARSTEDT AG & Co. KG, Nümbrecht, DEU
Gastroduodenalsonde	PVC-Tube Salem Sump 14 Fr/Ch	Covidien, Dublin, IRL
Sekretbeutel	Sekretbeutel mit Rücklaufsperr, NRV	Asid Bonz GmbH, Herrenberg, DEU

3. Material und Methoden

Unterkörperdecke Wärmesystem	Warm-Touch Care-Drape	Tyco- Healthcare Group LP, Pleasanton, California, USA
Endotrachealer Tubus	7,0 mm – Cuff Ø 22,5/6,5 mm – Cuff Ø 20,5 mm	Teleflex Medical GmbH, Fellbach, DEU
Absaugkatheter	Trachea – Saugset, Unomedical Ch. 14 & 16	ATMOS MedizinTechnik GmbH & Co. KG, Lenzkirch, DEU
Absaugschlauch- Verbindungsstück	Schlauch 5,8/8,3 mm CH25	Extrudan- Surgery ApS, Birkerød, Hovedstaden, DNK
Ultraschallbezug	PE Flexasoft	Udo Heisig GmbH, Putzbrunn, DEU
Lochtuch	steril 50 x 60 cm	Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG, Neuwied, DEU
Kompressen	unsteril 10 x 10 cm	MaiMed GmbH, Neuenkirchen, DEU
Fixomull Stretch	unsteril 10 cm x 20 m	BSN medical, Hamburg, DEU
Unterlage Unsteril	MoliNea 40 x 60 cm	Paul Hartmann AG, Heidenheim, DEU
Mehrwegehahn mit Schlauch	Discofix C	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Verbindungsleitung	Heidelberger Extension	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, DEU
Perfusor-Spritze	Luer -Lock 50 ml	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Perfusor-Leitung		B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Spritzenpumpenleitung	Injectomat Line	Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, DEU

3. Material und Methoden

Infusomatleitung	Infusomat Line Luer -Lock	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Infusionssystem	Intrafix Primeline Classic	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Entnahme- und Zuspritzspikes	Mini-Spike	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Verschlussstopfen	Kombi-Stopfen	Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, DEU
Venenverweilkanülen	Vasofix Safety Braunülen 14 - 22 G	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Einmalkanüle	18 G	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Einmalspritzen	2-teilig, Injekt-F Luer- Lock-Solo, 1 ml und 2 ml	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU)
	BD Discardit II, 5 ml, 10 ml und 20 ml	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, DEU)
Seldinger Nadel	medex mit Fixierflügel 18 GA x 70 mm	Smiths Medical Deutschland GmbH, Grasbrunn, DEU
Einwegskalpell	Feather Disposable Scalpel mit 20er- und 11er- Klinge	Feather Safety, pfm medical, Köln, DEU
SpO ₂ Sensor	Masimo Set, LNCS Adtx	Masimo Europe Ltd., Puchheim, DEU
Dreilumen-ZVK	Logicath Deltec 7 Fr.	Smiths Medical Deutschland GmbH, Grasbrunn, DEU
Venöser Infusionsport- Thermodilutionskatheter	Swan-Ganz, Ø 7,5, 2,5 mm	Edwards Lifesciences Corp., California, USA
Schleusen	Radifocus Introducer II 5 Fr., 6 Fr., 7 Fr., 8 Fr.	Terumo Corporation, Tokyo, JPN
PiCCO - Katheter	5 Fr. Thermodilutions- katheter 20 cm	Pulsion Medical Systems SE, München, DEU

PiCCO - Druckaufnehmer - Set mit Injektattemp.	PiCCO Monitoring Kit	Pulsion Medical Systems SE, München, DEU)
Stimulationskatheter	VascoStim B2 5 Fr.	VascoMed GmbH, Binzen, DEU
Blutdrucküberwachungs- schlauch	Blood Pressure Monitoring Line 60cm Luer- Lock	Smiths Medical Deutschland GmbH, Grasbrunn, DEU
Drucküberwachungsset	Medex LogiCal Single Pressure Monitoring Kit, 180 cm	Smiths Medical Deutschland GmbH, Grasbrunn, DEU

3.1.4 Histologische Ausrüstung

Tabelle 4: Materialauflistung – Histologische Ausrüstung

Material	Nähere Bezeichnung	Hersteller
Metallkugeln für Reagenzgefäße	rostfrei 5mm	VWR International GmbH, Radnor, USA
Standard Screw Cap		Starlab International GmbH, Hamburg, DEU
Plain Skirted Tube	0,5 ml	USA Scientific Inc., Orlando, Florida, USA
Tubes	Free of detectable RNase 1,5 ml und 2 ml	Starlab International GmbH, Hamburg, DEU
PCR-Tubes	0,5 ml, flat cap	Starlab International GmbH, Hamburg, DEU
Pipettenspitzen		Starlab International GmbH, Hamburg, DEU
Zentrifugenröhrchen	Falcon	VWR International LLC, Radnor, Pennsylvania, USA

3.1.5 Medikamente und Infusionslösungen

Tabelle 5: Materialauflistung – Medikament und Infusionslösungen

Medikament	Bezeichnung	Hersteller
Azaperon	Stresnil	Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, DEU
Ketamin		Ratiopharm GmbH, Ulm, DEU
Propofol	Propofol-®Lipuro 10 mg/ml, 1 %	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Fentanyl		Janssen-Cilag GmbH, Neuss, DEU
Atracurium		Hikma Pharmaceuticals, Lissabon, PRT
Midazolam		Hameln Pharma Plus GmbH, Hameln, DEU)
Noradrenalin	Arterenol	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, DEU
Heparin		Ratiopharm GmbH, Ulm, DEU
Mivacurium	Mivacron	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, DEU
Adrenalin	Suprarenin	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, DEU
Balancierte Elektrolytlösung	Sterofundin	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Kaliumchlorid-Lösung	7,46 %	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Glucose-Lösung	5 % und 40 %	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU
Isotone Kochsalzlösung	0,9 %	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DEU

3. Material und Methoden

Vasopressin	Empressin	Amomed Pharma GmbH, Wien, AUT
Ampuwa-Spüllösung	Plastipur	Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, DEU
Antibesclagmittel	Ultra Stop unsteril, Tropfflasche	Henke-Sass, Wolf GmbH, Tuttlingen, DEU
Alkoholfreie Desinfektionstücher	Mikrobac Tissues	Paul Hartmann AG, Heidenheim, DEU
Ultraschallgel	Sonosid Ultraschall-Gel	Asid Bonz GmbH, Herrenberg, DEU
Alkoholisches Hautantiseptikum	Kodan Tinktur forte, gefärbt	Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, DEU
Alkoholisches Hautantiseptikum	Octeniderm, farblos	Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, DEU

3.1.6 Chemikalien, Puffer, Reagenzien und Kits

Tabelle 6: Materialauflistung – Chemikalien

Chemische Substanz	Hersteller
Ethanol absolut 70 % und 100 %	AppliChem GmbH, Darmstadt, DEU
RNAse-freies Wasser	Fermentas GmbH, St. Leon-Rot, DEU
Flüssiger Stickstoff	Air Liquide Deutschland GmbH, Düsseldorf, DEU
Mercaptoethanol	Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, Missouri, USA

Tabelle 7: Materialauflistung – Kit

Kit	Hersteller
RNeasy Mini Kit	Qiagen N.V., Venlo, NLD
Porcine TNF-alpha Quantikine ELISA Kit	R&D Systems, Wiesbaden, DEU
Porcine IL-6 Quantikine ELISA Kit	R&D Systems, Wiesbaden, DEU
DyNAmo ColorFlash Probe qPCR Kit, F-456	Life Technologies, Carlsbad, California, USA
RNase-Free DNase Set (50)	Qiagen N.V., Venlo, NLD
QuantiTect Reverse Transcription Kit	Qiagen N.V., Venlo, NLD

Tabelle 8: Materialauflistung – Puffer

Puffer	Hersteller
RDD-Puffer	Qiagen N.V., Venlo, NLD
RLT-Puffer	Qiagen N.V., Venlo, NLD
RPE-Puffer	Qiagen N.V., Venlo, NLD
RW1-Puffer	Qiagen N.V., Venlo, NLD
gDNA-Wipeout-Puffer	Qiagen N.V., Venlo, NLD
Quantiscript Reverse Transkriptase	Qiagen N.V., Venlo, NLD
Quantiscript RT-Puffer	Qiagen N.V., Venlo, NLD
RT-Primer Mix	Qiagen N.V., Venlo, NLD

3.1.7 Primer, Sonden und Assays

Tabelle 9: Materialauflistung – Primer

Target	Primer	Sequenz (5'→3')
TNF- α	TNF- α F	CCCAGAAGGAAGAGTTTCCA
	TNF- α R	CGGCTTTGACATTGGCTACA
IL-6	sIL-6 S	CCAATCTGGGTTCAATCAGGA
	sIL-6 A	GTGGTGGCTTTGTCTGGATTC
PPIA	PPIA S	CTTTCACAGAATAATTCCAGGATT
	PPIA A	GGACAAGATGCCAGGACC

LCN2	sLCN2 F	AAACCACGCTTTACGGGAGG
	sLCN2 R	ATGGGCAAAGGCTGAAGACA
iNOS	sINOS F	GATGGCACCATCATAGGGGAC
	sINOS A	GGCACCTGGGAACTCAA

Tabelle 10: Materialauflistung – Sonden

Target	Sonden	Sequenz (5'→3')
TNF- α	TNF- α FL	GGCCCAAGGACTCAGATCATCGTC--FL
	TNF- α CY5	(L670)-CAAACCTCAGATAAGCCCGTCGC--PH
IL-6	sIL-6 FL	TGTCGAGGCTGTGCAGATTAGTACCA--FL
	sIL-6 CY5	(L670)-GCACTGATCCAGACCCTGAGGCAA--PH
PPIA	PPIA FL	ATGCTTCAGGATAAAATTCTCATCATCAA--FL
	PPIA CY5	(L670)-TTCTCTCCATAGATGGACTTGCCACCA--PH
iNOS	sINOS FL	TGGAACACCCCAAATACGAGTGGTTCC--FL
	sINOS CY5	(L670)-GGAGCTGGAGCTGAAGTGGTACGCC--PH

Tabelle 11: Materialauflistung – Assays

Assays
<ul style="list-style-type: none"> - TNFα, Sus scrofa tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2) mRNA - IL-6, Sus scrofa interleukin 6 (interferon, beta 2), mRNA - iNOS, Sus scrofa nitric oxide synthase 2, inducible, mRNA - PPIA, Sus scrofa peptidylprolyl isomerase A (cyclophilin A), mRNA - LCN2, Sus scrofa lipocalin 2, mRNA

3.1.8 Software

- Sigma Plot, Version 12.5 (Systat Software, San Jose, USA)
- GraphPad Prism 5-Software (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA)
- Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA)
- Microsoft Word 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA)
- Light-Cycler-Software, Version 4.5 (F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH)
- EndNote X7 (Thomson Reuters Corporation, New York, USA)

3.2 Methoden

3.2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser experimentellen Arbeit um eine prospektiv-randomisierte, kontrollierte Studie mit drei Interventionsgruppen. Für den vorliegenden Versuch wurden drei unterschiedliche Beatmungsmodi während CPR definiert, welche die Einteilung der Tiere in eine der drei verschiedenen Interventionsgruppen bedingte. Die randomisierte Zuordnung der Tiere zu den unterschiedlichen Versuchsgruppen erfolgte nach dem Prinzip der Zufallszuteilung durch Ziehen eines Briefumschlags aus einer Gesamtmenge von 30 gleich aussehenden, verschlossenen Briefumschlägen ohne Sichtfenster, in welchem der jeweilige Beatmungsmodus für den aktuellen Versuch gelistet war. Somit ergab sich pro Versuchsgruppe eine Anzahl von zehn Tieren.

3.2.2 Genehmigung der Tierversuche

Alle Tierversuche, die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführt wurden, sind nach Tierschutzgesetz §8 in der Fassung vom 18.05.2006 genehmigt worden. Der zugehörige Tierversuchsantrag mit dem Aktenzeichen 23 177- 07/ G 16- 1- 042 wurde vom Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz bewilligt.

3.2.3 Auswahl der Versuchstiere

Bei der kompletten Versuchsreihe wurde ausschließlich mit männlichen, deutschen Landrasseschweinen gearbeitet. Diese wogen im Durchschnitt 30–35 kg und hatten ein Alter zwischen 12–16 Wochen. Zur Untersuchung des lungenprotektiven Effekts der jeweiligen Beatmungsstrategie unter CPR wurden 30 Tiere eingesetzt. Alle untersuchten Schweine wurden in Tierställen bei einem lokalen Bauern in Rheinland-Pfalz gehalten.

3.2.4 Vorbereitung der Tiere

Die Schweine erhielten vor jedem Transport vom Bauernhof bis zu unserer Großtierforschungseinheit eine Sedierung mittels intramuskulärer Injektion von Azaperon und Ketamin (4 mg/kg KG).

3.2.5 Anästhesie

In der Forschungseinheit angekommen, wurde zunächst eine periphere Venenverweilkanüle in eine Vena auricularis platziert. Wir wählten je nach Venenkaliber des Tieres einen angemessenen, jedoch möglichst großlumigen intravenösen Zugang (18–22 G) aus. Nach Anlage dieses Zugangs wurde die Narkose mittels Injektion von Fentanyl (4 µg/kg KG), Propofol (4 mg/kg KG) und Atracurium (0,5 mg/kg KG) eingeleitet. Die Lagerung der Schweine erfolgte in Rückenlage, stabilisiert durch eine Vakuummatte, auf der die Schweine fixiert und somit gesichert auf dem OP-Tisch in der Untersuchungseinheit lagen. In dieser fixierten Lage wurden die narkotisierten Schweine zur Sicherung der Atemwege und Beatmung mittels direkter Laryngoskopie bei leicht überstrecktem Kopf endotracheal intubiert. Dabei wurde mit Hilfe des Laryngoskops die Epiglottis dargestellt und unter direkter Sicht der Tubus in die Trachea eingebracht. Während des Intubationsvorgangs sorgte das Laryngoskop auch dafür, dass die Zunge leicht nach unten gedrückt und somit die Sicht auf die Epiglottis nicht erschwert wurde. Wir intubierten mit einem Standard-Endotrachealtubus der Größen 6,5 mm oder 7,0 mm Innendurchmesser, je nach Anatomie der Trachea. Während des gesamten Experiments wurde die Narkose durch kontinuierliche intravenöse Gabe von Propofol (5–10 mg/kg/h) und Fentanyl (8–12 µg/kg/h) aufrechterhalten. Die Ausgangsbeatmung erfolgte, als volumenkontrollierte Ventilation, mit einem V_t von 6–7 ml/kg, einem PEEP von 5 mbar und sollte dabei den oberen Grenzwert von 30 mbar des Spitzendruck (P_{peak}) nicht überschreiten. Die Atmung wurde kontinuierlich per Monitoring überwacht, dabei wurde die AF reguliert und angepasst, um endexpiratorische CO_2 -Werte unter 6 kPa (45 mmHg) zu erreichen.

3.2.6 Instrumentierung der Tiere

Nach der Narkoseeinleitung wurden die Tiere mit weiteren Zugängen und Kathetern instrumentiert. Zunächst erfolgte unter sonographischer Kontrolle mittels Seldinger-Technik die Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) über die Vena femoralis sinistra. Für das erweiterte hämodynamische Monitoring erhielten die Tiere zusätzlich ein Pulskontur-Herzeitvolumen (PiCCO)-System, das über eine Schleuse in die Arteria femoralis sinistra eingebracht wurde. Des Weiteren erhielten die Tiere einen dreilumigen Swan-Ganz-Ballonkatheter. Dieser wurde, mittels Punktion der Vena femoralis dextra über eine Schleuse eingebracht und dann durch Verschieben über den rechten Herzvorhof und die rechte Herzkammer in die Arteria pulmonalis platziert. Mithilfe dieses Katheters wurden während des Versuchs der pulmonalarterielle Druck sowie der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP = Pulmonary Capillary Wedge Pressure) gemessen. Diese Druckmessungen ermöglichten es, Rückschlüsse auf die Funktion des linken Herzens zu ziehen. Zusätzlich wurde noch ein Stimulationskatheter über eine Schleuse in der Vena femoralis sinistra platziert. Dieser wurde während des Experiments dafür benötigt, um bei den Tieren ein Kammerflimmern zu induzieren. Zur dauerhaften Blutdruckkontrolle erfolgte eine invasive Blutdruckmessung über die Arteria femoralis dextra, der mittlere arterielle Blutdruck wurde bei Bedarf über einen Noradrenalinperfusor gesteuert, um ihn über dem Schwellenwert von 60 mmHg zu halten.

3.2.7 Überwachung der physiologischen Parameter

Zu den physiologischen Parametern, die während des gesamten Versuchs ermittelt wurden, zählten die Atemfrequenz, der Beatmungsdruck, die inspiratorische Sauerstofffraktion, die Sauerstoffsättigung, der intraarterielle Blutdruck, der pulmonalarterielle Druck, die Herzfrequenz und die Kerntemperatur. Für die kontinuierliche Temperaturmessung wurde ein Klebesensor am Schwanz der Tiere befestigt. All diese Werte wurden über die komplette Versuchsdauer hinweg unter Verwendung eines Datex-Ohmeda-S5-Monitors (GE Healthcare, München, DEU) ermittelt und gespeichert.

Zusätzlich erfolgten zu Interventionsbeginn (vor CPR), während der CPR, zehn Minuten nach der CPR und stündlich nach erfolgreichem ROSC (Wiedereinsetzen eines Spontankreislaufs) Blutgasanalysen (BGA) und Herzzeitvolumenmessungen. Das arterielle Blut für die BGAs wurde über den arteriellen Schenkel des Katheters zu den festgelegten Messzeitpunkten entnommen und mithilfe des Analysegeräts untersucht und dokumentiert. Die Herzzeitvolumenmessungen erfolgten über das hämodynamische Monitoring mittels PiCCO-System (Pulsion Medical Systems SE, München, DEU). Diese Technologie vereint dabei zwei Methoden, zum einen die arterielle Pulsconturanalyse zur kontinuierlichen Messung von hämodynamischen Parametern, zum anderen die transpulmonale Thermodilution. Bei der arteriellen Pulsconturanalyse werden das Herzzeitvolumen und der arterielle Blutdruck durchgehend in Echtzeit ermittelt. Während unserer Versuche erfolgte darüber u. a. auch die Bestimmung eines hypodynamen oder hyperdynamen Kreislaufzustandes. Die Pulsconturanalyse kann außerdem noch weitere Werte wie z. B. den Schlagvolumenindex ($SVI = \text{auf } 1 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche bezogenes Schlagvolumen}$) oder den Herzindex ($HI = \text{auf } 1 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche bezogenes Volumen pro Minute}$) berechnen. Für die Technik der transpulmonalen Thermodilution muss für die Messvorgänge zunächst immer eine Kalibrierung erfolgen. Dabei wird ein definierter Bolus von kalter isotonischer Kochsalzlösung (10 ml NaCl) in den ZVK injiziert. Der Injektat-Sensor am ZVK nimmt den Temperaturabfall wahr und beginnt darunter mit der Messung. Der Weg des Bolus verläuft durch das rechte Herz in die Lunge, dann über das linke Herz und von dort aus in den Körperkreislauf. Der PiCCO-Katheter erkennt diesen Verlauf und zeichnet darunter die Thermodilutionskurve auf. Aus der Fläche unter der Kurve ermittelt sich dann das Herzzeitvolumen. Die transpulmonale Thermodilution liefert auch noch weitere Parameter, z. B. das intrathorakale Blutvolumen oder extravaskuläres Lungenwasser.

3.2.8 Definition der Versuchsgruppen und Durchführung der Intervention

Für den vorliegenden Versuch wurden drei unterschiedliche Beatmungsmodi definiert, nach denen die Einteilung der Tiere in drei verschiedene Interventionsgruppen erfolgte:

- 1. Gruppe:** erhielt eine leitliniengerechte IPPV mit einem V_t von 8–9 ml/kg KG, einem PEEP von 5 mbar, AF von 10/min und einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) von 1,0.
- 2. Gruppe:** erhielt die neuartige ULTVV mit einem V_t von 2–3 ml/kg KG, einem PEEP von 5 mbar, einer AF von 50/min und einer FiO_2 von 1,0.
- 3. Gruppe:** erhielt keine aktive Form der Beatmung, sondern lediglich einen kontinuierlichen Sauerstofffluss von 10 l/min bei einem dauerhaft angelegten Überdruck (CPAP) von 5 mbar.

Vor jeder CPR-Intervention erfolgte eine Ausgangsmessung (BLH = base line healthy) aller physiologischer Parameter (s. 3.2.6). Bei Vorliegen eines stabilen Zustandes der Tiere wurden über den Stimulationskatheter (gemäß Herstellerempfehlung 13,8 V, 200 Hz) ein Kammerflimmern und damit ein Herzkreislaufstillstand ausgelöst und das Beatmungsgerät abgeschaltet. Mithilfe des EKG-Monitorings und der Messwerte wie Blutdruck-, Herzfrequenz- und Sättigungsmessungen wurde der Herzstillstand bestätigt und für vier Minuten ohne Eingreifen zugelassen. Nach Ablauf der vier Minuten startete die standardisierte mechanische Thoraxkompression mithilfe des LUCAS-2-Gerätes (PhysioControl, Lund, SWE) mit einer voreingestellten Kompressionsrate von 100/min sowie die randomisierte Beatmungsstrategie. Nach fünfminütiger CPR wurden Blutproben entnommen und die erforderlichen Wiederbelebungsmaßnahmen gemäß des ALS ergänzt. Der Studienalgorithmus sah zweiminütige Kompressionszyklen vor, jeweils gefolgt von Rhythmusanalysen, biphasischer Defibrillation mit 200 Joule je nach detektiertem Rhythmus sowie der Verabreichung von Adrenalin (1 mg) und Vasopressin (0,1 U/kg). Dieser Algorithmus wiederholte sich maximal dreimal, kam es darunter zu keiner Rückkehr des Spontankreislaufes (ROSC) wurde das Experiment beendet.

Die Tiere, die den ROSC erreichten, wurden wieder auf die Standard-Ausgangsbeatmung umgestellt und sechs weitere Stunden lang überwacht. Während dieser sechsstündigen Überwachungszeit wurde der mittlere arterielle Blutdruck über 60 mmHg gehalten, bei Bedarf durch Verabreichung von Noradrenalin. Nach Ablauf der Überwachungszeit wurde der Versuch beendet, indem den Tieren hohe Dosen an Propofol (200 mg) und Kaliumchlorid (40 mmol) verabreicht wurden. Das Versterben der Tiere wurde anhand des Monitorings (EKG, Blutdruck) verifiziert.

3.2.9 Durchführung der Organentnahme

Nach Beendigung des Versuchs erfolgte post mortem die Organentnahme. Dabei wurde mit sterilen Handschuhen, OP-Haube, OP-Kittel, Mundschutz, sterilem Instrumentarium und Abdecktüchern gearbeitet. Nach erfolgter Wischdesinfektion des Thorax und Abdeckung des Entnahmegebietes erfolgte der Hautschnitt mithilfe eines Skalpell (22er-Klinge) vom Jugulum bis unter das Sternum. Im Anschluss erfolgte die Präparation des sternalen Zugangs, im nächsten Schritt wurde mit einer kräftigen Schere parasternal eine Thorakotomie durchgeführt. Nach Freilegung von Herz und Lungen wurden diese zunächst en bloc entnommen und erst extrakorporal voneinander getrennt. Danach wurden der rechte und linke Lungenflügel jeweils von der Trachea abpräpariert.

3.2.10 Herstellung und Konservierung der Gewebeproben

Die beiden Lungenflügel wurden nun getrennt voneinander weiterbearbeitet. Zunächst inspizierten wir die Lungenhälften rein makroskopisch hinsichtlich Überblähungen, Einblutungen, Ödemen oder Atelektasen. Der linke Lungenflügel wurde weiter mit sterilem Instrumentarium präpariert, um drei Gewebeproben aus dem Lobus superior – von dorsal und ventral – für die biomolekulare Analysen zu gewinnen. Diese wurden in Reaktionsgefäßen eingefroren und somit physikalisch fixiert. Aus dem Lobus inferior des linken Lungenflügels wurden nach der gleichen Vorgehensweise ebenfalls von dorsal und ventral Gewebeproben für die biomolekularen Analysen gesichert.

3.2.11 Molekularbiologische Analysen

Im Labor erfolgte im nächsten Schritt die Bestimmung der im Lungengewebe exprimierten Zytokine IL-6 und TNF- α , basierend auf den molekularbiologischen Grundlagen. In der ersten Arbeitsphase ging es um die mRNA-Extraktion und ihre Konzentrationsbestimmung, danach erfolgten die cDNA-Synthese sowie die PCR (Polymerase-Kettenreaktion) und qRT-PCR (Quantitative Real Time-PCR). Für all diese biomolekularen Untersuchungen standen die zuvor gewonnenen und fixierten nativen Gewebeproben zur Verfügung. Dabei wurden die jeweiligen Tubes mit den darin enthaltenen Gewebestücken in Gefäßen mit Flüssigstickstoff in die Laboreinheiten transportiert. Beim Umgang mit den Proben war es sehr wichtig, Kontaminationen mit Fremd-DNA bzw. -RNA zu vermeiden, weshalb unnötiges Öffnen oder Umfüllen der Proben strikt umgangen werden sollten, um falsche oder verfälschte Ergebnisse möglichst zu vermeiden.

3.2.11.1 mRNA-Extraktion

Um die ausgewählten Inflammationsmarker (Proteine) in der qRT-PCR zu analysieren, wurde die messenger RNA (mRNA) aus dem Gewebe extrahiert. Diese ist im Unterschied zur genomischen DNA einsträngig und enthält genau die genetische Information, die benötigt wird, um ein bestimmtes Protein zu erzeugen. Für die RNA-Extraktion wurde mit dem RNeasy Mini Kit von Qiagen gearbeitet. Zunächst wurden die KIT-Komponenten vorbereitet und die DNase aufgelöst. Das Herstellen der DNase1-Stammlösung erfolgte, indem die DNase1 in 550 μ l RNase freiem Wasser aufgelöst wurde. Im nächsten Schritt wurden 10 μ l der DNase1-Stammlösung mit 70 μ l RDD-Puffer gemischt. In beschriftete 2-ml-Tubes wurden jeweils 600 μ l RLT-Puffer und eine Edelstahlkugel gegeben. Nach Zugabe der Metallkugeln wurde das Gewebe zweimal für jeweils eine Minute bei 20 Hertz in der Schwingmühle homogenisiert und danach für drei Minuten bei maximaler Geschwindigkeit zentrifugiert. Der dabei resultierende Überstand wurde jeweils in ein neues Tube überführt und mit 600 μ l 70%igem Ethanol aufgefüllt. Im nächsten Schritt wurden diese Phasen gründlich gemischt und 700 μ l dieser Probe in beschriftete Säulen pipettiert. Der Alkohol führt dabei zu einer verbesserten Bindung der mRNA an die Silikatmembran der Säulen.

Die Säulen wurden bei Raumtemperatur für 15 Sekunden bei 10.000 rpm zentrifugiert und der Durchlauf, in dem sich die Verunreinigungen, z. B. Phenole, befanden, wurde verworfen. Im nächsten Schritt erfolgte der DNase-Verdau auf den Säulen, um die an die Membran gebundene RNA weiter von Kontaminationen zu befreien. Dafür wurde 350 µl RW1-Puffer auf die Säulen pipettiert, diese wurden dann für 15 Sekunden bei 8.000 g gewaschen. Der Durchlauf wurde verworfen. Es wurde nun 80 µl Dnase1 Mix auf die Silikatmembran der Säulen pipettiert und bei Raumtemperatur für 15 Minuten inkubiert. Daraufhin wurden ein weiteres Mal 350 µl RW1-Puffer auf die Säulen pipettiert und diese dann für 15 Sekunden bei 8000 g gewaschen. Auch hier wurde der Durchlauf erneut verworfen. Es folgte ein weiterer Waschgang mit 500 µl RPE-Puffer und 10.000 rpm, für 15 Sekunden. Auch hier wurde der Durchlauf verworfen. Ein weiteres Mal wurden 500 µl RPE-Puffer hinein pipettiert und das Ganze bei 8.000 g für zwei Minuten zentrifugiert. Um sicherzustellen, dass wirklich alles außer der RNA von der Membran entfernt wurde, wurde abschließend nochmals bei maximaler Geschwindigkeit für eine Minute zentrifugiert. Als letzter Schritt erfolgte nun das Eluieren. Dafür wurden der Spin mit der Membran in ein frisches Reaktionsgefäß gestellt und 30 µl RNase-freies Wasser exakt auf die Membran pipettiert, bevor es anschließend für eine Minute bei 10.000 rpm, in das neue Reaktionsgefäß abzentrifugiert wurde.

3.2.11.2 Konzentrationsbestimmung der mRNA zur Qualitätskontrolle

Nach der Extraktion der mRNA erfolgte im Weiteren die Ermittlung der mRNA-Konzentrationen (c in µg/µl) jeder einzelnen Probe mithilfe des Photometers. Hierzu wurde jeweils 1 µl des Eluats für die Messungen eingesetzt. Das Photometer misst die optische Dichte (OD) bei den Wellenlängen 260 nm (Absorptionsmaximum von Nukleinsäuren) und 280 nm (Absorptionsmaximum von Proteinen). Der Quotient aus OD_{260} und OD_{280} (Absorptionsverhältnis $A_{260/280}$) ist ein geeigneter Indikator für eine Kontamination mit Proteinen und gibt daher den Reinheitsgrad der Probe an. Er sollte zwischen 1,8 und 2,1 liegen. Liegt das gemessene Verhältnis also bei Werten von $\geq 1,8$, lässt dies auf ein Eluat mit reiner DNA schließen, Werte von $< 1,8$ dagegen weisen auf eine Verunreinigung mit organischen Verbindungen hin. Nach erfolgten Messungen wurden die Proben abschließend bei -80 °C eingefroren.

3.2.11.3 cDNA-Synthese

Damit die mRNA- Expression mittels qRT-PCR untersucht werden konnte, musste zunächst die mRNA in komplementäre DNA (cDNA) umgeschrieben werden (reverse Transkription). Dieser Schritt erfolgte mithilfe des QuantiTect Reverse Transcription Kit. Dafür wurden 0,5 µg der mRNA genommen und mit 2 µl gDNA-Wipeout-Puffer sowie mit RNase-freiem Wasser auf insgesamt 14 µl aufgefüllt und für 8 Minuten bei 42 °C inkubiert. Dieser Vorgang ermöglichte die Elimination sämtlicher genomischer DNA. In einem sogenannten Mastermix wurden dann alle Bestandteile, die für die reverse Transkription benötigt wurden, zusammengemischt. Dieser Mastermix beinhaltete 1 µl der Reversen Transkriptase, 4 µl Puffer und 1 µl Primermix. Der hergestellte Mix wurde der zuvor gewonnenen und von Rest-gDNA befreiten mRNA beigefügt und diese Mischung wurde im Anschluss für 30 Minuten bei 42 °C inkubiert. Bei der daraufhin ablaufenden reversen Transkription werden allgemein folgende Schritte durchlaufen: Die reverse Transkriptase bindet als RNA-abhängige DNA-Polymerase an das Poly-A-Ende der mRNA und beginnt dann, aus den im Mastermix enthaltenen Nukleotiden enzymatisch einen komplementären DNA-Strang zu synthetisieren. Bei diesem Vorgehen dient jedes einzelne RNA-Molekül als Matrize, sodass am Ende exakt so viele cDNA-Moleküle gebildet werden, wie RNA-Moleküle vorlagen. Nach erfolgter reverser Transkription wurde die Reverse Transkriptase schließlich inaktiviert, indem das Gemisch für 3 Minuten bei 95 °C inkubiert wurde und es somit zu keiner weiteren cDNA-Synthese mehr kommen konnte. Die neu entstandene cDNA wurde im Verhältnis 1 : 2 mit Wasser verdünnt und bei -20 °C eingefroren. Besonders wichtig war es, die Proben während der einzelnen Arbeitsschritte immer auf Eis zu stellen, um einem Abbau der mRNA entgegenzuwirken.

3.2.11.4 PCR

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist eine enzymabhängige, in vitro durchgeführte Methode zur Vervielfältigung bestimmter DNA-Sequenzen, auch Amplifikation genannt. Durch sie lassen sich bereits kleinste Mengen an DNA eindeutig nachweisen.

Als Bestandteile dafür werden eine DNA-Matrize, die thermische DNA-Polymerase, zwei spezifische Primer, Desoxyribonukleosidtriphosphate (dNTPs), Puffer und Magnesiumchlorid ($MgCl_2$) benötigt, die im Folgenden näher beschrieben werden. Als DNA-Matrize (Template) wurde hier 1 μ l der im vorausgegangenen Schritt gewonnenen cDNA eingesetzt (s. 3.2.10.3), als Polymerase ein aus thermophilen Bakterien (*Thermus aquaticus*) isoliertes Enzym, das den Vorteil hat, dass es bei 95 °C kaum denaturiert, weshalb es auch nur ein einziges Mal zu Beginn der Reaktion zugefügt werden musste. Die verwendeten Primer waren für jedes Produkt spezifisch (s. Tab. 1). Dabei gab es jeweils einen Primer, der vom 5'- zum 3'-Ende verläuft, und einen gegenläufigen. Als Substrate für die Polymerase, die dem Aufbau der amplifizierten DNA dienen, standen die dNTPs Adenosin- (dATP), Guanin- (dGTP), Cytosin- (dCTP) und Thymidintriphosphat (dTTP) zur Verfügung. Dabei diente der Puffer für optimale äußere Bedingungen während der enzymatischen Reaktion, die Magnesiumionen waren für die optimale Funktion der Polymerase essenziell. Die eigentliche PCR-Reaktion fand im Thermocycler statt, der anhand eines zuvor eingestellten Programms die verschiedenen benötigten Temperaturen für die jeweilige Dauer der Zyklusphase automatisch regulierte. Jede PCR umfasste 20 bis 40 Zyklen, von denen jeder einzelne vollkommen gleich ablief. Dabei wurden in einem ersten Schritt die Wasserstoffbrücken zwischen den Einzelsträngen bei 95 °C aufgelöst (Denaturierung). Im zweiten Schritt erfolgte die Primer-Hybridisierung (Annealing), bei der sich nach erfolgter Öffnung des DNA-Doppelstrangs nun die Primer an ihren jeweiligen hochspezifischen, komplementären DNA-Bereich anlagern konnten. Je nach Primer musste hierbei die geeignete Temperatur gewählt werden, da diese abhängig vom Guanin-/Cytosingehalt zwischen 40 bis 70 °C variieren kann. Die Annealing-Temperatur des IL-6 Assay liegt z. B. bei 55 °C und die des TNF- α Assay bei 62 °C. Im dritten Schritt erfolgte schließlich die eigentliche DNA-Synthese (Elongation). Dabei fungierten die Primer als Ansatzstellen für die Polymerase, die ausgehend vom 3' -Ende in Richtung 5'-Ende den DNA-Strang mit komplementären dNTPs verlängerte. In den darauffolgenden Zyklen wurden dann auch die bereits neugebildeten Doppelstränge denaturiert und wieder elongiert. Im besten Fall erhielt man somit pro durchlaufenen Zyklus eine Verdoppelung der gewünschten DNA-Sequenz [75].

3.2.11.5 qRT-PCR

Die qRT-PCR ist eine Methode, die genutzt wird, um über die Quantität eines Produktes (z. B. eines Zytokins) eine Aussage treffen zu können. Unter Zuhilfenahme einer Software wird in Echtzeit mittels Fluoreszenz-Emission die Menge der amplifizierten DNA ermittelt. Dafür verwendet man fluoreszierende Farbstoffe oder fluoreszierende Sonden, die durch eine Lichtquelle angeregt werden, wodurch sie ein Signal emittieren. SYBR-Green ist dabei ein Fluoreszenz-Farbstoff, der völlig unspezifisch jede Doppelstrang-DNA bindet [76]. Graphisch dargestellt – es wird die Intensität des Fluoreszenzsignals gegen die Anzahl der PCR-Zyklen aufgetragen – zeigt sich ein typischer Kurvenverlauf, der sich in drei Abschnitte unterteilt. Der erste Abschnitt zeigt dabei einen langsamen Anstieg im Kurvenverlauf, was darauf beruht, dass in der ersten Phase nur wenige Template zur Verfügung stehen. Da sich in der nächsten Phase eine optimale Verteilung von DNA, Polymerase und Primern ergibt, resultiert daraus ein exponentielles Wachstum der Kurve. In der dritten Phase stagniert das Wachstum und es bildet sich ein Plateau, das dadurch zustande kommt, dass die Produkte sich gegen Ende eher gegenseitig behindern und sich so kein weiterer Anstieg des Fluoreszenzsignals mehr erreichen lässt. In der genannten zweiten Phase wurde mithilfe der LightCycler[®]- Software (F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH) der sogenannte Crossingpoint (CP) ermittelt, der den Zyklus angibt, in dem das Fluoreszenzsignal einen zuvor definierten Schwellenwert signifikant überschreitet. Die Computersoftware glich den CP mit einer Standardkurve ab, um ihn mit einer DNA-Konzentration zu assoziieren. Für die Analyse wurden alle Proben im Doppelansatz bestimmt und der Mittelwert aus beiden berechnet. In jedem Versuch wurde zusätzlich noch ein sogenanntes Housekeeping-Gen bestimmt, welches sich dadurch kennzeichnet, dass es kontinuierlich exprimiert wird und somit keinen Schwankungen unterzogen ist. In der vorliegenden Analyse wurde die Peptidylprolylisomerase A (PPIA) als Housekeeping-Gen eingesetzt. Alle Targets einer Probe wurden auf den PPIA-Wert der gleichen Probe normalisiert. Im Anschluss wurden alle Proben auf eine 96-well-Platte pipettiert, mit einer Klebefolie versiegelt, zentrifugiert und anschließend gemessen. Zusätzlich wurden zur Kontrolle immer auch vier Negativproben (Wasser) mitpipettiert.

3.2.12 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wie auch die Anfertigung aller graphischen Darstellungen erfolgte computergestützt unter Anwendung der Software SigmaPlot 12.5 (Systat Software, San Jose, USA), der GraphPad Prism 5-Software (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) und Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Die statistischen Analysen wurden unter Verwendung einer Varianzanalyse mittels 2-Way-ANOVA-Intergruppentests für wiederholte Messungen, 1-Way-ANOVA-Tests für Einzelmessungen durchgeführt und anschließend mit post-hoc-Bonferroni korrigiert. Die Varianzanalyse über ANOVA stellt dabei ein statistisches Analyseverfahren dar mit dem getestet wird, ob sich die Mittelwerte mehrerer unabhängiger Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Die Darstellung der deskriptiven Daten erfolgte in den Abbildungen und im Text als Mittelwert (\pm Standardabweichung). Zur Bestimmung von signifikanten Unterschieden zwischen zwei Gruppen wurde der t-Test verwendet. Von statistischer Signifikanz wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ ausgegangen. Im Folgenden sind statistisch signifikante Unterschiede mit einem (*) markiert.

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Zwischen allen drei Studiengruppen herrschte Homogenität im Hinblick auf Geschlecht, Alter und Gewicht der Versuchstiere sowie bezüglich der Rahmenbedingungen während des Versuchsablaufs. Alle insgesamt 30 Tiere waren zu Versuchsbeginn augenscheinlich vollkommen gesund und kamen alle von dem gleichen regionalen Zuchtbetrieb aus Rheinland-Pfalz. Die 30 Tiere wurden randomisiert auf die einzelnen Interventionsgruppen verteilt (s. Abb. 1).

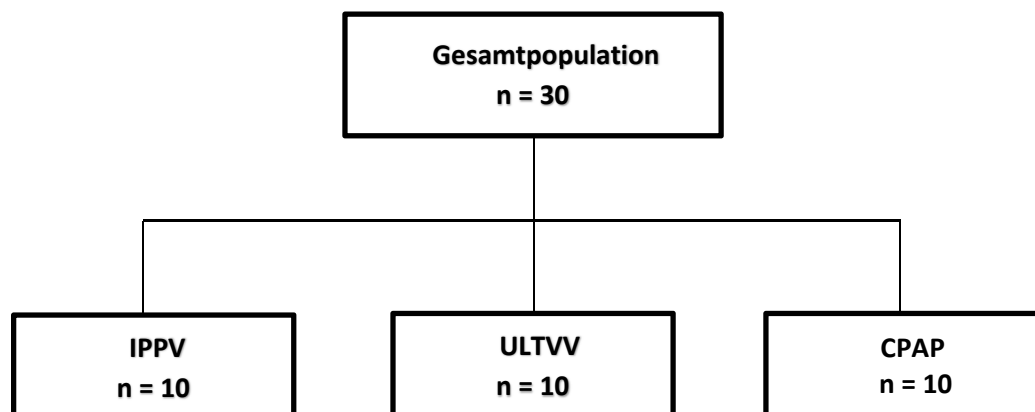


Abbildung 1: Aufteilung der Gesamtpopulation in die einzelnen Interventionsgruppen

4.2 Return of Spontaneous Circulation (ROSC)

Insgesamt wurden 30 Versuche durchgeführt. Dabei erreichten sechs Tiere der IPPV-Gruppe sowie sechs Tiere der CPAP-Gruppe und acht Tiere der ULTVV-Gruppe einen ROSC, wobei der Unterschied keine statistische Signifikanz aufwies ($p = 0,36$).

4.3 Oxygenierung und Decarboxylierung unter CPR und in frühen ROSC-Stadien

Zur Bestimmung der Oxygenierung und Decarboxylierung als Messparameter für die Beurteilung des Gasaustauschs wurde – während der Bestimmungszeiträume im BLH unter CPR, unmittelbar nach ROSC und eine Stunde nach ROSC sowie nach einem Nachbeobachtungszeitraum von weiteren sechs Stunden – u. a. der Horowitz-Quotient ermittelt. Dieser Quotient wird anhand des Verhältnisses des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2) zum FiO_2 zur Beschreibung der Lungenfunktion bestimmt. Zwischen den drei Gruppen zeigte sich unter CPR kein signifikanter Unterschied, jedoch im Zeitverlauf nach ROSC ließ sich ein leicht anhaltender Anstieg der Oxygenierung in der ULTVV-Gruppe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen beobachten (s. Abb. 2).

Bei Betrachtung des Horowitz-Quotienten über den gesamten Überwachungszeitraum von sechs Stunden nach erfolgreichem ROSC (s. Abb. 2) präsentierte sich durchweg eine signifikant bessere Oxygenierung der Tiere unter ULTVV als derjenigen unter IPPV und CPAP ($p = 0,002$) nach erfolgter CPR.

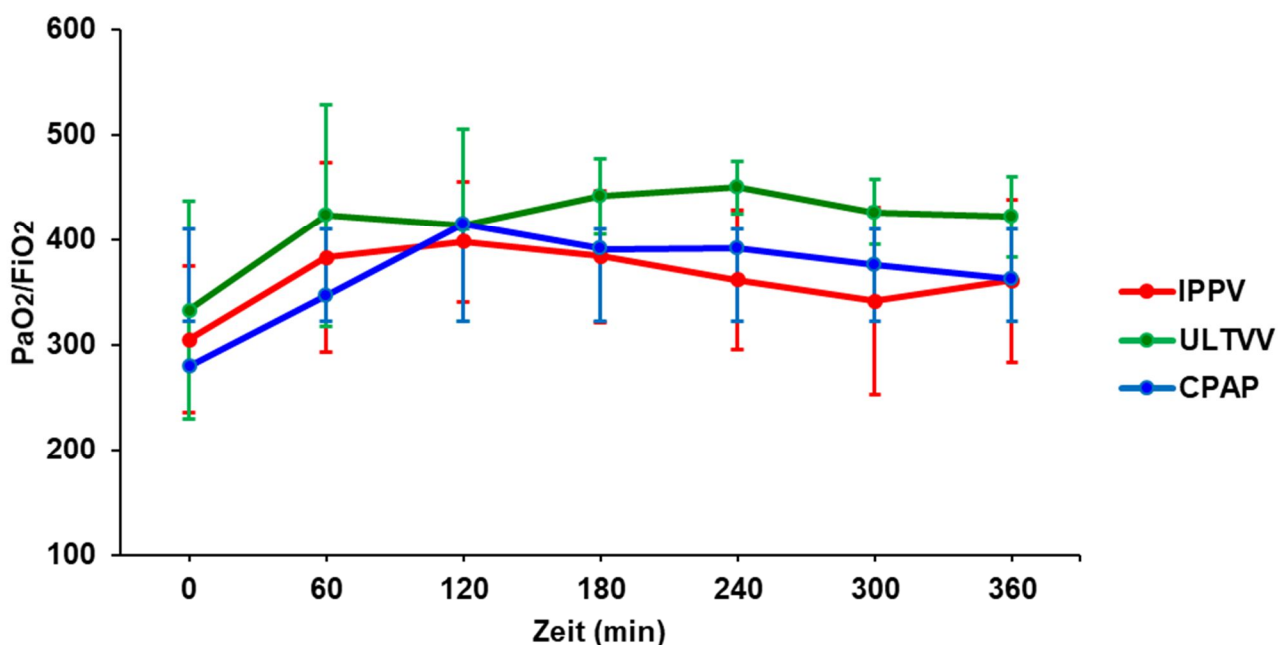


Abbildung 2: Horowitz-Quotient über den gesamten Überwachungszeitraum ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)

Darstellung des Messzeitraums ab ROSC (0 min) bis 360 min nach erfolgreichem ROSC im Verhältnis aus dem PaO_2 zur FiO_2 . Signifikanter Anstieg der Oxygenierung nach ROSC in der Gruppe der ULTVV Tiere im Vergleich zu IPPV und CPAP.

Bezüglich der Decarboxylierung war die ULTVV-Gruppe der IPPV-Standardgruppe nicht unterlegen. Außerdem zeigte sich bei der Decarboxylierung während der CPR (s. Abb. 3, oben rechts) in der CPAP-Gruppe ein signifikanter Anstieg – als Zeichen eines unzureichenden Gasaustausches – gegenüber der IPPV-Gruppe ($p = 0,01$).

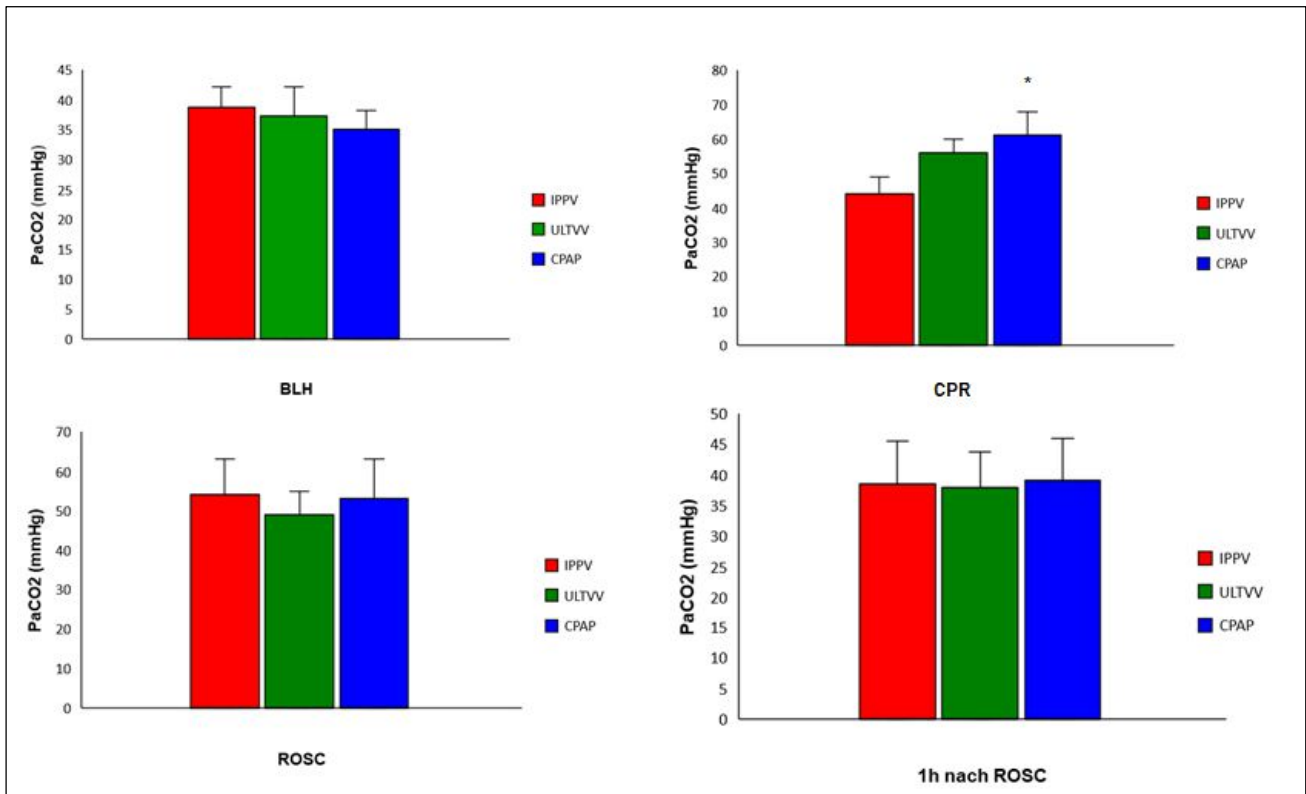


Abbildung 3: Decarboxylierung – gemessen anhand des arteriellen CO₂-Partialdrucks (PaCO₂)

oben links: PaCO₂ zum Messzeitpunkt BLH

oben rechts: PaCO₂ zum Messzeitpunkt unter CPR

unten links: PaCO₂ zum Messzeitpunkt ROSC

unten rechts: PaCO₂ zum Messzeitpunkt 1h nach ROSC

In der Gruppe der CPAP Tiere präsentierte sich ein hoch signifikanter Anstieg (* im Vergleich zur IPPV-Gruppe, $p = 0,01$) während der CPR.

4.4 Periinterventionelle Beatmungsparameter

Das mittlere Atemzugvolumen (s. Abb. 4), der maximale Inspirationsdruck (s. Abb. 5), der Atemwegsmitteldruck (s. Abb. 6) und der Airway Driving Pressure (s. Abb. 7) wurden dabei für das Experiment festgelegt und vom Anwender selbst gesteuert, weshalb die hier ermittelten Daten der Erfolgskontrolle dienen. Die genannten Beatmungsparameter stellen sich unter CPR in der ULTVV- und der CPAP-Gruppe signifikant niedriger als in der IPPV-Gruppe dar und blieben es auch bei den überlebenden Tieren im weiteren Versuchsverlauf nach ROSC. Die gezeigten Daten betonen eine signifikante Abnahme des Beatmungsdrucks und des bereitgestellten Volumens während der ULTVV und CPAP im Vergleich zur IPPV während der CPR ($p < 0,001$) und im Vergleich zu allen Gruppen zu allen anderen Zeitpunkten ($p < 0,001$).

Das mittlere Atemzugvolumen (ml) unter IPPV wurde zu den Zeitpunkten des BLH ($272,9 \pm 33,5$), unter CPR ($236,2 \pm 34,4$), direkt nach ROSC-Eintritt ($283,3 \pm 39,1$) und eine Stunde nach ROSC ($283,9 \pm 36,3$) gemessen. Ebenso ermittelt wurden die Daten des V_t unter ULTVV zu den genannten Messzeitpunkten (BLH: $266,0 \pm 26,0$; CPR: $101,4 \pm 30,6$; ROSC: $256,9 \pm 23,4$; 1h nach ROSC: $259,9 \pm 23,5$) sowie unter CPAP (BLH: $263,8 \pm 29,9$; CPR: $136,4 \pm 82$; ROSC: $263,4 \pm 32,3$; 1h nach ROSC: $266,4 \pm 30,6$). Der Vergleich des V_t in der Ausgangssituation BLH gegenüber dem Messzeitpunkt der CPR zeigte dabei wie erwartet unter CPR signifikant niedrigere Werte in der ULTVV- und CPAP-Gruppe (s. Abb. 4, oben rechts) als in der IPPV-Gruppe, da in dieser Arbeit eine neue Beatmungsvariante mit eben diesen niedrigeren V_t gegenüber der IPPV als Standard untersucht werden sollte. Das V_t in der ULTVV-Gruppe war dabei vergleichbar mit den durch die Thoraxkompression induzierten Schwankungen bei reiner CPAP-Methode. Das V_t zeigte sich auch im weiteren Verlauf, zu den Messzeitpunkten ROSC und eine Stunde nach erfolgtem ROSC, bei den überlebenden Tieren in der ULTVV- und CPAP-Gruppe niedriger als in der IPPV-Gruppe.

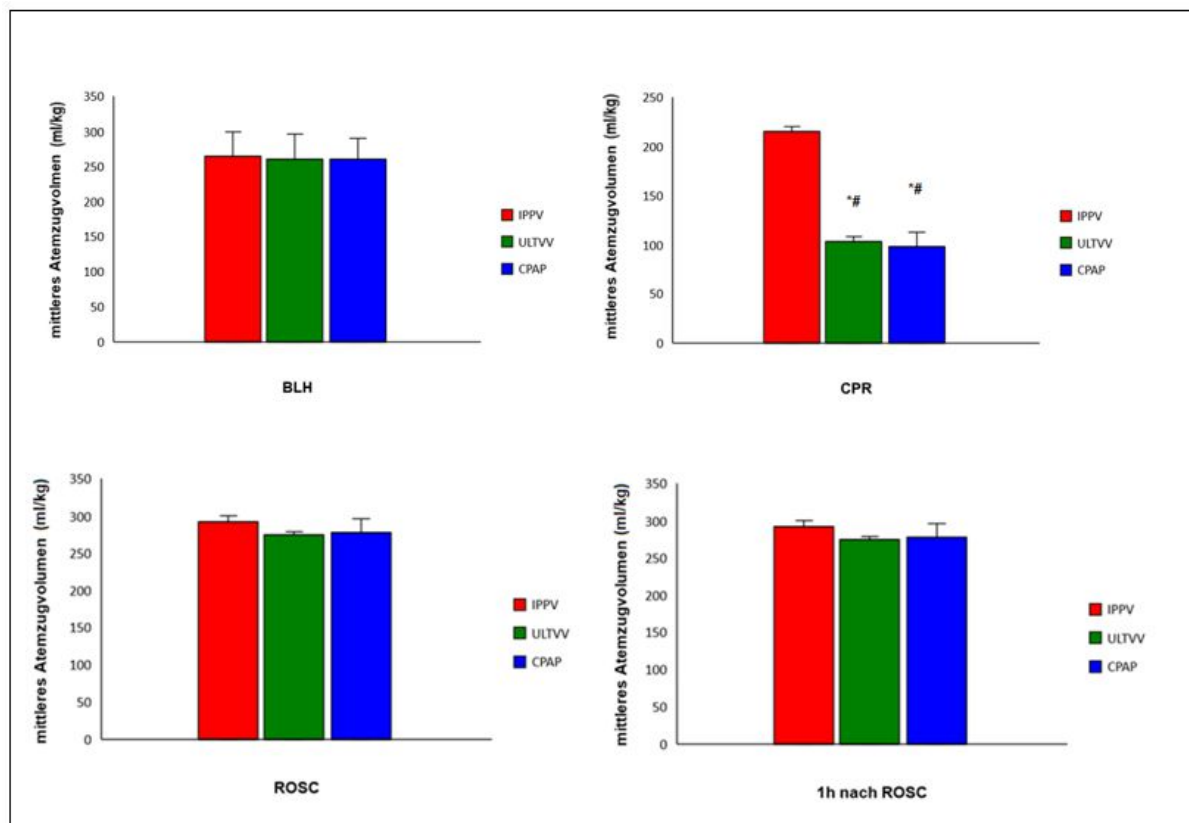


Abbildung 4: Periinterventionelle Beatmungsparameter – mittleres Atemzugvolumen

oben links: mittleres Atemzugvolumen zum Messzeitpunkt BLH

oben rechts: mittleres Atemzugvolumen zum Messzeitpunkt unter CPR

unten links: mittleres Atemzugvolumen zum Messzeitpunkt ROSC

unten rechts: mittleres Atemzugvolumen zum Messzeitpunkt 1h nach ROSC

Die gezeigten Daten betonen eine hoch signifikante Abnahme des bereitgestellten V_t während der ULTVV und der CPAP.

* im Vergleich zu IPPV während der CPR; $p < 0,001$

im Vergleich zu allen Gruppen zu allen anderen Zeitpunkten; $p < 0,001$

Der maximale Inspirationsdruck (mbar) wurde unter IPPV ebenfalls zu den Zeitpunkten des BLH ($16,0 \pm 1,7$), unter CPR ($27,4 \pm 5,9$), direkt nach ROSC-Eintritt ($20,1 \pm 3,6$) und eine Stunde nach ROSC ($20,7 \pm 4,4$) zur Erfolgskontrolle gemessen. Zugleich ermittelt wurden die Daten unter ULTVV zu den genannten Messzeitpunkten (BLH: $16,0 \pm 1,6$; CPR: $17,4 \pm 4,2$; ROSC: $17,9 \pm 2,7$; 1h nach ROSC: $18,3 \pm 2,2$) sowie unter CPAP (BLH: $15,0 \pm 1,5$; CPR: $13,8 \pm 7,2$; ROSC: $18,1 \pm 2,3$; 1h nach ROSC: $17,7 \pm 1,4$).

Der maximale Inspirationsdruck zum Messzeitpunkt CPR war in der ULTVV- und CPAP-Gruppe signifikant niedriger als in der IPPV-Gruppe, bei etwa gleichen Werten zum Ausgangszeitpunkt BLH (s. Abb. 5, oben rechts). Der maximale Inspirationsdruck zeigte sich ebenso im weiteren Versuchsverlauf, zu den Messzeitpunkten ROSC und eine Stunde nach erfolgreichem ROSC, bei den überlebenden Tieren der ULTVV- und CPAP-Gruppe tendenziell niedriger als bei denen der IPPV-Gruppe.

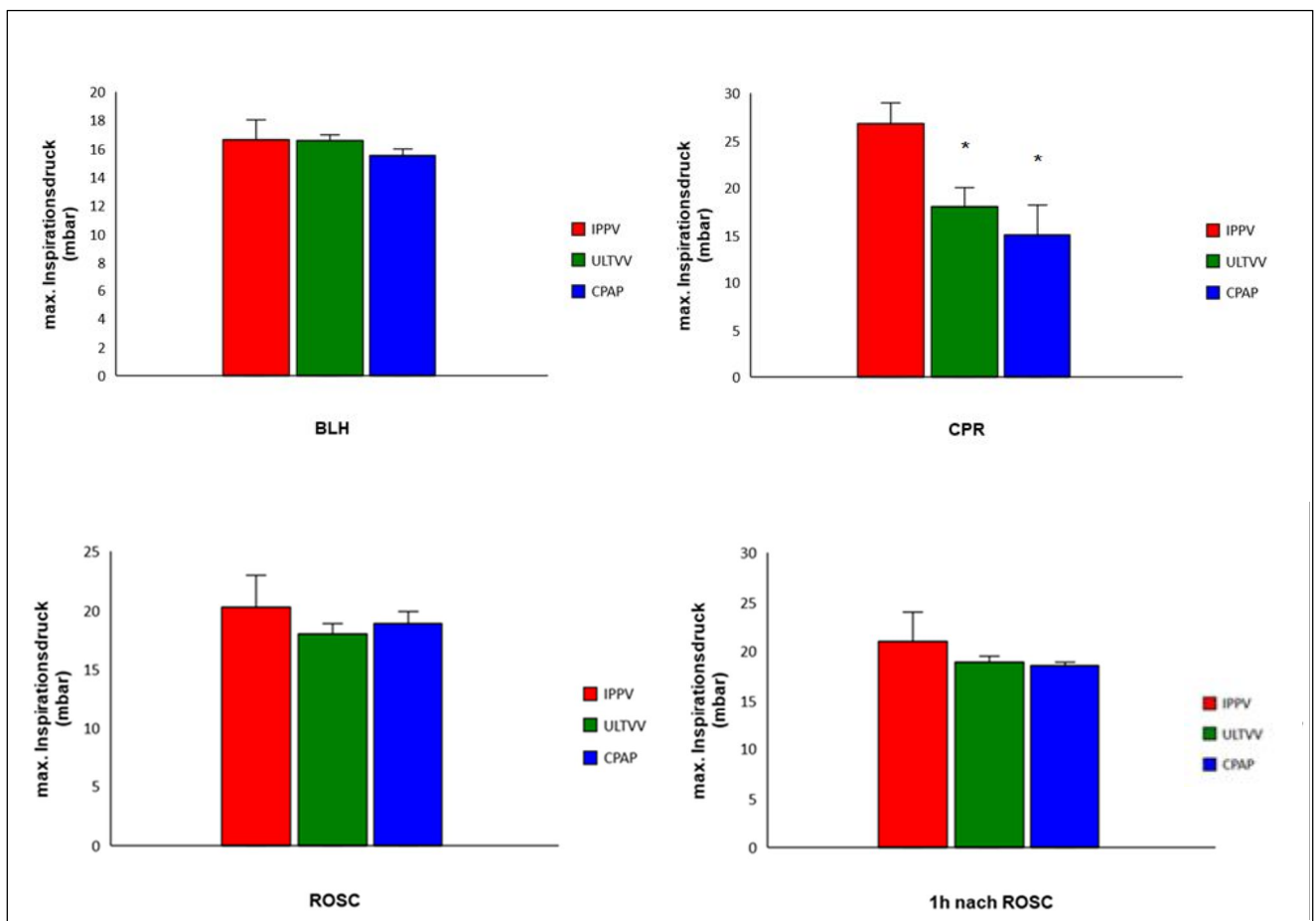


Abbildung 5: Periinterventionelle Beatmungsparameter – maximaler Inspirationsdruck

oben links: max. Inspirationsdruck zum Messzeitpunkt BLH

oben rechts: max. Inspirationsdruck zum Messzeitpunkt unter CPR

unten links: max. Inspirationsdruck zum Messzeitpunkt ROSC

unten rechts: max. Inspirationsdruck zum Messzeitpunkt 1h nach ROSC

Der max. Inspirationsdruck unter CPR war in der ULTVV- und CPAP-Gruppe signifikant niedriger als in der IPPV-Gruppe (s. oben rechts, * im Vergleich zu IPPV während der CPR; $p < 0,001$).

Ebenso ermittelt wurde der Atemwegsmitteldruck unter IPPV (BLH: $8,5 \pm 0,6$; CPR: $14,3 \pm 2,6$; ROSC: $9,8 \pm 0,9$; 1h nach ROSC: $10,3 \pm 1,4$), unter ULTVV (BLH: $8,5 \pm 0,8$; CPR: $8,8 \pm 2,0$; ROSC: $9,2 \pm 1,0$; 1h nach ROSC: $9,0 \pm 1,3$) sowie unter CPAP (BLH: $8,2 \pm 0,4$; CPR: $9,8 \pm 6,9$; ROSC: $9,2 \pm 0,8$; 1h nach ROSC: $8,9 \pm 2,2$) zu den genannten Messzeitpunkten. Der Atemwegsmitteldruck unter CPR (s. Abb. 6, oben rechts) lag ebenfalls bei den Tieren der ULTVV- und CPAP-Gruppe signifikant niedriger als in der IPPV-Gruppe, bei gleichen Ausgangswerten zum Zeitpunkt BLH. Im weiteren Verlauf zeigte sich der Atemwegsmitteldruck direkt nach ROSC und eine Stunde nach erfolgreichen ROSC bei den überlebenden Tieren in der ULTVV- und CPAP-Gruppe tendenziell niedriger als in der IPPV- Gruppe.

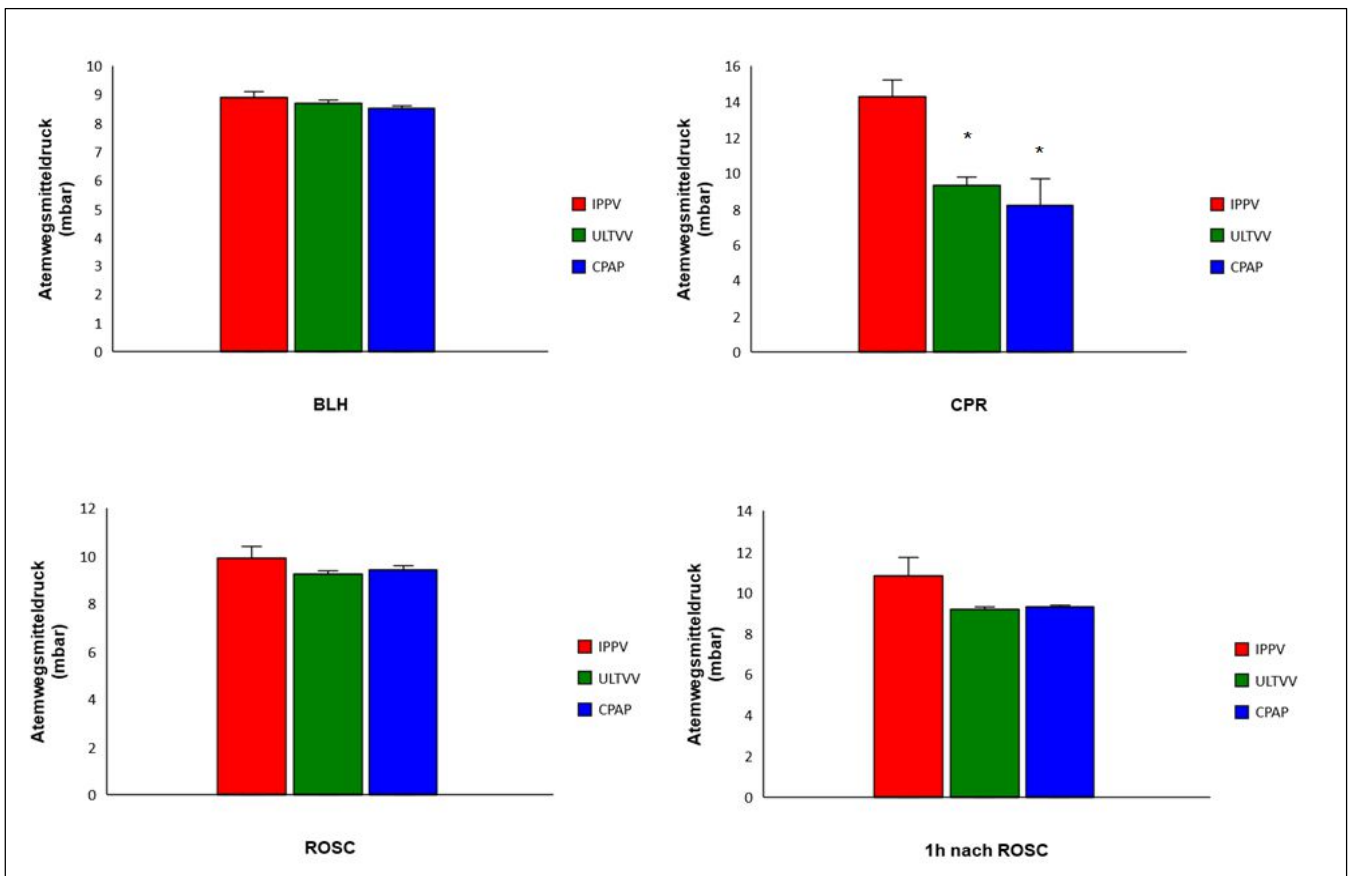


Abbildung 6: Periinterventionelle Beatmungsparameter – Atemwegsmitteldruck

oben links: Atemwegsmitteldruck zum Messzeitpunkt BLH

oben rechts: Atemwegsmitteldruck zum Messzeitpunkt unter CPR

unten links: Atemwegsmitteldruck zum Messzeitpunkt ROSC

unten rechts: Atemwegsmitteldruck zum Messzeitpunkt 1h nach ROSC

Der Atemwegsmitteldruck unter CPR lag in der ULTVV- und CPAP-Gruppe signifikant niedriger als bei den Tieren der IPPV-Gruppe (s. oben rechts, * im Vergleich zu IPPV während der CPR; $p < 0,001$).

Der Airway Driving Pressure, der sich aus der Differenz zwischen dem Atemwegsdruck am Ende der Inspiration (Plateaudruck) und dem PEEP ergibt, war unter CPR in der ULTVV- und CPAP-Gruppe signifikant niedriger als in der IPPV-Gruppe (s. Abb. 7, oben rechts). Der Airway Driving Pressure zeigte sich im weiteren Versuchsverlauf, zu den Messzeitpunkten unter ROSC und eine Stunde nach erfolgreicher ROSC, bei den überlebenden Tieren in der ULTVV- und CPAP-Gruppe nur noch tendenziell niedriger als in der IPPV-Gruppe.

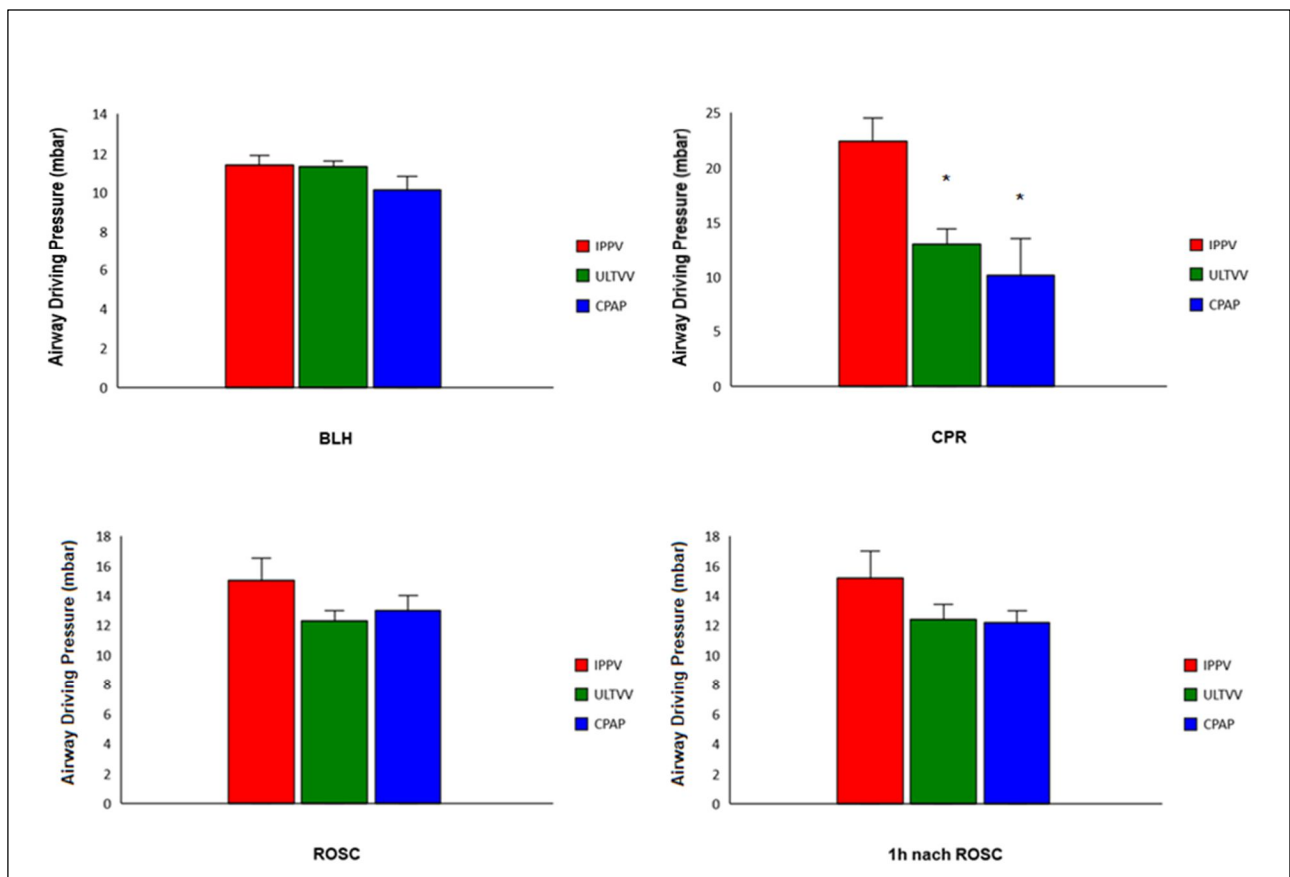


Abbildung 7: Periinterventionelle Beatmungsparameter – Airway Driving Pressure

oben links: Airway Driving Pressure zum Messzeitpunkt BLH

oben rechts: Airway Driving Pressure zum Messzeitpunkt unter CPR

unten links: Airway Driving Pressure zum Messzeitpunkt ROSC

unten rechts: Airway Driving Pressure zum Messzeitpunkt 1h nach ROSC

Der Airway Driving Pressure war unter CPR in der ULTVV- und CPAP-Gruppe signifikant niedriger als in der IPPV-Gruppe (s. oben rechts, * im Vergleich zu IPPV während der CPR, $p < 0,001$).

4.5 Kohlendioxidpartialdruck unter CPR und in frühen ROSC-Stadien

Zur Darstellung für einen besseren Vergleich zwischen der angezeigten Standardbeatmung der IPPV gegenüber der ULTVV wurde der arterielle Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen und dabei direkt miteinander verglichen: zur BLH, unter CPR, 10 Minuten nach erfolgreicher Reanimation (ROSC) und eine Stunde nach erfolgter ROSC (1 h).

Bei den Messdaten für $p\text{CO}_2$ in den Blutgasanalysen (s. Abb. 9) fielen keine signifikanten Ventilationsunterschiede auf ($p = 0,34$).

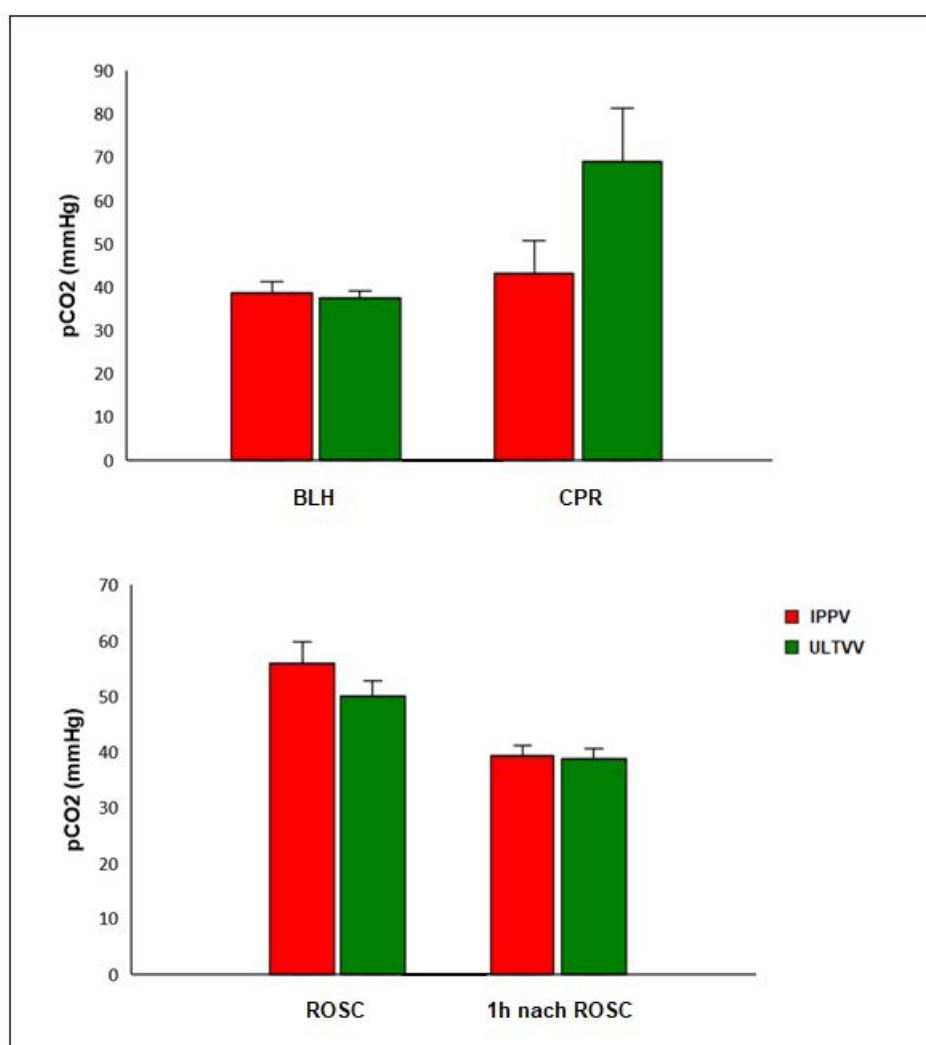


Abbildung 8: $p\text{CO}_2$ – IPPV vs. ULTVV

oben: Kohlendioxidpartialdruck zu den Messzeitpunkten BLH und CPR

unten: Kohlendioxidpartialdruck zu den Messzeitpunkten ROSC und 1h nach ROSC

Die arteriellen Kohlendioxidpartialdrücke waren nicht signifikant erhöht während der ULTVV unter CPR (+ 11,79/ + 2,0 bis +21,58 (mmHg); $p = 0,34$).

4.6 TNF- α - und IL-6-Expression nach CPR

Die mRNA wurde wie unter 3.2.11.1 beschrieben aus den Gewebeproben des ventralen Lobus superior und ventralen Lobus inferior des linken Lungenflügels jedes Versuchstiers extrahiert. Mittels qRT-PCR wurde die Expression der Zytokine TNF- α und IL-6 sechs Stunden nach CPR aus den Gruppen der IPPV, ULTVV oder CPAP bestimmt und miteinander verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen (IPPV, ULTVV und CPAP; jeweils $p > 0,05$).

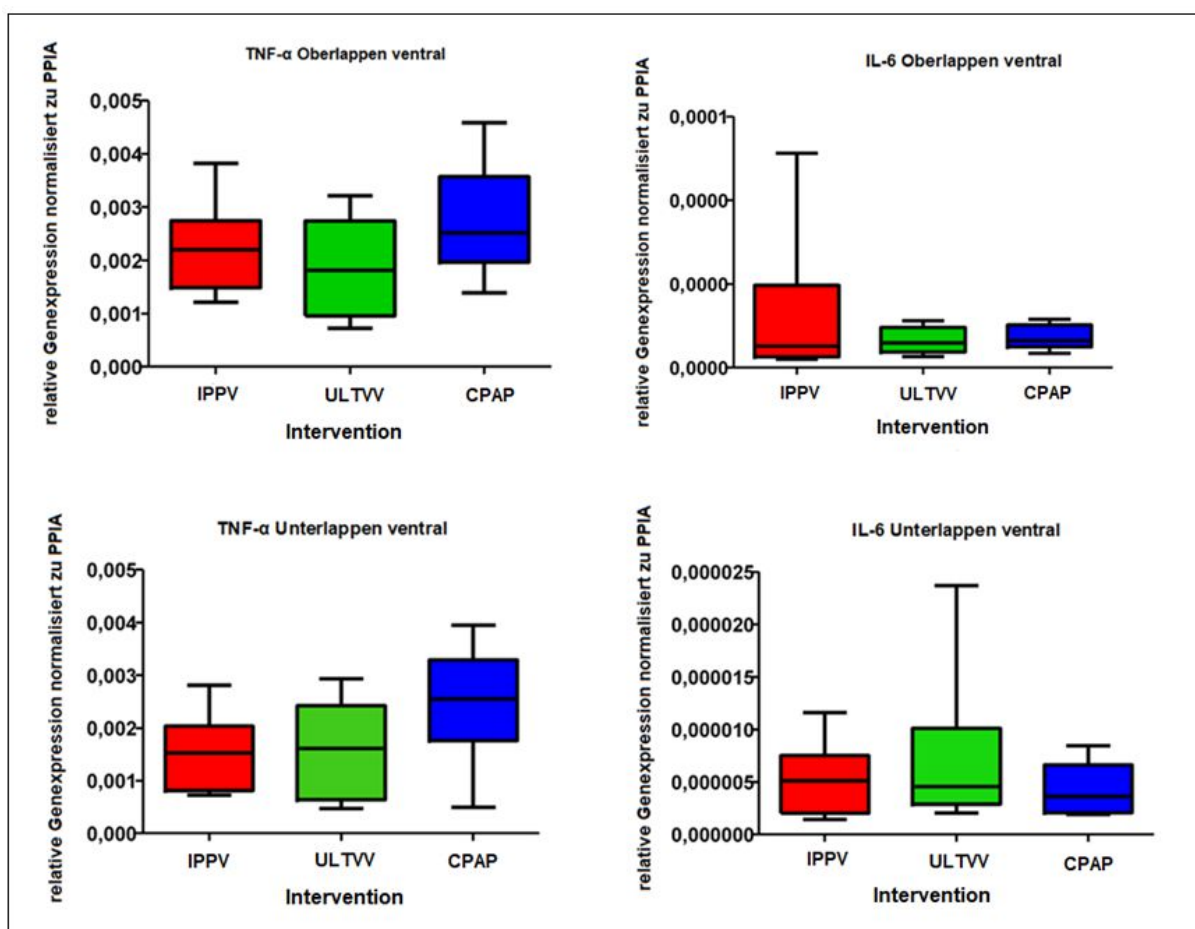


Abbildung 9: qRT-PCR sechs Stunden nach CPR

oben links: TNF- α Expression – Oberlappen ventral (Lobus superior pulmonis sinister)

unten links: TNF- α Expression – Unterlappen ventral (Lobus inferior pulmonis sinister)

oben rechts: IL-6 Expression – Oberlappen ventral (Lobus superior pulmonis sinister)

unten rechts: IL-6 Expression – Unterlappen ventral (Lobus inferior pulmonis sinister)

Mittels qRT-PCR wurde die Expression der Zytokine TNF- α und IL-6 sechs Stunden nach CPR in den drei Gruppen jeweils bestimmt und miteinander verglichen.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Mit der vorliegenden Arbeit wurden erstmals in einem prospektiven, randomisierten Tierversuch die funktionellen und immunologischen pulmonalen Auswirkungen einer neuartigen niedrigtidalen Beatmungsstrategie (ULTVV) mit angepasster AF (50/min) und geringeren V_t (2–3 ml/kg) im Vergleich zur Standardbeatmung (IPPV) unter CPR untersucht. Die Messwerte dieser Arbeit weisen darauf hin, dass die ULTVV als Beatmungsstrategie unter CPR am Schwein generell durchführbar und der IPPV nicht unterlegen ist: Der Gasaustausch unter CPR, gemessen anhand des Horovitz-Quotienten (PaO_2/FiO_2), zeigte im Verlauf nach ROSC eine signifikant bessere Oxygenierung in der ULTVV-Gruppe gegenüber den anderen beiden Gruppen. Zudem konnte eine signifikante Reduktion des Atem- und intrathorakalen Drucks dargestellt werden. Die verminderten Beatmungsdrücke unter ULTVV stellen einen möglichen Vorteil dieser Methode dar und könnten Surrogatparameter für ein geringeres Auftreten beatmungsinduzierter Schäden sein. Hinweise auf reduziert ablaufende Entzündungsprozesse in der Lunge im Sinne einer niedrigeren Expression der Zytokine TNF- α und IL-6 ließen sich in dieser Arbeit für die ULTVV unter CPR nicht nachweisen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie konnte in allen drei Versuchsgruppen in der Mehrzahl der Fälle ein ROSC erreicht werden. Gemessen über den gesamten Studienverlauf lag die Anzahl der Tiere, die unter ULTVV-Beatmung einen ROSC aufwiesen, mit $n = 8$ höher als in den anderen beiden Gruppen, dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. In der Mehrheit der experimentellen Schweinestudien zu diesem Thema konnte gezeigt werden, dass das Outcome einer CPR im Sinne eines ROSC entscheidend vom Vorhandensein einer gleichzeitigen Beatmung und von der jeweils gewählten Beatmungsform abhängt. So konnte neben Erkenntnissen, die ganz grundsätzlich auf die Vorteile der Beatmung im Rahmen der Wiederbelebung schließen lassen [22, 77], beispielsweise auch in einer experimentellen Studie von Yeh et al. an Ratten gezeigt werden, dass ein ROSC-Eintritt mit zunehmendem Anstieg des inspiratorischen Sauerstoffanteils der Beatmung deutlich wahrscheinlicher wird [78]. In der experimentellen Arbeit von Kill et al. [22] wurden vier verschiedene Kompressions-/Beatmungsverhältnisse unter CPR im Schweinmodell miteinander verglichen und ihre Auswirkungen auf die ROSC-Rate, den Gasaustausch, die Oxygenierung des Hirngewebes sowie die Hämodynamik untersucht. Dafür wurden 32 Schweine anästhesiert, intubiert, nach dreiminütigem Kammerflimmern in vier Versuchsgruppen (pro Gruppe $n = 8$) eingeteilt und mit unterschiedlichem Kompressions-/Beatmungsverhältnis (30 : 2, 100 : 5, 100 : 2, alleinige Throaxkompression) reanimiert. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Beatmung unter CPR angestrebt werden sollte, da die Kombination aus Kompression und Beatmung das Outcome, gemessen anhand der ROSC-Raten und der peripheren arteriellen Oxygenierung unter CPR, verbesserte und der „compression-only CPR“ überlegen war. Die CPR mit durchgeführter Atemspende stellt laut Leitlinie die Methode der ersten Wahl dar [34]. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der experimentellen Arbeit von Wang et al. [79], dass ein Kompressions-/Beatmungsverhältnis von 30 : 2 gegenüber der reinen Thoraxkompression zu keiner Verbesserung der Hämodynamik sowie der Beatmungs- und Perfusionswerte beitrug. In dieser prospektiven, randomisierten Tierstudie mit 24 männlichen Schweinen waren die Beatmungs- und Perfusionswerte unter 30:2-CPR höher als bei der reinen kontinuierlichen Kompression, in der Gruppe ohne Beatmung zeigte sich jedoch nach 12 Minuten eine Verbesserung von Koronarperfusionsdruck, PaCO₂ und globalen Beatmungs- und Perfusionsparametern.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich von denen der hier vorliegenden Arbeit und denen anderer zitierter Arbeiten, was durch eine zu geringe Fallzahl bedingt sein könnte, unter der sich die vorhandenen Unterschiede statistisch nicht ausreichend nachweisen ließen. Eine weitere mögliche Ursache könnten auch die unrealistischen Bedingungen während des Experiments von Wang et al. darstellen, z. B. der unmittelbare Beginn der Kompressionen im Sinne eines direkt beobachteten Herzkreislaufstillstandes, der im präklinischen Setting meist nicht so zügig erfolgt. Im Experiment von Wang et al. war es eventuell ausreichend, die temporäre Oxygenierung durch die noch in der Lunge vorhandene Luft aufrechtzuerhalten. Hierdurch ergibt sich ein möglicher Vorteil der reinen Thoraxkompression gegenüber der 30:2-CPR, da hierbei keinerlei Unterbrechung der Kompressionen notwendig war. Ebenso kam es auch in der hier vorliegenden Arbeit unter CPR und der jeweils angewandten Beatmungsstrategie zu keinerlei Unterbrechung der Thoraxkompressionen, da diese parallel zur Beatmung mechanisch durch ein LUCAS-2-Device erfolgten.

Die Untersuchung der Oxygenierung unter CPR und in den frühen Post-ROSC-Stadien erfolgte u. a. durch die Ermittlung des Horovitz-Quotienten ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen unter CPR, wohingegen eine anhaltende Verbesserung nach ROSC in der ULTVV-Gruppe belegbar war. In der experimentellen Arbeit von Kill et al. [48] wurde bei 24 zwölf Wochen alten, weiblichen Schweinen die IPPV im Vergleich zur Bilevel-Beatmung und zur CCSV untersucht, ebenso deren Einflüsse auf den Gasaustausch, die Hämodynamik und die ROSC-Rate. Letztere sind dabei annähernd vergleichbar mit denen in dieser Arbeit. Bei den Ergebnissen der arteriellen BGAs in der Arbeit von Kill et al., wiesen sowohl die IPPV-Tiere als auch die Bilevel-Tiere während der CPR eine ähnliche Oxygenierung auf, wohingegen die CCSV-Tiere die bessere Oxygenierung unter CPR im Vergleich zeigten. In einer anderen Tierstudie von Kill et al. [47] wurde unter CPR die Standardbeatmung der IPPV mit der Alternative der CCSV im Schweinmodell ($n = 12$) verglichen. Dabei fielen auch in dieser experimentellen Arbeit signifikant höhere PaO_2 -Werte unter der CCSV im Vergleich zur IPPV auf.

Die Decarboxylierung, gemessen anhand des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks ($p\text{CO}_2$), zeigte in der CPAP-Gruppe einen signifikanten Anstieg unter CPR, was auf einen unzureichenden Gasaustausch hinweist. Dieses Resultat stimmt mit Ergebnissen anderer Studien überein und stellt wohl einen Hauptbeschränkungsfaktor dieser Methode dar [80–83]. Trotz der Annahme, dass ein reduziertes V_t unter Kompensation durch eine höhere AF theoretisch in erster Linie zu einer stärkeren Belüftung des Totraums und einer Beeinträchtigung des Gasaustauschs führen müsste, konnte unter ULTVV keine statistisch signifikante Erhöhung des $p\text{CO}_2$ festgestellt werden. Ebenfalls zuvor beschriebene kompressionssynchronisierte Beatmungsstrategien mit noch höher angesetzten AF erwiesen sich dabei als ausreichend in Bezug auf die Sauerstoffversorgung. Bei der Anwendung eines Inspirationsdruckes von 60 mbar – wenn dieser erforderlich war, um genügend V_t bereitzustellen – fiel allerdings in anderen Studien auf, dass das Lungengewebe bei längeren Reanimationszeiträumen einem erhöhten Risiko für ein Barotrauma ausgesetzt war [47].

Bei der Auswertung der periinterventionellen Beatmungsparameter präsentierten sich der maximale Inspirationsdruck, der Atemwegsmitteldruck und der Airway Driving Pressure unter CPR und im weiteren Verlauf nach ROSC, wie in den Überlegungen zuvor angenommen, in der ULTVV-Gruppe und in der CPAP-Gruppe signifikant niedriger als in der IPPV-Gruppe. In dieser Arbeit war es beabsichtigt eine neue Beatmungsform mit niedrigen V_t im Vergleich zur standardisierten IPPV zu untersuchen. Die geringeren Beatmungsdrücke unter ULTVV könnten dabei einen Surrogatparameter für die Reduktion beatmungsinduzierter Schädigungen der Lunge darstellen. Zu den mechanischen Faktoren – welche beatmungsinduzierte Lungenschäden auslösen können – zählen ein inadäquat hoher Beatmungsdruck für die Entstehung eines Barotraumas, ein unangepasstes hohes V_t für die des Volutraumas und ein ungeeigneter niedriger PEEP für die Entwicklung ein Atelektraumas. Folge dieser mechanischen Einflüsse ist ein Biotrauma im Lungengewebe. Diese biochemische Lungenschädigung bedingt dann sekundäre lokale und systemische Entzündungsreaktionen. Die maschinelle Beatmung kann daher durch die genannten mechanischen Einflüsse die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine induzieren.

Die Annahme, dass mithilfe der ULTVV unter CPR aufgrund ihres verminderten V_t die eben beschriebenen pulmonalen Entzündungsreaktionen reduziert werden können, ließ sich in dieser Arbeit anhand der Zytokinexpression im Lungengewebe nicht bestätigen. Die in der qRT-PCR untersuchten Zytokine TNF- α und IL-6 zeigten in ihrer Expression in allen drei Gruppen keine signifikanten quantitativen Unterschiede. Die Vermutung, dass höhere V_t gegenüber deutlich geringeren verstärkt Entzündungsprozesse hervorrufen, war auch in anderen experimentellen Studien Forschungsthema. So untersuchten Kobr et al. [84] in ihrer Studie am Schweinmodell, ob ein erhöhtes V_t unter Beatmung pulmonale wie auch extrapulmonale Organsysteme schädigt. Dabei konnte, anders als in der hier vorliegenden Arbeit, gezeigt werden, dass sich systemische Entzündungsreaktionen bei höheren V_t verstärken – mit einem signifikanten Anstieg der TNF- α - und IL-6-Konzentrationen. In der hier vorliegenden Arbeit bleibt der Nachweis einer TNF- α - und IL-6-Reduktion im pulmonalen Gewebe unter niedrigen V_t in der ULTVV-Gruppe aus. Doch angesichts des generalisierten Ischämie-Reperfusion-Schadens durch die CPR und die massive mechanische Schädigung unter der Kompression sowie der Beatmung ist es unwahrscheinlich, dass die alleinige Modifikation der Beatmungsstrategie einen derartig hohen Einfluss auf die pulmonale Inflammation nehmen kann um Unterschiede bei solch geringer Fallzahl zu erzielen. Die Zytokinkonzentrationen wurde hierbei auch nicht im Serum, sondern im Lungengewebe selbst untersucht und analysiert. Auch wenn sich keine verminderte Zytokinexpression unter ULTVV zeigte, lässt sich aus den gewonnenen Ergebnissen herleiten, dass der hier erstmalig zur Anwendung kommende Beatmungsmodus mit niedrigen V_t im Schweinmodell unter experimenteller CPR möglich ist und dieser in Bezug auf den Gasaustausch der standardisierten IPPV nicht unterlegen ist.

5.3 Diskussion der Methodik

Im Folgenden sollen die Konzeption und Durchführung dieser Studie bewertet sowie die Vor- und Nachteile von Tieren als Studienpopulation herausgearbeitet werden, um die Stärken und Schwächen der Studie mitsamt etwaigen störenden Einflüssen auf die Ergebnisse darzulegen.

In dieser experimentellen Arbeit wurde wie bereits erwähnt am Schweinemodell gearbeitet, da entsprechende Untersuchungen mit Menschen aus ethisch nachvollziehbaren Gründen nicht möglich sind. Es wurden ausschließlich männliche Tiere für die Versuche genutzt, die den Vorteil bieten, dass hormonelle und zyklusbedingte Schwankungen, wie sie bei weiblichen Schweinen physiologisch bestehen, ausgeschlossen werden können. Damit wurden möglichst konstante Versuchsbedingungen während des gesamten Experiments erzielt. Ein Vorteil von Tierversuchen ist u. a. die daraus resultierende Vergleichbarkeit von Studien, aber auch einzelner Gruppen untereinander. Dennoch sind Großtierversuche im Vergleich zu Studienmodellen mit beispielsweise Mäusen weniger standardisiert durchführbar, weil man dabei nicht mit speziell gezüchteten Versuchstieren arbeitet [73, 74]. Dahingegen bildet die Arbeit mit Großtieren die Wirklichkeit physiologischer Variation ab, da Menschen natürlich auch keinen gezüchteten Versuchsobjekten gleichkommen und ein streng standardisiertes Vorgehen nicht immer möglich ist. In Bezug auf Reanimationsstudien stellt die Verwendung von Schweinen in der medizinischen Wissenschaft ein übliches Verfahren dar und macht die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Studienpopulation somit auch mit denen anderer Arbeiten vergleichbar. Während dieser Arbeit wurde ausschließlich mit deutschen Landrasseschweinen gearbeitet, um die interindividuellen Unterschiede zwischen den Tieren – und somit mögliche rassenbedingte Confounder – gering zu halten.

Diese experimentelle Studie wurde an 30 Schweinen durchgeführt, die Anzahl der Tiere orientierte sich dabei an einer zu erwartenden ROSC-Rate von ungefähr 50 % [85, 86], dem Studienprotokoll, welches darauf ausgerichtet war, eine angemessene Anzahl von Tieren mit ROSC zu erzielen, sowie an den Fallzahlen anderer (Reanimations-)Studien am Schweinemodell. So wurde beispielsweise in der Arbeit von Kobr et al. [84] ebenfalls mit 30 Tieren gearbeitet, in der Studie von Fremuth et al. [87] betrug die Anzahl der Tiere 32. Somit liegt die Fallzahl dieser Arbeit im Durchschnitt, verglichen mit anderen derartigen Studien.

In der kompletten Versuchsreihe lag das Gewicht der einzelnen Tiere bei 30–35 kg und das Alter bei 12–16 Wochen. Somit ergaben sich zwischen den einzelnen Gruppen in Bezug auf Alter, Geschlecht und Gewicht keine relevanten Unterschiede, sodass Strukturgleichheit gegeben war. Alle Tiere kamen aus dem gleichen Zuchtbetrieb in Rheinland-Pfalz und erhielten vor dem Transport vom Stall zur Großtierforschungseinheit die gleiche Sedierung, um möglichst stressfrei transportiert werden zu können [74, 47]. Sämtliche Untersuchungen fanden in den gleichen Räumlichkeiten unter Verwendung derselben Interventions-, Kontroll- und Messapparaturen statt. Als zu untersuchende Parameter dienten ausschließlich objektiv messbare Werte, welche mittels apparativer Verfahren beziehungsweise unter Nutzung maschineller laboranalytischer Methoden erhoben wurden. Störende Einflüsse durch Wechsel von Untersuchern oder subjektive Einschätzungen einzelner Parameter konnten somit reduziert werden. Alle Arbeiten, von der Vorbereitung der Tiere bis hin zur abschließenden Dokumentation der Ergebnisse, wurden vom gleichen Personenkreis der Arbeitsgruppe durchgeführt, sodass von einer versierten und zwischen den einzelnen Tieren und Gruppen standardisierten Arbeitsweise ausgegangen werden kann. Limitierend muss festgehalten werden, dass es sich trotz aller Anstrengungen, die Untersuchungsbedingungen denen beim Menschen so gut wie möglich anzupassen, nach wie vor um ein Tierexperiment handelt, sodass die hieraus gewonnenen Erkenntnisse nicht direkt auf den Menschen übertragen werden können. Hierbei spielen in erster Linie die unterschiedlichen Ausgangssituationen von Versuchstieren und menschlichen Patienten eine entscheidende Rolle. Während die Tiere allesamt augenscheinlich gesund und frei von Vorerkrankungen waren, liegen dem Herzkreislaufstillstand beim Menschen in der Mehrzahl der Fälle organpathologische (häufig kardiale) Ursachen zugrunde [17, 21], deren Koexistenz mit weiteren relevanten Vorerkrankungen möglich ist. Eine Limitation der durch die Intervention bewirkten Effekte wäre beim Menschen daher bei Vorliegen eventueller Vorerkrankungen denkbar. Ein weiterer zu beachtender Punkt hinsichtlich der Übertragbarkeit der hier vorgestellten Ergebnisse auf den Menschen stellen die anatomischen Unterschiede zwischen Mensch und Schwein dar. Denn trotz der vielen anatomischen und physiologischen Ähnlichkeiten [73] sind auch einige Abweichungen zu berücksichtigen.

Die Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung wurde mittels Fentanyl, Propofol sowie Atracurium durchgeführt – ein Vorgehen, das sich an anderen experimentellen Schweinemodellstudien orientiert [47] –, die auch in der Humanmedizin gebräuchliche Pharmaka zur Narkoseeinleitung darstellen. Zur weiteren Dokumentation von Messwerten, Applikation von Medikamenten, Platzierung von Messinstrumenten sowie Probenentnahme wurden die Versuchstiere mit verschiedenen zentralvenösen und arteriellen Kathetern versorgt. Dies entspricht – obgleich zur Gewinnung entsprechender Informationen unter Experimentalbedingungen zwingend erforderlich – nicht der gewöhnlichen Therapie eines Patienten mit Herzkreislaufstillstand. Besonders im präklinischen Setting ist solch eine explizite invasive Versorgung mittels intravaskulärer Zugänge zu Beginn der Reanimationsmaßnahmen nicht realistisch und kann auch nicht gewährleistet werden. Ein Einfluss dieser Prozeduren auf die späteren Ergebnisse kann somit nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei der Auswertung und Übertragung auf das prä- bzw. innerklinische Setting gilt es daher zu berücksichtigen, dass zu Beginn der Versuche eine erweiterte venöse sowie arterielle Instrumentierung der Tiere erfolgt war. Darüber hinaus ist zu beachten, dass bei allen Tieren im Zeitraum von der Instrumentierung bis hin zur Induktion des Kammerflimmerns eine Ausgangsbeatmung vorlag. Dadurch ließen sich zwar zwischen den einzelnen Studiengruppen vergleichbare Ausgangssituationen schaffen, allerdings ergaben sich daraus keine üblichen, realistischen Ausgangsbedingungen, wie sie bei einer CPR beim Menschen mit (vor allem präklinischen) Herzkreislaufstillstand vorliegen – mit Ausnahme des bereits intubiert, beatmeten Patienten auf Intensivstation, im Rettungswagen oder im OP. Der Herzkreislaufstillstand wurde durch Kammerflimmern induziert, welches durch einen intravenös eingebrachten Stimulationskatheter ausgelöst wurde. Diese Methodik zur Induktion des experimentellen Herzkreislaufstillstands wird zwar auch in anderen Reanimationsstudien am Schweinemodell angewandt [47], stellt aber natürlich eine vollkommen andere Ätiologie dar als sie beim Herzkreislaufstillstand beim Menschen vorliegt. Zudem ist bekannt, dass ein Kammerflimmern, welches mithilfe elektrischer Impulse iatrogen ausgelöst wird, eine deutlich bessere Prognose aufweist als ein Kammerflimmern aufgrund kardialer Ischämien [88]. Dieser Aspekt ist daher bei der Bewertung der Ergebnisse des ROSC zu beachten.

Der Herzkreislaufstillstand wurde in dieser Arbeit für vier Minuten ohne Eingreifen (No-Flow-Time) zugelassen. Im Vergleich zu anderen Reanimationsexperimenten am Schweinmodell [47, 48] sind die hier verwendete No-Flow-Time und die gesamte Wiederbelebungszeit von weniger als 20 Minuten signifikant kürzer. Dies war allerdings beabsichtigt, da aus experimentellen Überlegungen heraus eine höhere ROSC-Rate und mehr überlebende Tiere angestrebt waren. Dennoch spiegelt dies im Allgemeinen eher keine realistische klinische oder präklinische Situation wider. Die Aufnahme der Reanimationsmaßnahmen nach nur vier Minuten ist – insbesondere bei präklinischen Herzkreislaufstillständen ohne eine sofortige CPR durch umstehende Laien – meist nicht gegeben [89]. Hierbei spielen vor allem auch der Wissensstand und die Courage der umstehenden potenziellen Laienhelfer sowie die Anfahrdauer des Rettungsdienstes eine Rolle [89]. Allerdings zeigt sich in mehreren anderen Studien, die sich mit reiner Thoraxkompression oder mit Sauerstoffinsufflationsansätzen befassten, dass diese Herangehensweise zwar anfängliche Vorteile für die Hämodynamik mit sich bringen kann, die Ergebnisse sich aber womöglich angesichts unvermeidlicher Gasaustauschstörungen, irreversibler Hyperkapnie und einer Azidose verschlechtern können [82, 83]. Diese Annahme gilt scheinbar nicht ganz für den verwendeten modifizierten CPAP-Ansatz dieser Arbeit, bei dem zuvor ein ausreichender Gasaustausch stattfand [90]. Da in ähnlichen Studien ebenfalls aufgezeigt werden konnte, dass passiv erzeugte V_t normalerweise deutlich unter 2 ml/kg liegen und somit durchschnittliche Totraumschwellen nicht überschreiten [91], könnte die ULTVV geeignet sein, sowohl die negativen Auswirkungen einer Hypo- sowie Hyperventilation zu verhindern als auch die Vorteile einer Verbesserung der Kreislaufverhältnisse unter CPR zu bieten. All diese Punkte sind bei der Übertragung der Ergebnisse auf die Realität mit zu bedenken. Nach Ablauf der vierminütigen No-Flow-Time wurden mithilfe des LUCAS-2-Gerätes die Thoraxkompression bei einer voreingestellten Kompressionsrate von 100/min – gemäß der humanmedizinischen ERC-Leitlinie – sowie die jeweilige zuvor randomisierte Beatmungsstrategie (s. 3.2.1) begonnen. Bei dieser Form der maschinellen Thoraxkompression wurde gewährleistet, dass alle Tiere diese standardisiert in derselben Intensität und mit gleichbleibender Qualität erhielten. Interindividuelle Unterschiede, wie sie bei manueller Durchführung der Thoraxkompression durch verschiedene Anwender anzunehmen wären, wurden somit ausgeschlossen.

Außerdem konnten unter Verwendung des LUCAS-2-Gerätes Unterbrechungen der Thoraxkompression während der CPR minimiert werden. Als humanmedizinisches Device ist die Verwendung des LUCAS-2-Gerätes am Schwein nicht vorgesehen. Wie in der Geräteempfehlung angegeben, erzeugt das Gerät nur unter korrektem Gebrauch beim zu reanimierenden Patienten leitlinienkonforme, qualitativ hochwertige Kompressionen unter schwierigen Bedingungen und über längere Zeiträume hinweg. Daher führen die Anwendung am Schwein und die darunter detektierten Daten möglicherweise zu Einschränkungen bei der Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen. Dennoch ist hier zu erwähnen, dass der Einsatz am Schwein trotz des Designs für die Verwendung am menschlichen Körper augenscheinlich durchaus möglich ist, da in allen Versuchsgruppen unter CPR mittels LUCAS-2-Gerät adäquate ROSC-Raten im Experiment erzielt wurden. Die erreichten ROSC-Raten wären bei einem Versagen der mechanischen Thoraxkompression per LUCAS-2-Gerät kaum denkbar gewesen.

Die Reanimation am Schwein in der vorliegenden Arbeit erfolgte gemäß dem Algorithmus aus zweiminütigen Kompressionszyklen, jeweils gefolgt von Rhythmusanalysen, biphasischer Defibrillation mit 200 Joule (je nach detektiertem Rhythmus) sowie der Verabreichung von Adrenalin (1 mg) und Vasopressin (0,1 U/kg). Die genannten zweiminütigen Intervalle zwischen den einzelnen Phasen der Analysen spiegeln exakt das von den Fachgesellschaften im Rahmen der CPR geforderte Vorgehen zwischen zwei Analysephasen wider. Dagegen empfiehlt die Leitlinie die Applikation von 1 mg Adrenalin und 300 mg Amiodaron, während in dieser Arbeit zusätzlich Vasopressin unter CPR zur Anwendung kam. Grund dafür war, dass sich in Studien an Schweinen unter Gabe von Vasopressin bei der Reanimation eine verbesserte Endorganperfusion der Tiere gezeigt hatte [92]. Da in der vorliegenden Arbeit nicht nur die Beurteilung von dem Gasaustausch und der Organperfusion betreffenden Parametern unter CPR, sondern auch die der Lungenfunktion nach erfolgreicher Reanimation von Interesse war, sollte durch die zusätzliche Gabe von Vasopressin eine möglichst hohe ROSC-Rate erreicht werden. Eine weitere Limitation bei der Bewertung eines erlangten ROSC ist die zuvor erwähnte Tatsache, dass in allen drei Gruppen die Beatmung am intubierten Tier zeitgleich mit der Thoraxkompression aufgenommen wurde.

Tatsächlich wird die CPR durch professionelle Helfer in aller Regel zu Beginn der Maßnahmen, wie bereits dargestellt, am nicht endotracheal intubierten Patienten im Verhältnis von 30 Thoraxkompressionen zu zwei Beatmungen mittels Beatmungsbeutel und -maske begonnen und es wird erst zu einem späteren Zeitpunkt intubiert, wonach dann eine Parallelisierung von Thoraxkompression und Beatmung möglich ist [93]. Nach Beendigung der Versuche wurden die Schweine, die einen ROSC erreicht hatten, tierschutzgerecht mithilfe hoher Dosen an Propofol und Kaliumchlorid getötet, wie dies auch in anderen Studien am Schweinemodell durchgeführt wird [74].

Der in dieser Arbeit erläuterte methodische Ansatz zur Bestimmung der ZytokinKonzentrationen von TNF- α und IL-6 im Lungengewebe, anhand derer die pulmonal ablaufenden Entzündungsreaktionen untersucht und dadurch Rückschlüsse auf die (möglicherweise lungenprotektiven) Effekte bestimmter Beatmungsformen gezogen werden können, findet sich auch in anderen experimentellen Arbeiten am Schweinemodell [84]. Gerade TNF- α dient durch seine schnelle Nachweisbarkeit (s. 2.2.3.3) als optimaler Marker in experimentellen Arbeiten wie dieser, da er aufgrund von mechanisch bedingten Epithel- und Endothelschäden in der Lunge hauptsächlich durch Alveolarmakrophagen gebildet wird und als proinflammatorisches Zytokin fungiert. Die zusätzliche Messung von IL-6 in dieser Arbeit erfolgte, weil TNF- α die Produktion von IL-6 induziert und daher auch hohe Konzentrationen dieses Zytokins bei entzündlichen bzw. schädigenden Prozessen nachweisbar sind [71]. Neben dem zeitlich schnellen Nachweis von IL-6 stellt sich zusätzlich auch die lange Nachweiszeit als vorteilhafte Markereigenschaft im Experiment dar. Das Schweinemodell eignet sich für derartige Fragestellungen besonders gut, da das Immunsystem des Schweins dem des Menschen sehr ähnelt [94], wodurch sich die Ergebnisse solcher Studien auch gut auf die Situation im menschlichen Organismus übertragen lassen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen allerdings keine Verbesserung der pulmonalen Entzündungssituation unter CPR und nachfolgendem ROSC durch die ULTVV. Wie bereits erwähnt [98,100], kann es unter der maschinellen Beatmung selbst zur Beeinflussung der physiologischen Funktion zahlreicher Organsysteme kommen. Darunter können auch verschiedene, teils bedrohliche Komplikationen hervorgerufen werden, die das eigentliche Zielorgan der Beatmungstherapie, nämlich die Lunge selbst, betreffen.

Besonders bei Patienten mit bereits vorgeschädigter Lunge (z. B. ARDS) [95, 96] kann die maschinelle Beatmung zu beatmungsinduzierten Lungenschädigungen führen (s. 5.2). Beatmungsstrategien mit hohen Volumina können, wie zuvor beschrieben, durch Hyperinflation des Lungengewebes gleichfalls die Lunge schädigen [97]. Aufgrund ihrer mechanischen Eigenschaften sind gerade gesündere Alveolen mit größerer Compliance besonders anfällig für diese Art von Verletzung. Diese Erkenntnisse könnten die hier vorliegenden Ergebnisse womöglich mit erklären, da die Tiere, die augenscheinlich gesund waren und keine vorgeschädigten Lungen hatten, eine erhöhte Anfälligkeit für diese Art von Verletzung aufwiesen – was wiederum die nachgewiesenen erhöhten pulmonalen Zytokinspiegel in allen drei Interventionsgruppen erklären könnte. Weitere Gründe stellen aber auch die womöglich zu geringe Fallzahl der Tiere sowie die zu guten und damit nicht realistischen Reanimationsbedingungen in allen drei Gruppen dar, die den Nachweis eines signifikanten quantitativen Unterschieds in den Zytokinspiegeln zwischen den Gruppen verhindert haben könnten.

6. Zusammenfassung

An dem in dieser Arbeit vorgestellten Schweinmodell war es möglich, die ULTVV als neuartigen, niedrigtidalen Beatmungsmodus unter experimenteller kardiopulmonaler Reanimation zu etablieren. Es konnte gezeigt werden, dass eine Beatmungsstrategie mit extrem niedrigen V_t unter experimenteller CPR am Schwein möglich ist, der Gasaustausch unter CPR dabei mit dem der Standardbeatmungsform der IPPV vergleichbar war und sich außerdem eine signifikante Reduktion der intrathorakalen Druckverhältnisse darstellen ließ. Zusätzlich zeigte sich ein verbesserter Gasaustausch im frühen ROSC nach ULTVV. Es gelang dennoch kein Nachweis einer signifikanten Reduktion pulmonal ablaufender Entzündungsreaktionen im Sinne von quantitativ niedrigeren Zytokinexpressionsleveln von IL-6 und TNF- α . Mit den aktuell gewonnenen Erkenntnissen über die neuartige Beatmungsstrategie der ULTVV kann nun eine Verknüpfung zwischen den Vorteilen rein passiver Oxygenierungsstrategien und der Notwendigkeit eines angemessenen Gasaustausches durch mechanisch durchgeführte Beatmung erfolgen. Denkbar wäre es außerdem durch die niedrigeren Beatmungsdrücke beatmungsassoziierten Lungenschädigungen während der Thoraxkompressionen unter CPR zu reduzieren oder sogar zu verhindern. Aufgrund des Mangels an Vergleichsdaten zur Anwendung der ULTVV unter CPR kann diese Studie als Pilotstudie für dieses neuartige Beatmungsschema angesehen werden. Im Anschluss an diese Arbeit sind daher weitere Studien notwendig, um diesen innovativen Ansatz und seinen potenziell denkbaren klinischen Anwendungswert vollständig darzustellen und zu realisieren. Der Fokus zukünftiger Forschungsarbeiten sollte dabei verstärkt auf dem Outcome nach CPR und dem Zusammenspiel proinflammatorischer Zytokine liegen, um den Reanimations- und Postreanimationsverlauf zu verbessern. Im Hinblick auf die ULTVV sind daher ausgedehntere Untersuchungen mit möglicherweise höheren Fallzahlen zum besseren Vergleich der unterschiedlichen Beatmungsstrategien nötig. Daraus könnten sich neue therapeutische Optionen im Rahmen des klinischen Reanimationsmanagements bereits intubierter Patienten (z. B. auf Intensivstationen oder während Operationen) ergeben, die das Überleben unter CPR verbessern.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Baritussio A, Zorzi A, Ghosh Dastidar A, Susana A, Mattesi G, Rodrigues J, Biglino G, Scatteia A, De Garate E, Strange J, Cacciavillani L, Iliceto S, Nisbet A, Angelini G D, Corrado D, Perazzolo Marra M, Bucciarelli-Ducci C. Out of hospital cardiac arrest survivors with inconclusive coronary angiogram: Impact of cardiovascular magnetic resonance on clinical management and decision-making. *Resuscitation*, 2017 Jul;116:91-97.
- [2] Lenz K, Holzer M. Herz-Kreislauf-Stillstand. In: Schölmerich J, Hrsg. *Medizinische Therapie 2007/ 2008*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2007; S.1646–1652.
- [3] Ribatti D. William Harvey and the discovery of the circulation of the blood. *J Angiogenes Res*, 2009 Sep;1:3.
- [4] Gräsner JT, Lefering R, Koster R W, Masterson S, Böttiger B W, Herlitz J, Wnent J, Tjelmeland I B M, Ortiz F R, Maurer H, Baubin M, Mols P, Hadžibegović I, Ioannides, Škulec R, Wissenberg M, Salo A, Hubert H, Nikolaou N I, Lóczi G, Svavarsdóttir H, Semeraro F, Wright P J, Clarens C, Pijls R, Cebula G, Correia V G, Cimpoesu D, Raffay V, Trenkler S, Markota A, Strömsøe A, Burkart R, Perkins G D, Bossaert L L. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*; 2016 Aug;105:188-95.
- [5] Fischer M, Wnent J, Gräsner J, Seewald S, Brenner S, Jantzen T, Bein B, Bohn A. Jahresbericht des Deutschen Reanimationsregisters: Außerklinische Reanimation 2019. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*, 2020;61,V89-V93.
- [6] Girotra S, Chan P S, Bradley S M. Post-resuscitation care following out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest. *Heart*, 2015 Dec;101(24):1943-9.
- [7] Fischer M, Wnent J, Gräsner JT et al: Jahresbericht des Deutschen Reanimationsregisters – Außerklinische Reanimation 2019. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2020;61:V89-V93.

- [8] Fischer M, Seewald S, Gräsner J, Jakisch B, Bohn A, Jantzen T, Brenner S, Bein B, Wnent J. Außerklinische Reanimationen im Deutschen Reanimationsregister – eine Übersicht der Jahre 2014 bis 2017. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 59, 2018; 679–682.
- [9] Seewald S, Brenner S, Fischer M, Gräsner J, Bohn A, Wnent J. Jahresbericht: Innerklinische Reanimation 2017 des Deutschen Reanimationsregisters. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 59, 2018; 450-452.
- [10] Seewald S, Brenner S, Fischer M et al. Jahresbericht des Deutschen Reanimationsregisters – Innerklinische Reanimation 2019. *Anästhesie Intensivmedizin*, 2020;61:V100-V102.
- [11] Newell C, Grier S, Soar J. Airway and ventilation management during cardiopulmonary resuscitation and after successful resuscitation. *Crit Care*, 2018 Aug;22(1):190.
- [12] Gräsner J, Messelken M, Fischer M, Jantzen T, Bahr J, Böttiger B, Döriges V, Franz R, Gries A, Krieter H, Schüttler J, Wnent J, Zander J, Scholz J. The DGAI CPR registry - the datasets "hospital care" and "long-term process". *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie (AINS)*, 2008 Oct;43(10):706-9.
- [13] Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlář A, Wyllie J, Zideman DA. ERC Guidelines 2015 Writing Group: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*, 2015 Oct; 95:1-80.
- [14] Brooks SC, Anderson ML, Bruder E, Daya MR, Gaffney A, Otto CW, et. al. Part 6: Alternative Techniques and Ancillary Devices for Cardiopulmonary Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):S436-43.

- [15] Callaway CW, Soar J, Aibiki M, Bottiger BW, Brooks SC, Deakin CD, et al. Part 4: Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015;132(16 Suppl 1):S84-145.
- [16] Sandroni C, Nolan J. ERC 2010 guidelines for adult and pediatric resuscitation: summary of major changes. *Minerva anesthesiologica*. 2011;77(2):220-6.
- [17] Tanaka H, Ong ME, Siddiqui FJ, Ma MH, Kaneko H, Lee KW, et al. Modifiable Factors Associated With Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest in the Pan-Asian Resuscitation Outcomes Study. *Ann Emerg Med*. 2018 May; 71(5):608-17.e15.
- [18] Fischer M, Seewald S, Gräsner J, Jakisch B, Bohn A, Jantzen T, Brenner S, Bein B, Wnent J. Außerklinische Reanimationen im Deutschen Reanimationsregister – eine Übersicht der Jahre 2014 bis 2017. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 59, 2018; 679–682.
- [19] Travers AH, Rea TD, Bobrow BJ, Edelson DP, Berg RA, Sayre MR, Berg MD, Chameides L, O'Connor RE, Swor RA. Part 4: CPR overview: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 2010 Nov; 122(18 Suppl 3): S676-84.
- [20] Koster RW, Baubin MA, Bossaert LL, Caballero A, Cassan P, Castrén M, Granja C, Handley AJ, Monsieurs KG, Perkins GD, Raffay V, Sandroni C. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation*, 2010 Oct; 81(10):1277-92.

- [21] Callaway CW, Soar J, Aibiki M, Böttiger BW, Brooks SC, Deakin CD, Donnino MW, Drajer S, Kloeck W, Morley PT, Morrison LJ, Neumar RW, Nicholson TC, Nolan JP, Okada K, O'Neil BJ, Paiva EF, Parr MJ, Wang T, Witt J. Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 4: Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*, 2015 Oct 20;v132(16 Suppl 1):S84-145.
- [22] Kill C, Torossian A, Freisburger C, Dworok S, Massmann M, Nohl T, Henning R, Wallot P, Gockel A, Steinfeldt T, Graf J, Eberhart L, Wulf H. Basic life support with four different compression/ventilation ratios in a pig model: the need for ventilation. *Resuscitation*, 2009 Sep; 80(9):1060-5.
- [23] Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW. Ventilation during cardiopulmonary resuscitation (CPR). A literature study and analysis of ventilation strategies. *Anaesthesist*, 1997 Feb;46(2):133-41.
- [24] Tossach, W. A man dead in appearance recovered by distending the lungs with air. *Medical essays and observations*, 5th edn, vol. V, part II: 108–12. Published by a Society in Edinburgh, 1771.
- [25] Cooper J A, Cooper J D, Cooper J M. Cardiopulmonary resuscitation: history, current practice, and future direction. *Circulation*, 2006 Dec;114(25):2839-49.
- [26] Gabrielli A, Layon A, Idris A. Physiology of ventilation during cardiac arrest. In: Ornato JP, Peberdy MA, editors. *Cardiopulmonary Resuscitation*. Totowa, NJ: Humana Press; 2005. p. 41.
- [27] Cooper J D, Grillo H C. Experimental production and prevention of injury due to cuffed tracheal tubes. *Surg Gynecol Obstet*, 1969 Dec;129(6):1235-41.
- [28] Cooper J D, Grillo H C. The evolution of tracheal injury due to ventilatory assistance through cuffed tubes: a pathologic study. *Ann Surg*, 1969 Mar;169(3):334-48.
- [29] West J B. The physiological challenges of the 1952 Copenhagen poliomyelitis epidemic and a renaissance in clinical respiratory physiology. *Journal of Applied Physiology* (1985), 2005 Aug;99(2):424-32.

- [30] Mitka M, Peter J, Safar MD. "Father of CPR", innovator, teacher, humanist. *JAMA* 2003; 289(19): 2485–2486.
- [31] Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlář A, Wyllie J, Zideman DA. ERC Guidelines 2015 Writing Group: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*, 2015 Oct; 95:1-80.
- [32] Kleinman ME, Brennan EE, Goldberger ZD, Swor RA, Terry M, Bobrow BJ, Gazmuri RJ, Travers AH, Rea T. Part 5: Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 2015 Nov 3; 132(18 Suppl 2):S414-35.
- [33] Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castrén M, Smyth MA, Olasveengen T, Monsieurs KG, Raffay V, Gräsner J, Wenzel V, Ristagno G, Soar J. Adult basic life support and automated external defibrillation section Collaborators: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*, 2015 Oct; 95:81-99.
- [34] Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin D. Adult advanced life support section Collaborators: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*, 2015 Oct; 95:100-47.
- [35] Edelson DP, Abella BS, Kramer-Johansen J, Wik L, Myklebust H, Barry AM, Merchant RM, Vanden Hoek TL, Stehen PA, Becker LB. Effects of compression depth and pre-shock pauses predict defibrillation failure during cardiac arrest. *Resuscitation*, 2006 Nov; 71(2):137-45.
- [36] Deakin Cd, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*, 2010 Oct; 81(10):1305-52.
- [37] Gallagher J J. Alternative Modes of Mechanical Ventilation. *AACN Adv Crit Care*, 2018;29(4):396-404.

- [38] Oczenski W. Atmen – Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik. 9. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. 832 S.
- [39] Messina Z, Olarewaju O. Pressure Controlled Ventilation [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan [updated 2020 Nov 18; cited 2021 Jan 02];[1] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555897/>.
- [40] Tocino I, Westcott J L. Barotrauma. *Radiol Clin North Am*, 1996 Jan;34(1):59-81.
- [41] Hamilton-Farrell M, Bhattacharyya A. Barotrauma. *Injury*, 2004 Apr;35(4):359-70.
- [42] Östberg E, Thorisson A, Enlund M, Zetterström H, Hedenstierna G, Edmark L. Positive End-expiratory Pressure and Postoperative Atelectasis: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*, 2019 Oct;131(4):809-817.
- [43] Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med*, 1972 Mar;286(12):629-34.
- [44] Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al: Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 1986;256:881-886.
- [45] Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, Gent LM, Atkins DL, Bhanji F, et al: Part 1: Executive Summary: 2015 American Heart Association Guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132 (18 Suppl 2): S315-367.
- [46] Fagnoul D, Combes A, De Backer D: Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2014;20: 259-265.
- [47] Kill C, Galbas M, Neuhaus C, Hahn O, Wallot P, Kesper K, et al. Chest Compression Synchronized Ventilation versus Intermittent Positive Pressure Ventilation during Cardiopulmonary Resuscitation in a Pig Model. *PLoS one*. 2015;10(5):e0127759.

- [48] Kill C, Hahn O, Dietz F, Neuhaus C, Schwarz S, Mahling R, et al. Mechanical ventilation during cardiopulmonary resuscitation with intermittent positive-pressure ventilation, bilevel ventilation, or chest compression synchronized ventilation in a pig model. *Critical care medicine*. 2014;42(2):e89-95.
- [49] Schneider A, Albertsmeier M, Böttiger BW, Teschendorf P. Post-resuscitation syndrome. Role of inflammation after cardiac arrest. *Anaesthesist*, 2012 May;61(5):424-36.
- [50] Ware L B, Matthay M A. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000 May;342(18):1334-49.
- [51] Ranieri VM, Suter P M, Tortorella C, De Tullio R, Dayer J M, Brienza A, Bruno F, Slutsky A S. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999 Jul;282(1):54-61.
- [52] Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower Roy G, Matthay Michael A, Morris Alan, Schoenfeld David, Thompson B Taylor, Wheeler Arthur. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000 May;342(18):1301-8.
- [53] Taguchi T. [Cytokines]. *Gan To Kagaku Ryoho*; 1994 Feb;21(2):281-4.
- [54] Braunstein M, Williamson M, Kusmenkov T, Landes J, Biberthaler P, Kanz KG, Böcker W, Bogner V. Significant Cytokine mRNA Expression Changes Immediately after Initiation of Cardiopulmonary Resuscitation. *Mediators Inflamm*, 2017 Dec;2017:8473171.
- [55] Hong C M, Xu D-Z, Lu Q, Cheng Y, Pisarenko V, Doucet D, Brown M, Aisner S, Zhang C, Deitch E D, Delphin E. Low tidal volume and high positive end-expiratory pressure mechanical ventilation results in increased inflammation and ventilator-associated lung injury in normal lungs. *Anesth Analg*, 2010 Jun;110(6):1652-60.
- [56] Rincon M. Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trends Immunol*, 2012 Nov; 33(11):571-7.

- [57] Munoz-Canoves P, Scheele C, Pedersen B K, Serrano A L. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *Febs j*, 2013 Sep; 280(17):4131-48.
- [58] Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*, 2011 May; 1813(5):878-88.
- [59] Fong Y., et al. Endotoxemia elicits increased circulating beta 2-IFN/IL-6 in man. *J Immunol*, 1989; 142(7): p. 2321-4.
- [60] Patel R.T., et al. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*, 1994; 81(9): p. 1306-8.
- [61] Barriere, S.L. and Lowry S.F. An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med*, 1995; 23(2): p. 376-93.
- [62] Calandra T, Baumgartner J D, Grau G E, Wu M M, Lambert P H, Schellekens J, Verhoef J, Glauser M P. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *J Infect Dis*, 1990 May;161(5):982-7.
- [63] Marano M A et al. Serum cachectin/tumor necrosis factor in critically ill patients with burns correlates with infection and mortality. *Surg Gynecol Obstet*, 1990;170(1): p. 32-8.
- [64] Pinsky MR, Vincent J L, Deviere J, Alegre M, Kahn R J, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*, 1993 Feb;103(2):565-75.
- [65] Rahman MM, McFadden G. Modulation of tumor necrosis factor by microbial pathogens. *PLoS Pathog*, 2006 Feb; 2(2):e4.
- [66] Olszewski M B, Groot A J, Dastych J, Knol E F. TNF trafficking to human mast cell granules: mature chain-dependent endocytosis. *J Immunol*, 2007 May; 178(9):5701-9.

- [67] Sundgren-Andersson A K, Ostlund P, Bartfai T. IL-6 is essential in TNF-alpha-induced fever. *Am J Physiol*, 1998 Dec; 275(6):R2028-34.
- [68] Bayley J P, Ottenhoff T H and Verweij C L. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes Immun*, 2004; 5(5): p. 315-29.
- [69] Armstrong L and Millar A B. Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome. *Thorax*, 1997; 52(5): p. 442-6.
- [70] Suter P M, Suter S, Girardin E, Roux-Lombard P, Grau G E, Dayer J M. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis. *Am Rev Respir Dis*, 1992 May;145(5):1016-22.
- [71] Park W Y, Goodman R B, Steinberg K P, Ruzinski J T, Radella F 2nd, Park D R, Pugin J, Skerrett S J, Hudson L D, Martin T R. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001 Nov;164(10 Pt 1):1896-903.
- [72] Rubulotta F, Rubulotta G. Cardiopulmonary resuscitation and ethics. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 2013; 25(4):265-9.
- [73] Swindle M M, Makin A, Herron A J, Clubb Jr F J, Frazier K S. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol*, 2012 Mar;49(2):344-56.
- [74] Pehböck D, Dietrich H, Klima G, Paal P, Lindner K H, Wenzel V. Anesthesia in swine: optimizing a laboratory model to optimize translational research. *Anaesthesist*. 2015 Jan;64(1):65-70.
- [75] Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R, Hrsg. *Duale Reihe Biochemie*. Stuttgart: Thieme; 2006. 836 S.
- [76] Morrison TB, Weis JJ, Wittwer CT. Quantification of low-copy transcripts by continuous SYBR Green I monitoring during amplification. *BioTechniques*. 1998;24(6):954-8, 60, 62.

- [77] Yannopoulos D, Matsuura T, McKnite S, Goodman N, Idris A, Tang W, Aufderheide TP, Lurie KG: No assisted ventilation cardiopulmonary resuscitation and 24-hour neurological outcomes in a porcine model of cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2010; 38(1): 254–260.
- [78] Yeh ST, Cawley RJ, Aune SE, Angelos MG: Oxygen requirement during cardiopulmonary resuscitation (CPR) to effect return of spontaneous circulation. *Resuscitation* 2009; 80(8): 951–955.
- [79] Wang S, Li C, Ji X, Yang L, Su Z, Wu J: Effect of continuous compressions and 30:2 cardiopulmonary resuscitation on global ventilation/perfusion values during resuscitation in a porcine model. *Crit Care Med* 2010; 38(10): 2024–2030.
- [80] 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.
- [81] Hu X, Ramadeen A, Laurent G, So PP, Baig E, Hare GM T, Dorian P. The effects of an automatic, low pressure and constant flow ventilation device versus manual ventilation during cardiovascular resuscitation in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*, 2013 Aug;84(8):1150-5.
- [82] Chang MP, Idris AH. The past, present, and future of ventilation during cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care*, 2017 Jun;23(3):188-192.
- [83] Idris AH, Banner MJ, Wenzel V, Fuerst RS, Becker LB, Melker RJ. Ventilation caused by external chest compression is unable to sustain effective gas exchange during CPR: a comparison with mechanical ventilation. *Resuscitation*, 1994 Oct;28(2):143-50.
- [84] Kobr J, Kuntscher V, Treska V, Molacek J, Vobruba V, Fremuth J, Racek J, Trefil L, Kocova J. Adverse effects of the high tidal volume during mechanical ventilation of normal lung in pigs. *Bratisl Lek Listy*, 2008;109(2):45-51.

- [85] Hartmann E K, Duenges B, Boehme S, Szczyrba M, Liu T, Klein K U, Baumgardner J E, Markstaller K, David M. Ventilation/perfusion ratios measured by multiple inert gas elimination during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scandinavica*. 2014 Sep;58(8):1032-9.
- [86] Markstaller K, Rudolph A, Karmrodt J, Gervais H W, Goetz R, Becher A, David M, Kempster O S, Kauczor H-U, Dick W F, Eberle B. Effect of chest compressions only during experimental basic life support on alveolar collapse and recruitment. *Resuscitation*, 2008 Oct;79(1):125-32.
- [87] Fremuth J, Kober J, Pizingerova K, Sasek L, Jehlicka P, Zamboryova J, Hess O, Vrzalova J, Racek J, Tonar Z. Healthy lung tissue response to mechanical ventilation in an experimental porcine model. *In Vivo*, 2014 Sep-Oct;28(5):803-9.
- [88] Niemann JT, Rosborough JP, Youngquist S, Thomas J, Lewis RJ. Is all ventricular fibrillation the same? A comparison of ischemically induced with electrically induced ventricular fibrillation in a porcine cardiac arrest and resuscitation model. *Crit. Care Med*. 2007; 35(5): 1356–1361.
- [89] Neukamm J, Grasner J, Schewe J, Breil M, Bahr J, Heister U, Wnent J, Bohn A, Heller G, Strickmann B, Fischer H, Kill C, Messelken M, Bein B, Lukas R, Meybohm P, Scholz J, Fischer M. The impact of response time reliability on CPR incidence and resuscitation success: a benchmark study from the German Resuscitation Registry. *Crit Care* 2011; 15(6): 282.
- [90] Kjærgaard B, Bavarskis E, Magnusdottir SO, Runge C, Erentaite D, Vogt JS, Bendtsen MD. Four ways to ventilate during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model: a randomized study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2016 May;24:67.
- [91] Hu X, Ramadeen A, Laurent G, So PP, Baig E, Hare GM, et al. The effects of an automatic, low pressure and constant flow ventilation device versus manual ventilation during cardiovascular resuscitation in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*, 2013;84(8):1150-5.

- [92] Meybohm P, Cavus E, Döriges V, Steinfath M, Sibbert L, Wenzel V, Scholz J, Bein B. Revised resuscitation guidelines: adrenaline versus adrenaline/vasopressin in a pig model of cardiopulmonary resuscitation – a randomised, controlled trial. *Resuscitation*, 2007 Nov;75(2):380-8.
- [93] Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, Neumar RW, O'Neil BJ, Paxton JH, Silvers SM, White RD, Yannopoulos D, Donnino MW: Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015; 132(18 Suppl 2):444–464.
- [94] Pabst R. The pig as a model for immunology research. *Cell Tissue Res*, 2020 May;380(2):287-304.
- [95] Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157(1): 294-323.
- [96] Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *European Respiratory Journal*, 1 August 2003, vol. 22, no. Supplement 42, pp. 2S-9S.
- [97] Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999 Jul;116(1 Suppl):9S-15S.
- [98] Pedro Leme Silva, Ball Lorenzo, Rocco Patricia R M, Pelosi Paolo. Power to mechanical power to minimize ventilator-induced lung injury? *Intensive Care Med Exp*, 2019 Jul 25;7(Suppl 1):38.
- [99] Luecke T, Pelosi P, Quintel M. Haemodynamic effects of mechanical ventilation. *Anaesthetist*, 2007 Dec;56(12):1242-51.
- [100] Hamlington Katharine L, Smith Bradford J, Dunn Celia M, Charlebois Chantel M, Roy Gregory S, Bates Jason H T. Linking lung function to structural damage of alveolar epithelium in ventilator-induced lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*, 2018 Sep;255:22-29.

- [101] Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *J Immunol*, 2006 Aug 1;177(3):1967-74.
- [102] Callaway CW, Rittenberger JC, Logue ES, McMichael MJ. Hypothermia after cardiac arrest does not alter serum inflammatory markers. *Crit Care Med*, 2008 Sep;36(9):2607-12.
- [103] Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation*, 1997 Feb 18;95(4):778-81.
- [104] Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol*, 1998 Mar;274(3 Pt 2):R577-R595.
- [105] Border JR. Hypothesis: sepsis, multiple systems organ failure, and the macrophage. *Arch Surg*, 1988 Mar;123(3):285-6.

