Aus der Klinik für Anästhesiologie

der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Hepatische Auswirkugen einer kardiopulmonalen Reanimationbehandlung bei Anwendung einer neuartigen Beatmungsform im Schweinemodell

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der

Medizin

der Universitätsmedizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Thomas Baller

aus Hamm

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:	Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann
1. Gutachter:	Prof. Dr. Erik Hartmann
2. Gutachter:	PD Dr. Fabian Bartsch
Tag der Promotion:	30. März 2023

Widmung

Ich widme diese Dissertation meiner Frau, meinen Eltern und meinen Betreuern. Ich bin ihnen für die Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

Widmung 3

Abkürzungsverzeichnis 6

Abbildungsverzeichnis 8

1 Einleitung/ Ziel der Dissertation 10

2 Literaturdiskussion/ Stand der Wissenschaft 12

2.1 Epidemiologie 12

2.2 Kammerflimmern 13

2.3 Postreanimationssyndrom 16

2.4 Einfluss des Beatmungsdrucks auf das Outcome nach HKS 18

2.5 Hypoxische Hepatitis 19

2.6 Marker des Leberschadens 23

2.7 Laktatwerte unter Reanimation 25

2.8 Glukosewerte der Postreanimationsphase 25

2.9 Hämodynamische Kontrolle in der Postreanimationsphase mit Blick auf die Perfusion der Leber 26

3 Material und Methoden 28

3.1 Materialliste 28

3.2 Versuchsaufbau und -ablauf 31

3.3 Histologische Aufarbeitung 38

3.4 Pathologiescore 39

3.5 Arbeitsvorgehen der histologischen Auswertung 45

3.6 Statistische Betrachtung 46

4 Ergebnisse 47

4.1 Laborwerte 48

4.2 Hämodynamische Vitalparameter in der Postreanimationsphase 55

4.3 Histologie 59

5 Diskussion 66

5.1 Modell und Methodik 66

5.2 Limitation der Studie 68

5.3 Ergebnisse 70

6 Zusammenfassung 78

7 Ausblick 79

8 Literaturverzeichnis 82

9 Anhang 87

9.1 Protokoll zum Reanimationsversuch 87

9.2 Protokoll zur HE-Färbung des Instituts für Pathologie 88

9.3 Protokoll zur Anpassung der Fi O_2 und PEEP 88

9.4 Protokoll des Pathologiescore 89

9.5 Messergebnisse der Studie 91

10 Tabelarischer Lebenslauf 94

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg/kg KG	Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht
AED	Automatischer Elektrischer Defibrillator
ALS	Advanced Life Support
ATP	Adenosintriphosphat
AZ	Atemzug
BGA	Blutgasanalyse
BLH	Baseline Healthy
BLS	Basic Life Support
BZ	Blutzuckerwert
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	European Council of Resuscation
FiO_2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
Fr	French
G5/ G40	Glukose-Infusionslösung 5%/ 40%
GMS-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
HH	Hypoxische Hepatitis
HKS	Herzkreislaufstillstand
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IE	Internationale Einheiten
IL	Interleukin
i.v.	intravenös
IPPV	Intermittent positive pressure ventilation
INVOS	Eigenname von Medtronic für Cerebral/ Somatic Oximeter, Nahinfrarotspektroskop
LAE	Lungenarterienembolie
LUCAS	Lund University Cardiac Arrest System
MAD	Mittlerer arterieller Druck
NEF	Notarzt Einsatz Fahrzeug

mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmol/ml	Millimol pro Milliliter
Pa	Arterieller Partialdruck
ROSC	Return of spontaneous circulation
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RTW	Rettungswagen
SE	Standardfehler
SHAM	Schein-Expostitions-Gruppe
T0-T12	Zeitpunkt 0 bis Zeitpunkt 12
TNF- α/-β	Tumornekrosefaktor-alpha/-beta
ULTVV	Ultra-low tidal volume ventilation
U/L	Einheit pro Liter
VCAM	Vascular adhesion molecule
V_t	Tidalvolumen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1 Darstellung der Ursachen für HKS basierend auf den Zahlen des deutschen Reanimationsregisters. (2) 12
Abbildung 2.2 Basic Life Support nach ERC-Leitlinien (1) 14
Abbildung 2.3 Advanced Life Support nach den ERC-Leitlinien (1) 15
Abbildung 2.4 Phasen des Postreanimation Syndroms (5) 17
Abbildung 2.5 Gründe für die Entstehung einer Hepatischen Dysfunktion (4) 20
Abbildung 2.6 Pathophysiologie des hepatozellulären Gewebes während einer Ischämie basierend auf der Darstellung von Liver International (3) 22
Abbildung 3.1 Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus 35
Abbildung 3.2 Entnahme des linken Leberlappens 38
Abbildung 3.3 Ansicht geschnittener Block 38
Abbildung 3.4 Leberpräparat in Histokasette 38
Abbildung 3.5 Blockzuschnitt Schnittführung 38
Abbildung 3.6 Zentrilobuläre Nekrose 40
Abbildung 3.7 Zentrilobuläre Nekrose 40
Abbildung 3.8 Einzelne hydropische Zellschwellung im Parenchym 41
Abbildung 3.9 Ausgedehnte hydropische Zellschwellung von Hepatozyten 41
Abbildung 3.10 Standardeinstellung 45
Abbildung 4.1 Darstellung der GPT-Werte im Gruppenvergleich zu den verschiedenen Messzeitpunkten als Mittelwerte 48
Abbildung 4.2 Darstellung der GOT-Werte im Gruppenvergleich zu den verschiedenen Messzeitpunkten als Mittelwerte 49
Abbildung 4.3 Darstellung der einzelnen GOT-Werte zum Zeitpunkt T12 in Relation zu der Länge des kardialen Arrestes 50
Abbildung 4.4 Darstellung der Laktatwerte im Gruppenvergleich zu den verschiedenen Messzeitpunkten als Mittelwerte 51
Abbildung 4.5 Darstellung der Laktatwerte unter Reanimation im Vergleich von ROSC zu Non-ROSC als Mittelwerte 52
Abbildung 4.6 Darstellung der Glukosewerte im Gruppenvergleich zu den verschiedenen Messzeitpunkten als Mittelwerte 53
Abbildung 4.7 Darstellung der einzelnen Glukosewerte 54
Abbildung 4.8 Darstellung der Laufraten des Noradrenalin-Perfusors. 55
Abbildung 4.9 Darstellung der Laufraten des Noradrenalin-Perfusors 55

Abbildung 4.10 Darstellung der mittleren Blutdruckwerte im Gruppenvergleich 57
Abbildung 4.11 Darstellung des ZVD im Gruppenvergleich bei Zusammenfassung der Zeitunterschiede zu den verschiedenen Messzeitpunkten als Mittelwerte..... 57
Abbildung 4.12.Darstellung der mittels Pathologiescore beurteilten zentrilobulären Nekrosen beider Leberschnitte als Mittelwerte 59
Abbildung 4.13 Darstellung der Ausprägung von zentrilobulären Nekrosen in Relation zu den GOT-Werten 60
Abbildung 4.14 Darstellung der mittels Pathologiescore beurteilten hydropischen Zellschwellung beider Leberschnitte als Mittelwerte 61
Abbildung 4.15 Darstellung der mittels Pathologiescore beurteilten Inflammation beider Leberschnitte als Mittelwerte..... 61
Abbildung 4.16 Darstellung der mittels Pathologiescore beurteilten venösen Überlastung beider Leberschnitte als Mittelwerte 62
Abbildung 4.17 Darstellung der Ausprägung von venösen Überlastungen in Relation zu der Länge des kardialen Arrestes 63
Abbildung 4.18 Darstellung der mittels Pathologiescore beurteilten sinusoidalen Überlastung beider Leberschnitte als Mittelwerte 64
Abbildung 4.19 Darstellung der mittels Pathologiescore beurteilten Gesamtscore beider Leberschnitte als Mittelwerte 64

1 Einleitung/ Ziel der Dissertation

Der Herz-Kreislauf-Stillstand (HKS) stellt die moderne Intensivmedizin noch immer vor große Herausforderungen. Der geringe Anteil an Patienten, die ein solches Ereignis ohne Folgeschäden überleben, bleibt ernüchternd, angesichts des großen Aufwands, der in den letzten Jahrzehnten zur Verbesserung der Behandlung betrieben wurde. (1, 2, 6, 7) Nach einer erfolgreichen Reanimation liegt in der Postreanimationsbehandlung das Hauptaugenmerk bislang auf der Kardio- und Neuroprotektion. (8) Dass die Komplikations- und Mortalitätsrate mit dem Auftreten einer hypoxischen Hepatitis (HH) ebenfalls beträchtlich steigt, ist bereits seit längerem bekannt. Dennoch werden erhöhte Aminotransferasekonzentrationen im Serum häufig nicht rechtzeitig erkannt oder bleiben unbeachtet. (9) Mit einer Prävalenz von 10% stellt die HH die häufigste akute Lebererkrankung auf Intensivstationen dar. (6) Die Pathophysiologie und damit einhergehende anatomische Veränderung des Lebergewebes nach einem stattgehabten HKS wurde bereits gut untersucht. (10-12)

Die aktuellen „European Resuscation Council“ (ERC) Leitlinien empfehlen eine Beatmung des Patienten von einer Sekunde im Zyklus 30:2 während des „basic life support“ (BLS) zu Deutsch „Basismaßnahmen“, die sich auf das Absetzen des Notrufs, sowie eine Laienreanimation durch eine Herzdruckmassage und eine Mund-zu-Mund Beatmung beschränken. Sollte ein automatischer elektrischer Defibrillator (AED) zur Verfügung stehen, soll dieser durch Laien ebenfalls zum Einsatz kommen. (1) Die erweiterten lebensrettenden Maßnahmen „advanced life support“ (ALS) beginnen mit dem Eintreffen durch professionelle Helfer und umfassen die Gabe von Medikamenten über einen intravenösen oder intraossären Zugang, ein Monitoring bestehend aus einem Elektrokardiogramm, einer Pulsoxymetrie, Kapnometrie und Blutdruckmessung. Die optimale Strategie zur Sicherung der Atemwege wurde bislang jedoch nicht geklärt, weshalb nur sehr weitgefasste Empfehlungen für das Atemwegsmanagement ausgesprochen werden. Diese Empfehlungen blieben in den letzten beiden Dekaden weitestgehend unverändert, da man den Fokus verstärkt auf eine suffiziente Thoraxkompression, sowie eine frühestmögliche Defibrillation legte. (1)

Bei der Möglichkeit einer maschinellen Beatmung gilt die Beatmung mit intermittierend positivem Druck „intermittent positive pressure ventilation“ (IPPV) ebenfalls als

unveränderter Standard. Bei dieser handelt es sich um eine kontrollierte Beatmungsform, die keine Spontanatmung durch den Patienten zulässt. (1, 13, 14)
Doch bereits im Jahr 2000 veröffentlichte die amerikanische Forschergruppe um Brower et al. ein vielversprechendes Ergebnis bezüglich geringer Beatmungsdrücke durch ein deutlich erniedrigtes Tidalvolumen bei Patienten, die von einem akuten Lungenversagen betroffen waren. Man kam hier zu dem Ergebnis, dass die Mortalitätsrate sowie die Zeit einer maschinellen Beatmung gesenkt werden konnte. (15, 16) In einer Pilotstudie von Rümmler et. al aus der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz konnte zudem im Schweinemodell gezeigt werden, dass der Gasaustausch während einer kardiopulmonalen Reanimation gleichwertig zu dem einer IPPV ist, bei gleichzeitig besserer Perfusion der Lunge und Reduktion der Beatmungs- sowie intrathorakalen Drücke. Bei einer frühzeitig erreichten Rückkehr eines Spontankreislaufs „return of spontaneous circulation“ (ROSC) konnte weiterhin eine Reduktion des Schadens an Lungengewebe nachgewiesen werden. Ein Vorteil für die Neuroprotektion zeichnete sich durch eine mildere reaktive Entzündung ab. (19) Aufbauend auf dieser Pilotstudie untersucht diese Promotionsarbeit die Auswirkungen der Anwendung einer neuartigen „ultra low volume ventilation“ (ULTVV) im Vergleich zur konventionellen IPPV bei verschieden langen Szenarien von HKS und kardiopulmonaler Reanimation (CPR) mit Fokus auf hepatische Auswirkungen beziehungsweise Integrität. Als weiteres Novum dieser Arbeit wurde ein Score erarbeitet, der eine statistische Betrachtung der histologischen Veränderungen ermöglichen soll. Da es bislang hierfür weder in der Humanmedizin noch für das Schweinemodell eine Methode gibt, orientiert sich der Aufbau dieser Bewertung an bereits etablierten Methoden zur Bewertung von Nicht-alkoholischen-Lebersteatosen. (17) Als Kriterien für den Score wurden bereits validierte Veränderungen von hepatozellulärem Gewebe festgelegt. (12, 18)

2 Literaturdiskussion/ Stand der Wissenschaft

2.1 Epidemiologie

In der veröffentlichten „EuReCa Two“ Studie wurde in 28 Ländern bei einer Population von 178.879.118 Menschen ein Auftreten von 37.054 Herzkreislaufstillständen außerhalb eines Krankenhauses innerhalb eines Zeitraumes von 3 Monaten analysiert. Bei 25.171 der Betroffenen wurden wiederbelebende Maßnahmen eingeleitet. Nur in 33% der Fälle konnte ein ROSC erreicht werden und lediglich 8% überlebten die nachfolgende stationäre Phase innerhalb eines Krankenhauses. Ferner konnte die Studie einen Unterschied bei Durchführung einer Herzdruckmassage durch Laien beobachten. Patienten, bei denen neben der kardialen Kompression eine Mund zu Mund Beatmung durchgeführt wurde, erreichten eine Überlebensrate von 14% im Gegensatz zu 8%, bei denen nur die Kompression erfolgte. (19)

In dem zuletzt 2020 veröffentlichtem Jahresbericht des deutschen Reanimationsregisters wurden 2961 Reanimationen aus 44 Kliniken dokumentiert. Männer waren mit 69,6% häufiger betroffen als Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 65,7 Jahre. (2)

Ursachen für einen HKS können traumatischer und nicht traumatischer Natur sein, wobei letztere den weitaus größeren Teil ausmachen. Mit 81,8% stellten medizinische

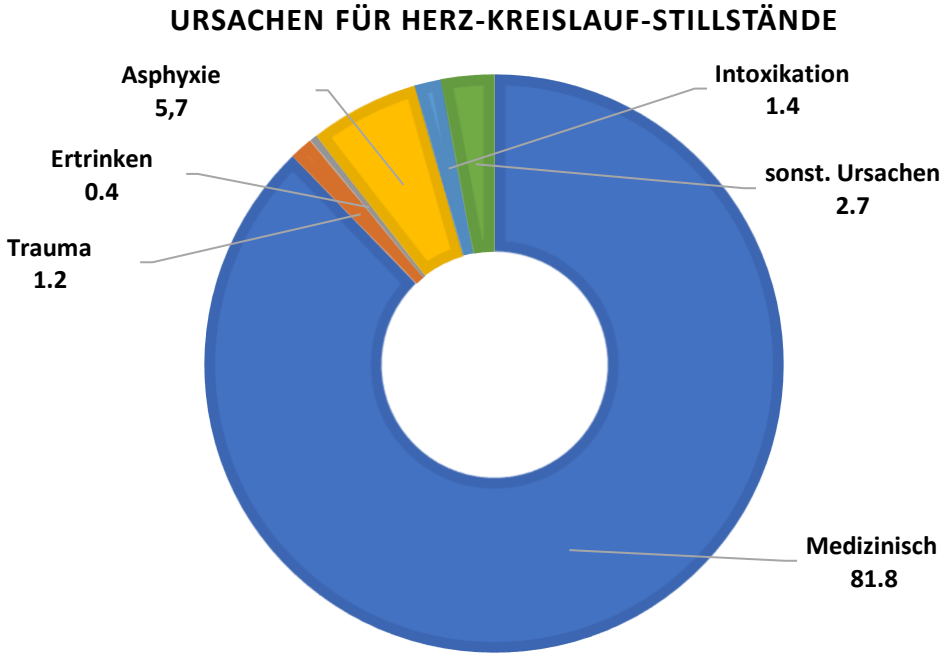


Abbildung 2-1 Darsellung der Ursachen für HKS basierend auf den Zahlen des deutschen Reanimationsregisters. (2)

Ursachen den weitaus häufigsten Grund für einen HKS dar. (2) Die kardialen Ursachen umfassen den Myokardinfarkt, die koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Endo- sowie Myokarditis und den kardiogenen Schock. (1)

Die Unterscheidung des HKS gliedert sich nach dem abgeleiteten Elektrokardiogramm (EKG) in das Kammerflimmern, die pulslose ventrikuläre Tachykardie, pulslose elektrische Aktivität und Asystolie. (14) Bei der Therapie eines HKS spielt die Zeit eine entscheidende Rolle. Die sogenannte Hilfsfrist ist in den deutschen Bundesländern jeweils unterschiedlich und hängt stark von der jeweiligen medizinischen Versorgung ab. In Rheinland-Pfalz und Baden-Württemberg ist das Eintreffen eines professionellen Ersthelfers derzeit mit 15 Minuten festgeschrieben. (20) Deutschlandweit liegt sie im Mittel bei 6 Minuten und 48 Sekunden. (7) In dieser Zeit können sich jedoch bereits irreversible Organschäden manifestieren. Nach den ersten 10-15 Sekunden erlischt das Bewusstsein, nach weiteren 30-60 Sekunden tritt der Atemstillstand ein. Das Gehirn stellt den limitierenden Faktor für das Überleben der Patienten dar, da es hier bereits nach 3 Minuten zum irreparablem Gewebsuntergang kommt. (14)

Erfreulicherweise konnte das Register einen Zuwachs von 31,1% bei den durchgeführten Laienreanimationen im außerklinischen Bereich von 2014 auf 2019 verzeichnen. (7) Durch die Laienreanimation kann eine Verdopplung bis Verdreifachung der Überlebensrate erreicht werden, weshalb sie einen entscheidenden Beitrag für die Therapie leistet. (16)

2.2 Kammerflimmern

2.2.1 Pathophysiologie

Die Herzfrequenz unterliegt unter physiologischen Bedingungen der Stimulation aus dem Sinuskonten. Frequenzen, die in Ruhe unter 60 Schlägen pro Minute liegen, werden als Bradykardie und über 100/min als Tachykardie bezeichnet. (21) Prinzipiell kann jede myokardiale Zelle ihre Nachbarzelle erneut erregen, wenn es zu Störungen des Herzrhythmus beziehungsweise bei der Erregungsausbreitung kommt. Im Vorhof etwa kann es entweder durch kardiales Remodeling oder durch zusätzliche ektope Schrittmacherzentren zum Vorhofflimmern kommen mit einer Frequenz ab 350/min. Da der AV-Knoten bei der Überleitung die gesteigerte Frequenz herausfiltert, ist die Kammer hiervon meist nicht betroffen, jedoch kommt es bereits zu einer

arrhythmischen Herzaktion. Eher selten können sich die Frequenzen zu einem Kammerflimmern ausbreiten. (21, 22)

Ist die Kammer betroffen, kommt es bereits bei Kammerflattern mit Frequenzen zwischen 200-350/min zu einem funktionellen hämodynamischen Stillstand. In Folge dessen wird der Herzmuskel unterversorgt und das Kammerflattern degeneriert zu einem Kammerflimmern mit einer Frequenz über 350/min. (21)

Die Ursache ist in den meisten Fällen die Ausbildung kreisender Erregungen. Diese entstehen durch verzögerte Ausbreitung des Erregungssignals innerhalb des Arbeitsmyokards, überwiegend bedingt durch chronisch-ischämische Herzerkrankungen oder den akuten Herzinfarkt. Generell sind jedoch auch Patienten mit jeglicher Kardiomyopathie oder einer linksventrikulären Hypertrophie gefährdet. (23)

Bei den chronisch-ischämischen Herzerkrankungen kann über die Degeneration einer ventrikulären Tachykardie, bei einer spät einfallenden ventrikulären Extrasystole, das Kammerflimmern eingeleitet werden. Während des akuten Infarktstadiums sind früh einfallende Extrasystolen, auch als R-auf-T-Phänomen bekannt, für den Beginn entscheidend. In beiden Fällen kommt es rasch zu einem chaotischen Erregungsmuster. Eine adäquate Kontraktion des Herzmuskels ist nicht länger möglich. In der Folge kommt es zum funktionellen Kreislaufstillstand, der innerhalb der ersten 10-15 Sekunden mit einem Bewusstseinsverlust einhergeht. (21, 24)

2.2.2 Therapie

Die aktuellen Leitlinien für die Reanimation werden in regelmäßigen Abständen von 5 Jahren (aktuell geltende Leitlinien für die Studie stammen aus 2021) durch das ERC veröffentlicht. Diesen ist ein standardisiertes Vorgehen für Laien im Rahmen des BLS, sowie für medizinisches Fachpersonal für den ALS zu entnehmen. Weiterhin sind besondere Algorithmen für die Versorgung für Neugeborene und Kinder beschrieben, auf die hier jedoch nicht weiter eingegangen wird. (1)

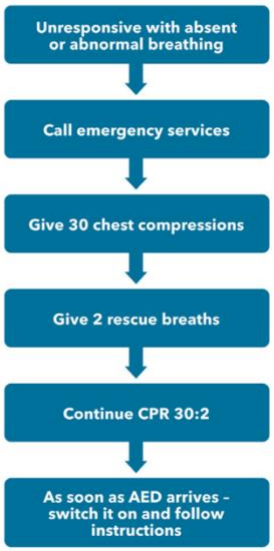


Abbildung 2-2 Basic Life Support nach ERC-Leitlinien (1)

In den ERC-Leitlinien ist das Vorgehen bei eingetreten HKS als „Chain of Survival“ hinterlegt. Sowohl für den BLS als auch den ALS stellt die Beatmung und Thoraxkompression

die Grundlage dar. Sofern ein AED für den BLS zur Verfügung steht, soll dieser ebenfalls durch Laien verwendet werden. Die Maßnahmen des ALS beinhalten zudem die Sicherung der Atemwege, eine Verabreichung von Medikation über einen Zugang zum intravenösen System und eine mögliche Behebung der Ursache des HKS. (1)
Der Ablauf beider Algorithmen ist beispielhaft in den Abbildungen nach ERC-Leitlinien dargestellt.

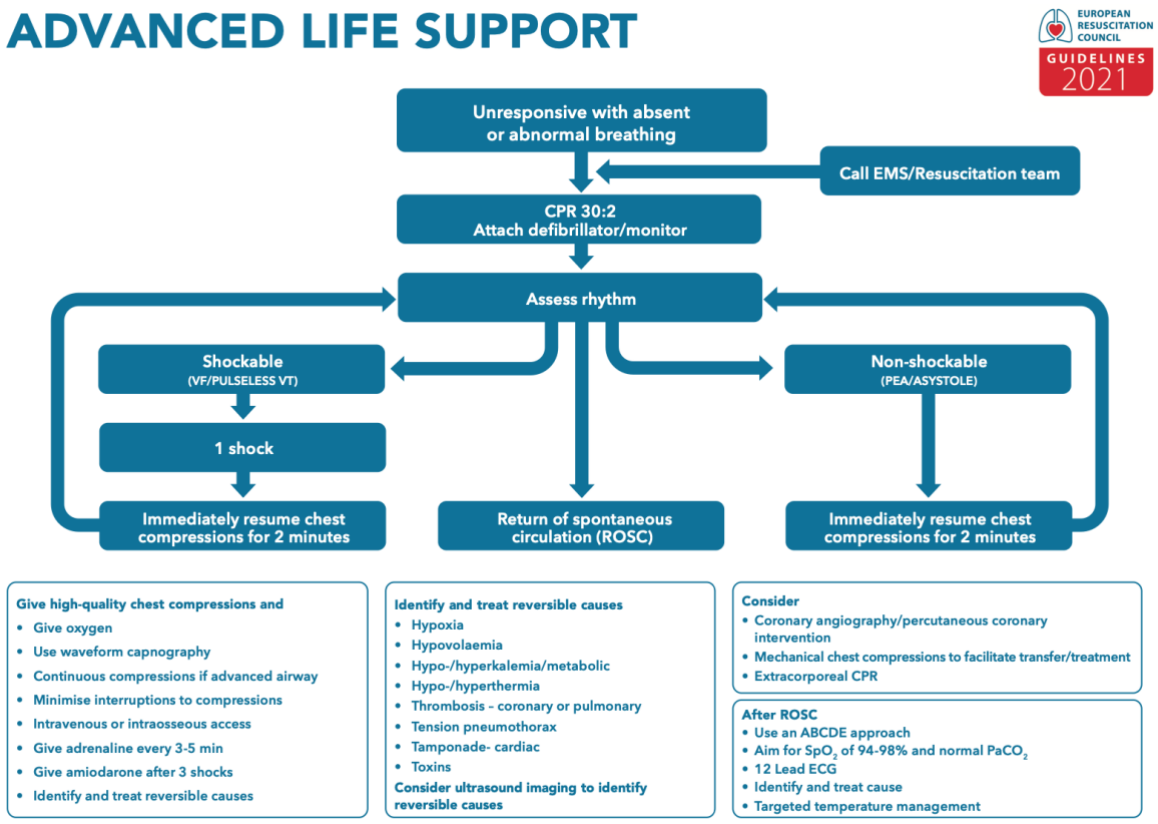


Abbildung 2-3 Advanced Life Support nach den ERC-Leitlinien (1)

In der vergangenen Dekade wurde der Postreanimationsphase und -behandlung steigende Bedeutung beigemessen. Erstmals 2010 wurde diese als eigenständiger Bestandteil benannt. Seit 2015 ist die Postreanimationsbehandlung als fünfter Teil der Rettungskette integriert, was auf dem zunehmenden Verständnis für die pathophysiologischen Veränderungen beruht. (1)

2.3 Postreanimationssyndrom

2.3.1 Pathophysiologie

Dem erfolgreichen Wiederherstellen eines geordneten Herzrhythmus und stabilen Kreislaufs schließt sich eine intensivmedizinische Versorgung an. Generell ist jedes Organ von einem HKS betroffen und der damit verbundenen globalen Ischämie. Da die Gewebe des Organismus jedoch einen sehr unterschiedlichen Sauerstoffbedarf haben, sind sie auch verschieden stark von einer Ischämie betroffen. Die Dauer des Kreislaufstillstandes und mögliche zugrunde liegende Erkrankungen sind ausschlaggebend für die Ausprägung. (5)

Die vier Kernkomponenten des Postreanimationssyndoms sind eine anoxisch-hypoxische Hirnschädigung, myokardiale Dysfunktion, systemische Reperfusionsantwort und die persistierende zu Grunde liegende Pathologie. (25)

Das Gehirn zeigt die geringste Toleranz gegenüber einer verminderten Perfusion. Auf Grund seines hohen Energieverbrauchs sind Substrate wie Adenosintriphosphat (ATP) schnell verbraucht und es kommt zum Funktionsausfall der membranständigen Ionenpumpen. Die zelluläre Homöostase wird so stark beeinträchtigt, dass es zu einem neuronalen Zelluntergang kommt. (26, 27)

Auch wenn die Kardiomyozyten nicht durch einen vorangegangenen Infarkt geschädigt wurden, sind sie gleichermaßen von der Ischämie betroffen. Im Unterschied zu einem Infarkt kommt es allerdings weniger zu einem strukturellen Schaden, sondern eher zu einer postischämischen Funktionsstörung dem „myocardial stunning“. (26) Ohne das gleichzeitige Vorliegen eines Infarktes ist der Anstieg des myokardialen Troponins im Blutserum nur gering, da sich meist keine Nekrosen im Gewebe bilden. In den Herzen von Ratten konnte erst nach 25 Minuten Ischämiezeit ein irreversibler Schaden dokumentiert werden. (28) Die Dauer hat somit den größten Einfluss auf das Ausmaß. Die Schädigung hat eine Beeinträchtigung der Herzleistung zur Folge. (26, 29)

Der pathologische Mechanismus der Reperfusion ist vor allem für das Gehirn nach einem HKS sehr gut untersucht. Durch den Anstieg von Zytokinen kommt es zu einer ausgeprägten Entzündungsantwort. (5) Die Zytokine führen ihrerseits zu einer Akkumulation von Leukozyten vorrangig in den Gefäßen des Gehirns, aber auch in anderen Organen, die von der Ischämie betroffen sind. (26, 30) Die Leukozyten schädigen einerseits die lokalen Kapillaren durch Obstruktion auf Grund ihrer Größe bei der Diapedese und setzen andererseits die Leukozytenelastase frei, die das

Gewebe zersetzt. (31, 32) Weiterhin kommt es zu einer Aktivierung des Komplementsystems, welches den Gewebeschaden verstärkt. (33)

Neben der Entzündungsreaktion tritt ebenfalls eine Aktivierung der Koagulation auf, die wahrscheinlich zu der gestörten Mikrozirkulation in den Organen beiträgt. (34) Hierdurch kann es trotz der Wiederherstellung von stabilen Kreislaufverhältnissen zu dem sogenannten „no reflow“-Phänomen kommen, bei dem durch die Bildung von Mikrothromben eine Reperfusion des Gewebes gestört wird. (26)

Die Auswirkungen auf die Hämodynamik und Leber werden ausführlich in anderen Kapiteln dieser Dissertation beschrieben.

2.3.2 Einteilung

Eine erste und bis heute noch aktuelle Definition der Postreanimationsphase wurde durch das International Liaison Commitee on Resuscation (ILCOR) 2008 veröffentlicht. In dieser Veröffentlichung trennte man sich von bisherigen Einteilungen, die sich nach dem Ort der Versorgung richteten. Eine Erstellung von Zeitkorridoren, die den physischen Zustand des Patienten berücksichtigen, erschien sinnvoller. Demzufolge beginnt die Post-reanimationsphase mit Einsetzen des ROSC. Die ersten 20 Minuten werden als unmittelbare Postreanimationsphase beschrieben, der eine frühe Phase folgt, die wiederum zwischen 6 und 12 Stunden betragen kann. In diesen beiden Phasen werden therapeutische Maßnahmen als am wirksamsten angesehen. Anschließend beginnt die bis zu 72 Stunden anhaltende intermediäre Phase, in der sich der Patient noch in einem instabilen Zustand zeigt, der weiterhin eine aggressive Therapie bedingt. Erst dann folgt eine Erholungsphase, die erstmals eine verlässliche Prognose zulässt.

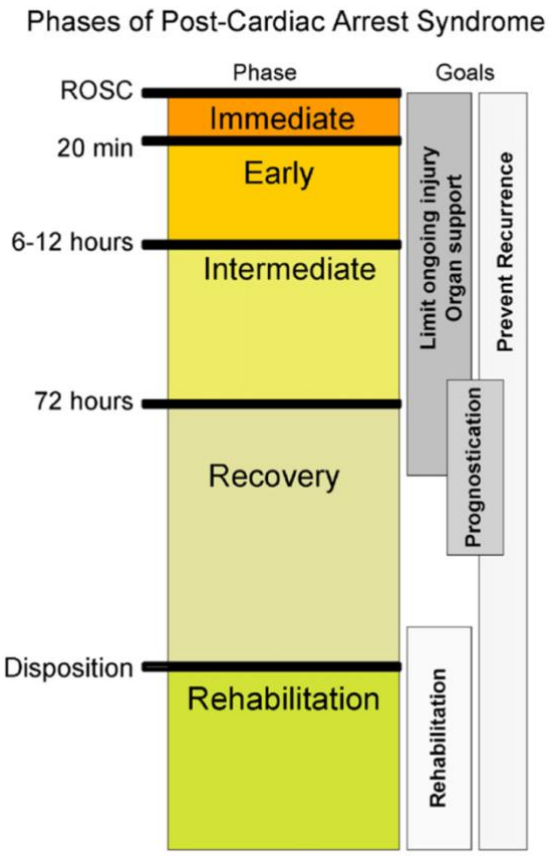


Abbildung 2-4 Phasen des Postreanimation Syndroms (5)

Abschließend steht die Entlassung des Patienten und der Beginn der Rehabilitationsphase an. (5)

2.3.3 Therapie

Eine zielgerichtete Therapie strebt die frühestmögliche Stabilisierung der Blutzirkulation an, um eine periphere Sauerstoffversorgung der Organe sicherzustellen. Bei bewusstlosen Patienten gilt daher eine ausreichende Oxygenierung über eine künstliche Beatmung zu gewährleisten. (5)

Die echte Hypothermiebehandlung ist mittlerweile zugunsten eines kontrollierten Temperaturmanagements verlassen worden, wobei nach aktuellen ERC Leitlinien ein möglichst konstanter Wert zwischen 32° C und 36° C für 24 Stunden gehalten werden soll. (35)

Auf die therapeutischen Maßnahmen in Hinblick auf die Hämodynamik und den Metabolismus wird in den folgenden Kapiteln genauer eingegangen.

2.4 Einfluss des Beatmungsdrucks auf das Outcome nach HKS

Das „acute respiratory distress syndrom“ (ARDS) beschreibt eine diffuse Schädigung der alveolokapillären Membran, aus der eine respiratorische Insuffizienz hervorgeht, die sich klinisch durch erhebliche Oxygenierungsstörungen auszeichnet. (13) Lungenprotektive Beatmungsformen wurden in diesem Zusammenhang bereits weit entwickelt und gut untersucht. (15, 36, 37) Beispielsweise konnte ein Rückgang der Mortalität und eine Verkürzung der maschinellen Beatmung durch ein niedrigeres Tidalvolumen von 6 ml/kg im Vergleich zu 12 ml/kg beobachtet werden. (15, 37)

In Bezug auf die Beatmung während einer CPR bleiben Fragen bezüglich des Atemwegsmanagements und der optimalen Ventilation während der Intervention jedoch offen. (1, 38) So ist der Einfluss des Beatmungsdruck während einer Reanimation nur sehr schlecht untersucht. Zudem legten die europäischen und amerikanischen Leitlinien zunehmend ihren Fokus auf den frühen Beginn einer Herzdruckmassage und Defibrillation. Die Empfehlung für das Atemwegsmanagement von 10 Atemzüge pro Minute blieben seit Jahrzehnten unverändert, da es an Evidenz für ihre Relevanz eines guten Outcomes mangelte. (38)

Dies gibt Anlass, ein besseres Verständnis für den Einfluss einer lungenprotektiven Beatmungsform während einer CPR und der anschließenden Postreanimationsphase

herzustellen. Um dieser Fragestellung zu begegnen, wurde in der Arbeitsgruppe Rümmler et al. eine neue Beatmungsform in einer Pilotstudie getestet. (38) Diese als ULTVV benannte Methode nutzt ein vergleichsweise sehr geringes Tidalvolumen von nur 2-3 ml/kg im Gegensatz zu der etablierten IPPV mit 8-9 ml/kg. Ein ausreichendes Angebot an Sauerstoff soll hierbei über die deutliche Erhöhung der Beatmungsfrequenz auf 50 Atemzüge pro Minute kompensiert werden, bei einer Frischgaszufuhr von 100% Sauerstoff. Durch das geringe Volumen bei gleichem „positive end expiratory pressure“ (PEEP) von 5 mbar soll einer Überblähung beziehungsweise einem zu hohen Druck auf das Lungengewebe bei gleichzeitiger Thoraxkompression entgegengewirkt werden. (38)

Die Ergebnisse der Pilotstudie konnten bereits belegen, dass mit der ULTVV eine insgesamt verbesserte Oxygenierung bei Erreichen eines ROSC und der darauffolgenden Postreanimationsphase erreicht werden konnte. (38) Mittels des Oxygenierungsindex nach Horovitz (paO_2/FiO_2) konnte über die gesamte Zeit der Observation von 6 Stunden nach ROSC eine signifikante Verbesserung belegt werden. Der CO_2-Partialdruckwert war hingegen während der Reanimation nur leicht erhöht und zeigte keine signifikanten Unterschiede zur IPPV nach ROSC, wie auch die Hämodynamik. In der histologischen Auswertung konnte insgesamt eine geringere Schädigung des Lungengewebes beobachtet werden. (38)

2.5 Hypoxische Hepatitis

Die HH ist eine häufig auftretende Komplikation nach außerklinischem HKS, die vor allem durch die Länge eines kardialen Arrestes bedingt ist und mit einer erhöhten Sterberate im Rahmen der weiteren intensivmedizinischen Versorgung einhergeht. Bereits 1951 wurden anatomische Veränderungen der Leber nach einem Herzversagen untersucht. Zunächst wurde sie auch als Ischämische Hepatitis oder Schockleber bezeichnet. (39, 40)

In einer Studie der Tongji Universitätsmedizin Shanghai wurde unter 100 Patienten bei 52% ein Herzkreislaufstillstand, 34% respiratorisches Versagen, 10% hypovolämischer Schock und 4% im weiteren Verlauf eines Postreanimationssyndrom als Gründe für die HH beobachtet. In einer weiteren Untersuchung von Jung et al. konnte unter 172 Patienten mit kardiogenem Schock bei 18% eine HH festgestellt werden. Im Rahmen intensivmedizinischer stationärer Betreuung tritt eine HH bei bis

zu 10% aller Patienten auf. (41) Weitere Ursachen können unter anderen ein septischer Schock, Anämie oder eine CO-Intoxikation sein. (6, 10)

Sie zeichnet sich durch den sehr schnellen Anstieg der Aminotransferasen im Serum auf das 20-fache des oberen Normwerts, sowie zentrilobulärer Zellnekrosen aus. (4)

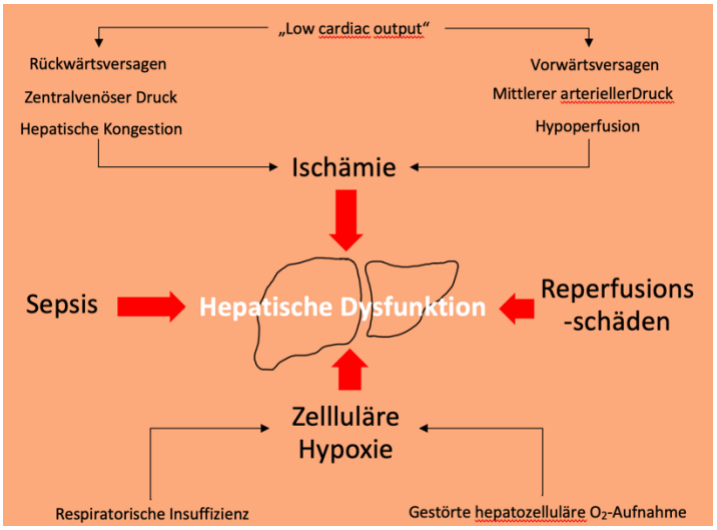


Abbildung 2-5 Gründe für die Entstehung einer Hepatischen Dysfunktion (4)

Die Pathophysiologie ist multifaktoriell und noch nicht genau geklärt. Bei einem Rechtsherzversagen kann jedoch durch den Blutstau in der Vena cava inferior, der sich bis in die Venae hepaticae erweitert, eine Überlastung des Parenchyms beobachtet werden. Makroskopisch erkennt man eine leichte Vergrößerung der Leber, die zudem gespannt mit abgerundeten Organgrenzen und zyanotischem Aussehen imponiert. Mikroskopisch wird die Überlastung zentrilobulärer Sinusoide sichtbar. (42) Da es bei einem Schock zudem zu einem Linksherzversagen kommt, tritt eine Minderperfusion des Parenchyms ein. Weiterhin stellt sich eine systemische arterielle, sowie intestinale Vasokonstriktion ein, die jedoch eine untergeordnete Rolle spielt. Es treten ischämische koagulative Nekrosen auf. Insgesamt ergibt sich durch die Hämorrhagie und Nekrosen das Bild einer Muskatnussleber. (40, 43, 44)

Erschwerende Risikofaktoren für die Ausbildung einer HH sind die Dauer der „no-flow" und „low-flow" Zeiten bei einem kardiogenen Schock, sowie die hochdosierte Gabe von Katecholaminen unter Reanimation. (4)

In der frühen Phase der Hypoxie reagieren die Hepatozyten mit einer Anpassungsreaktion durch gesteigerte Gen- und Proteinexpression. Insbesondere die Protoonkogene c-fos, c-myc, c-jun werden vermehrt abgelesen. Zudem kann eine gesteigerte Aktivität von Transkriptionsfaktoren wie NF-κB, sowie die Induktion von Proteasen und Protease-Inhibitoren beobachtet werden. Hitzeschockproteine, glukoseregulierte und Hypoxie assoziierte Proteine, sowie Fibronectin werden synthetisiert. Zellschwellungen und -verfettung werden sichtbar. (10)

Die Prognose für den Patienten in der Postreanimationsphase hängt im Zusammenhang mit der HH vor allem von deren Schweregrad und Dauer ab. Die Dauer des HKS ist wiederum entscheidend für die Entstehung der HH. (14, 45) Nach circa 2 Stunden können die ersten Schäden in den zentrilobulären Arealen beobachtet werden. Nach 3 Stunden gelten die Schäden als irreversibel. Die vermehrte Aufnahme von Calcium in das Zytosol steht hierbei im Mittelpunkt. Durch die anhaltende Ischämie kommt es zum Erliegen der mitochondrialen Zellatmung, wodurch das ATP-Niveau absinkt. Die Stoffwechsellage verlagert sich zur anaeroben Energiegewinnung. Durch die Anreicherung von Laktat sinkt der pH-Wert im gesamten Gewebe. Der ATP-Mangel führt zum Erliegen der selektiven Membranpermeabilität. Es kommt zum ungehinderten Austritt von Kalium, dem die intrazelluläre Anreicherung von Calcium auf Grund des Ionengradienten folgt. Die gesteigerte Calciumkonzentration aktiviert Proteasen und Phospholipasen, die zu irreversiblen Schäden der Membran und des Zytoskeletts führen. Zudem folgt der gestiegenen intrazellulären Elektrolytkonzentration Wasser, bedingt durch den osmotischen Druck, welches die Zellschwellung hervorruft. (44)

Außer den Hepatozyten sind zudem die sinusoidalen Endothel- und Kupfferzellen von der Ischämie betroffen. Diese reagieren mit der Freisetzung von zytotoxischen Sauerstoffradikalen (ROS). Da die Kupfferzellen Zytokine, wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α) und Interleukin-1 (IL-1) sekretieren, werden ebenfalls bei Eintreten der Reperfusion CD4-T-Lymphozyten angelockt und aktiviert. Diese stimulieren ihrerseits die Kupfferzellen über den Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (GMS-CSF) und TNF-β. Die gesteigerte Zytokinfreigabe induziert die Chemokine „Intercellular adhesion molecule“ (ICAM) und „Vascular adhesion molecule“ (VCAM), die zur Akkumulation und Aktivierung neutrophiler Granulozyten führen. Da diese insgesamt weitere ROS und Proteasen freigeben, wird der Parenchymschaden verstärkt. (3) Der Organschaden macht sich durch Abnahme der Funktion bemerkbar, da die verminderte Eliminationskapazität den Bilirubin- und Ammoniakwert im Serum stark ansteigen lässt. Die Abnahme der Synthese neuer Gerinnungsfaktoren zeigt sich durch einen steigenden INR. Der Umfang des Zelluntergangs kann anhand der freigewordenen Enzyme GPT, GOT und γ-GT gemessen werden. (14) Deren genaue Funktion und Aussagekraft wird in den folgenden Kapiteln näher erläutert.

Die Therapie zielt in erster Linie auf die Reperfusion des Parenchyms. Hierfür ist es nötig, die Herzleistung und hämodynamische Stabilität wiederzuerlangen. Da die

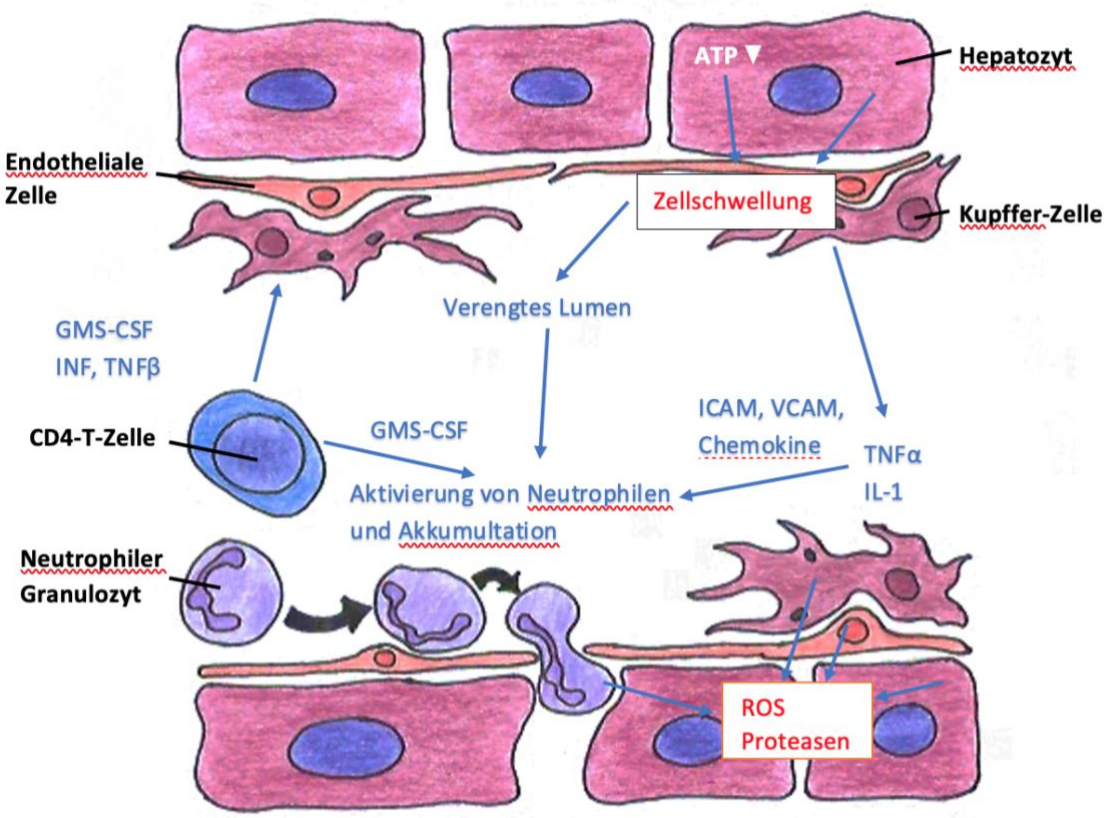


Abbildung 2-6 Pathophysiologie des hepatozellulären Gewebes während einer Ischämie basierend auf der Darstellung von Liver International (3)

meisten Toxine, die während des Leberversagens gebildet werden, hydrophob sind, binden diese im Serum an Albumin.

In den meisten Fällen kann die Leberfunktion komplett wiedererlangt werden. Nur selten kann es bei fulminanten Verläufen zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen. Patienten mit einer bestehenden Leberzirrhose sind besonders gefährdet. Jedoch wurde generell auch das Einhergehen eines erhöhten Ammoniakspiegels im Serum mit einer erhöhten Sterberate beobachtet. (10) Weitere Komplikationen können ein hepatopulmonales Syndrom, sowie Hypo- und Hyperglykämie sein. (46-48)

2.6 Marker des Leberschadens

2.6.1 Glutamat-Pyruvat-Transaminase/ Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

Die Glutamat-Pyruvat- (GPT) und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) sind Teil des enzymatischen Aminosäurestoffwechsels. Innerhalb der Hepatozyten katalysieren sie die Transaminierung einer Aminogruppe von Aminosäuren auf eine α-Ketosäure. Die Reaktion ist reversibel. (49)

Die GPT gilt als leberspezifisches Enzym, da sie überwiegend im Zytoplasma der Hepatozyten zu finden ist. Neben der Leber kommt sie zudem in hoher Konzentration in der Niere, sowie in geringer Konzentration in Herz, Skelettmuskel, Pankreas, Milz und Lunge vor. Zu 85% ist sie im Zytosol und zu 15% in den Mitochondrien verteilt. (50) Die GOT hingegen befindet sich nur zu 20% im Zytosol und zu 80% in den Mitochondrien. Da sie in einer Vielzahl von Geweben vorkommt, gilt sie nicht als leberspezifisch. Aufgrund dieser Verteilung lässt sich nur bis zu einem gewissen Grad eine Aussage über den Schweregrad der Leberschädigung treffen. (50)

Rechnerisch kann dieser durch den De-Ritis-Quotienten bestimmt werden, der das Verhältnis zwischen der GOT und GPT angibt. Werte unterhalb eines Quotienten von 1,0 gelten als leichte Leberschädigung. Werte über 1,0 deuten auf eine schwere Leberschädigung hin. In der Regel ist bei Lebererkrankungen die Enzymaktivität der GPT höher, mit Ausnahme der alkoholischen Hepatitiden. Der De-Ritis-Quotient hat jedoch zunehmend an Bedeutung für die Differentialdiagnose zwischen akuten und chronischen Leberschäden verloren. (50, 51)

Für den Nachweis der GPT werden 0,5 ml Serum benötigt. Die Halbwertszeit beträgt 47 h mit einer Variabilität von circa 10 h. Die Elimination erfolgt über Magen-Darm-Trakt, Niere und Lunge. (44, 50)

Die GOT wird ebenfalls über 0,5 ml Serum nachgewiesen. Ihre Halbwertszeit beträgt 17 h. Beide Enzyme treten nach Verletzung oder Nekrose in den Extrazellularraum über und dienen so als Maß der Zellschädigung. Eine mögliche Hämolyse muss hierbei als Störfaktor berücksichtigt werden. (52)

In der Studie von Weemhoff et al. konnte bei Patienten, die einer längeren Sauerstoffunterversorgung der Leber erlagen, gezeigt werden, dass die GOT auf dem Höhepunkt des Leberschadens Werte von bis zu 4082 U/L erreichte. In den folgenden 5 Tagen nahmen die Werte kontinuierlich ab. (43)

In einer retrospektiven Studie mit 107 Patienten von Aslan et al. konnte ein ähnlicher Zusammenhang gezeigt werden. Die Arbeitsgruppe wertete über eine Zeitspanne von 2 Jahren die Leberenzymwerte im Serum aus. Hierbei wurden drei Gruppen mit schwerer, milder und leichter Lungenembolie (LE) verglichen. Es stellte sich eine signifikante Erhöhung von GOT und GPT bei Patienten mit schwerer LE im Vergleich zu einer leichten LE und der damit einhergehenden Hypoxie heraus.(53)

In der Untersuchung von Jung et al. kam man ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die GOT als herkömmlicher Biomarker am besten für das Abschätzen der Prognose geeignet sei. (6)

2.6.2 Gamma Glutamyltransferase

Die γ -Glutamyltransferase (γ-GT) oder -peptidase ist ein membranständiges Enzym, dass in allen Zellen des Körpers vorhanden ist. Es ist von entscheidender Bedeutung im so genannten γ-Glutamylzyklus und somit wichtiger Bestandteil bei der Abwehr von ROS. (49)

Zur Probengewinnung werden 0,5 ml Serum benötigt. Die biologische Halbwertszeit beträgt 3-4 Tage. Die Messmethode basiert auf enzymatischer Reaktion mit Messung des kinetischen Farbindikators. Da die γ-GT membrangebunden vorliegt, kann bereits bei leichten Leberschäden ein Anstieg festgestellt werden. (50)

Trotz seines ubiquitären Vorkommens gilt es als leberspezifisches Enzym, da dessen im Blut nachweisbarer Anteil nahezu vollständig aus der Leber stammt. Generell gilt die γ-GT als Parameter für die Diagnose von Cholestasen. (24)

Da das Gallengangsepithel als sehr vulnerabel gilt und nur über Äste der A. hepatica versorgt wird, kommt es während des HKS ebenfalls zum Zelluntergang. Durch folgende Abschilferung des Epithels kann es zur Okklusion der Gallenwege kommen. Die biliäre Abflussstörung begünstigt eine bakterielle Besiedlung, wodurch eine bakterielle Cholangitis mit obliterativer Gallengangsfibrose auftreten kann. Im späteren Verlauf kann es zu einer biliären Zirrhose kommen. (4)

2.7 Laktatwerte unter Reanimation

Da durch die manuelle Herzdruckmassage keine ausreichende Blutzirkulation erreicht werden kann, um verlässliche Werte für eine periphere Messung der Sauerstoffsättigung zu erreichen, besteht über eine Blutgasanalyse (BGA) eine alternative Messmethode. Neben dem Partialdruck von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid wird der Laktatwert in der klinischen Beurteilung für die Abschätzung zur Wiederherstellung beziehungsweise Verbesserung der Mikrozirklulation und Gewebsoxygenierung genutzt. (13)

In einer von Chih-Hung Wang et. al veröffentlichten Studie wurden Laktatwerte während der CPR erfasst, um eine mögliche Beziehung zur Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen ROSC festzustellen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die während der CPR erfassten Laktatwerte mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit korrelieren könnten. Weiter postulierte man, dass ein Schwellenwert von 9 mmol/l als Referenzwert genutzt werden könnte, um für Patientengruppen mit unterschiedlicher Überlebenswahrscheinlichkeit das Zeitintervall bestimmen zu können, in dem ein ROSC noch erreicht werden kann. (54)

Für den späteren Verlauf scheint der Laktatwert ebenfalls eine Rolle zu spielen, da bei einer Mehrheit von Patienten niedrige Laktatwerte während und nach CPR mit einem besseren Outcome einhergehen. (55) Während einer stationären intensiven Weiterbehandlung von Patienten nach HKS kann die Laktatclearance als Marker für den Schweregrad der Erkrankung und der damit zusammenhängenden Prognose verwendet werden. (13, 55) Eine ausreichende Laktatclearance zeichnet sich durch den prozentualen Abfall der Laktatwerte über die Zeit aus. (13) Sie kann bei einer Minderdurchblutung der Leber oder einer Beeinträchtigung der Leberfunktion stark vermindert sein. (51) Kann die Laktatclearance bei kritisch kranken Patienten nicht wiedererlangt werden, liegt die Mortalität bei nahezu 100%. (56)

2.8 Glukosewerte der Postreanimationsphase

Während der Postreanimationsphase wird in der intensivmedizinischen Therapie eine engmaschige Kontrolle der Blutzuckerwerte (BZ) angewandt. Dabei sollte ein BZ von 7,8 mmol/l bis 10 mmol/l angestrebt werden und eine Hypoglykämie von unter 4,0 mmol/l weitestgehend vermieden werden. (1, 13, 35, 57)

Diese Leitlinien gehen aus den Beobachtungen zu einer erhöhten Sterblichkeit bei nicht-Diabetikern hervor, die entweder stark erniedrigte oder erhöhte BZ-Werte

innerhalb der ersten Tage nach kardialem Arrest zeigten. Diabetiker zeigten sich dagegen relativ unempfindlich gegenüber starken Veränderungen der Werte. Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen der Länge eines HKS bis zum ROSC und der Entwicklung einer Hyperglykämie festgestellt werden. (58) Dennoch wird ebenfalls von Seiten der ILCOR zu einer moderaten Insulintherapie geraten, da sich keine Verbesserung durch stärkere Insulingaben für die Patienten ergaben. (59) Am deutlichsten wirkten sich die BZ-Schwankungen auf das Gehirn aus und gingen teilweise mit einem erheblichem Neuronenuntergang einher. (58-60)

Da eine Komplikation der HH starke Schwankungen des BZ in sowohl hypo- als auch hyperglykämische Bereiche sein kann, wurden die Glukosewerte in der Auswertung mit einbezogen.

2.9 Hämodynamische Kontrolle in der Postreanimationsphase mit Blick auf die Perfusion der Leber

Nach erfolgreicher Reanimation steht die Kreislaufstabilisierung neben einer Optimierung des Gasaustausches, Temperaturmanagements und Metabolismus als primäres Therapieziel im Vordergrund, da es gerade in der frühen Postreanimationsphase zu Hypotension und Herzrhythmusstörungen kommen kann. (1, 13)

Myokardiale Dysfunktionen erfordern häufig die vorübergehende Anwendung von positiv inotropen Substanzen. Für die Therapieanwendung ist die Erfassung des Blutdrucks, der Herzfrequenz, der Urinausscheidung, die Rate der Plasma-Laktat-Clearence und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung nötig. Eine wiederholte Echokardiographie wird ebenfalls empfohlen. Auf Intensivstationen wird außerdem das invasive kontinuierliche arterielle Blutdruckmonitoring vorgenommen.
(8, 57, 61)

Dobutamin findet die breiteste Anwendung in der Therapie. Durch eine generalisierte Entzündungsreaktion nach Reperfusion kann eine starke Vasodilatation hervorgerufen werden, die einen massiven Blutdruckabfall zur Folge hat. Die am meisten gefürchtete Komplikation ist das Multiorganversagen. Eine effektive Ergänzung der Therapie kann durch die alleinige oder zusätzliche Gabe von Noradrenalin erreicht werden. (13, 54)

Die wesentliche Wirkung von Noradrenalin entsteht über die α_1-Rezeptoren der Widerstandsgefäße, wodurch eine starke Vasokonstriktion hervorgerufen wird. Ein unerwünschter Nebeneffekt ist dabei die generell schlechtere Organperfusion, die

Ischämien und Nekrosen zur Folge haben kann. Dieser Effekt ist insbesondere für das Splanchnikusgebiet hervorzuheben. Über β-Adrenorezeptoren wirkt Noradrenalin positiv auf die Herzleistung bei gleichzeitiger Erweiterung der Herzkranzgefäße. Zudem fördert es den venösen Rückstrom und steigert dadurch die kardiale Vorlast. Im klinischen Setting zeigt Noradrenalin jedoch keinen relevanten β-Effekt. (21, 62, 63)

Im Hinblick auf die Leber ist Dobutamin vorzuziehen, da sich hierfür eine Verbesserung des Blutflusses und der Oxygenierung im gesamten Splanchnikusgebiet gegenüber Noradrenalin herausstellte. (63, 64)

Ein niedriger arterieller Druck wurde bei einer hohen Gabe von Vasopressoren in mehreren Studien mit einer erhöhten Sterblichkeit nach HKS in Zusammenhang gebracht. Der Grund liegt dabei jedoch vor allem an der schlechten Grundkondition des Organismus in der jeweiligen Akutsituation, der eine hohe Dosierung nötig macht, ohne diese zu therapieren. (65-67)

Für die Durchblutung der Leber muss berücksichtigt werden, dass sich die Tiere in Narkose befanden. Propofol wirkt neben seiner zentralnervösen allosterischen Modulation von $GABA_A$- und Glycin-Rezeptoren nicht nur narkotisierend, sondern ruft in der Peripherie ebenfalls eine Vasodilatation hervor und hat am Herzen einen negativ inotropen Effekt. Fentanyl wirkt als opioides Analgetikum im zentralen Nervensystem neben der Hemmung von synaptischen Übertragungen im medullären Hinterhorn ebenfalls hemmend auf das medulläre Vasomotorzentrum. Insgesamt bewirken beide Medikamente daher eine Blutdrucksenkung. (62, 68)

3 Material und Methoden

3.1 Materialliste

3.1.1 Prämedikation

Midazolam 10mg	Hameln Pharmaceuticals GmbH, Hameln (DE)
Ketamin 50mg	Hameln Pharmaceuticals GmbH, Hameln (DE)
Stresnil (Azaperon) 80mg	Lilly Deutschland GmbH, Abteilung Elanco Animal Health, Bad Homburg (DE)

3.1.2 Medikamente

Fentanyl 0,05mg/ml	Janssen-Cilag GmbH, Neuss (DE)
Propofol 2% 20mg/ml	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg (DE)
Atracurium 50mg/5ml	Hikma Pharma GmbH, Martinsried (DE)
Heparin 5000IE/ml	Ratiopharm GmbH, Ulm (DE)
Sterofundin 1000ml	B.Braun Melsungen AG, Melsungen (DE)
Arterenol (Noradrenalin) 5mg/50ml	Sanofi-Aventis GmbH, Frankfurt a.M. (DE)
1 M Kaliumchlorid Lösung 7,46% 20ml	B.Braun Melsungen AG, Melsungen (DE)
Suprarenin (Adrenalin) 1mg/ml, 25ml Durchstechflasche	Sanofi-Aventis GmbH, Frankfurt a.M. (DE)
Amiodaron HCL 150mg/ml	Hikma Pharma GmbH, Martinsried (DE)

Glukose 5% & 40%	B.Braun Melsungen AG, Melsungen (DE)

3.1.3 Geräte und Zubehör

Beatmungsgerät: Engström Carestation	General Electrics, Frankfurt a.M. (DE)
Beatmungsmaske	Midmarik
Rüsch sterile endotracheal tube ID 7.0/7.5mm	Wirutec Rüsch, Sulzbach (DE)
Laryngoskop + stainless Macintosh-Spatel Gr. 4	Rüsch + Welsh Allyn 69604, Wirutec Rüsch, Sulzbach (DE)
Beatmungsbeutel: Ambu mit Reservoir	Ambu GmbH, Bad Nauheim (DE)
Magensonde: Salem Sump PVC Gastroduodenal Tube	Covidien (ehemals), jetzt Medtronic GmbH, Meerbusch (DE)
Magenbeutel: Sekretbeutel mit NRV	ASID BONZ GmbH, Herrenberg (DE)
Venenverweilkatheter.: Vasofix Safety 22G-16G	B.Braun Melsungen AG, Melsungen (DE)
Orignal Perfusor syringe 50ml Luer lock	B.Braun Melsungen AG, Melsungen (DE)
Perfusorleitung: Injectomat line 150cm	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg (DE)
Infusomat: Volumed 5000 Diabolo	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg (DE)
Infusionsset	Codan Medizinische Geräte GmbH & Co KG, Lensahn (DE)
Zerebrale Oxymetire: Somanetic Invos Oximeter cerebral/somatic	Somanetic Invos Oximeter cerebral/somatic, heute Covidien Deutschland GmbH, Neustadt (DE)

Überwachsungsmonitor: Datex Ohmeda S5	Datex Ohmeda GmbH, Duisburg (DE)
LogiCal Single Pressure Monitoring kit red/blue, 180 cm	Smiths Medical Deutschland GmbH, Grasbrunn (DE)
Oxymetrie: Masimo Radical 7	Masimo Corporation, Neuchatel (CH)
HZV-Messung/Überwachung: Pulsion Medical Systems Picco2	Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen (DE)
EKG: Corpuls C3	GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple GmbH, Kaufering (DE)
Mechanische Reanimationshilfe: Lucas Typ 2, 100582-01	Jolife AB, Lund (SWE)
Warmtouch Patient Warming System	Nellcor/Covidien (ehemals), jetzt Medtronics GmbH, Meerbusch (DE)
Defibrillationselektroden	Corpatch Easy
Oxymetriesensor: Covidien adult soma sensor	Covidien (ehemals), jetzt Medtronics GmbH, Meerbusch (DE)
Wobbel-Funktionsgenerator mit Frequenzzähler: Voltcraft Model 8202	Voltcraft, Hirschau (DE)
NeoFox-GT (O2-Partialdruckmessung +Ruthenium-Sonde, arteriell)	Ocean Insight, Tampa & Orlando, FL (USA)
Radiometer: BGA ABL 90 Flex	Radiometer, Krefeld (DE)
Monovette Serum Gel/Li-Hep-Gel/EDTA-K/Luer-Lock-Adapter	Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht (DE)
BD Discardit II 1,2,5,10,20 ml Spritzen	Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ (USA)

BD Luer connecta (3-Wege-Hahn)	Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ (USA)
BD Microlance 3 20G	Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ (USA)
Seldinger Nadel mit Fixierflügel	Smiths Medical Deutschland GmbH, Grasbrunn (DE)
Octeniderm farblos	Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt (DE)
ZVK-Lege-Set, Version 5	Wagner Kliniksbedarf e.K., Remscheid (DE)
Radifocus Introducer Schleuse Fr. 5/6/7/8, 10cm	Terumo International Systems, Shibuya (JPN)
Percutaneous sheath introducer set 8,5/9 Fr 10cm	Arrow International Inc., Cleveland, OH (USA)
PA Katheter Swan-Ganz 7,5 Fr 110 cm	Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA (USA)
5 Fr Thermodilution catheter, 20 cm (Picco-Katheter)	Pulsion Medical Systems, München (DE)
VascoStim B 2/5F (Flimmerkatheter)	Vascomed GmbH, Binzen (DE)
RNaseZap-Spray	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA (USA)
Pipette	Eppendorf AG, Hamburg (DE)
Quality Pipette Tips	Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht (DE)

3.2 Versuchsaufbau und -ablauf

Die Versuche wurden im Zeitraum August 2019 bis April 2020 im Tier-OP der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt. Alle Tierversuche der CPR-7-Studie wurden im Vorhinein durch das Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz genehmigt, unter dem Aktenzeichen 23 177-07/G 16-1-042.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass für den umfassenden Vergleich der Beatmungsformen IPPV vs. ULTVV ein sehr aufwändiges Setting nötig war, was die Betrachtung entsprechend vieler Paramater und Auswirkung auf verschiedene Organe ermöglichen sollte. Um den Versuchsaufbau nachvollziehbar festzuhalten, wird er in dieser Arbeit vollständig erwähnt. Da das Hauptaugenmerk dieser Dissertation jedoch auf den Auswirkungen der Leber liegt, werden nur die damit in Zusammenhang stehenden Methoden näher beschrieben.

3.2.1 Versuchstiere

Für den Versuch wurden männliche Tiere ausgewählt (deutsche Landrasse) „Sus scrofa domestica“. Diese befanden sich zu Versuchsbeginn im Alter von 12-16 Wochen. Sie variierten im Körpergewicht zwischen 27 kg und 33 kg. Für die Randomisierung wurde zum Versuchsbeginn eine Einteilung in die 5 Gruppen vollzogen. Die Randomisierung erfolgte über eine Auslosung, bei der die Zuteilung des Versuchstieres in die entsprechende Gruppe erfolgte. Aus einem Beutel wurde verdeckt eine Kapsel gezogen, die die Zuteilung schriftlich beinhaltete. Die Losung erfolgte an dem jeweiligen Versuchstag nach Erreichen aller Standardbedingungen und abgeschlossenem Versuchsaufbau.

Versuchsgruppen:

ULTVV4	4 min Kammerflimmern ohne Intervention, 8 min BLS + 10 Zyklen ALS Einstellung Beatmung: V_t: 2-3 ml/kg, PEEP 5mbar, RR 50/min, F_iO2 1.0
ULTVV8	8 min Kammerflimmern ohne Intervention, 8 min BLS + 10 Zyklen ALS Einstellung Beatmung: V_t: 2-3 ml/kg, PEEP 5mbar, RR 50/min, F_iO2 1.0
IPPV4	4 min Kammerflimmern ohne Intervention, 8 min BLS + 10 Zyklen ALS Einstellung Beatmung: V_t: 8-9 ml/kg, PEEP 5 mbar, RR 10/min, F_iO2: 1.0
IPPV8	8 min Kammerflimmern ohne Intervention, 8 min BLS + 10 Zyklen ALS Einstellung Beatmung: V_t: 8-9 ml/kg, PEEP 5 mbar, RR 10/min, F_iO2: 1.0
SHAM	Keine Intervention Einstellung Beatmung; V_t: 6-8 ml/kg, PEEP 5 mbar, RR 18-20/min, FiO2: 0,4

3.2.2 Versuchsablauf

3.2.2.1 Narkoseeinleitung

Die Tiere wurden am jeweiligen Morgen zwischen 7:30 und 8:30 Uhr vom Züchter per Transportbox im Auto zum Labor angeliefert. Auf dem Hof wurde den Tieren bereits 0,2 mg/kg Midazolam und 4 mg/kg Azaperon zur Sedierung und Anxiolyse intramuskulär injiziert.

Nach Lage einer 20 Gauge Kanüle über eine der am Ohr vorhandenen Venen wurde den Schweinen intravenös 4 µg/kg Fentanyl, 25 mg Atracurium und 2 mg/kg Propofol verabreicht. Anschließend wurden die Tiere auf den Operationstisch gehoben. Nach Fixierung der Extremitäten erfolgte eine Aufsättigung mit 100% Sauerstoff mittels Maskenbeatmung. Parallel wurde intravenös eine Aufrechterhaltung der Narkose durch den Anschluss an die Perfusoren mit 4-8 mg/kg/h Propofol und 4 µg/kg/h Fentanyl gewährleistet. Nach endotrachealer Intubation erfolgte die kontrollierte Beatmung mit einer F_iO_2 von 0,4, einer Atemfrequenz von 30 pro Minute, einem Tidalvolumen von 8 ml/kg/KG. Die Tubusgröße variierte je nach Größe der Tiere zwischen 6,0 und 7,0 mm Innendurchmesser. Eine korrekte Lage wurde über die Kapnometrie, sowie beidseitige Auskultation der Lungen überprüft. Für den endtidalen Kohlenstoffdioxidgehalt wurde ein Bereich zwischen 35 - 40 mmHg angestrebt und die Atemfrequenz bei Bedarf angepasst. Im weiteren Verlauf erfolgte die Insertion einer oralen Magensonde, sowie einer Venenverweilkanüle in die Vena epigastrica, um über diese eine erste Volumengabe im Bolus von 1000 ml Sterofundin zu ermöglichen. Die Infusionsflasche wurde dafür auf 37° C angewärmt. Um weitere invasive Messungen und eine zentrale Medikamentengabe zu ermöglichen, wurden ultraschallgestützt mittels Seldinger Technik folgende Katheter beidseits in die Venae und Arteriae femorales eingelegt:

Vena femoralis links	8-9 Fr Schleuse und Swan-Ganz Pulmonalarterien-Katheter
Arteria femoralis links	5 Fr Schleuse und pulse contour cardiac output system
Vena femoralis rechts	6-7 Fr Schleuse und NeoFox-GT
Arteria femoralis rechts	6 Fr Schleuse und Fibrillationskatheter

Es erfolgte die Ableitung der Druckkurven durch Anschluss an das Transducerkit des Datex Ohmeda-Überwachungsmonitorings. Der Tranducer musste sich für den

Nullabgleich der Kurven auf Höhe des rechten Atriums befinden, daher wurde gegebenenfalls eine Anpassung der Tischhöhe vorgenommen. Über die Änderung der Druckkurve des PA-Katheters konnte dieser bei aufgeblasenem Ballon sicher im rechten Ventrikel positioniert werden.

Nach Rasur des Kopfes wurde der Sensor für die Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) angebracht. Diese Methode ermöglicht eine nichtinvasive Messung des O_2-Gehalts und Blutvolumens des zerebralen Kortex. Über die reflektierten Photonen erfolgt ein Rückschluss auf die Oxygenierung des Hämoglobins im gemessenen Gewebevolumen.

Weiterhin wurden die Brust und der Rücken des Tieres für einen optimalen Halt der Defibrillationselektroden rasiert. Die vordere Elektrode wurde parallel zum Sternum mittig rechts auf dem Thorax angebracht. Die hintere Elektrode wurde möglichst in der gleichen Ebene parallel zur Wirbelsäule links angebracht.

Für die Erfassung der Ausgangsparamater (Baseline Healthy (BLH)) ließ man eine Stabilisation der Kreislaufparameter über mindestens 15 Minuten zu. Der Messzeitpunkt BLH setzt sich aus dem HZV, einer Blutentnahme von Serum, EDTA und Gerinnung, einer arteriellen und venösen BGA, sowie aller dokumentierten Vitalparameter zusammen. Die Serumprobe wurde nach 30 Minuten Standzeit bei 4000 Umdrehungen pro Minute bei Raumtemperatur für 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand konnte dann für die Probengewinnung abpipettiert und bei -20° C gelagert werden.

Bei Bedarf wurde das Tier zunächst mittels Warm-Touch Decke auf 37° C Kernkörpertemperatur gewärmt. Abschließend erfolgte die Position des „Lund University Cardiac Arrest System“ (LUCAS), wobei es sich um ein technisches Hilfsmittel handelt, welches druckgasbetrieben eine Kompression des Thorax ermöglicht. Der Druckpunkt wurde möglichst zentral auf dem Sternum ausgerichtet. Die Fixierung des Körpers wurde mittels Anmodelierung einer Vakuummatratze sichergestellt, um eine optimale Kompression zu gewährleisten.

Die Aufzeichnung der Daten in Echtzeit erfolgte über die Lab Chart 5 Software. Hierüber wurden SpO_2, INVOS, arterieller Druck und Herzfrequenz dokumentiert.

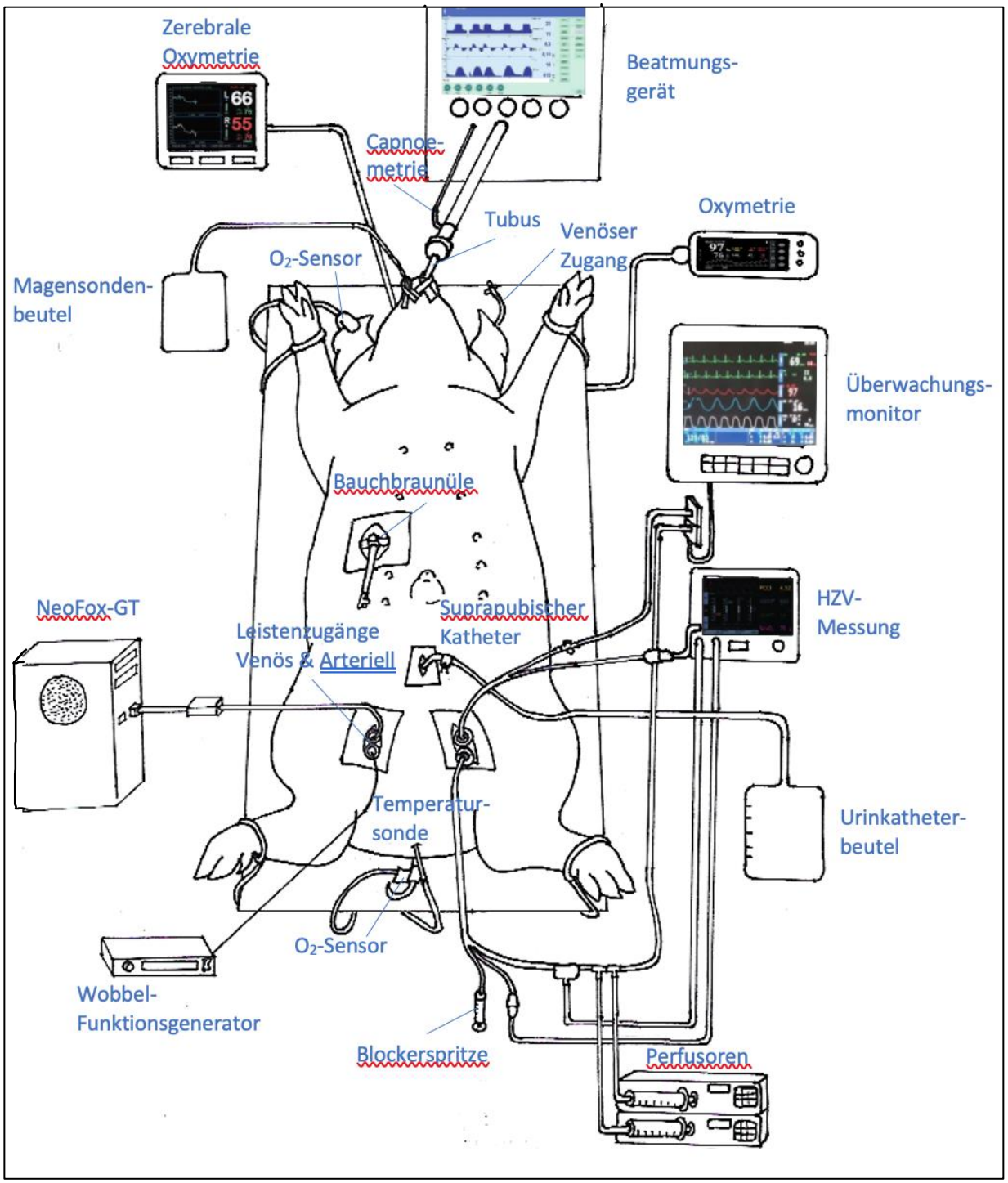


Abbildung 3-1 Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus

3.2.2.2 Reanimationsversuch

Um den gewünschten Herzkreislaufstillstand für den Versuch einzuleiten, wurde mittels eines Flimmerkatheters Wechselstrom im Bereich des rechten Atriums induziert. Der Beginn wurde über den arteriellen Druck und das abgeleitete EKG dokumentiert. Die Beatmung wurde bei Einsetzen des Kammerflimmerns unterbrochen. Je nach Gruppe verblieben die Tiere entweder für 4 Minuten oder 8 Minuten ohne jede Versorgung.

Nach abgelaufener Zeit wurde mit den Thoraxkompressionen bei 100/min und der jeweiligen Beatmungsform entsprechend der Interventionsgruppe begonnen. Nach 4 Minuten erfolgte der Messzeitpunkt Reanimation 1 (REA1) mit Herz-Zeit-Volumen (HZV), sowie arterieller und venöser BGA. Nach weiteren 4 Minuten erfolgte die erste Rhythmusanalyse und nachfolgender Defibrillation mit 200 J bei Fortbestehen des Kammerflimmerns. Alle weiteren 2 Minuten wurde dieser Zyklus bis zu 10 Mal wiederholt. Unterstützend erhielten die Tiere nach dem ersten, dritten, fünften Schock 1 mg Suprarenin und 15 U Vasopressin, sowie nach dem 3. und 6. Schock 10 ml Amiodaron (300mg/ 20ml G5). Nach 5 Minuten erfolgte zusätzlich der Messzeitpunkt REA2 mit einer arteriellen BGA. Sofern unter der Rhythmusanalyse ein erneuter Sinusrhythmus festgestellt werden konnte, wurde die Reanimation beendet und der Zeitpunkt des erfolgreichen ROSC dokumentiert. Es erfolgte der Messzeitpunkt T0 mit HZV- Messung, sowie arterieller und venöser BGA.

3.2.2.3 Stabilisierungsphase

Bei erfolgreichem ROSC erhielten die Tiere die Gabe von Noradrenalin (5mg/50ml NaCl) i.v. über einen Perfusor bei initial 10 ml/h. Die Beatmungsform wurde nun auf 0,4 F_iO_2, PEEP 5 und 25 AZ/min angepasst, wobei erneut ein endtidaler Kohlenstoffdioxidgehalt von 35-40 mmHg angestrebt wurde. Eine Fortführung der Narkose wurde über die Perfusoren mit 5 µg/kg/h Sulfentanil und 8 mg/kg/h Propofol gewährleistet.

3.2.2.4 24-Stunden Verlauf

Im weiteren Verlauf des kumulativ 24-stündigen Versuchs wurden der PEEP und F_iO_2 nach dem im Anhang hinterlegten Protokoll bei Werten unterhalb eines arteriellen pO_2 von 70 mmHg in den BGA-Kontrollen angepasst.

3.2.2.5 Messzeitpunkt

Über den gesamten Verlauf wurden folgende Parameter kontinuierlich gemessen:

- Herzfrequenz
- Arterieller Blutdruck
- Zentralvenöser Druck
- Temperatur
- Sauerstoffsättigung

- Endtidaler Kohlenstoffdioxidgehalt
- Nah-Infrarot-Spektroskopie

Vor Versuchsbeginn (BLH), während der Reanimation (REA1, REA2), sowie nach erfolgreichem ROSC (T0-T12) wurden folgende Parameter erfasst:

- Herzzeitvolumen
- Globaler enddiastolischer Volumenindex
- Extravaskulärer Lungenwasserindex
- Venöse und Arterielle BGA
- Laufraten der Medikamente
- Blutentnahme (BLH, T6, T12)

3.2.2.6 Versuchsende und Organentnahme

Nach Abschluss des letzten Messzeitpunktes wurde mit der Organentnahme begonnen. Das Tier wurde hierfür zu Beginn in Bauchlage positioniert. Die Reihenfolge der Organentnahme wurde bereits im Vorhinein festgelegt. Für diese Dissertation war nur die Entnahme der Leber von Interesse. Der Vollständigkeit halber sei aber auch hier erwähnt, dass die Narkose bis zum Eröffnen der Schädelkalotte beibehalten wurde. Nach Freipräparation der Hirnhäute wurde bei dem Tier ein Herzstillstand mittels 200 mg Propofol und 40 mmol Kaliumchlorid verursacht. Die Präparation der ebenfalls entnommenen Organe wird hier nicht näher beschrieben. Für die Entnahme der Leber wurde das Tier auf den Rücken gelagert. Das Vorgehen erfolgte hierbei nach Anleitung des Instituts für allgemeine und spezielle Pathologie der Universitätsmedizin Mainz.

3.3 Histologische Aufarbeitung

3.3.1 Probenzuschnitt und Aufbereitung

Von der Leber wurde jedes Mal die Spitze des linken Lappens mit ca. 5 cm Länge für die Erstellung der Präparate abgetrennt. Von dem abgetrennten Bereich wurden zwei

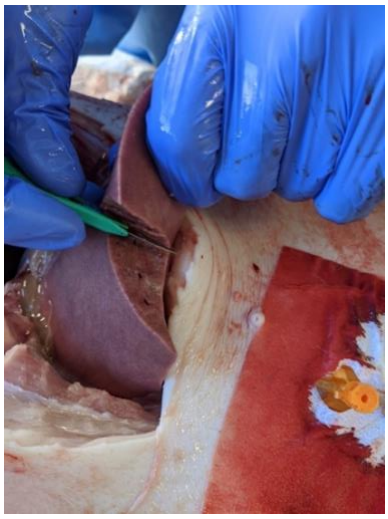


Abbildung 3-2 Entnahme des linken Leberlappens

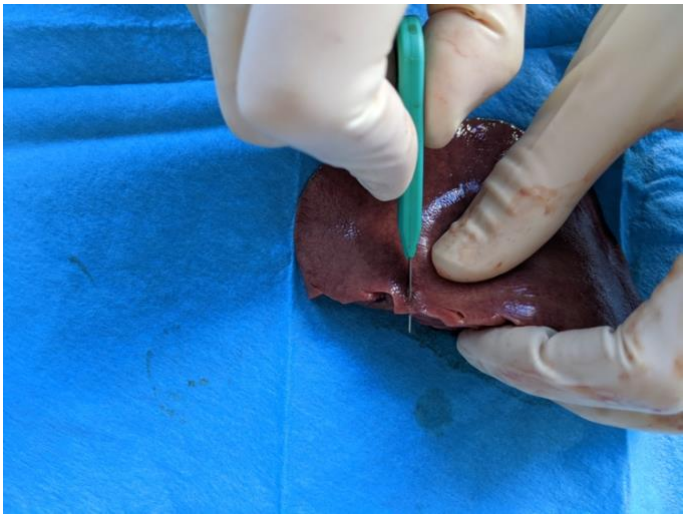


Abbildung 3-5 Blockzuschnitt Schnittführung

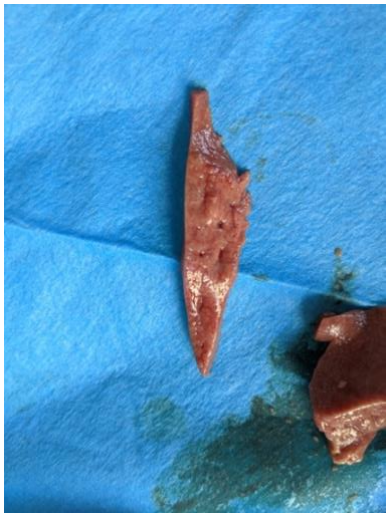


Abbildung 3-3 Ansicht geschnittener Block

Abbildung 3-4 Leberpräparat in Histokasette

ca. 1 cm voneinander getrennte Anteile in sagittaler Schnittführung zu 4 mm dicken Blöcken zugeschnitten. Anschließend erfolgte die Einbettung in wässriger Formalinlösung (10% Formaldehyd).

Die weitere Bearbeitung erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz. Um eine Verblindung bei der Auswertung zu ermöglichen, wurde eine fortlaufende Nummerierung der Präparate gewählt, die unabhängig von den

Nummern der Versuchsreihe erstellt wurde. Eine Liste zur Entschlüsselung der Präparate verblieb im Institut für Pathologie.

3.3.2 Probeneinbettung und Schnittanfertigung

Die fixierten Proben wurden vor der Schnittanfertigung in Paraffinblöcke eingebettet. Im ersten Schritt wurde dafür zunächst das Fixierungsmaterial in Wasser ausgewaschen. Anschließend erfolgte die Entwässerung mittels aufsteigender Alkoholreihe mit Isopropanol: 20%,40%,60%,80%,90%,100%. Es folgte eine Inkubation im Intermediärmedium (Xylol) mit abschließendem Einbringen in heißes Paraffin. Mittels des erhitzten Paraffins ist ein Guss in Blockform möglich, die nach dem Erkalten zum Zuschnitt bereit ist.

Für den Schnitt wurde ein Mikrotom genutzt. Aus den jeweiligen Präparaten wurde immer nur ein Zuschnitt erstellt.

3.3.3 Färbung

Alle Präparate wurden mittels HE-Routinefärbung fertiggestellt. Die genaue Vorgehensweise findet sich dafür im angeführten Protokoll.

3.4 Pathologiescore

Bislang erfolgte die histologische Beurteilung der Leber in der Postreanimationsphase anhand Biopsien von Patienten auf Intensivstationen oder der Histologie Verstorbener. Aktuell gibt es keine vergleichbare Studie, in der eine histologische Auswertung von Lebergewebe anhand eines Tiermodells nach erfolgreicher Reanimation erfolgte. (11, 69, 70)

Daher wurde für die Beurteilung der histologischen Präparate eine Zusammenfassung von bislang gesicherten Kriterien einer Schockleber erstellt. Um einen Gruppenvergleich zu ermöglichen, wurde anhand dieser Kriterien ein Scoring System erstellt, welches das jeweilige Ausmaß als Zahl wiedergibt. Das Scoring System orientiert sich dabei an bestehenden Pathologiescores für die Leber, wie etwa der Ausprägung einer Nicht-alkoholischen-Lebersteatose. (17, 71, 72)

3.4.1 Zentrilobuläre Nekrosen

Bei der Entstehung von Nekrosen unterscheidet man in der Leber generell zwischen Einzel- und Gruppenzellnekrosen. Einzelzellnekrosen entstehen beispielsweise durch die Einwirkung von Noxen und führen unter anderem zu einer hydropischen Zellschwellung. Bei einem Schock kommt es jedoch eher zur Ausbildung von konfluierenden Nekrosen im zentrilobulären Bereich. Sie lassen sich durch eine verminderte Aufnahme von der HE-Färbung und einem blasseren Zellkern beurteilen. Abgeschlossene Nekrosen gehen in eine Fibrosierung über, die jedoch nach einem 24 Stundenverlauf nicht zu erwarten ist. (73-75)

0	Keine pathologischen Veränderungen
1	Beginnende nekrotische Veränderungen einzelner Hepatozyten
2	Vereinzelte Nekrosen im Bereich der Zentralvenen
3	Zentrilobuläre Nekrosen auf die Zone 3 beschränkt in einigen Leberläppchen
4	Zentrilobuläre Nekrosen bis in die Zone 2 in vielen Leberläppchen
5	Ausgedehnte zentrilobuläre Nekrosen über alle Zonen in den meisten Leberläppchen

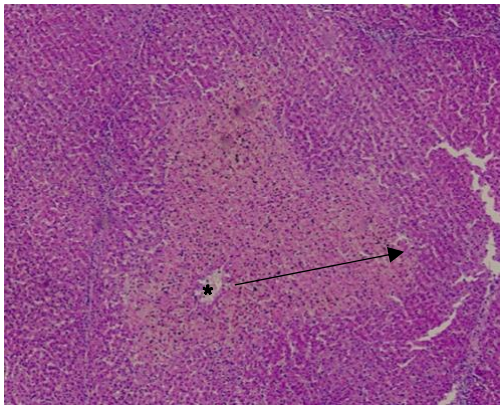


Abbildung 3-6 Zentrilobuläre Nekrose, die sich von der mit Zentralvene (*) bis in die Zone 1 (Pfeil) des Leberläppchens erstreckt. HE-Färbung. 4-fache Vergrößerung.

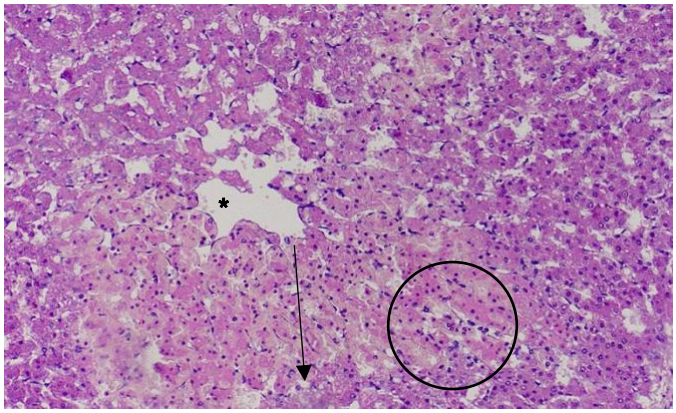


Abbildung 3-7 Zentrilobuläre Nekrose, im Bereich der Zentralvene (*) auf die Zone 3 (Pfeil) beschränkt. Im Bereich der Nekrose ist deutlich ein granulozytäres Infiltrat (Kreis) zu erkennen. HE-Färbung. 10-fache Vergrößerung.

3.4.2 Hydropische Zellschwellung

Eine hydropische Zellschwellung kann vor allem durch die Einwirkung von Noxen oder eine chronische Leberverfettung bedingt sein. Sie tritt jedoch auch bei akutem Entzündungsgeschehen vermehrt auf und kann in eine Nekrose übergehen. Da sie bei Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation ebenfalls beobachtet werden kann, wurde sie als Kriterium mit einbezogen. Sie kann durch eine Zunahme des Zellvolumens und Rarefizierung des Zytoplasmas beurteilt werden. (74)

0	Keine pathologischen Veränderungen
1	Vereinzelte beginnende Zellschwellungen
2	Zellschwellungen von mehreren einzelnen Hepatozyten
3	Zellschwellung benachbarter Hepatozyten mit Rarefizierung des Zellplasmas
4	Ausgeprägte hydropische Zellschwellung in mehreren Arealen der Leber-läppchen
5	Ausgeprägte hydropische Zellschwellung über ausgedehnte Bereiche der Leberläppchen mit deutlichem Rückgang der Anfärbbarkeit

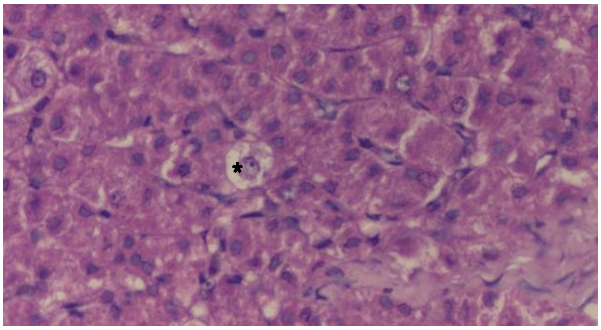


Abbildung 3-8 Einzelne hydropische Zellschwellung (*) im Parenchym. Teilweise erscheint das Zytoplasma benachberter Hepatozyten ebenfalls rarifiziert. HE-Färbung. 40-fache Vergrößerung.

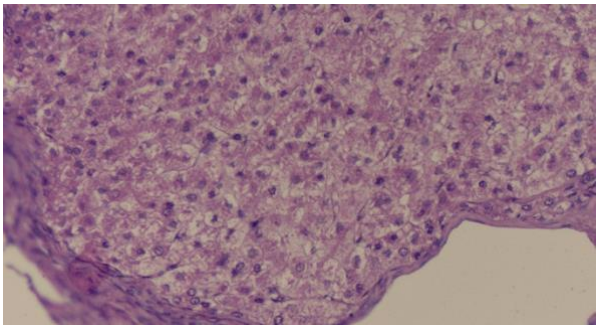


Abbildung 3-9 Ausgedehnte hydropische Zellschwellung von Hepatozyten mit deutlicher Rarefizierung des Zytoplasmas. HE-Färbung. 10-fache Vergrößerung

3.4.3 Inflammation

Der Entzündungsprozess erlaubt Rückschlüsse auf den Gewebeschaden. Durch die Reperfusion des Organs locken lokal freigesetzte Zytokine weitere Immunzellen an. Für eine genauere Bestimmung des Entzündungsgeschehens sind weitere Farbindikatoren, wie die periodic acid-Schiff Färbung nötig. Da dies jedoch nicht das primäre Ziel der Studie war, lagen für die Auswertung nur HE-Färbungen vor, weshalb nur ein generelles Entzündungsgeschehen beurteilt werden konnte. (74)

0	Vereinzelte Immunzellen in den Blutgefäßen
1	Vermehrte Immunzellen in den Blutgefäßen mit Übertritt in das Gewebe, aktivierte lokale Kupffer-Zellen
2	Vermehrtes Aufkommen von Immunzellen im Bereich der Zentralvenen
3	Vermehrtes Aufkommen von Immunzellen bis in die Zone 3
4	Vermehrtes Aufkommen von Immunzellen bis in die Zone 2
5	Generalisiertes Entzündungsgeschehen der Leberläppchen

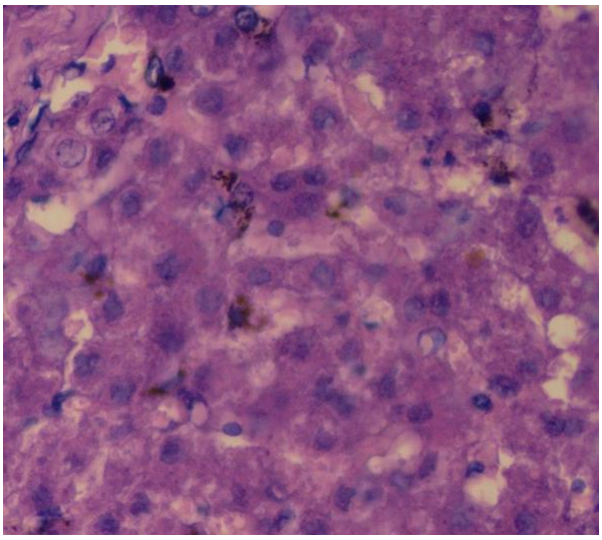


Abbildung 3.10 Aktivierte Kupfferzellen die geschädigte Hepatozyten abräumen, gut zu erkennen durch das Zeroidpigment. Bild eines unspezifischen Entzündungsmusters. HE-Färbung. 40-fache Vergrößerung.

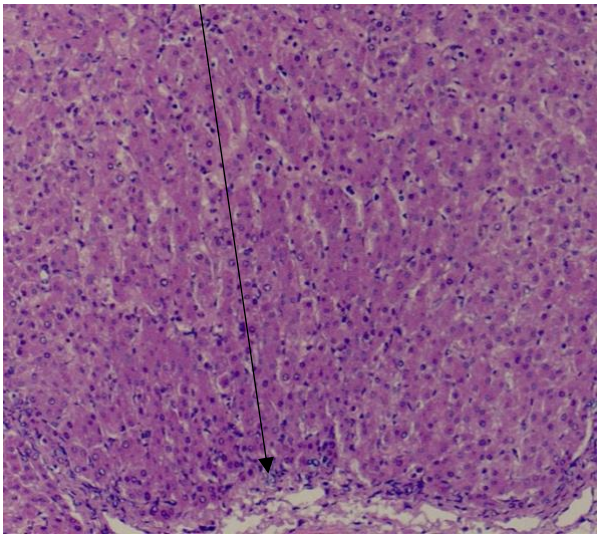


Abbildung 3.11 Generalisiertes Entzündungsgeschehen eines Leberläppchens. In den Sinusoiden finden sich vornehmlich Granulozyten, aber auch Lymphozyten und Makrophagen, die sich bis an das angrenzende Periportalfeld (Pfeilspitze) erstrecken. HE-Färbung. 10-fache Vergrößerung

3.4.4 Venöse Kongestion

Während des HKS kommt es vor allem durch das Rechtsherzversagen zu einem Rückstau, der sich über die untere Hohlvene bis in die Leber fortsetzt. Daher erfolgte eine histologische Betrachtung inwieweit, die Dilatation der Vv. hepaticae kompensiert werden konnte. Bei erhöhtem venösem Druck erscheinen Venen im HE-Präparat runder und das umgebende Gewebe komprimiert. Zudem wirkt das Präparat insgesamt hyperäm. Nach kardiopulmonaler Reanimation können Mikrothromben ebenfalls innerhalb der Leber nachgewiesen werden. (12, 73, 75)

0	Keine Anzeichen für venösen Blutstau
1	Vereinzelte erweiterte Zentralvenen ohne Komprimierung des benachbarten Gewebes
2	Mehrere erweiterte Zentralvenen ohne Komprimierung des benachbarten Gewebes
3	Hyperämes Präparat mit einer Mehrzahl erweiterter Zentralvenen
4	Hyperämes Präparat mit einer Mehrzahl erweiterter Zentralvenen und Komprimierung des benachbarten Gewebes
5	Ausgeprägtes hyperämes Präparat mit Erweiterung von fast allen Zentralvenen

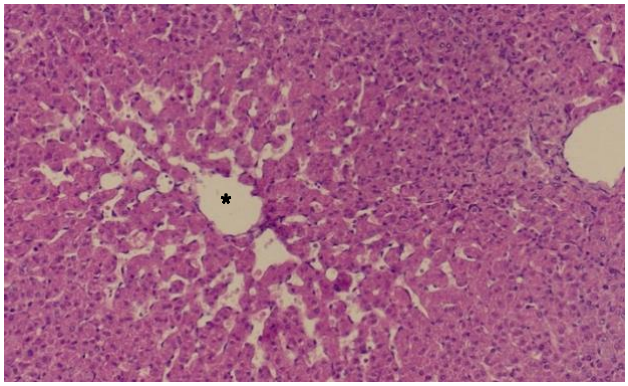


Abbildung 3.12 Gestaute Zentralvene (*). Die anliegenden Hepatozyten erscheinen komprimiert, Die Sinusoide der Zone 3 sind erweitert. HE-Färbung. 10-fache Vergrößerung.

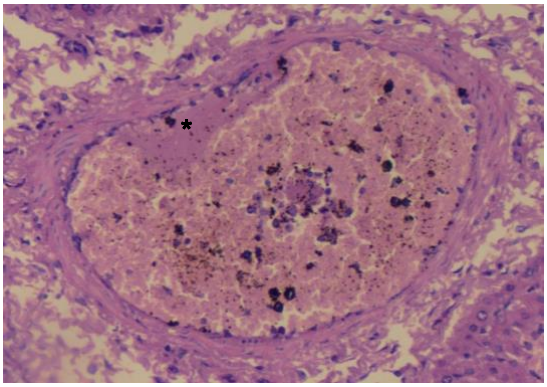


Abbildung 3.13 Bildung eines Mikrothromben (*) in einer gestauten Vena hepatica. Das umliegende Gewebe erscheint komprimiert. HE-Färbung. 10-fache Vergrößerung.

3.4.5 Sinusoidale Kongestion

Neben der venösen Überlastung kommt es durch den steigenden Druck, aus dem ein Rückfluss erfolgt, ebenfalls zu einer sinusoidalen Überlastung des Lebergewebes. Die Erweiterung der Sinusoide spiegelt ebenfalls maßgeblich die eingeschränkte Organfunktion wider und hat bei anhaltendem Zustand eine Nekrotisierung des umliegenden Gewebes zur Folge. Die Erweiterung der Sinusoide kann über das Auseinanderdriften der Hepatozyten und eine vermehrte Ansammlung von Erythrozyten innerhalb der Sinusoide beurteilt werden. (18, 74, 75)

0	Keine Anzeichen für sinusoidale Stauung
1	Vereinzelte Erweiterung von Sinusoiden angrenzend zu den Zentralvenen
2	Vereinzelte Erweiterung von Sinusoiden über die Zone 3
3	Vermehrte Erweiterung von Sinusoiden über die Zone 2
4	Ausgeprägte Erweiterung von Sinusoiden mit Auseinanderdriften der Hepatozyten und Aufstauung von Erythrozyten über die Zone 1
5	Ausgeprägte Erweiterung von Sinusoiden mit Auseinaderdriften der Hepatozyten und Aufstauung von Erythrozyten in allen Zonen

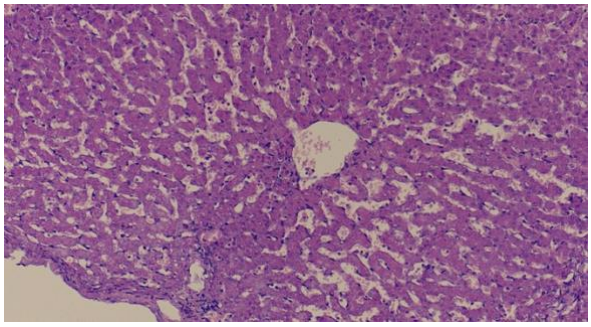


Abbildung 3.10 Ausgeprägte sinusoidale Kongestion die sich bis an den Rand des Leberläppchens erstreckt. HE-Färbung. 10-fache Vergrößerung

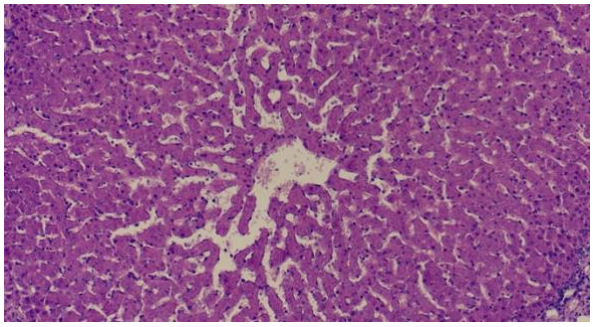


Abbildung 3.11 Sinusoidale Kongestion, die sich auf die Zone 3 beschränkt. HE-Färbung. 10-fache-Vergrößerung

3.5 Arbeitsvorgehen der histologischen Auswertung

Die Beurteilung und Auswertung der Schnitte erfolgten unter Beratung und Supervision durch Fachärzte für Pathologie aus dem Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz.

Für die Auswertung der Histologie wurde eine Zeiss Axiovision 4.8 Software und eine Zeiss Axiocam MRc5 Kamera genutzt. Die Bewertung der Histologie wurde zweimal wiederholt. Das erste Mal erfolgte unmittelbar nach der Erstellung der Präparate im Monat April 2020 über einen Zeitraum von 2 Wochen. Der zweite Durchgang erfolgte nach einem Abstand von über einem Monat im Juni 2020 ebenfalls über einen Zeitraum von 2 Wochen durch denselben Untersucher. Bei beiden Durchgängen wurde die Reihenfolge der Schnitte randomisiert. Um einer Ermüdung entgegenzuwirken, wurde täglich nicht länger als 4 Stunden an der Auswertung gearbeitet, mit der Einhaltung einer halbstündigen Pause. Die Bedingungen bei der Auswertung waren für die Tageszeit immer möglichst gleich. Nach Abschluss des zweiten Durchgangs wurden die erhobenen Werte miteinander verglichen. Für das Validitätsmaß des Scores wurde festgelegt, dass die Mittelwerte aus den beiden Durchgängen sich nicht mehr als um 0,5 Punkte unterscheiden durften, was einer Variabilität von 10 % entspricht. Bei einer größeren Variabilität wurde das Präparat einem unabhängigen Untersucher aus dem Institut für Pathologie vorgelegt. Dieser unternahm ebenfalls zwei zeitversetzte Analysen des jeweiligen Präparates vor. Am Ende wurde ein Mittelwert aus allen jeweiligen Werten erhoben. Für diese Arbeit kann angegeben werden, dass eine Variabilität von 10 % bei keinem der Präparate überschritten wurden (siehe Protokoll für den Pathologiescore).

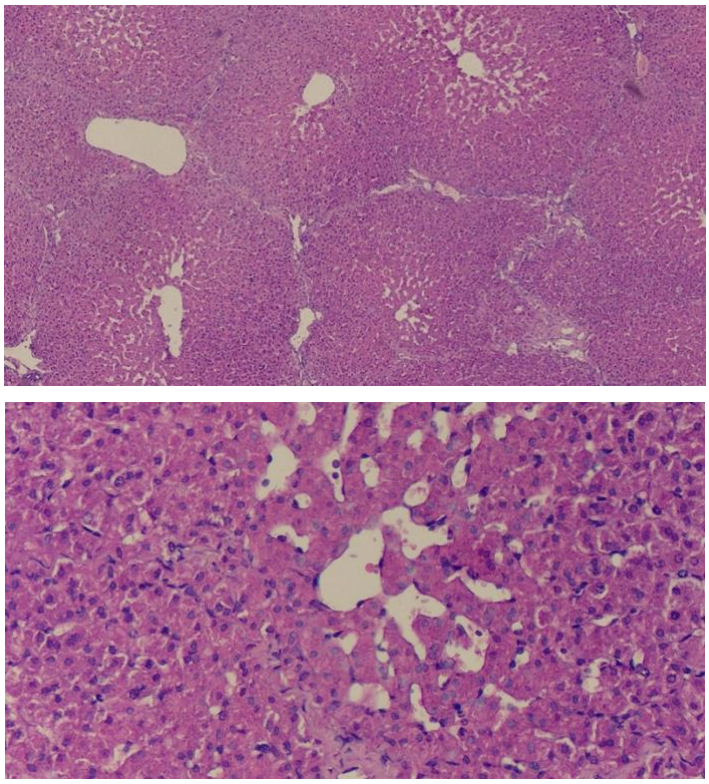


Abbildung 3-10 Das obere Bild zeigt die Standardeinstellung, in der ein Feld zur Untersuchung festgelegt wurde. Im Unteren Bild wird die Vergrößerung, in der das Feld durchfahren wurde, dargestellt.

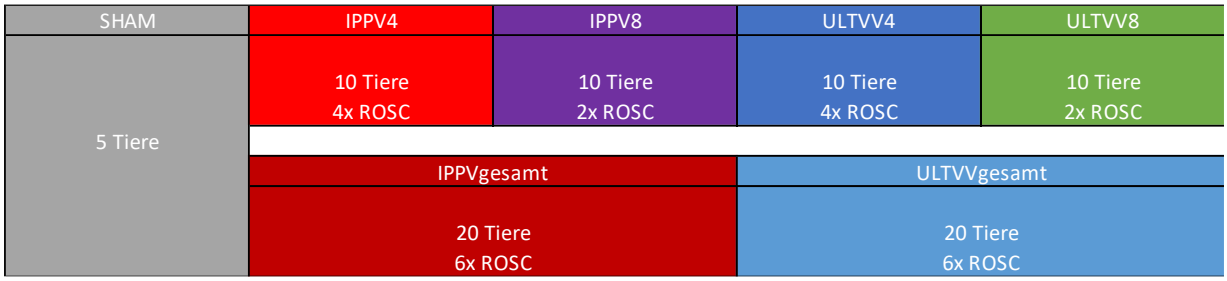
Um ein strukturiertes Vorgehen zu ermöglichen, wurde das jeweilige Präparat nach einer Übersicht zunächst in 6 Felder unterteilt, die ungefähr den gleichen Abstand zueinander hatten. Diese 6 Felder wurden zu Beginn auf der kleinsten Vergrößerungsstufe (4-fach) in einer Übersicht beurteilt. Anschließend wurde das Feld auf der nächsthöheren Vergrößerungsstufe (10-fach) durchfahren und dabei gezielt nach dem jeweiligen Kriterium gesucht. Bei Unklarheiten wurde die maximale Vergrößerung (40-fach) genutzt, da diese jedoch nur einen sehr kleinen Ausschnitt des Präparates darstellt, wurde sie nicht generell für die Beurteilung genutzt. Die Zahl für die abschließende Bewertung ergab sich aus dem Gesamteindruck des Feldes.
Insgesamt wurden so pro entnommenem Gewebe 12 Felder überprüft, die sich aus 2 verschiedenen Schnitten zusammensetzen. Aus diesen einzelnen Zahlen setzt sich der Mittelwert für die statistische Betrachtung der histologischen Auswertung zusammen.

3.6 Statistische Betrachtung

Für die Verarbeitung der Daten, statistische Auswertung und Erstellung von Grafiken wurden die Programme Microsoft Excel für Mac Version 16.42 und IBM SPSS Statistics 23 für Windows Version V5 R genutzt. Die ermittelten Werte sind in Form von Mittelwerten +/- erster Standardfehler für die GPT, GOT, Laktat, Glukose und hämodynamischen Vitalparameter dargestellt. Die Histologie ist als Boxplot mit dem jeweiligen Median abgebildet. Für die einzelnen Parameter wurden die dokumentierten Werte zu den jeweiligen Messzeitpunkten in jeder Gruppe gemittelt und miteinander verglichen.
Die Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) erfolgte anhand eines paarweisen Gruppenvergleichs durch den Mann-Whitney-U-Test. Für die Messwiederholung wurde die Varianzanalyse in Form einer Zwei-Wege-Varianzanalyse (Two-Way Repeated Measures ANOVA) für unverbundene Stichproben für die Laborwerte (GPT, GOT, Laktat, Glukose) durchgeführt. Für die Laktatwerte unter CPR wurde zusätzlich ein T-Test bei zwei unabhängigen Stichproben ergänzt.
Das Signifikanzniveau für die Ablehnung der Nullhypothese wurde auf 5 % ($p<0,05$) festgelegt.

4 Ergebnisse

In die Auswertung gingen folgende Tiere der CPR7-Studie ein:



Das Tier mit der Nummer CPR7-55 (IPPV4) konnte nur bis zu dem Zeitpunkt T4 mit einbezogen werden, da es im späteren Verlauf verstarb.

Zur Stabilisierung der Werte zu den Zeitpunkten BLH, CPR1, CPR2 wurden immer alle Tiere mit einbezogen. Im weiteren Verlauf konnten jedoch nur Tiere mit ROSC weiterverfolgt werden. Um eine sinnvolle statistische Betrachtung zu ermöglichen, wurden die Tiere in Gruppen basierend auf ihrer Beatmungsform gepoolt. Dies ist der geringen ROSC-Rate geschuldet, die vor allem bei den einbezogenen Tieren mit einem HKS von 8 Minuten zu Tragen kommt. Somit ist zwar keine Betrachtung der 4 Gruppen untereinander möglich, allerdings ist anzumerken, dass eine Variation in der Zeit des HKS näher an realen Gegebenheiten liegt.

Die relevanten Basisdaten der Studie zum Thema der Dissertation sind im Anhang hinterlegt.

Die histologische Auswertung begrenzt sich auf die SHAM Gruppe und alle Tiere mit ROSC.

4.1 Laborwerte

4.1.1 GPT-Werte im Gruppenvergleich

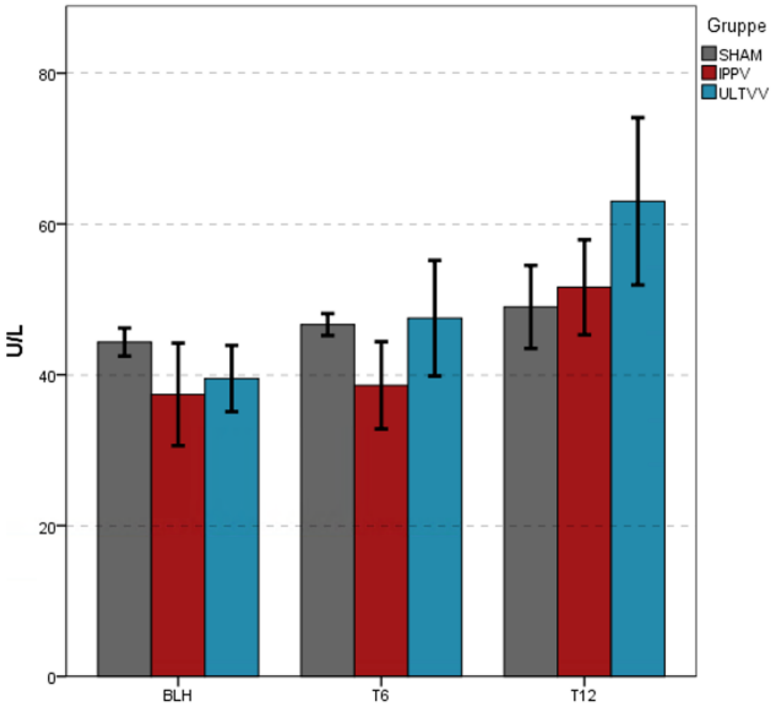


Abbildung 4-1 Darstellung der GPT-Werte im Gruppenvergleich zu den verschiedenen Messzeitpunkten als Mittelwerte +/- erster Standardfehler bei einem Signifikanzniveau von p<0,05.

Die aus der arteriellen Blutentnahme bestimmten GPT-Werte sind als Mittelwerte pro Gruppe +/- erster Standardfehler (SE) dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind zu keinem der Zeitpunkte signifikant. In der gepoolten Auswertung bei Vernachlässigung der „no-flow“-Zeiten ergibt sich zum Zeitpunkt T12 kein signifikanter Unterschied (ULTVVgesamt verglichen mit IPPVgesamt p=0,66). Der Unterschied der Intverventionsgruppen gegenüber SHAM ist ebenfalls zu keinem der Messzeitpunkte signifikant (p>0,05).

Für die Anstiege innerhalb der Gruppen wurden folgende p-Werte bestimmt:

Gruppe	Früher Anstieg T6 verglichen mit BLH	Später Anstieg T12 verglichen mit BLH
IPPVgesamt	1,00	0,08
ULTVVgesamt	0,48	0,09

4.1.2 GOT-Werte im Gruppenvergleich

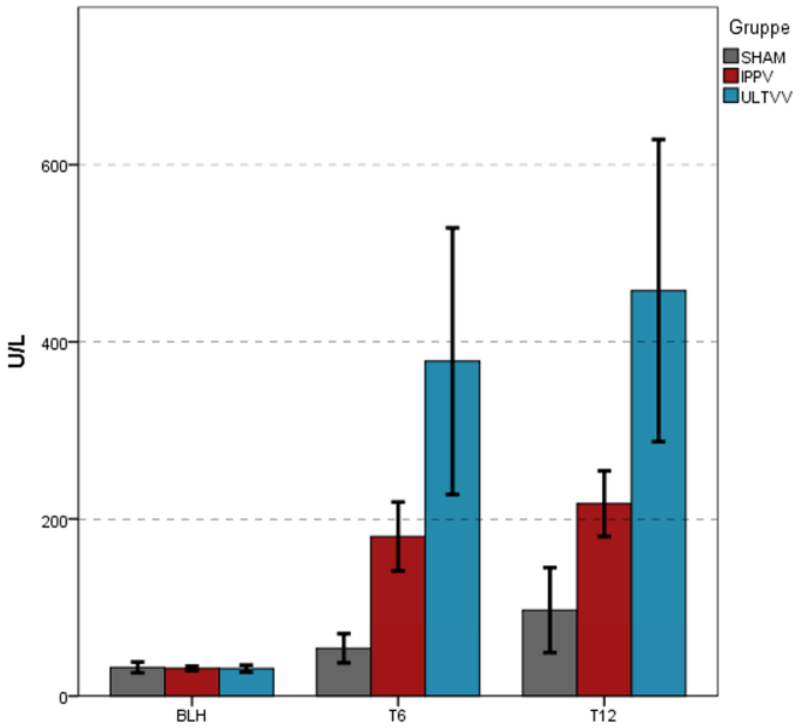


Abbildung 4-2 Darstellung der GOT-Werte im Gruppenvergleich zu den verschiedenen Messzeitpunkten als Mittelwerte +/- erster Standardfehler bei einem Signifikanzniveau von p<0,05.

Aus derselben Blutentnahme wurden die GOT-Werte ermittelt und als Mittelwerte +/- des ersten Standardfehlers zu den drei Messzeitpunkten in der Abbildung aufgetragen. Vereinzelt erreichten die Tiere der ULTVV-Gruppe in der Postreanimationsphase höhere Werte als die der IPPV-Gruppe, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (ULTVVgesamt verglichen mit IPPVgesamt zum Zeitpunkt T6 p=0,93, ULTVVgesamt verglichen mit IPPVgesamt zum Zeitpunkt T12 p=0,43). Zu den Messzeitpunkten T6 ist der Anstieg der Interventionsgruppen im Vergleich zu SHAM jeweils signifikant (IPPV im Vergleich zu SHAM p=0,01, ULTVV im Vergleich zu SHAM p=0,02). Bei T12 ist nur der Unterschied von ULTVV zu SHAM signifikant (ULTVV im Vergleich zu SHAM p=0,04).

Gruppe	Früher Anstieg T6 verglichen mit BLH	Später Anstieg T12 verglichen mit BLH
IPPVgesamt	0,52	0,02
ULTVVgesamt	0,21	0,17

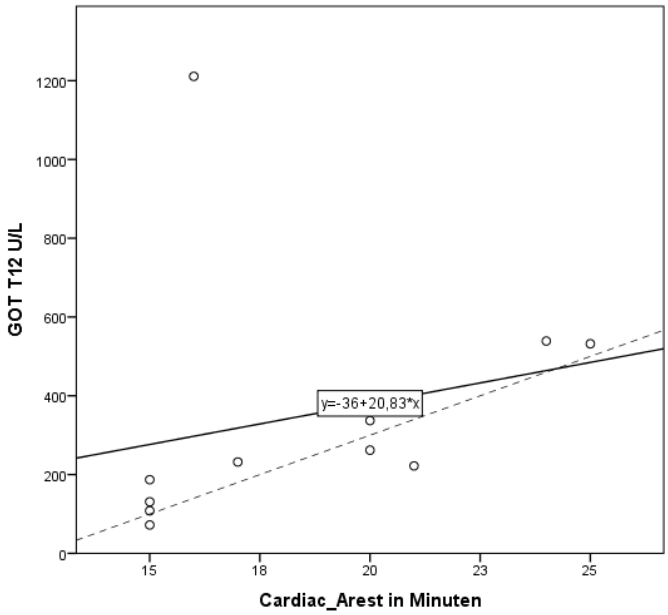


Abbildung 4-3 Darstellung der einzelnen GOT-Werte zum Zeitpunkt T12 in Relation zu der Länge des kardialen Arrestes (gemessen ab Beginn des Kammerflimmerns bis zum ROSC). Schwarze Linie zeigt die Korrelation (R=0,06), die gestrichelte Linie zeigt die Korrelation bei Ausschluss von CPR7-29 (R=0,86).

In diesem Punktediagramm wurde die Beziehung zwischen der Länge des kardialen Arrestes und den GOT-Werten zum Zeitpunkt T12 dargestellt. Die Gruppenzuteilung wird in dieser Darstellung nicht berücksichtigt, demnach wurde auch der Beginn der Interventionen vernachlässigt. Es wurden alle Tiere mit einem ROSC aufgetragen. Nach Ausschluss des Tieres CPR7-29, welches stark von den Werten abweicht, ergibt sich eine positive Korrelation (R=0,86).

4.1.3 Laktatwerte im Gruppenvergleich

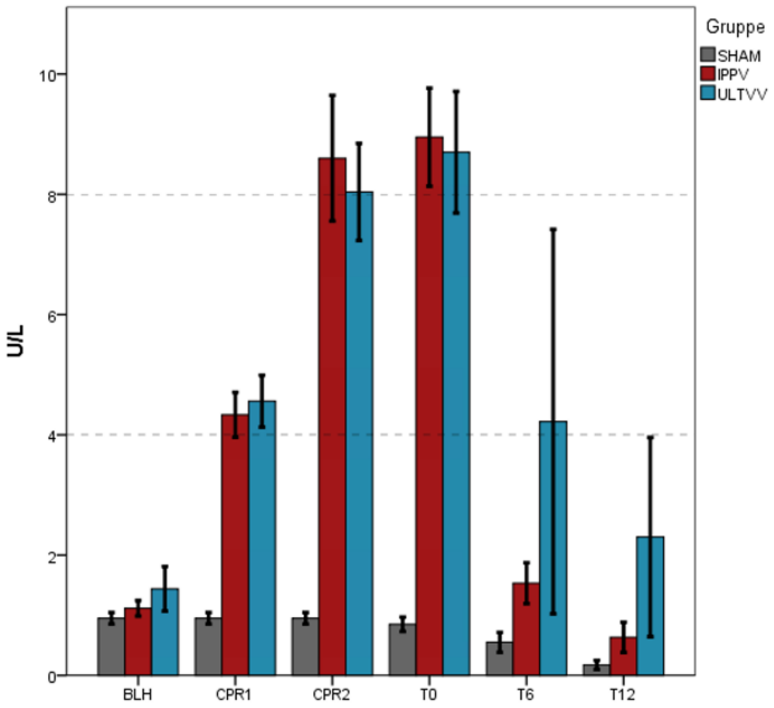


*Abbildung 4-4 Darstellung der Laktatwerte im Gruppenvergleich zu den verschiedenen Messzeitpunkten als Mittelwerte +/- erster Standardfehler bei einem Signifikanzniveau von p<0,05. *=IPPV4 T12 im Vergleich zu T0 p=0,01, #=ULTVV4 T12 im Vergleich zu T0 p=0,01.*

Die aus der arteriellen BGA gewonnen Laktatwerte sind in der Abbildung als Mittelwerte +/- erster Standardfehler dargestellt. Die Werte wurden über den gesamten 24 h Verlauf regelmäßig erfasst. Die Postreanimationsphase wurde in der Grafik jedoch auf die wesentlichen Messzeitpunkte T0, T6 und T12 begrenzt, da sich zu den weiteren Zeitpunkten keine besonderen Unterschiede zeigten. Zwischen den Interventionsgruppen ergeben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede (p>0,05).

Gruppe	Früher Anstieg T0 verglichen mit BLH	Später Anstieg T12 verglichen mit BLH
IPPVgesamt	0,01	0,41
ULTVVgesamt	0,01	1,00

4.1.4 Laktatwerte unter CPR

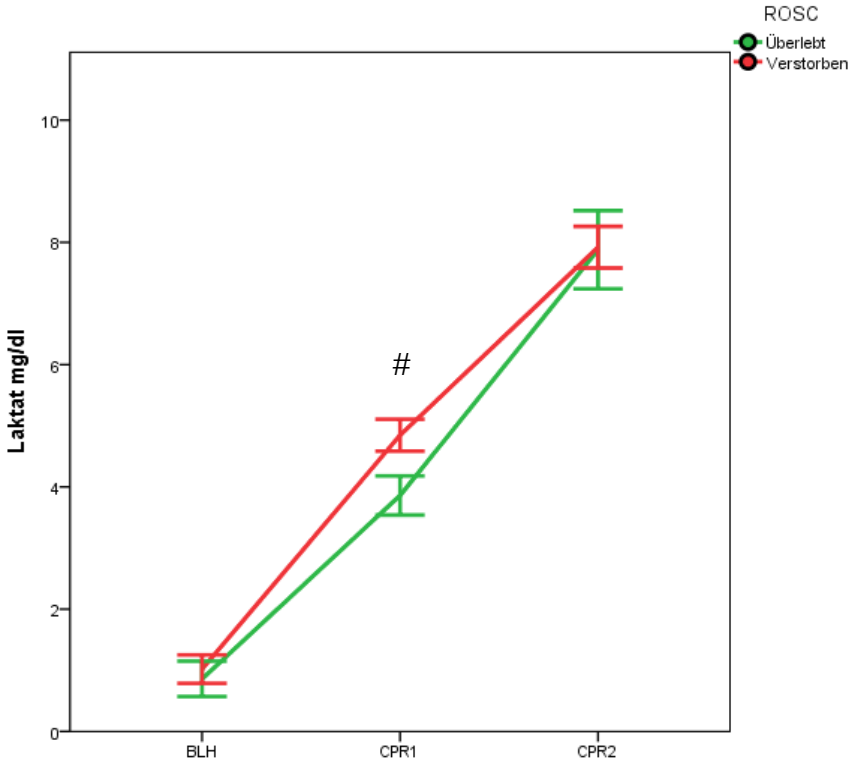


Abbildung 4-5 Darstellung der Laktatwerte unter Reanimation im Vergleich von ROSC zu Non-ROSC als Mittelwerte +/- erster Standardfehler bei einem Signifikanzniveau von p<0,05. #=Überlebt im Vergleich zu Verstorben p=0,03.

In dem Liniendiagramm wurden die Gruppen (Ausschluss von SHAM) zusammengefasst und nach ihren Laktatwerten als Mittelwerte +/- erster Standardfehler unter CPR aufgetragen und dabei die Tiere mit erfolgreichem ROSC mit den Verstorbenen verglichen. Es lässt sich ein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt CPR1 feststellen p=0,03.

4.1.5 Glukose im Gruppenvergleich

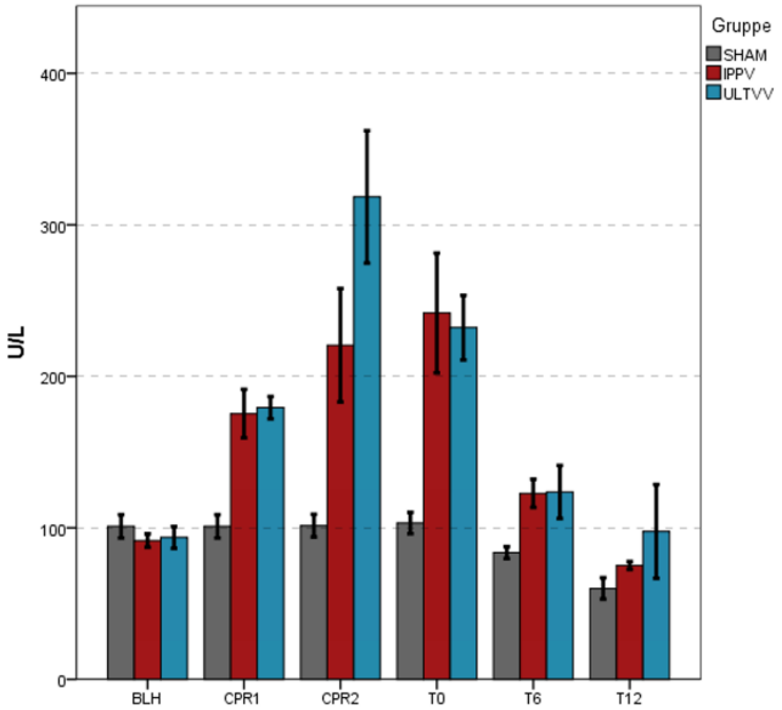


Abbildung 4-6 Darstellung der Glukosewerte im Gruppenvergleich zu den verschiedenen Messzeitpunkten als Mittelwerte +/- erster Standardfehler bei einem Signifikanzniveau von p<0,05.

In der Abbildung sind die aus derselben arteriellen BGA gewonnen Glukosewerte als Mittelwerte +/- erster Standardfehler dargestellt. In der Grafik wurden die Messzeitpunkte der Postreanimationsphase ebenfalls auf die Zeitpunkte T0, T6 und T12 reduziert. Zu den weiteren Zeitpunkten ergaben sich keine besonderen Unterschiede. Die Zeitpunkte CPR1 bis T0 sind durch die i.v. Gaben von Amiodaron in 20 ml G5-Lösung beeinflusst und daher nur eingeschränkt zu interpretieren. Weiterhin erhielten einige Tiere bei Hypoglykämie während der Postreanimationsphase 4-8mg G40 i.v.. Während der Postreanimationsphase lassen sich zwischen ULTVV und IPPV keine signifikanten Unterschiede feststellen (p>0,05).

Gruppe	Früher Anstieg T0 verglichen mit BLH	Später Anstieg T12 verglichen mit BLH
IPPVgesamt	0,05	0,03
ULTVVgesamt	0,01	1,00

4.1.5.1 Glukosewerte im Vergleich zur Länge des kardialen Arrestes

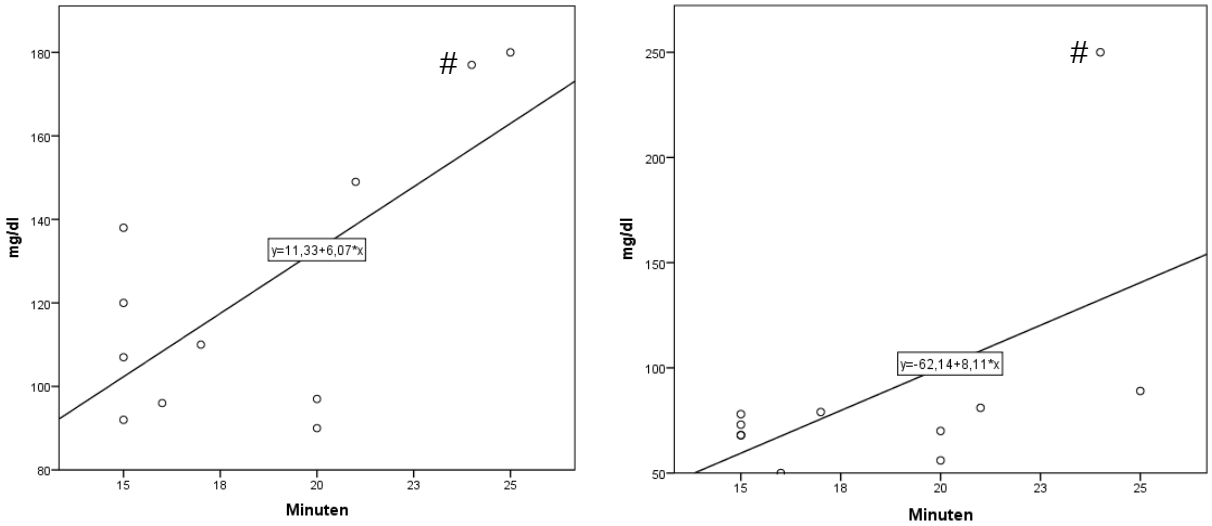


Abbildung 4-7 Darstellung der einzelnen Glukosewerte zu den Zeitpunkten T6 (links) und T12 (rechts) in Relation zu der Länge des kardialen Arrestes (gemessen ab Beginn des Kammerflimmerns bis zum ROSC). T6 R=0,473 und T12 R=0,305. #=CPR7-17

Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen den Glukosewerten der Versuchstiere zu den Zeitpunkten T6, T12 und der Länge ihres jeweiligen kardialen Arrestes in zwei Punktediagrammen. Die Korrelation fällt für beide Zeitpunkte gering aus. Dennoch lässt sich zum Zeitpunkt T6 erkennen, dass die Tiere, die einen kardialen Arrest über 20 Minuten hatten, von einer Hyperglykämie betroffen waren. Im weiteren Verlauf normalisierten sich die Werte, lediglich das Tier CPR7-17 behielt eine Hyperglykämie bei.

4.2 Hämodynamische Vitalparameter in der Postreanimationsphase

4.2.1 Noradrenalingabe im Gruppenvergleich

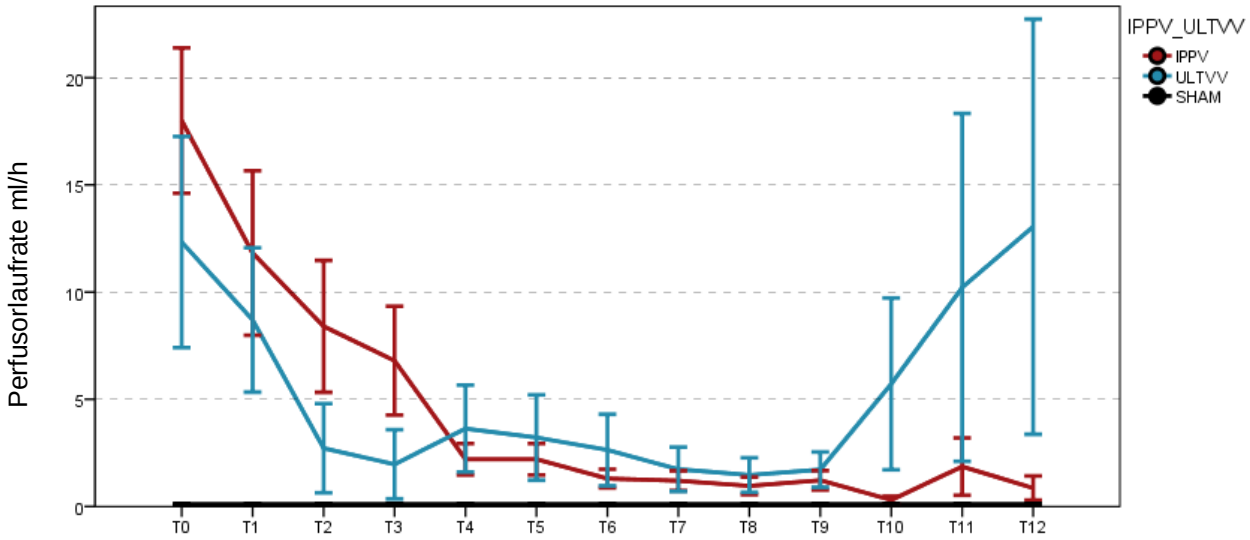


Abbildung 4-8 Darstellung der Laufraten des Noradrenalin-Perfusors (5mg/50ml) im Gruppenvergleich bei Zusammenfassung der Zeitunterschiede zu den verschiedenen Messzeitpunkten ab ROSC als Mittelwerte +/- erster Standardfehler bei einem Signifikanzniveau von p<0,05.

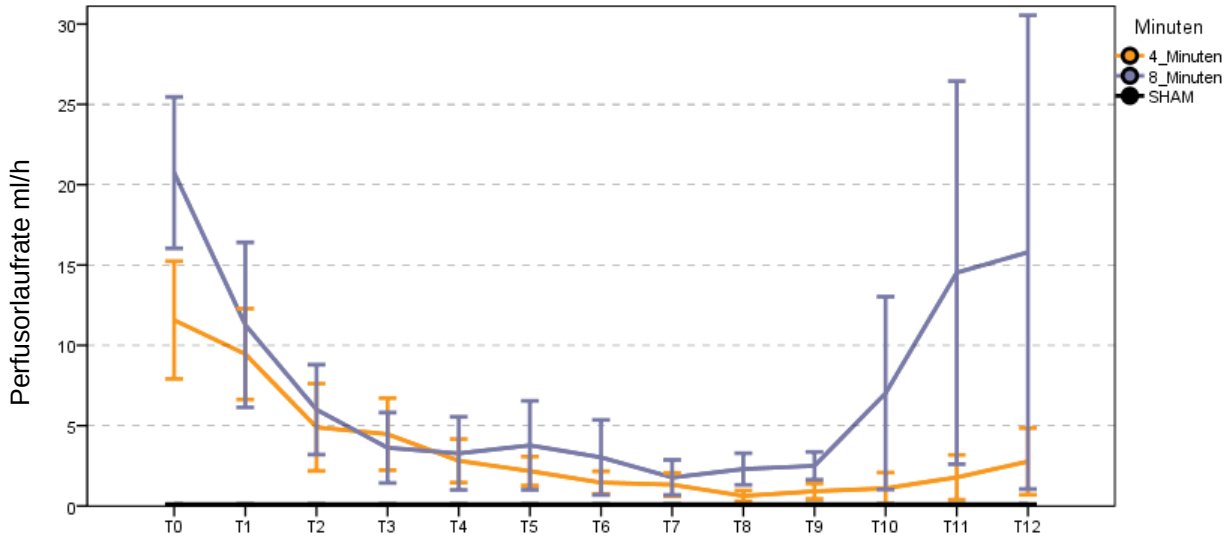


Abbildung 4-9 Darstellung der Laufraten des Noradrenalin-Perfusors (5mg/50ml) im Gruppenvergleich bei Zusammenfassung der Interventionsgruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten ab ROSC als Mittelwerte +/- erster Standardfehler bei einem Signifikanzniveau von p<0,05.

In dem oberen Liniendiagramm wurde der Verlauf der Noradrenalininfusion (5mg/50ml) mittels Perfusor während der frühen Postreanimationsphase dokumentiert, wobei die Unterschiede des interventionsfreien Intervalls nicht berücksichtigt wurden. Es ergeben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede. Bis zum Zeitpunkt T3 liegen die

Mittelwerte der ULTVV-Gruppen jedoch unter denen von IPPV. Der starke Anstieg ab T10 kann bei ULTVV durch CPR7-17 erklärt werden. Das Tier zeigte zum Ende des Versuchs einen sehr instabilen Kreislauf und erhielt Laufraten von bis zu 60 ml/h. Würde man CPR7-17 ausschließen, läge die Kurve von ULTVV ab T10 in etwa auf dem Niveau von IPPV.

Das untere Liniendiagramm stellt zum Vergleich denselben Verlauf dar, wobei hier die Interventionsformen zusammengefasst wurden und nur das interventionsfreie Intervall berücksichtigt wurde. Auch hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

4.2.2 Kreislaufparameter

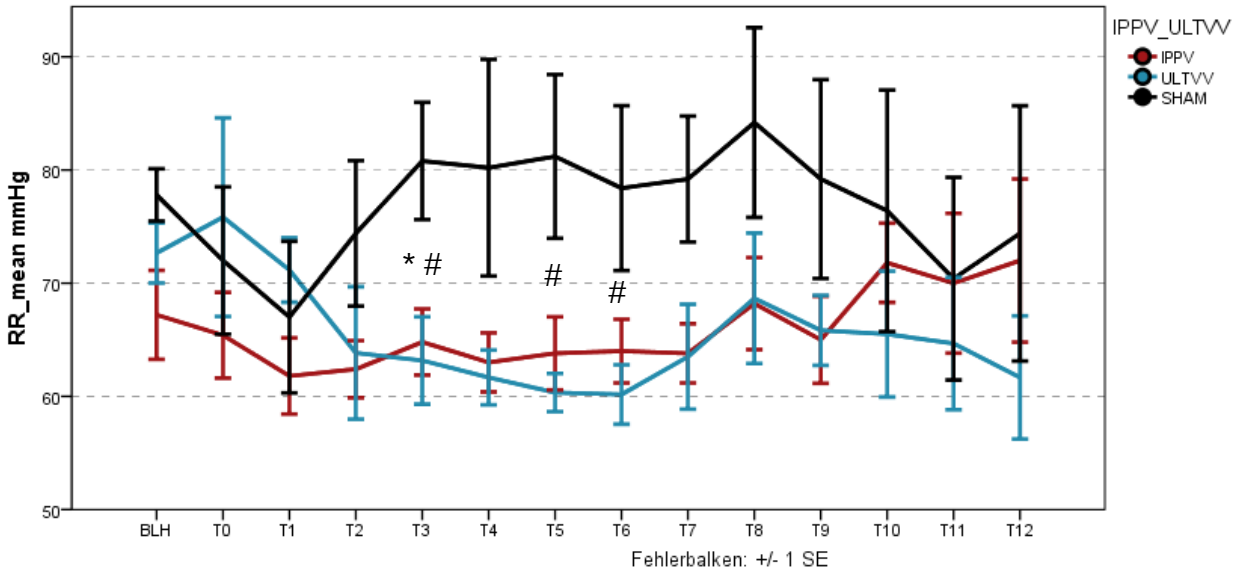


Abbildung 4-10 Darstellung der mittleren Blutdruckwerte im Gruppenvergleich bei Zusammenfassung der Zeitunterschiede zu den verschiedenen Messzeitpunkten als Mittelwerte +/- erster Standardfehler. (= IPPV im Vergleich zu SHAM p=0,03, # = ULTVV im Vergleich zu SHAM T3 p=0,03, T5 p=0,009, T6 p=0,02).*

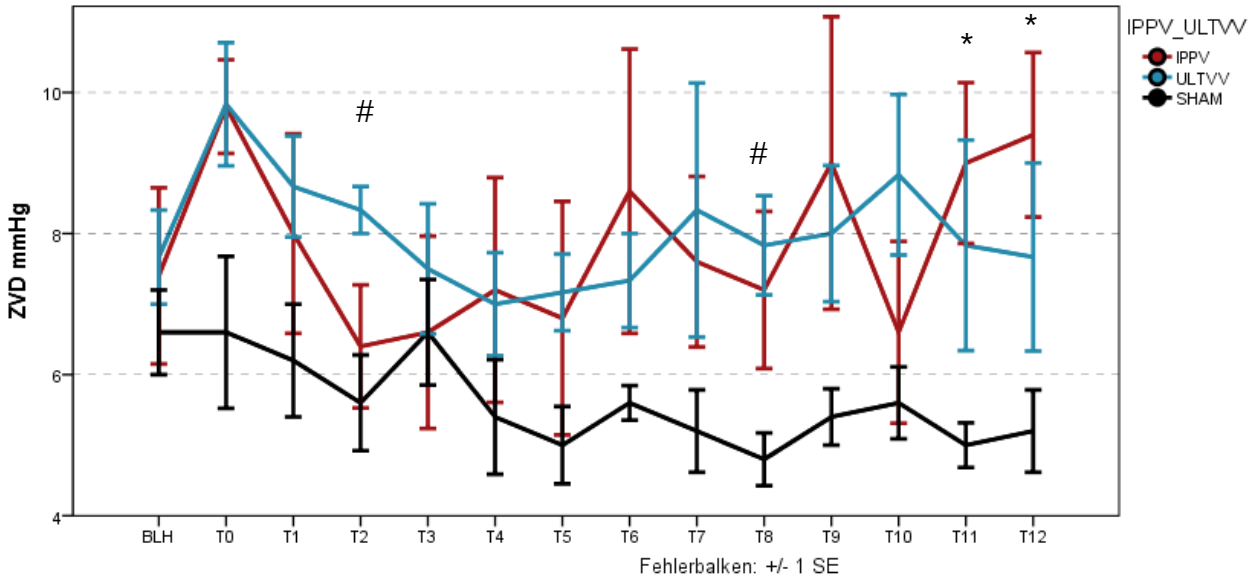


Abbildung 4-11 Darstellung des ZVD im Gruppenvergleich bei Zusammenfassung der Zeitunterschiede zu den verschiedenen Messzeitpunkten als Mittelwerte +/- erster Standardfehler. (= IPPV im Vergleich zu SHAM p=0,03, # = ULTVV im Vergleich zu SHAM p=0,02)*

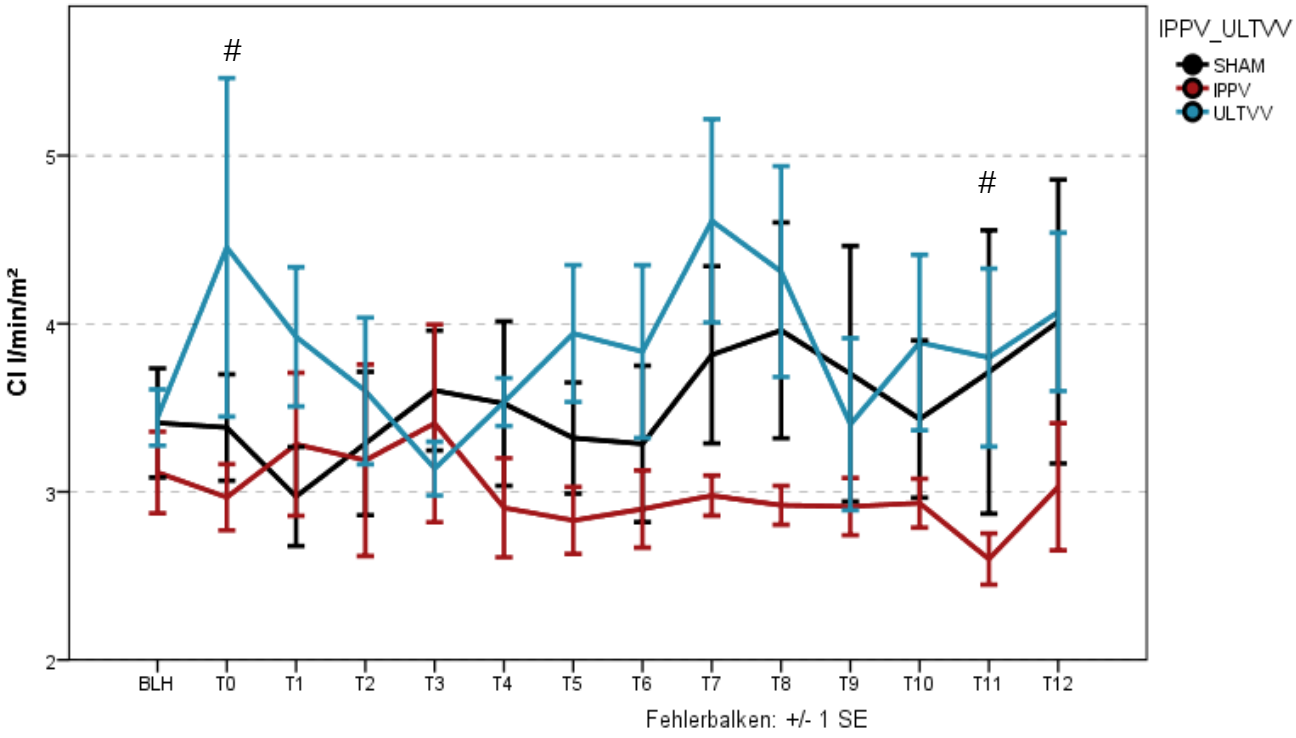


Abbildung 4-12 Darstellung des CI im Gruppenvergleich bei Zusammenfassung der Zeitunterschiede zu den verschiedenen Messzeitpunkten als Mittelwerte +/- erster Standardfehler. (#=ULTVV im Vergleich zu IPPV T0 p=0,02, T11 p=0,01)

In dem oberen Liniendiagramm wurden die mittleren arteriellen Blutdrücke bei invasiver Messung über den zeitlichen Verlauf dargestellt, wobei unter CPR keine Werte erfasst wurden, da diese nicht als verlässlich gelten. Zum Zeitpunkt T3, T5 und T6 ergeben sich signifikante Unterschiede gegenüber der SHAM-Gruppe (* = IPPV im Vergleich zu SHAM p=0,03, # = ULTVV im Vergleich zu SHAM T3 p=0,03, T5 p=0,01, T6 p=0,017). Zwischen IPPV und ULTVV ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (p>0,05). Beide Gruppen liegen insgesamt ab T2 unterhalb der SHAM Gruppe im hypobaren Bereich. Lediglich die IPPV Gruppe kann sich zum Zeitpunkt T12 an die SHAM Gruppe angleichen.

Im mittleren Liniendiagramm wurden die ZVD Werte nach demselben Prinzip dargestellt. Beide Gruppen liegen zu einigen Zeitpunkten signifikant über der SHAM-Gruppe (* = IPPV im Vergleich zu SHAM p=0,03, # = ULTVV im Vergleich zu SHAM p=0,02), wobei sich untereinander keine signifikanten Unterschiede zeigen (p>0,05).

Das unterste Liniendiagramm bildet den Verlauf des Cardiac Index (Herzindex, CI) ab, der sich aus der Beurteilung der Herzleistung zusammensetzt und sich aus dem Herzminutenvolumen und der Körperoberfläche berechnen lässt. Die Interventionsgruppe ULTVV hat zu den Zeitpunkten T0 und T11 einen höheren Index

als IPPV (ULTVV im Vergleich zu IPPV T0 p=0,02, T11 p=0,01). Gegenüber SHAM zeigen beide Interventionsgruppen keine signifikanten Unterschiede (p>0,05).

4.3 Histologie

4.3.1 Zentrilobuläre Nekrosen

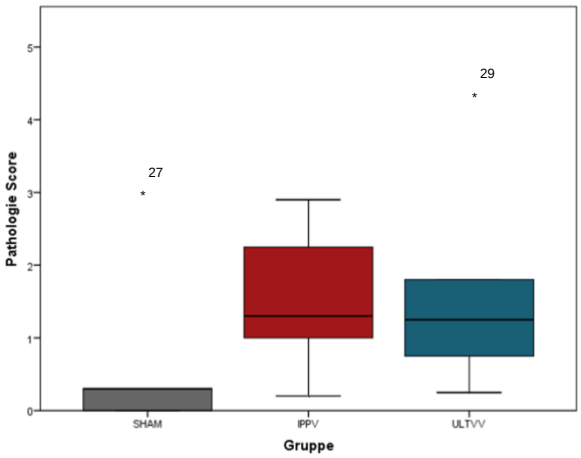


*Abbildung 4-13.Darstellung der mittels Pathologiescore beurteilten zentrilobulären Nekrosen beider Leberschnitte als Mittelwerte im Gruppenvergleich als Boxplot Diagramm. (*27= CPR7-27, *29= CPR7-29) bei einem Signifikanzniveau von p<0,05.*

In der Abbildung wurden die Anhand des Pathologiescore beurteilten Leberschnitte der einzelnen Gruppen von zentrilobulären Nekrosen als Mittelwerte aufgetragen. Zwischen den Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Bei Vernachlässigung der „no-flow“-Zeiten wird deutlich, dass die Interventionsgruppen nah beieinander liegen (IPPVgesamt im Vergleich zu ULTVVgesamt p=0,93). Der Unterschied der Interventionsgruppen gegenüber SHAM ist ebenfalls nicht signifikant (IPPVgesamt im Vergleich zu SHAM p=0,31 und ULTVVgesamt im Vergleich zu SHAM p=0,18)

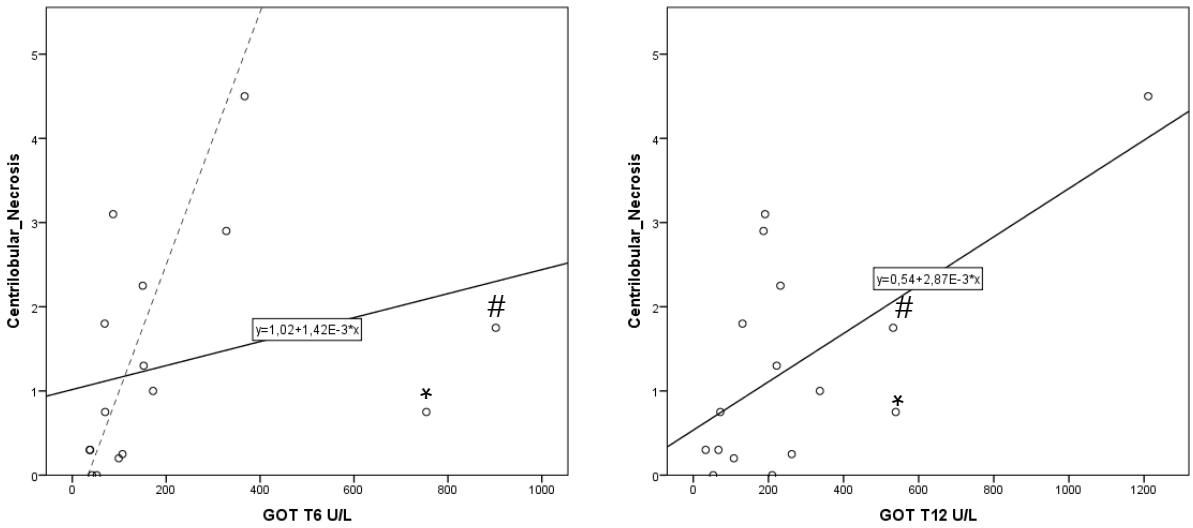


Abbildung 4-14 Darstellung der Ausprägung von zentrilobulären Nekrosen in Relation zu den GOT-Werten zum Zeitpunkt T6 und T12. T6 R=0,08 und T12 R=0,409, bei Ausschluss von CPR7-17 (*) und CPR7-44 (#) T6 R=0,61 (gestrichelte Linie).

In den beiden Punktediagrammen wurde der Zusammenhang zwischen der Ausprägung von zentrilobulären Nekrosen und GOT Werten in der frühen Postreanimationsphase dargestellt, wobei die SHAM Tiere ebenfalls einbezogen wurden. Die Korrelation ist zum Zeitpunkt T6, bei Ausschluss von CPR7-17 und CPR7-44 am höchsten (R=0,61). Das Tier CPR7-17 (ULTVV8) erlitt nach dem 8. Schock eine erneute Degeneration und benötigte einen weiteren für einen ROSC. CPR7-44 (ULTVV4) benötigte ebenfalls 9 Schocks für das Erreichen eines ROSC. Bei beiden Tieren einschließlich CPR7-33 (IPPV4) konnte ein Rückgang der Werte von T6 auf T12 beobachtet werden. Alle anderen zeigten steigende Werte von T6 auf T12.

4.3.2 Hydropische Zellschwellung

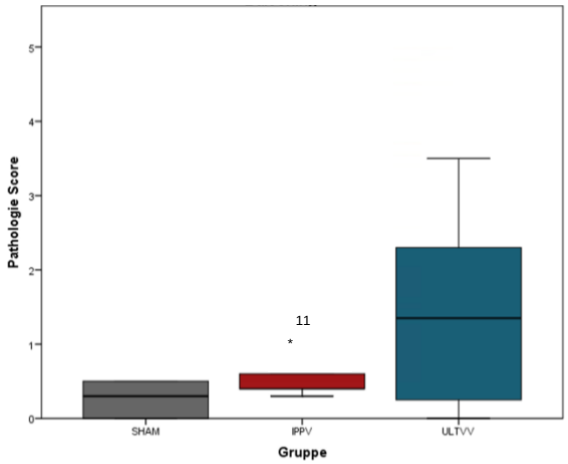


*Abbildung 4-15 Darstellung der mittels Pathologiescore beurteilten hydropischen Zellschwellung beider Leberschnitte als Mittelwerte im Gruppenvergleich als Boxplot Diagramm bei einem Signifikanzniveau von p<0,05. (*11= CPR7-11)*

In der graphischen Darstellung zeigt sich, dass der Median von ULTVVgesamt deutlich über dem der anderen Gruppen liegt, dieser Unterschied ist jedoch nicht signfikant (IPPVgesamt im Vergleich zu ULTVVgesamt p=0,43 und SHAM im Vergleich zu ULTVVgesamt p=0,18). Der Unterschied zwischen IPPV und SHAM ist weiterhin nicht signifikant (IPPVgesamt im Vergleich zu SHAM p=0,22).

4.3.3 Inflammation

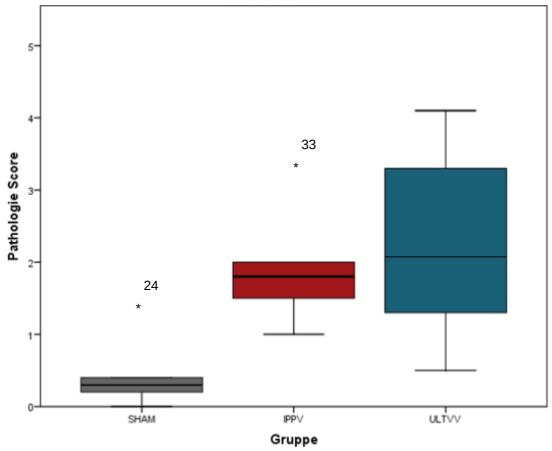


*Abbildung 4-16 Darstellung der mittels Pathologiescore beurteilten Inflammation beider Leberschnitte als Mittelwerte im Gruppenvergleich als Boxplot Diagramm bei einem Signifikanzniveau von p<0,05. (*24= CPR7-24, *33= CPR7-33)*

Bei dem Vergleich der Interventionsgruppen lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen (IPPVgesamt im Vergleich zu ULTVVgesamt p=0,93). Der Unterschied der Interventionsgruppen gegenüber SHAM ist hingegen jeweils signifikant (IPPVgesamt im Vergleich zu SHAM p=0,02 und ULTVVgesamt im Vergleich zu SHAM p=0,01).

4.3.4 Venöse Kongestion

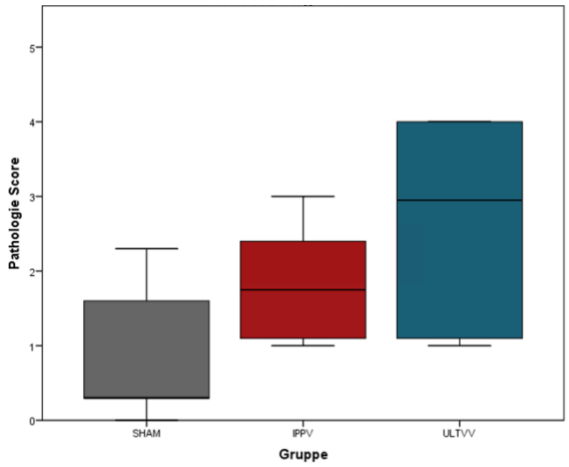


Abbildung 4-17 Darstellung der mittels Pathologiescore beurteilten venösen Überlastung beider Leberschnitte als Mittelwerte im Gruppenvergleich als Boxplot Diagramm bei einem Signifikanzniveau von p<0,05.

Im Vergleich der gepoolten Interventionsgruppen ergibt sich kein signifikanter Unterschied (IPPVgesamt im Vergleich zu ULTVVgesamt p=0,33). Auch der Unterschiede zwischen IPPV im Vergleich zu SHAM ist nicht signifikant (IPPVgesamt im Verlgeich zu SHAM p=0,15). Der Unterschied zwischen ULTVV und SHAM ist hingegen signifikant (ULTVVgesamt im Verlgeich zu SHAM p=0,05).

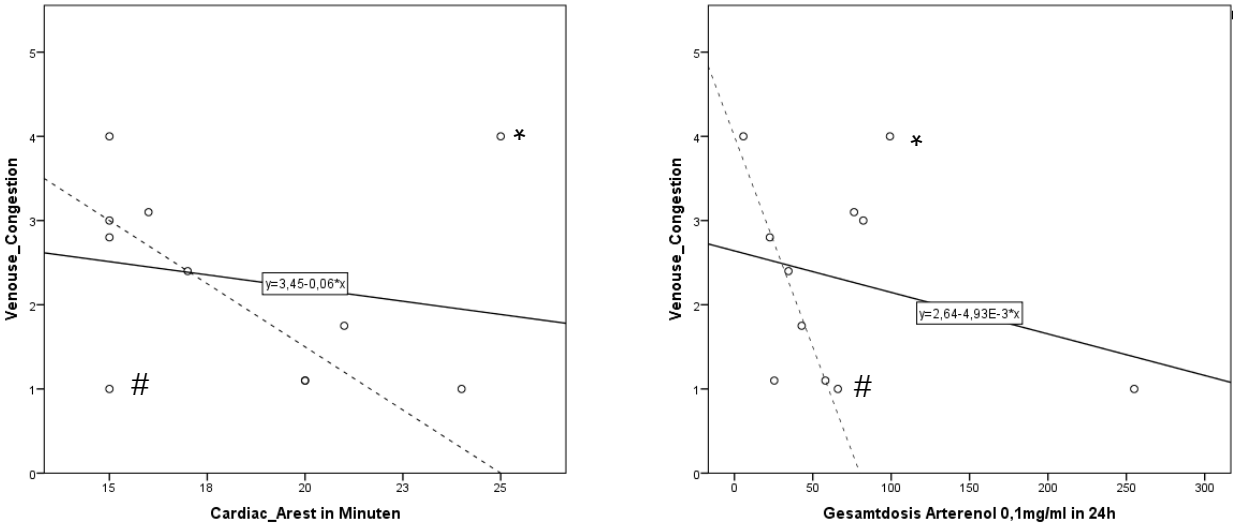


Abbildung 4-18 Darstellung der Ausprägung von venösen Überlastungen in Relation zu der Länge des kardialen Arrestes (gemessen ab dem Beginn des HKS bis zum Eintreten eines ROSC) (links) und zu der Gesamtdosis von i.v. verabreichtem Arterenol (5mg/50ml) während der Postreanimationsphase. Kardialer Arrest R=0,04, bei Ausschluss von CPR7-44(*) und CPR7-47(#) R=0,781 (gestrichelte Linie). Gesamtdosis R=0,081(gestrichelte Linie zeigt lediglich eine Bezugslinie).

Die oberen Punktediagramme sollen einen möglichen Bezug zwischen der Ausprägung von venöser Überlastung innerhalb der Leber zu den Faktoren einer „no-flow“ beziehungsweise „low-flow“ Zeit während des HKS (links) und der anschließenden Behandlung während der frühen Postreanimationsphase mit Arterenol (rechts) darstellen. In beiden Darstellungen fällt die Korrelation sehr niedrig aus und stellt jeweils eine negative Beziehung dar.

Schließt man jedoch die Tiere CPR7-44 (ULTVV4) und CPR7-47 (IPPV4) aus kann die Korrelation bereits auf R=0,781 (links) verbessert werden. CPR7-44 benötigte 9 Schocks bis zum Erreichen eines ROSC, was die höchste Anzahl in dieser Studie repräsentiert und CPR7-47 benötigte nur 3 Schocks, was die niedrigste Anzahl repräsentiert. In der Postreanimationsphase deutet sich bei höheren Gaben von Arterenol ein Zusammenhang zum Rückgang der venösen Überlastung an (gestrichelte Linie).

4.3.5 Sinusoidale Kongestion

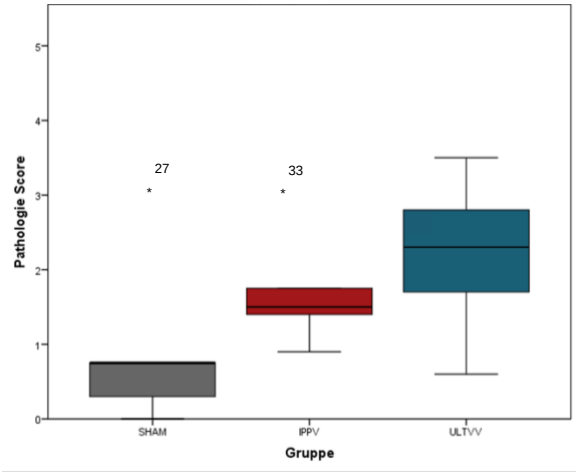


*Abbildung 4-19 Darstellung der mittels Pathologiescore beurteilten sinusoidalen Überlastung beider Leberschnitte als Mittelwerte im Gruppenvergleich als Boxplot Diagramm bei einem Signifikanzniveau von p<0,05. (*27= CPR7-27, *33-CPR7-3314)*

Für die sinusoidale Überlastung lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Inverventionsgruppen feststellen (IPPVgesamt im Vergleich zu ULTVVgesamt p=0,33. Weiterhin zeigt sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen der jeweiligen Interventionsgruppe im Vergleich zu SHAM (IPPVgesamt im Vergleich zu SHAM p=0,29 und ULTVVgesamt im Vergleich zu SHAM p=0,35).

4.3.6 Gesamtscore

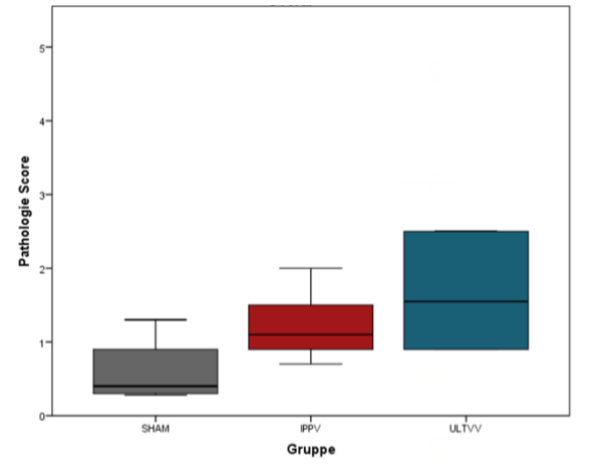


Abbildung 4-20 Darstellung der mittels Pathologiescore beurteilten Gesamtscore beider Leberschnitte als Mittelwerte im Gruppenvergleich als Boxplot Diagramm bei einem Signifikanzniveau von p<0,05

Für eine abschließende Gesamtbeurteilung wurden die Mittelwerte der verschiedenen Kriterien zusammengefasst. Hierdurch wird eine Einschätzung des generellen

Gewebeschadens ermöglicht. Die gepoolten Interventionsgruppen zeigen keinen signifkanten Unterschied zueinander (IPPVgesamt im Vergleich zu ULTVVgesamt p=0,33) Die Interventionsgruppe IPPVgesamt zeigt gegenüber SHAM keinen signifikanten Unterschied (IPPVgesamt im Vergleich zu SHAM p=0,10), bei ULTVV im Vergleich zu SHAM wird der Unterschied hingegen signifikant (ULTVV im Vergleich zu SHAM p=0,03).

5 Diskussion

5.1 Modell und Methodik

Tiermodelle sind eine etablierte Methode in der Simulation und Untersuchung eines HKS, sowie der Therapie und Beobachtung während der Postreanimationsphase. Die Verwendung eines elektrischen Stimulationskatheters zur Induktion des Kammerflimmerns findet eine weit verbreitete Anwendung und gilt als anerkannte Methode. (76-78)

In der vorliegenden Studie wurde ein Kammerflimmern bei Schweinen mit anschließendem HKS mittels Stimulationskatheter induziert. Es folgte je nach Randomisierung ein maßnahmenfreier Zeitraum von 4 oder 8 Minuten. Hierdurch sollte eine realistische Situation bis zum Eintreffen eines Ersthelfers simuliert werden. Anschließend wurden in einem Zeitraum von 8 Minuten gemäß den aktuellen ERC-Richtlinien Basismaßnahmen ergriffen. Hieran schloss sich die Interventionsphase des ALS durch professionelle Helfer nach der jeweiligen Gruppenzuteilung an. Insgesamt wurde ein Szenario simuliert, welches das Ereignis eines HKS unter denkbaren Bedingungen abbildet und nach der gültigen Lehrmeinung therapiert wurde. (57)

Die vier Interventionsgruppen unterschieden sich in der Zeit, die den maßnahmenfreien Zeitraum widerspiegelt und in der jeweiligen Beatmungsform ab dem ALS. Abgesehen davon wurden alle Gruppen gleichbehandelt, wodurch eine weitestgehende Strukturgleichheit geschaffen wurde. Aus diesem Grund können die Auswirkungen auf den Organismus tendenziell nur auf die Variablen „Zeit“ und „Beatmungsform“ hin untersucht werden.

Allerdings müssen individuelle Unterschiede der Versuchstiere berücksichtigt werden, die Auswirkungen auf das Outcome nach einem ROSC haben können. Diese lassen sich jedoch nicht weiter quantifizieren und sind daher als Störvariablen anzusehen. Um diesen Faktor zu minimieren wurde jedes Mal die vorgegebene Rekrutierungszeit eingehalten und die BLH dokumentiert. Die Varianz in der Körpertemperatur beim Eintreffen der Tiere wurde ebenfalls durch ein Anwärmen auf ca. 37° C Körperkerntemperatur ausgeglichen. Während der Postreanimationsphase ließen sich bei einigen Tieren starke Anstiege der Körperkerntemperatur beobachten, die durch eine unterschiedlich starke Reaktion des Immunsystems erklärt werden können. Dieser wurde durch Abdecken der Tiere oder aktive Kühlung mit Eis begegnet, um ein möglichst gleiches Temperaturniveau zu halten.

Da der Wiedereintritt eines spontanen Kreislaufes nicht steuerbar ist, unterlagen die Versuchstiere unterschiedlich langen Reanimationszeiten. Im Protokoll waren bis zu 10 Zyklen á zwei Minuten mit maximal 10 Schockgaben vorgesehen. Somit ergaben sich auch unterschiedlich lange Ischämiezeiten, sowie verschiedene Belastungen für das Myokard und Lungenparenchym infolge der Thoraxkompressionen. Diesem Umstand folgten sehr variable Kreislaufparameter und benötigte Katecholamingaben in der Postreanimationsphase, die sich ebenfalls auf einen potenziellen Gewebeschaden auswirken können. Somit bildet das in der vorliegenden Studie verwendete Szenario zwar realistische Bedingungen ab, es wäre jedoch für zukünftige Studien zu überlegen, die Reanimationsdauer auf weniger Zyklen zu beschränken, was eine bessere Einheitlichkeit und damit auch Vergleichbarkeit zur Folge hätte.

Um die Auswirkungen auf die Leber nachzuweisen und quantifizierbar zu machen, wurden Blutwerte erfasst und histologische Präparate angelegt. Hierüber ließen sich die Interventionsgruppen miteinander vergleichen.
Während der Postreanimationsphase gilt der schnelle Anstieg der Aminotransferasen als gängige Methode, um einen Leberschaden zu erfassen. Die Erstellung der Werte aus dem arteriellen Blutserum der Tiere erfolgte durch das Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz. Die Analysen und Dokumentation der BGA-Proben für Laktat- und Glukoseparameter erfolgten im Labor vor Ort. Hierfür wurde ein BGA-Gerät der Firma Radiometer ABL90 genutzt, welches als etablierte Methode zur verlässlichen BGA gilt.
HE-Färbungen sind etablierte Routinefärbungen für die Untersuchung der Histologie der Leber. Hepatozyten lassen sich hierüber mit ihrem Zellkern sehr gut darstellen. Veränderungen des Zyto- und Karyoplasmas können sichtbar gemacht werden. Immunzellen werden ebenfalls mittels HE-Färbung sichtbar.

5.2 Limitation der Studie

Die Studie nutzte ein experimentelles prospektives Modell, in dem zu Versuchsbeginn standardisierte Ausgangsbedingungen geschaffen wurden. Neben der Variable „Zeit“ wurde die Art der „Beatmungsform“ während der Intervention variiert. Ansonsten wurden alle Tiere gleichbehandelt. Demnach sind prinzipiell Veränderungen in den Ergebnissen auf die Variablen „Zeit“ und „Beatmung“ zurückzuführen. Dabei sind jedoch einige Faktoren zu berücksichtigen, weshalb eine Verallgemeinerung nicht zulässig wäre.

Die für den Versuch ausgewählten Tiere stammten von einem Zuchtbetrieb, der nach den Maßstäben der Biolandwirtschaft eine artgerechte Aufzucht gewährleistete. Dennoch sind interindividuelle Unterschiede vorhanden. Zudem stammten die Tiere teilweise aus dem gleichen Wurf und unterlagen einem erhöhten Risiko für Gendefekte auf Grund der größeren Rate an Konsanguinität. Es wurden nur männliche Tiere für die Studie zugelassen. Im Vergleich zu einer humanen Population ergeben sich somit deutliche Unterschiede.

Bei der Bewertung von Endergebnissen müssen ebenfalls die Ausgangswerte zum Zeitpunkt BLH betrachtet werden. Hier fällt eine Streuung der Vitalparameter, sowie der Blutwerte auf. In der Regel bewegten sich diese jedoch im physiologischem Normbereich. Trotzdem nimmt die generelle Konstitution der Tiere vor Versuchsbeginn einen Einfluss auf den späteren Verlauf in der Postreanimationsphase.

Eine entscheidende Limitation der Studie ergibt sich ebenfalls aus der Auswahl der Versuchstiere. Tiere, die bereits vor Versuchsbeginn starke Abweichungen in der BGA oder Sättigung zeigten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Somit wurden nur gesunde Tiere in der Studie zugelassen, die lediglich durch den Stimulationskatheter ein Kammerflimmern als Ursache des HKS erlitten. Betrachtet man dagegen Patienten der Normalpopulation, die einen HKS erleiden, sind diese in der Regel bereits mehrfach vorerkrankt. Kardiale Vorerkrankungen stellen hierbei das Hauptrisiko dieser Patientengruppe dar. Vor allem die koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkte können sehr häufig festgestellt werden. Für die Betrachtung der Beatmungsformen fehlt ebenfalls der Vergleich zu pulmonal vorerkrankten Patienten, wie beispielsweise Asthma oder COPD. Weiterhin findet bei dem Vergleich der Leberschädigung keine Betrachtung bei vorliegender Schädigung etwa durch Hepatitiden oder zirrhotische Umbauprozesse statt. Somit lassen sich die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf Patientengruppen, die einen HKS erleiden, übertragen.

Durch das gewählte Model lassen sich zwar die Auswirkungen auf den Organismus durch die Zeit des „no-flow“ Intervalls und der unterschiedlichen Beatmungsformen gut darstellen, jedoch weicht es damit von einem realen Szenario ab. Insbesondere für die Betrachtung der Leber muss berücksichtigt werden, dass eine ausgeprägte Schädigung mit Ausbildung einer HH bislang eher bei kardial vorbelasteten Patienten beobachtet wurde. (12)
Unterschiede zu einem realen Szenario ergeben sich ebenfalls aus der Tatsache, dass die Tiere sich zum Zeitpunkt des Kammerflimmerns bereits in Narkose befanden, intubiert waren und über arterielle und venöse Zugänge verfügten. Mögliche Komplikationen während des ALS werden daher nicht berücksichtigt.
Weiterhin muss bei Auswirkungen auf die Leber die Menge an verabreichten Medikamenten berücksichtigt werden, da die Hepatozyten neben dem HKS durch die Entgiftung zusätzlich belastet werden. Hier besteht Unklarheit, inwieweit sich eine Kombination der Medikamente auswirkt. Zudem fallen durch den generellen Zelluntergang Stoffwechselendprodukte an, die ebenfalls über die Leber ausgeschieden werden, sich jedoch nicht quantifizieren lassen.

Für die histologische Auswertung ergeben sich limitierende Faktoren durch die HE-Schnitte. Generell kann die Aufnahme der HE-Färbung unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Die Beurteilung von Nekrosen im Vergleich ist somit erschwert, da sich diese durch eine geringere HE-Aufnahme auszeichnen. Des Weiteren können Präparate hyperäm erscheinen. Für eine genaue Differenzierung von Immunzellen ist die HE-Methode zudem nicht ausreichend. Vor allem Kupfferzellen sind erst durch eine „Giroud-Leblond“-Färbung gezielt zu identifizieren, aber auch Makrophagen allgemein lassen sich besser durch eine „PAS“-Färbung darstellen. (79)
Weiterhin fehlen in dieser Studie molekularbiologische Analysen des entnommenen Gewebes zur Quantifizierung von Entzündungsmediatoren. Da bei dieser Studie der Vergleich der neuen Beatmungsform, mit der bereits etablierten im Vordergrund stand, war die Betrachtung der Leber nicht das primäre Ziel. Somit standen auch aus finanziellen Gründen keine weiteren Untersuchungen des Lebergewebes zur Verfügung.
Die Leber ist mit 1600-1800 g (bei Menschen) ein sehr großes Organ. Die 2 Proben aus dem linken Lappen stellen somit nur einen kleinen Ausschnitt dar. Demzufolge blieben bestimmte Areale, die möglicherweise stärkere Veränderungen zeigten, unentdeckt.

Für die Signifikanz der Ergebnisse ergeben sich deutliche Nachteile aus der geringen Zahl an vergleichbaren Tieren pro Gruppe. Gerade in den 8 Minuten Gruppen liegen jeweils nur 2 dokumentierte Endergebnisse vor. Die Gruppe ULTVV8 ist zudem bei einigen der Ergebnisse von einem hohen Standardfehler betroffen. Auf Grund der niedrigen ROSC-Raten ist daher eine statistische Analyse nur zwischen IPPVgesamt und ULTVVgesamt möglich, jedoch nicht zwischen den vier Untergruppen.
Weiterhin konnte zwar bei fast allen Tieren nach ROSC ein schneller Anstieg der GOT beobachtet werden, ein deutlicher Anstieg der GPT blieb jedoch weitestgehend aus. Insgesamt konnte die Kombination aus dem Anstieg der Aminotransferasen mit deutlichem Nachweis einer Schädigung in der Histologie nur zwei Mal bei den Tieren CPR7-29 und CPR7-44 dokumentiert werden.

Zusammenfassend ergibt sich für den Vergleich der Studienergebnisse mit der Literatur das Problem, dass es sich in retrospektiven Studien von Patienten um eine Mehrzahl von vorerkrankten Menschen im mittleren bis höheren Lebensalter handelt. Insbesondere die Ausbildung einer HH wird in der Mehrzahl bei kardial vorbelasteten Patienten diagnostiziert. Daher sind Schlussfolgerungen aus einem Modell mit jungen gesunden Schweinen nur eingeschränkt möglich. Weiterhin wurde für die Ursachen eines HKS lediglich ein Rhythmusereignis einbezogen. Andere Ursachen bleiben gänzlich unberücksichtigt, was die Übertragbarkeit weiter einschränkt.

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Laborparameter

Um den Zusammenhang zwischen der Beatmungsform und den Auswirkungen für den Organismus zu eruieren, ist die alleinige Betrachtung einzelner Parameter nicht ausreichend. Die Schädigung der Organe kann sich aus vielerlei Faktoren während des HKS, der Reanimation und der Postreanimationsphase ergeben.
Daher erfolgte ein umfangreiches Monitoring, welches sich aus der invasiven, kontinuierlichen Blutdruckmessung, Herzfrequenzbestimmung, peripherer Sauerstoffsättigung, INVOS-Messung, sowie der regelmäßigen HZV-Messung über das PiCCO-System zusammensetzte. Weiterhin wurde eine arterielle und venöse BGA zu jedem Messzeitpunkt vorgenommen. Zudem erfolgten Blutentnahmen neben der BLH zu den Zeitpunkten T6 und T12 mit Bestimmung des Blutbildes, sowie der

wichtigsten Nieren- und Leberparameter. Somit bilden diese Maßnahmen das etablierte Standardvorgehen der Intensivmedizin ab, welches seine Anwendung bei Patienten nach einem HKS findet.

Bei der Auswertung der Unterschiede in den GPT-Werten zwischen den Versuchsgruppen lassen sich zu keinem Messzeitpunkt signifikante Ergebnisse präsentieren ($p>0,05$). Dieser Umstand ist vor allem durch die geringe Gruppengröße bei der Bestimmung der p-Werte zu erklären. Tendenziell können jedoch in der grafischen Darstellung der Mittelwerte Unterschiede abgelesen werden. Beim Zusammenschluss der Interventionsgruppen durch Vernachlässigung der „no-flow"-Zeiten ergibt sich ebenfalls zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

In beiden Interventionsgruppen einschließlich SHAM kann ein Anstieg der GPT zum Zeitpunkt T12 gegenüber der BLH beobachtet werden, dieser ist für beide Interventionsgruppen jedoch nicht signifikant (ULTVVgesamt $p=0,09$ und IPPVgesamt $p=0,08$). Auch der Unterschied zwischen den Interventionsgruppen zum Zeitpunkt T12 ist zueinander nicht signifikant ($p=0,66$).

Bei der Interpretation der Werte muss berücksichtigt werden, dass die GPT ebenfalls in vielen anderen Geweben vorliegt und daher nicht allein auf einen Leberschaden zurückzuführen ist. Dennoch gilt sie durch ihr größtenteils zytosolisches Vorkommen als sensitive Kenngröße einer hepatozellulären Nekrose. (50) Der Anstieg der Werte in der SHAM-Gruppe kann durch die total intravenöse Anästhesie (TIVA) und damit verbundenen Gabe von Propofol und Fentanyl erklärt werden. Da beide Medikamente über die Leber eliminiert werden, kann es zur einer primär toxischen Leberschädigung kommen. (50, 62)

Für die Betrachtung der GOT-Werte lässt sich ebenfalls zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen feststellen ($p>0,05$). Allerdings zeichnet sich hier ein signifikanter Anstieg in der Gruppe IPPVgesamt zum Zeitpunkt T12 gegenüber der BLH ab ($p=0,02$). Für ULTVVgesamt ist dieser Anstieg nicht signifikant ($p=0,17$). In der SHAM-Gruppe kommt es hier ebenfalls zu einem Anstieg der Werte, der durch die TIVA begründet werden kann. Bis zum Zeitpunkt T12 haben sich die Werte beinahe verdoppelt gegenüber der BLH, dieser Anstieg ist jedoch nicht signifikant ($p>0,05$).

Da der GOT-Wert gut für die Prognose im weiteren Verlauf der Postreanimationsphase genutzt werden kann, wurde dieser für die weitere Betrachtung mit der Länge des kardialen Arrestes in Verbindung gebracht. Es lässt sich mit einer Ausnahme (CPR7-

17) eine positive Korrelation (R=0,859) ermitteln, was dafürspricht, dass ein Anstieg der Aminotransferasen auch in dieser Studie maßgeblich durch die Länge der „no-flow“ beziehungsweise „low-flow“ Zeit beeinflusst wurde. Die Länge des HKS als grundlegender Faktor für die Leberschädigung scheint sich nur wenig durch die Beatmungsform und Maßnahmen in der Postreanimationsphase beeinflussen zu lassen, da sich hier keine signifikanten Unterschiede zu den Messzeitpunkten erbringen ließen. Somit stimmen die Ergebnisse dieser Studie einerseits mit denen von Jung et al. überein, dass sich die GOT für die Prognose eines Leberschadens am besten nutzen lässt (6) und bestätigen andererseits die Beobachtungen von Henrion et al., welche die Hämodynamik als grundlegende Komponente der HH ansehen. (69)

Bei der Betrachtung der Laktatwerte lässt sich für den Verlauf der Werte innerhalb beider Interventionsgruppen ein signifikanter Anstieg der Werte zum Zeitpunkt T0 feststellen (IPPV p=0,01 und ULTVV p=0,01). In der Postreanimationsphase konnte in beiden Gruppen eine Rückkehr zu den Ausgangswerten beobachtet werden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass im Mittel eine ausreichende Mikrozirkulation in beiden Interventionsgruppen wiedererlangt wurde. Auch hier kann kein signifikanter Unterschied erfasst werden, was daher weder für einen Vor- noch Nachteil der ULTVV gegenüber der IPPV im Hinblick auf den anaeroben Stoffwechsel spricht.
Bei der Betrachtung der Laktatwerte während der CPR wurden die Tiere lediglich nach dem Kriterium eines ROSC miteinander verglichen, wobei die SHAM-Gruppe ausgeschlossen wurde. Es muss also berücksichtig werden, dass die Zeit und Beatmungsform in den beiden Gruppen gemischt vorkamen, da nur die Aussagekraft eines raschen Laktatanstiegs unter CPR betrachtet werden sollte.
Es kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p>0,05). Trotzdem lässt sich in der Grafik erkennen, dass die Tiere, die einen ROSC erreichten, zum Zeitpunkt CPR1 unterhalb der Laktatwerte der Verstorbenen lagen. Der Schwellenwert von 9 mmol/l, was einem Wert von ca. 81,08 mg/dl entspricht, wurde zu keinem Zeitpunkt überschritten. Dieser Schwellenwert wurde allerdings für erwachsene Menschen bestimmt und lässt sich daher nicht ohne weiteres auf ein Tiermodell übertragen. Zum Zeitpunkt CPR1 liegt ein Wert von 4 mg/dl in etwa zwischen beiden Gruppen mit einem signifikanten Unterschied von p=0,03. Ob sich dieser als Schwellenwert für Schweine herausstellen könnte, lässt sich durch dieses Modell nicht bestimmen, da die Variablen Zeit und Beatmungsform einen direkten Vergleich nicht zulassen. In einem Modell, in

dem alle Tiere exakt gleichbehandelt werden würden, ließe sich dieser Schwellenwert besser beobachten.
Dennoch stimmen die Messungen tendenziell mit den Ergebnissen von Wang et al. überein. (54) Möglicherweise ließe sich der Wert von 4 mg/dl in weiteren Untersuchungen als Schwellenwert für Schweine bestätigen und somit für Studien am Großtiermodell nutzbar machen.

Für die Auswertung der Glukosewerte können die Zeitpunkte CPR1 bis T0 nicht weiter beurteilt werden. Durch die Gabe von Amiodaron in 20 ml G5-Lösung wurden die Werte zu stark beeinträchtigt. Zudem erhielten Tiere mit einem ROSC vor dem 3. Zyklus kein Amiodaron und vor dem 6. Zyklus nur 10ml der Gesamtlösung. Ohnehin erscheint die Betrachtung während der Postreanimationsphase sinnvoller, da es hier zur Ausbildung von Hypo- und Hyperglykämien kommen kann. Insgesamt kann im Gruppenvergleich zum Zeitpunkt T6 festgestellt werden, dass die Mittelwerte der Interventionsgruppen nah beieinander unterhalb des Grenzwertes von 10 mmol/l liegen, was einem Wert von ca. 180 mg/dl entspricht. Bei T12 gleichen sich die Mittelwerte zunehmend der SHAM Gruppe an. Der Mittelwert von ULTVVgesamt ist hier durch CPR7-17 stark beeinflusst. Das Tier erhielt zum Zeitpunkt T4 8 g einer G40 Lösung zum Ausgleich einer drohenden Hypoglykämie. Eine Therapie mit Insulin erfolgte bei keinem der Tiere. Zwischen den Interventionsgruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$).
Bei dem Vergleich der Glukosewerte während der Postreanimationsphase und der Länge des kardialen Arrestes fällt die Korrelation nur gering aus. Tendenziell waren Tiere mit einem kardialen Arrest von über 20 Minuten eher von BZ-Schwankungen betroffen, was sich ungünstig auf die Prognose auswirkt. Allerdings eignet sich dieses Modell nur eingeschränkt zur genaueren Beurteilung, da die Variablen „Zeit“ und „Beatmungsform“ während der CPR unterschiedlich waren. In einem Modell, in dem die Tiere exakt gleichbehandelt würden und entweder keine Intervention bei Hyper- und Hypoglykämie oder ein vorher festgelegtes Schema befolgen würde, ließen sich die Auswirkungen eventuell besser beurteilen.
Inwieweit der Leberschaden eine Auswirkung auf die Entwicklung von Hypo- und Hyperglykämien nimmt, konnte durch dieses Modell auf Grund der unterschiedlichen Interventionen nicht isoliert betrachtet werden. Daher lassen sich durch die Ergebnisse dieser Studie die Beobachtungen von Padkin et al. nur eingeschränkt bestätigen. (60)

5.3.2 Vitalparameter

Da in mehreren Studien Einflüsse auf die Perfusion der Leber durch die Stimulation des Sympathikus oder durch die direkte Gabe von Noradrenalin gezeigt werden konnten (63, 68), wurde die Verabreichung von Noradrenalin während der Postreanimationsphase ebenfalls untersucht. Die Aufteilung nach den Interventionsgruppen und der Zeit dient einerseits der Übersichtlichkeit, andererseits wird so während der unmittelbaren und frühen Phase der Postreanimation (T0-T3) ein geringerer Bedarf an Noradrenalin in der ULTVV-Gruppe sichtbar, der eher durch die Intervention als durch das Zeitintervall begründet werden kann. Der Unterschied ist allerdings zu keinem Zeitpunkt signifikant ($p>0,05$). Bei Ausschluss von CPR7-17 würde die Kurve von ULTVVgesamt bis zu dem Zeitpunkt T12 auf einem sehr ähnlichen Niveau von IPPVgesamt verlaufen. Das Tier CPR7-17 benötigte zum Ende des Versuchs sehr hohe Dosen von Noradrenalin von bis zu 60ml/h bei anhaltendem instabilem Kreislauf und wäre eventuell bei einer Weiterführung des Versuchs in den darauffolgenden Stunden verstorben.

Insgesamt lagen beide Gruppen die meiste Zeit unterhalb der Werte der SHAM-Gruppe im hypobaren Bereich, lediglich IPPVgesamt konnte sich zum Zeitpunkt T12 an die SHAM-Gruppe angleichen.

In der Darstellung des ZVD wird sichtbar, dass die Werte beider Interventionsgruppen über den gesamten Zeitraum oberhalb der SHAM-Gruppe lagen. Der Unterschied zwischen den Interventionsgruppen ist nicht signifikant ($p>0,05$). Ab dem Zeitpunkt T5 lassen sich in beiden Gruppen Schwankungen in der Messung beobachten. Zum Ende liegt ULTVVgesamt unterhalb der Werte von IPPVgesamt, dieser Unterschied ist jedoch ebenfalls nicht signifikant ($p>0,05$).

In der grafischen Darstellung des CI liegt der Verlauf der Kurve von ULTVVgesamt im Mittel oberhalb derer von IPPVgesamt. Signifikante Unterschiede ergeben sich hier allerdings nur zu den Zeitpunkten T0 und T11. Somit kann lediglich eine Tendenz für einen besseren CI bei ULTVV gegenüber IPPV angegeben werden.

Insgesamt lässt sich in der Zusammenschau der Diagramme erkennen, dass beide Interventionsgruppen durch die Gabe von Noradrenalin relativ konstant im hypobaren Normbereich des MAD gehalten werden konnten. Für den ZVD ergeben sich ebenfalls Werte innerhalb des Normbereichs, die jedoch mit einigen Schwankungen verbunden waren, die durch die Lagerung der Tiere während des Versuchs beeinflusst wurden.

Ein Vorteil für den CI von ULTVV gegenüber IPPV lässt sich statistisch nur als Tendenz erkennen und nicht ausreichend bestätigen.

5.3.3 Histologie

Um den Organschaden an der Leber quantifizieren zu können, wurde neben den erfassten Laborparametern das Ausmaß auf histologischer Ebene bestimmt. Hierfür wurden pro Organ zwei Präparate aus zwei unterschiedlichen Schnitten des linken Leberlappens angefertigt. Für den statistischen Gruppenvergleich wurde zunächst ein eigens entwickelter Pathologiescore festgelegt, der auf dem bislang gesicherten Erkenntnisstand zu Veränderungen der Leber nach einem HKS begründet ist. Der Score erfasst zentrilobuläre Nekrosen, hydropische Zellschwellung, Inflammation, venöse Kongestion und sinusoidale Kongestion. So konnte der Unterschied zwischen den Variablen „Zeit“ und „Beatmungsform“ in Folge des Blutstaus und der Hypoxie umfangreich erfasst werden.

Bei der Betrachtung der zentrilobulären Nekrosen können keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden ($p>0,05$). Durch den Zusammenschluss der Interventionsgruppen unter Ausschluss des Kriteriums „Zeit“ ergibt sich $p=0,93$. Die Ergebnisse der Interventionsgruppen liegen demzufolge eng beieinander. Bei ULTVV fielen vereinzelt erhöhte Werte bei der hydropischen Zellschwellung auf. Dieser Umstand lässt vermuten, dass die Hepatozyten der ULTVV-Gruppen unter Reanimation von einer besseren Perfusion und Oxygenierung profitierten, im Nachhinein jedoch durch ein erhöhtes Entzündungsgeschehen und anfallende Noxen beeinträchtigt wurden. Der Unterschied bei den gepoolten Gruppen ist jedoch nicht signifikant ($p=0,43$). Sauerstoff gilt unmittelbar nach einer Reanimation als potenziell gewebeschädigende Substanz durch die Bildung von ROS. Dies würde sich zumindest auch durch die höheren Inflammationswerte in ULTVVgesamt erklären lassen. Hierzu findet sich allerdings keine direkt vergleichbare Literatur, da hydropische Zellschwellungen bislang nicht in Zusammenhang mit einer Beatmungsform untersucht wurden. Jedoch können Vergleiche aus Untersuchungen von transplantierten Lebern herangezogen werden, die eine deutliche Dysfunktion der Hepatozyten durch den Reperfussionsschaden zeigten. (80, 81)

In den Punktediagrammen zwischen dem Anstieg der GOT und der Ausprägung der zentrilobulären Nekrosen kann ein Zusammenhang abgelesen werden. So lässt sich feststellen, dass bei einem Rückgang von zunächst sehr hohen Werten im Falle von CPR7-17 und CPR7-44 mit einer niedrigeren Ausprägung von Nekrosen zu rechnen

ist. Diese Beobachtung leistet eine interessante Ergänzung zu bisherigen Untersuchungen von hepatozellulärem Gewebe nach einem kardiogenen Schock, da bislang allein der starke Anstieg der Aminotransferasen mit zentrilobulären Nekrosen in Verbindung gebracht wurde. (6, 82) Inwieweit sich ein früher Rückgang auf die Werte auswirkt, wurde bisher nicht genauer beschrieben.

Beim Ausschluss der Tiere CPR7-17 und CPR7-44 kann zum Zeitpunkt T6 eine Korrelation von R=0,61 beobachtet werden. Insgesamt kann ein früher Zeitpunkt für die Blutentnahme der Leberwerte eine Prognose über den Leberschaden treffen. Ein deutlicher Anstieg beider Aminotransferasen mit einer starken Ausprägung von zentrilobulären Nekrosen ließ sich allerdings nur zweimal bei CPR7-29 und CPR7-44 beobachten.

Eine Schädigung der Leber kann sich jedoch auch erst im späteren Verlauf bei Patienten manifestieren. So erreichten etwa in der Studie von Fuhrmann et al. beide Aminotransferasen ihre Höchstwerte erst nach 48 h. (41) Daher wäre eine längere Beobachtung im Tiermodell für die Leber zwar interessant, jedoch stieß man in diesem Studienmodell bereits an finanzielle und logistische Grenzen.

Da die Tiere in diesem Modell zudem durch die Interventionsgruppen unterschiedlich behandelt wurden, sind Schlussfolgerungen aus der Beobachtung nur eingeschränkt zulässig. Zudem wurde die Ausbildung einer HH bislang eher bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen diagnostiziert. Aus diesem Grund lassen sich die Ergebnisse dieser Studie nicht ohne weiteres auf eine Normalpopulation übertragen.

Der Zusammenhang zwischen dem schnellen Anstieg von Aminotransferasen und der Ausbildung von zentrilobulären Nekrosen konnte durch das Modell jedoch bestätigt werden. (11)

Bei der Betrachtung der venösen und sinusoidalen Kongestion muss berücksichtigt werden, dass die Beatmungsform wahrscheinlich nur einen sehr geringen Einfluss auf die Unterschiede nimmt. Hierzu gibt es bislang keine vergleichbare Literatur. Allerdings könnten hohe Werte bei der Kongestion durch die höhere Inflammation und damit verbundenen Freisetzung von vasoaktiven Substanzen bedingt sein. Ein Einbezug von molekularbiologischen Untersuchungen würde hier mehr Aufschluss gewähren.

In der Darstellung der Beziehung zwischen der Länge des kardialen Arrestes und der Ausprägung ergibt sich eine negative Korrelation. Diese erscheint zunächst widersprüchlich, da ein verlängertes Rechtsherzversagen mit einem größeren Blutstau einhergeht. Der Zusammenhang von Noradrenalin und der sinkenden venösen

Überlastung stellt jedoch ebenfalls eine negative Beziehung dar. Daraus ergibt sich eine mögliche Erklärung. Noradrenalin steigert die kardiale Vorlast durch Verbesserung des venösen Rückstroms, was sich entlastend auf die Lebervenen auswirkt. Diese Beobachtungen stimmen mit denen von De Backer et al. insofern überein, dass Noradrenalin ähnlich wie Dobutamin eine Hypotension der Gefäße korrigieren kann. (63) Jedoch eignet sich das Modell auf Grund der unterschiedlichen Interventionen während CPR nicht für eventuelle Schlussfolgerungen. Hierfür müsste ein Modell genutzt werden, in dem die Tiere erst in der Postreanimationsphase in Interventionsgruppen mit vergleichbaren Dosierungen von Noradrenalin behandelt werden würden. Möglicherweise lässt sich hier ein ausgewogenes Verhältnis aus dem arteriellen Zufluss und dem venösen Abfluss bei der Infusion von Noradrenalin finden.
Die Leberperfusion wurde in dieser Studie nicht direkt gemessen. Die ULTVV-Gruppe kam in den ersten Stunden mit weniger Noradrenalin bei gleichzeitig höheren Blutdruckwerten gegenüber der IPPV-Gruppe aus. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.
Da sich im Hinblick auf die Kreislaufparameter nur an vereinzelten Messzeitpunkten zwischen den beiden Interventionsgruppen signifikante Unterschiede ergeben und nicht über längere zusammenhängende Messzeitpunkte, kann kein fester Zusammenhang zwischen einer Rechtsherzdysfunktion und der venösen Kongestion geschlossen werden.

Bei der Interpretation der histologischen Ergebnisse und dem Vergleich der beiden Interventionsgruppen muss das Modell der Studie berücksichtigt werden. Mit 24h wurde ein sehr großer Teil der frühen Postreanimationsphase beobachtet. Das interventionsfreie Intervall vor CPR und die Beatmungsform bilden jeweils nur einen von vielen Faktoren bei Veränderungen in der Leber ab. So wird bei dieser Darstellung etwa die Zeit des tatsächlichen kardialen Arrestes nicht berücksichtigt.

6 Zusammenfassung

Die Auswirkungen auf die Leber durch Ischämie nach einem HKS wurden bereits seit mehreren Jahrzehnten an Patienten untersucht. Inwieweit jedoch eine lungenprotektive Beatmung während des ALS eine Rolle für das spätere Outcome spielt, wurde bislang nicht betrachtet. Derzeit gibt es kaum Alternativen zu der IPPV bei CPR. Ebenso gibt es derzeit keine Studie, die ein Tiermodell nutzt, um die direkten Auswirkungen eines HKS mit anschließender Reanimation auf die Leber darzustellen.
In dieser Promotionsarbeit wurde der Einfluss durch die Variablen „Zeit“ und „Beatmungsform“ auf die Leber während der ersten 24 h nach ROSC am Großtiermodell untersucht. Das Modell simuliert ein Kammerflimmern mit anschließender Therapie, die sich in die zwei Interventionsgruppen aufgliedert. Es wurde eine leitliniengerechte Therapie mit der neuen ULTVV verglichen, die sich abgesehen von der Beatmung nicht unterschied. Weiterhin wurde für den Datenvergleich eine SHAM Gruppe in die Studie mit einbezogen. Die Quantifizierung des Leberschadens erfolgte auf laborchemischer und histologischer Ebene. Der neue eigens entwickelte Pathologiescore ermöglichte den statistischen Vergleich von Interventionsgruppen.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der histologischen Auswertung der Leber gezeigt werden. Vereinzelt zeigt sich ein höherer Anstieg beider Aminotransferasen in den ULTVV-Gruppen. Dieser Unterschied fiel in der Histologie geringer aus. In ULTVV zeigten sich weniger Nekrosen, wofür jedoch eine deutlich höhere Ausprägung an hydropischen Zellschwellungen auftrat. Bei dem direkten Vergleich von den GOT-Werten zum Endzeitpunkt mit der Länge des kardialen Arrestes ergab sich eine hohe Korrelation. Die Variable „Zeit“ deutet sich als entscheidende Komponente für den Leberschaden an und konnte nur wenig durch die Beatmungsform beeinflusst werden.

Bei der Auswertung der Hämodynamik konnten ebenfalls keine besonderen Unterschiede gezeigt werden. Bei dem MAD, ZVD und CI waren die Unterschiede zwischen ULTVV und IPPV zu einigen Messzeitpunkten signifikant. Diese Unterschiede blieben allerdings nicht konstant. In der histologischen Auswertung war die venöse und sinusoidale Kongestion zwischen den Gruppen nicht signifikant. Es deutete sich eine Verbesserung bei der Überlastung der Venae hepaticae durch einen

Einsatz von Noradrenalin an, der das Defizit durch einen längeren kardialen Arrest ausgleichen konnte.

Für die Betrachtung der Laktatwerte unter CPR konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Tieren mit ROSC gegenüber den Verstorbenen gefunden werden. In weiteren Studien kann der Wert von 4 mg/dl für das Tiermodell mit Schweinen eventuell für die Prognose nutzbar gemacht werden.
Fast alle Tiere zeigten eine ausreichende Laktatclearence in der Postreanimationsphase. Ein Zusammenhang zwischen der Schädigung von Hepatozyten und einer verschlechterten Laktatclearance konnte in dieser Studie daher nicht erbracht werden.

Die Auswertung der Glukosewerte ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Entwicklung einer hypoxischen Hepatitis konnte in dieser Studie nicht mit dem Auftreten von Hypo- bzw. Hyperglykämien in Verbindung gebracht werden, da der schnelle Anstieg der Aminotransferasen in Kombination mit zentrilobulären Nekrosen nur zweimal erfasst wurde.

7 Ausblick

In dieser Dissertation sollten die hepatischen Auswirkungen einer kardiopulmonalen Reanimationsbehandlung bei Anwendung einer neuartigen Beatmungsform im Schweinemodell analysiert und miteinander verglichen werden. Die umfangreichen und ausführlich dokumentierten Messergebnisse konnten nur vereinzelt signifikante Unterschiede zwischen den Beatmungsformen erbringen. Somit konnte im Hinblick auf die Leber kein Vor- oder Nachteil durch die neue ULTVV gegenüber der etablierten IPPV erbracht werden.
Dennoch konnte diese Arbeit neue Daten zu der Entstehung und dem Verlauf einer Schädigung der Hepatozyten in der Postreanimationsphase beitragen. In der Auswertung der Daten konnte diese Arbeit zeigen, dass ein Anstieg der Aminotransferasen nach jeder erfolgten CPR auftrat. Die positive Korrelation zur Länge des kardialen Arrestes stellte sich in dieser Studie als maßgebliche Komponente heraus. Die Art und Ausprägung der Schädigung an den Hepatozyten fielen jedoch unterschiedlich aus. In weiteren Studien könnten Analysen des Blutdrucks in der Vena

portae und Vena cava inferior mehr Aufschluss über die venöse, sowie sinusoidale Kongestion gewähren. Hier wäre zudem eine Auswertung auf molekularbiologischer Ebene für mehr Aufschluss der Pathophysiologie von Interesse.

Da sich die zwei Beatmungsformen maßgeblich über die Frequenz und das Tidalvolumen unterschieden, wäre in Zukunft von Interesse, ob durch die Anpassung von weiteren Parametern, wie etwa des PEEP oder der FiO_2 eine geringere Belastung für die Hepatozyten, ohne den Nachteil von Schäden an anderen Organen erreicht werden kann.

Um eine mögliche klinische Anwendung der ULTVV an Menschen während CPR zu ermöglichen, sind deutlich mehr belastbare Zahlen im porzinen Modell nötig. Da in dieser Studie nur geringe ROSC-Raten innerhalb der anfänglich vier festgelegten Interventionsgruppen erreicht wurden, sollten Tiermodelle für Studien zunächst fortgeführt werden. Zudem muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass unter einer CPR andere Organe wie etwa das Herz, Lunge und Gehirn deutlich im Vordergrund gegenüber der Leber für die Vitalfunktion, sowie das spätere Outcome von Patienten stehen. Daher sollte in weiteren Analysen zu dieser Studie das Hauptaugenmerk auf diesen Organsystemen liegen. Im Zusammenhang mit der Leber wäre hier auch die Fragestellung einer genaueren Untersuchung einer Rechtsherzdysfunktion und den möglichen Auswirkungen durch eine erhöhte Vorlast und damit einhergehendem Rückstau in die untere Hohlvene von Interesse.

Für den neu erarbeiteten Pathologiescore wäre eine weitere Anwendung in verschiedenen Studienmodellen für dessen Evidenz von Vorteil. Hier sollte seine Anwendbarkeit und Nutzen dahingehend evaluiert werden, ob der Pathologiescore eine gute Methode für die statistische und objektive Bewertung einer Ausprägung der histologischen Schädigung darstellt. Ebenfalls wäre die Frage zu klären, ob er sich auch neben dem Ereignis eines kardialen Arrests auch auf andere Ursachen der hypoxischen Hepatitis anwenden lässt. Weiterhin wäre die Übertragung von Ergebnissen aus dem porcinen auf das humane Modell zu erarbeiten.

Aus den Beobachtungen der Laktatwerte unter CPR, die zudem mit bisherigen Ergebnissen aus anderen Studien übereinstimmen, ergibt sich die Frage, inwieweit eine Bestimmung von Laktatwerten eine sinnvolle Methode für die Prognose eines ROSC darstellen könnte. In weiterführenden Studien würde ein engmaschigeres Monitoring des Laktats weiteren Aufschluss darüber gewähren, ab wann eine Aussage über die Prognose am zuverlässigsten wäre. Es müssten allerdings ebenfalls die

Fragen der Relevanz und Konsequenz für einen ROSC diskutiert werden und ob aus erhöhten Laktatwerten eine klinisch relevante und machbare Handlung abgeleitet werden kann.

Die offenen Fragen zum Thema der CPR und dem späteren Outcome der Patienten geben Anlass für weiteren Handlungsbedarf und der Verbesserung der Interventionen.

8 Literaturverzeichnis

1. Perkins GD, Gräsner J-T, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. Resuscitation. 2021;161:1-60.
2. Fischer M, Wnent, J., Gräsner, J.-T., Seewald, S., Brenner, S., Jantzen, T., Bein, B., Bohn, A., Ristau, P., & die teilnehmenden Rettungsdienste am Deutschen Reanimationsregister. Reanimation 2019. . Öffentlicher Jahresbericht. Deutsches Reanimationsregister. 2020.
3. Massip-Salcedo M, Roselló-Catafau J, Prieto J, Avíla MA, Peralta C. The response of the hepatocyte to ischemia. Liver International. 2007;27(1):6-16.
4. Kasper P, Tacke F, Steffen H-M, Michels G. Hepatische Dysfunktion bei Patienten mit kardiogenem Schock. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2019;114(7):665-76.
5. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a scientific statement from the International liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on clinical cardiology; the Council on Stroke. Resuscitation. 2008;79(3):350-79.
6. Jung C, Fuernau G, Eitel I, Desch S, Schuler G, Kelm M, et al. Incidence, laboratory detection and prognostic relevance of hypoxic hepatitis in cardiogenic shock. Clin Res Cardiol. 2017;106(5):341-9.
7. Jan Wnent J-TGs, Stephan Seewald, Sigrid Brenner, Tanja Jantzen, Matthias Fischer, Barbara Jakisch, Berthold Bein, Andreas Bohn. Deutsches Reanimationsregister. 2019.
8. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin C, et al. Postreanimationsbehandlung. Notfall + Rettungsmedizin. 2015;18(8):904-31.
9. Whitehead MW, Hawkes ND, Hainsworth I, Kingham JG. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. Gut. 1999;45(1):129-33.
10. Trilok G, Qing YC, Li-Jun X. Hypoxic hepatitis: a challenging diagnosis. Hepatology International. 2012;6(4):663-9.
11. Waseem N, Chen PH. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. J Clin Transl Hepatol. 2016;4(3):263-8.
12. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. Am J Med. 2000;109(2):109-13.
13. Marx G, Muhl E, Zacharowski K, Zeuzem S. Die Intensivmedizin: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
14. Kretz FJ, Schäffer J. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
15. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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;342(18):1301-8.
16. Ziegenfuß T. Notfallmedizin: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
17. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41(6):1313-21.

18. Ferrell L, Kakar S, Elder D. Liver Pathology. New York, UNITED STATES: Demos Medical Publishing; 2011.
19. Grasner JT, Wnent J, Herlitz J, Perkins GD, Lefering R, Tjelmeland I, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - Results of the EuReCa TWO study. Resuscitation. 2020;148:218-26.
20. Landesgesetz über den Rettungsdienst sowie den Notfall- und Krankentransport (Rettungsdienstgesetz - RettDG -) in der Fassung vom 22. April 1991, (11.02.2020).
21. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
22. Kirchhof P, Goette A, Gulba D, Hindricks G, Hohnloser SH. Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. Der Kardiologe. 2012;6(1):12-27.
23. Herold G. Innere Medizin 2019: De Gruyter; 2019.
24. Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT. Duale Reihe Innere Medizin: Thieme; 2018.
25. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bbttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: A scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke (Part 1). Int Emerg Nurs. 2009;17(4):203-25.
26. Schneider A, Albertsmeier M, Böttiger BW, Teschendorf P. Postreanimationssyndrom. Der Anaesthesist. 2012;61(5):424-36.
27. Hacke W. Neurologie: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
28. Palmer BS, Hadziahmetovic M, Veci T, Angelos MG. Global ischemic duration and reperfusion function in the isolated perfused rat heart. Resuscitation. 2004;62(1):97-106.
29. Hu CL, Wei HY, Liu ZY, Li X, Liao XX, Li YJ, et al. Investigation of the relationship between venticular fibrillation duration and cardiac/neurological damage in a rabbit model of electrically induced arrhythmia. J Trauma. 2010;69(6):1442-7.
30. Caceres MJ, Schleien CL, Kuluz JW, Gelman B, Dietrich WD. Early endothelial damage and leukocyte accumulation in piglet brains following cardiac arrest. Acta Neuropathol. 1995;90(6):582-91.
31. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O. Out-of-hospital cardiac arrest increases soluble vascular endothelial adhesion molecules and neutrophil elastase associated with endothelial injury. Intensive Care Med. 2000;26(1):38-44.
32. Mussack T, Biberthaler P, Gippner-Steppert C, Kanz KG, Wiedemann E, Mutschler W, et al. Early cellular brain damage and systemic inflammatory response after cardiopulmonary resuscitation or isolated severe head trauma: a comparative pilot study on common pathomechanisms. Resuscitation. 2001;49(2):193-9.
33. Böttiger BW, Motsch J, Braun V, Martin E, Kirschfink M. Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans. Crit Care Med. 2002;30(11):2473-80.
34. Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. J Am Coll Cardiol. 2005;46(1):21-8.
35. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, et al. Postreanimationsbehandlung. Notfall + Rettungsmedizin. 2021;24(4):524-76.

36. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015;372(8):747-55.
37. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1998;338(6):347-54.
38. Ruemmler R, Ziebart A, Moellmann C, Garcia-Bardon A, Kamuf J, Kuropka F, et al. Ultra-low tidal volume ventilation-A novel and effective ventilation strategy during experimental cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation. 2018;132:56-62.
39. Champigneulle B, Geri G, Bougouin W, Dumas F, Arnaout M, Zafrani L, et al. Hypoxic hepatitis after out-of-hospital cardiac arrest: Incidence, determinants and prognosis. Resuscitation. 2016;103:60-5.
40. Sherlock S. The liver in heart failure; relation of anatomical, functional, and circulatory changes. Br Heart J. 1951;13(3):273-93.
41. Fuhrmann V, Jäger B, Zubkova A, Drolz A. Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology and clinical management. Wiener klinische Wochenschrift. 2010;122(5):129-39.
42. Birrer R, Takuda Y, Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. Intern Med. 2007;46(14):1063-70.
43. Weemhoff JL, Woolbright BL, Jenkins RE, McGill MR, Sharpe MR, Olson JC, et al. Plasma biomarkers to study mechanisms of liver injury in patients with hypoxic hepatitis. Liver Int. 2017;37(3):377-84.
44. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014.
45. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. Intensive Care Med. 2009;35(8):1397-405.
46. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk GC, et al. Hepatopulmonary Syndrome in Patients With Hypoxic Hepatitis. Gastroenterology. 2006;131(1):69-75.
47. Fuchs S, Bogomolski-Yahalom V, Paltiel O, Ackerman Z. Ischemic hepatitis: clinical and laboratory observations of 34 patients. J Clin Gastroenterol. 1998;26(3):183-6.
48. Gitlin N, Serio KM. Ischemic hepatitis: widening horizons. Am J Gastroenterol. 1992;87(7):831-6.
49. Heinrich PC, Müller M, Graeve L. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
50. Gressner AM, Arndt T. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
51. Halwachs-Baumann G. Labormedizin: Klinik – Praxis – Fallbeispiele: Springer Vienna; 2011.
52. Berlin L. Aspartat Aminotransferase 2020 [Available from: https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=42.
53. Aslan S, Meral M, Akgun M, Acemoglu H, Ucar EY, Gorguner M, et al. Liver dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. Hepatol Res. 2007;37(3):205-13.
54. Wang CH, Huang CH, Chang WT, Tsai MS, Yu PH, Wu YW, et al. Monitoring of serum lactate level during cardiopulmonary resuscitation in adult in-hospital cardiac arrest. Crit Care. 2015;19(1):344.
55. Debaty G, Babaz V, Durand M, Gaide-Chevronnay L, Fournel E, Blancher M, et al. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients

following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. Resuscitation. 2017;112:1-10.
56. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. Intensive Care Med. 2016;42(2):202-10.
57. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bbttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke (Part II). Int Emerg Nurs. 2010;18(1):8-28.
58. Beiser DG, Carr GE, Edelson DP, Peberdy MA, Hoek TL. Derangements in blood glucose following initial resuscitation from in-hospital cardiac arrest: a report from the national registry of cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation. 2009;80(6):624-30.
59. Girotra S, Chan PS, Bradley SM. Post-resuscitation care following out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest. Heart. 2015;101(24):1943-9.
60. Padkin A. Glucose control after cardiac arrest. Resuscitation. 2009;80(6):611-2.
61. Kellum J, Huang D, Barnato A, Weissfeld L, Pike F, Terndrup T, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med. 2014;370(18):1683-93.
62. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
63. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? Crit Care Med. 2003;31(6):1659-67.
64. Vincent JL, Biston P, Devriendt J, Brasseur A, De Backer D. Dopamine versus norepinephrine: is one better? Minerva Anestesiol. 2009;75(5):333-7.
65. Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C, Wise MP, Pelosi P, Nielsen N, et al. Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33°C Versus 36°C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the target temperature management trial*. Crit Care Med. 2015;43(2):318-27.
66. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Søholm H, Wanscher M, Lippert FK, Møller JE, et al. Hemodynamics and vasopressor support in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic implications. Resuscitation. 2014;85(5):664-70.
67. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. J Am Coll Cardiol. 2002;40(12):2110-6.
68. Gelman S. General anesthesia and hepatic circulation. Can J Physiol Pharmacol. 1987;65(8):1762-79.
69. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. Medicine (Baltimore). 2003;82(6):392-406.
70. Arcidi JM, Jr., Moore GW, Hutchins GM. Hepatic morphology in cardiac dysfunction: a clinicopathologic study of 1000 subjects at autopsy. Am J Pathol. 1981;104(2):159-66.
71. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. Gut. 2006;55(4):569-78.
72. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. J Hepatol. 2007;47(4):598-607.
73. Riede UN, Werner M. Allgemeine und Spezielle Pathologie: Springer Berlin Heidelberg; 2017.

74. Suriawinata A, Thung S. Liver Pathology : An Atlas and Concise Guide. New York, UNITED STATES: Demos Medical Publishing; 2011.
75. Remmele W, Klöppel G, Kreipe HH. Pathologie: Leber, Gallenblase, Extrahepatische Gallenwege, Vater-Papille, Exokrines Pankreas: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
76. Cha KC, Kim HI, Kim YW, Ahn GJ, Kim YS, Kim SJ, et al. Comparison of hemodynamic effects and resuscitation outcomes between automatic simultaneous sterno-thoracic cardiopulmonary resuscitation device and LUCAS in a swine model of cardiac arrest. PLoS One. 2019;14(8):e0221965.
77. Lotun K, Truong HT, Cha KC, Alsakka H, Gianotto-Oliveira R, Smith N, et al. Cardiac Arrest in the Cardiac Catheterization Laboratory: Combining Mechanical Chest Compressions and Percutaneous LV Assistance. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(18):1840-9.
78. Babini G, Grassi L, Russo I, Novelli D, Boccardo A, Luciani A, et al. Duration of Untreated Cardiac Arrest and Clinical Relevance of Animal Experiments: The Relationship Between the "No-Flow" Duration and the Severity of Post-Cardiac Arrest Syndrome in a Porcine Model. Shock. 2018;49(2):205-12.
79. Kühnel W. Taschenatlas Histologie: Thieme; 2014.
80. Stein HJ, Oosthuizen MM, Hinder RA, Lamprechts H. Oxygen free radicals and glutathione in hepatic ischemia/reperfusion injury. J Surg Res. 1991;50(4):398-402.
81. Suzuki M, Fukuhara K, Unno M, Htwe T, Takeuchi H, Kakita T, et al. Correlation between plasma and hepatic phosphatidylcholine hydroperoxide, energy charge, and total glutathione content in ischemia reperfusion injury of rat liver. Hepatogastroenterology. 2000;47(34):1082-9.
82. Van den Broecke A, Van Coile L, Decruyenaere A, Colpaert K, Benoit D, Van Vlierberghe H, et al. Epidemiology, causes, evolution and outcome in a single-center cohort of 1116 critically ill patients with hypoxic hepatitis. Ann Intensive Care. 2018;8(1):15.

9 Anhang

9.1 Protokoll zum Reanimationsversuch

Minuten fortlaufend	Minuten Phasenabschnitt	Ereigniss	Medikamente
0	0	Beginn Kammerflimmern, Keine Beatmung	
1	1		
2	2		
3	3		
4	4	Beginn CPR für 4 Minuten Gruppen	
5	5		
6	6		
7	7		
8	8	Beginn CPR für 8 Minuten Gruppen	
9	1		
10	2		
11	3		
12	4		
13	5		
14	6	Entnahme Miguet und BGA	
15	7		
16	8		
17	1	Rhythmusanalyse, Defibrillation mit 200 J und Beatmung je nach Gruppe	Suprarenin Vasopressin
18	2	Rhythmusanalyse und Defibrillation mit 200 J	
19	3	Rhythmusanalyse und Defibrillation mit 200 J	Suprarenin Vasopressin Amiodaron
20	4	Rhythmusanalyse, Defibrillation mit 200 J und BGA	
21	5	Rhythmusanalyse und Defibrillation mit 200 J	
22	6	Rhythmusanalyse und Defibrillation mit 200 J	Suprarenin Vasopressin Amiodaron
23	7	Rhythmusanalyse und Defibrillation mit 200 J	
24	8	Rhythmusanalyse und Defibrillation mit 200 J	
25	9	Rhythmusanalyse und Defibrillation mit 200 J	Suprarenin Vasopressin
26	10	Rhythmusanalyse und Defibrillation mit 200 J	
27	11	Rhythmusanalyse und Ende/ ROSC	

9.2 Protokoll zur HE-Färbung des Instituts für Pathologie

1. Schnitte entparaffinieren
2. Hämatoxylin
3. fließend wässern (bläuen)
4. 96 % Ethanol
5. Eosin Y
6. 2x 96 % Ethanol
7. 2x 100 % Ethanol
8. 2x Xylol
9. eindecken mit Cytoseal XYL

9.3 Protokoll zur Anpassung der Fi O_2 und PEEP

Lower PEEP/higher FiO2

FiO_2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FiO_2	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	14	14	14	16	18	18-24

Higher PEEP/lower FiO2

FiO_2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16

FiO_2	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP	18	20	22	22	22	24

9.4 Protokoll des Pathologiescore

	1. Durchgang												Mittelwert	2. Durchgang											Mittelwert	Endergebnis
CP67-11	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	3	2	2	5	2	1								2	2	1	4	1	1							
	2	3	1	4	1	1	2,25							3	2	1	5	1	2						2,17	2,21
ballooning	1	2	0	0	3	2								1	2	0	0	3	2							
	1	2	0	1	0	0	1,00							1	1	1	1	1	0						1,08	1,04
inflammation	1	2	2	4	1	2								1	2	2	4	1	2							
	2	2	1	2	2	1	1,80							2	2	1	2	2	1						1,83	1,82
venouse congestion	4	3	3	3	2	1								4	2	3	3	3	1							
	2	3	2	3	2	1	2,40							2	4	2	3	1	1						2,42	2,41
sinusoidale congestion	3	2	2	1	2	1								3	3	2	1	2	1							
	1	2	1	2	1	1	1,50							1	1	1	1	2	1						1,58	1,54
CP67-14	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	1	0	1	2	1	1								1	1	0	2	2	2							
	2	1	2	2	1	2	1,33							2	1	2	0	1	2						1,33	1,33
ballooning	0	1	1	0	2	0								1	1	1	1	1	0							
	1	1	0	1	0	0	0,58							0	1	0	1	0	0						0,58	0,58
inflammation	2	2	2	2	1	2								2	2	2	2	1	2							
	1	1	1	2	1	1	1,50							1	1	1	2	1	1						1,50	1,50
venouse congestion	2	1	3	2	2	2								2	1	2	1	1	2							
	2	2	1	2	1	1	1,75							2	3	1	2	2	2						1,75	1,75
sinusoidale congestion	2	2	2	2	1	2								2	2	3	1	2	2							
	1	1	1	1	0	2	1,41							0	1	1	1	1	3						1,58	1,50
CP67-17	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	1	0	1	0	1	0								0	1	1	1	0	0							
	2	2	0	0	1	1	0,75							1	2	1	1	1	1						0,83	0,79
ballooning	2	2	1	2	2	2								2	1	1	2	2	1							
	1	1	2	1	1	2	1,58							1	2	1	2	2	2						1,50	1,54
inflammation	1	1	2	1	3	2								1	2	2	1	2	2							
	3	1	3	1	1	2	1,75							3	2	3	0	1	2						1,75	1,75
venouse congestion	1	1	2	1	1	1								1	1	2	1	1	0							
	2	2	0	0	0	1	0,92							2	1	1	1	0	1						1,00	0,96
sinusoidale congestion	0	1	2	0	0	0								1	1	2	0	0	0							
	1	2	0	0	0	1	0,58							1	1	0	0	1	0						0,58	0,58
CP67-18	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	1	0	0	0	1	0								1	0	0	0	0	0							
	0	1	0	0	0	1	0,33							1	1	0	0	0	1						0,33	0,33
ballooning	1	0	0	0	0	0								1	0	0	0	1	0							
	0	1	0	0	0	0	0,30							0	1	0	0	0	0						0,25	0,28
inflammation	0	2	5	3	2	3								1	2	3	2	2	3							
	0	1	4	2	3	4	0,20							0	1	5	2	2	4						2,42	1,31
venouse congestion	0	1	0	2	0	1								0	1	0	1	0	1							
	0	0	1	0	1	2	0,66							1	0	0	0	1	1						0,50	0,58
sinusoidale congestion	0	1	0	1	0	1								0	1	0	1	0	1							
	0	0	0	0	1	1	0,30							1	0	0	0	1	1						0,50	0,40
CP67-19	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	1	1	1	0	2	2								1	1	1	1	1	2							
	0	2	0	2	1	1	1,08							0	1	0	2	1	1						1,00	1,04
ballooning	0	0	0	1	0	0								0	0	0	1	0	0							
	1	0	1	0	1	1	0,42							1	1	0	1	0	1						0,42	0,42
inflammation	2	3	3	2	1	1								2	2	3	2	1	1							
	2	2	2	3	2	2	2,08							3	3	2	2	2	2						2,08	2,08
venouse congestion	1	2	2	1	1	2								1	1	0	1	1	2							
	1	1	1	1	0	1	1,67							1	2	3	1	2	1						1,17	1,42
sinusoidale congestion	1	1	2	0	0	1								1	1	2	0	0	1							
	0	2	0	0	2	0	0,92							1	2	1	1	1	0						0,92	0,92
CP67-20	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	1	2	2	2	2	2								1	2	2	2	1	2							
	3	2	2	1	1	2	1,83							2	3	3	1	1	1						1,75	1,79
ballooning	0	0	0	0	0	0								0	0	0	0	0	0							
	0	0	0	0	0	0	0,00							0	0	0	0	0	0						0,00	0,00
inflammation	3	3	3	2	2	2								3	2	3	2	2	2							
	2	2	2	3	2	3	2,42							3	2	2	2	3	3						2,42	2,42
venouse congestion	3	4	4	4	5	3								3	4	4	4	4	3							
	4	5	4	5	4	4	4,08							4	4	4	5	5	5						4,08	4,08
sinusoidale congestion	3	5	3	4	5	4								3	4	3	4	5	4							
	4	3	3	3	2	2	3,50							4	2	4	3	3	3						3,50	3,50
CP67-24	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	1	1	0	0	0	2								1	1	0	0	0	2							
	0	0	0	0	0	0	0,33							0	1	1	0	0	0						0,50	0,42
ballooning	0	0	0	0	0	0								0	0	0	0	0	0							
	0	0	0	0	0	0	0,00							0	0	0	0	0	0						0,00	0,00
inflammation	2	2	1	1	1	2								2	1	1	1	1	2							
	2	1	2	1	1	0	1,33							1	2	2	1	0	0						1,08	1,21
venouse congestion	0	0	0	0	0	0								0	0	0	0	0	0							
	0	0	0	0	0	0	0,00							0	0	0	0	0	0						0,00	0,00
sinusoidale congestion	1	1	0	1	0	1								1	1	0	1	1	2							
	0	1	1	1	1	0	0,75							1	1	1	1	1	0						0,92	0,83
CP67-27	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	4	3	3	4	2	3								4	3	3	4	2	3							
	4	2	3	2	4	3	3,08							3	2	3	1	4	3						2,92	3,00
ballooning	0	0	0	0	0	0								0	0	0	0	0	0							
	0	0	0	0	0	0	0,00							0	0	0	0	0	0						0,00	0,00
inflammation	5	4	3	3	3	2								4	4	3	3	2	2							
	4	3	4	2	4	3	3,33							4	3	4	2	4	3						3,17	3,25
venouse congestion	2	1	1	3	1	2								2	1	1	3	1	2							
	1	2	2	2	1	2	1,66							1	3	2	2	1	3						1,83	1,75
sinusoidale congestion	3	4	3	3	4	3								3	4	3	3	4	3							
	3	2	3	2	3	2	2,92							3	3	3	2	3	3						3,08	3,00
CP67-29	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	5	5	5	5	5	4								5	4	5	5	5	4							
	3	5	4	4	5	4	4,50							3	5	4	4	4	4						4,33	4,42
ballooning	1	0	1	2	1	0								1	1	1	2	1	1							
	2	2	0	2	2	1	1,17							2	1	1	1	2	1						1,25	1,21
inflammation	4	4	4	4	5	3								4	4	4	4	5	3							
	4	5	4	5	4	4	4,17							4	4	4	4	4	4						4,00	4,09
venouse congestion	3	3	3	3	2	4								3	3	3	3	2	4							
	3	4	3	3	3	3	3,08							2	4	3	3	2	3						2,92	3,00
sinusoidale congestion	2	2	2	2	3	3								1	2	2	1	4	3							
	2	3	2	3	2	4	2,50							3	2	2	3	2	3						2,33	2,42
CP67-33	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	2	1	2	4	4	2								2	1	2	4	4	2							
	1	2	4	4	4	5	2,92							2	2	4	3	3	5						2,83	2,03
ballooning	0	0	0	0	0	0								0	0	0	0	0	0							
	1	1	2	0	0	0	0,33							1	1	2	0	0	0						0,33	0,33
inflammation	3	3	2	3	4	4								3	3	2	3	3	4							
	4	3	4	4	3	4	3,42							3	3	4	4	4	3						3,25	3,34
venouse congestion	3	2	3	3	2	4								3	3	3	3	2	4							
	2	2	3	4	4	4	3,00							2	3	3	4	3	4						3,08	3,04
sinusoidale congestion	4	3	3	3	3	3								4	3	3	3	3	3							
	2	2	3	2	3	3	2,83							2	1	3	3	3	3						2,83	2,83
CP67-38	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	1	1	1	0	0	2								1	1	1	0	0	2							
	0	1	1	0	1	1	0,75							0	1	1	0	1	1						0,75	0,75
ballooning	0	0	0	0	1	1								0	0	0	0	1	1							
	0	0	0	0	1	0	0,25							0	1	1	0	0	0						0,33	0,29
inflammation	1	1	1	1	1	2								1	1	1	1	1	2							
	1	1	2	1	2	2	1,33							1	1	2	1	1	2						1,25	1,29
venouse congestion	4	3	2	3	3	3								3	3	2	3	3	3							
	3	2	2	2	4	3	2,83							4	2	2	2	3	3						2,75	2,79
sinusoidale congestion	3	2	2	2	1	2								3	2	2	2	1	3							
	3	1	2	1	3	3	2,08							3	1	2	1	2	3						2,08	2,08
CP67-44	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	1	2	3	1	2	3								0	2	3	1	2	2							
	1	1	2	2	1	2	1,75							1	2	2	2	1	2						1,67	1,71
ballooning	4	3	3	4	3	3								4	4	3	4	3	3							
	4	3	4	3	4	3	3,50							4	4	4	3	3	3						3,50	3,50
inflammation	3	4	4	3	3	2								4	4	4	3	3	2							
	3	3	4	4	4	3	3,33							3	3	4	4	3	3						3,25	3,29
venouse congestion	3	4	5	4	4	3								3	4	5	5	4	3							
	4	4	5	4	3	4	3,92							3	4	5	4	3	3						3,83	3,88
sinusoidale congestion	2	3	4	3	3	2								2	1	4	3	3	2							
	3	3	3	2	3	3	2,83							3	3	3	2	4	3						2,75	2,79
CP67-46	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	0	0	0	0	0	1								1	0	0	0	1	1							
	0	1	0	1	0	0	0,25							0	0	0	1	0	0						0,33	0,29
ballooning	2	2	2	3	2	2								2	2	2	3	2	2							
	3	3	2	3	2	2	2,33							2	3	2	3	1	2						2,17	2,25
inflammation	1	0	0	0	0	1								1	0	0	0	1	1							
	2	1	0	1	0	0	0,50							2	1	0	1	0	0						0,58	0,54
venouse congestion	1	2	1	2	1	0								1	2	1	2	2	0							
	2	2	1	0	1	1	1,17							2	1	1	0	1	1						1,17	1,17
sinusoidale congestion	1	2	2	2	1	1								2	2	2	2	1	1							
	3	2	3	1	1	1	1,67							3	2	3	1	2	1						1,83	1,75
CP67-47	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	0	0	1	0	0	1								1	0	1	0	0	1							
	0	0	0	1	0	0	0,20							0	1	0	1	0	0						0,42	0,31
ballooning	1	0	0	0	1	1								0	1	0	0	1	1							
	0	1	0	1	0	0	0,42							0	1	0	0	0	0						0,33	0,38
inflammation	1	0	0	1	2	3								1	2	0	1	2	3							
	0	1	0	2	1	1	1,00							1	1	0	1	1	1						1,17	1,08
venouse congestion	1	0	1	2	2	2								1	1	1	2	2	2							
	1	0	0	2	1	1	1,08							1	1	1	1	1	1						1,25	1,17
sinusoidale congestion	1	1	1	3	2	3								1	1	1	2	2	3							
	1	1	1	3	2	2	1,75							1	1	1	2	2	2						1,58	1,67
CP67-52	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	0	0	0	0	0	0								0	0	0	0	0	0							
	0	0	0	0	0	0	0,00							0	0	1	0	0	0						0,08	0,04
ballooning	1	0	2	1	0	1								1	0	2	1	0	1							
	1	0	0	0	0	0	0,50							1	0	0	0	0	0						0,50	0,50
inflammation	0	1	0	1	0	0								0	1	0	1	0	0							
	0	0	1	0	1	0	0,33							0	0	1	0	1	0						0,33	0,33
venouse congestion	1	0	0	0	1	0								1	0	0	0	1	0							
	0	2	0	0	0	0	0,33							0	2	0	0	0	0						0,33	0,33
sinusoidale congestion	2	1	1	0	1	1								0	1	1	0	1	1							
	0	1	1	1	1	0	0,75							0	1	1	1	0	0						0,58	0,67
CP67-56	Leber 1			Leber 2										Leber 1				Leber 2								
centrilobular necrosis	0	0	0	0	0	0								0	0	0	0	0	1							
	0	0	0	0	0	0	0,00							0	0	1	0	0	0						0,17	0,08
ballooning	1	0	1	0	1	0								1	0	1	0	1	0							
	0	1	1	1	0	0	0,50							0	1	1	1	0	0						0,50	0,50
inflammation	1	0	1	0	0	1								1	0	1	0	1	1							
	0	0	0	1	0	1	0,42							0	0	0	1	1	1						0,58	0,50
venouse congestion	1	0	0	0	0	0								1	0	0	0	0	0							
	1	1	0	0	1	0	0,33							1	1	0	1	1	0						0,42	0,37
sinusoidale congestion	1	0	0	1	1	0								1	0	0	1	1	0							
	2	1	0	0	0	0	0,50							1	1	0	0	0	0						0,42	0,46

IPPVgesamt	CPR7-11	CPR7-33	CPR7-47	CPR7-14	CPR7-19		Mittelwert
centrilobular necrosis	2,21	2,03	0,31	1,33	1,04		1,38
balooning	1,04	0,33	0,38	0,58	0,42		0,55
inflammation	1,82	3,34	1,08	1,50	2,08		1,96
venouse congestion	2,41	3,04	1,17	1,75	1,42		1,96
sinusoidale congestion	1,54	2,83	1,67	1,50	0,92		1,69
overal score	1,80	2,31	0,92	1,33	1,18		1,51
ULTVVgesamt	CPR7-20	CPR7-29	CPR7-38	CPR7-44	CPR7-17	CPR7-46	
centrilobular necrosis	1,79	4,42	0,75	1,71	0,79	0,29	1,63
balooning	0,00	1,21	0,29	3,50	1,54	2,25	1,47
inflammation	2,42	4,09	1,29	3,29	1,75	0,54	2,23
venouse congestion	4,08	3,00	2,79	3,88	0,96	1,17	2,65
sinusoidale congestion	3,50	2,42	2,08	2,79	0,58	1,75	2,19
overal score	2,36	3,03	1,44	3,03	1,12	1,20	2,03
SHAM	CPR7-18	CPR7-24	CPR7-27	CPR7-52	CPR7-56		
centrilobular necrosis	0,33	0,42	3,00	0,04	0,08		0,77
balooning	0,28	0,00	0,00	0,50	0,50		0,26
inflammation	1,31	1,21	3,25	0,33	0,50		1,32
venouse congestion	0,58	0,00	1,75	0,33	0,37		0,61
sinusoidale congestion	0,40	0,83	3,00	0,67	0,46		1,07
overal score	0,58	0,49	2,20	0,37	0,38		0,81

9.5 Messergebnisse der Studie

IPPV4 IPPV8 ULTVV4 ULTVV8	
Arterenol	Arterenol 5mg in 50 ml NaCl 0,9%
HF	Herzfrequemz
RR_mean	Mittlerer arterieller Blutdruck
ZVD	Zentralvenöser Druck
FiO2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
SpO2_Mas	Sauerstoffpartialdruck der Pulsoxymetrie
pCO2_art	Kohlenstoffdioxidpartialdruck der arteriellen Blutgasanalyse
pO2_art	Sauerstoffpartialdruck der arteriellen Blutgasanalyse
pCO2_ven	Kohlenstoffdioxidpartialdruck der venösen Blutgasanalyse
pO2_ven	Sauerstoffpartialdruck der venösen Blutgasanalyse
Lactat_art	Laktatwert der arteriellen BGA
Glucose	Glukosewert der arteriellen BGA
G40	Glukoselösung 40%
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

	Arterenol	HF	RR_mean	ZVD	FiO2	PEEP	SpO2_Mas	pCO2_art	pO2_art	pO2_ven	pCO2_ven	Lactat_art	Glucose	G40	GOT	GPT
CPR7-11																
BLH	0,0	60	67	12	0,4	5	99	43,3	218	41,8	51,2		86		29,0	23
CPR					1		100	38,6	98,3	30,3	69	5,4	172			
T0	10,0	107	79	12	0,4	5	97	48,8	103	41,7	69		293			
T2	7,0	90	57	7	0,4	5	100	33,2	141	40,4	43,9	6	136			
T4	2,0	74	62	8	0,4	5	99	36	170	33,3	45	3,5	130			
T6	1,0	72	59	8	0,4	5	100	37,4	160	34,8	48,4	1,5	110		150,0	29
T8	0,0	75	62	9	0,4	5	100	35,1	99,5	32,9	36,8		88			
T9	0,0	73	70	9	0,4	5	98	35,9	110	32,5	42,2	1	86			
T10	0,0	90	78	7	0,4	5	93	37,9	54,2	28,6	44	1,1	82			
T11	0,0	80	94	12	0,9	20	95	38,5	365	37	48,5	1,8	85			
T12	0,0	67	79	12	0,7	16	95	39,2	310	39	53		79		232,0	50
CPR7-12																
BLH	0,0	62	68	16	0,4	5	100	41,3	224	7,2	40,141,8	0,8	95		43,0	27
CPR					1			50,7	30	9,8	67,9	3,9	162			
T0					1			50,4	30,2				217			
CPR7-13																
BLH	0,0	57	77	10	0,4	5	100	35,6	213	43,3	48,7	1,3	84		30,0	30
CPR					1			46,8	29,9	15,5	64,6	3,6	142			
T0					1			50,4	30,2				217			
CPR7-14																
BLH	0,0	80	82	6	0,4	5	99	39,6	212	47,8	51,7	1,5	95		24,0	27
CPR1					1			28,4	412	35,4	67,8	4,7	228			
CPR2					1			31,5	422			8,8	331			
T0	25,0	83	62	8	0,4	5	97	42,3	132	52,4	73,8	8,5	196			
T2	2,0	131	59	9	0,4	5	99	34,6	202	36,1	44	6,7	167			
T4	1,0	127	62	10	0,4	5	100	35,2	198	26,7	46,4	3,4	143			
T6	1,0	114	71	11	0,4	4	100	36,6	193	29,5	47,1	1,9	149		152,0	30
T8	0,7	140	81	10	0,4	4	100	35,3	146	40,5	42,7	1,3	104			
T9	2,0	127	75	9	0,4	5	100	39,8	185	41,2	47,1	0,6	91			
T10	0,1	132	78	9	0,4	5	100	37,7	178	35,9	47,5	0,6	78			
T11	7,0	120	64	10	0,4	5	100	38,1	188	47,4	44,7	0,6	78			
T12	0,0	171	90	10	0,4	5	100	45,5	160	44,9	51,3		81		222,0	36
CPR7-15																
BLH	0,0	63	67	10	0,4	5	98	33,7	220	108	43,7	0,9	66		34,0	29
CPR1					1			29,1	464	34,1	39,8	3,8	139			
CPR 2					1			22,5	455			8,4	178			
CPR7-17																
BLH	0,0	54	67	8	0,4	5	99	35,6	206	38,2	43,7	1,4	83	0	27,0	47
CPR1					1			26	194	24,8	59,4	3,4	174			
CPR 2					1			29,4	126			7,2	349			
T0	30,0	92	45	10	0,4	5	89	53,4	76,1	35,7	52,8		210	0		
T2	13,0	120	36	8	0,4	4	96	39,2	124	45,9	50,5	14,4	109	0		
T4	10,0	117	54	4	0,4	4	100	39,4	154	44,2	48,3	16	44	8g		
T6	10,0	121	58	6	0,4	4	100	42,7	151	52,7	46,8	17	177	0	754,0	75
T8	5,0	127	60	9	0,4	5	100	35,6	108	37,8	40,6	8,4	146	0		
T9	5,0	101	60	5	0,4	5	97	35	87,2	29,4	38,8	2,6	130	0		
T10	25,0	140	55	7	0,4	5	100	47,8	101	48,1	55,3	8,4	283	0		
T11	50,0	136	54	7	0,4	5	97	42,5	105	41,6	49,7	8,9	265	0		
T12	60,0	214	54	4	0,4	5	97	47,1	124	48,8	48,8		250	0	539,0	106
CPR7-18																
BLH	0,0	52	77	6	0,4	5	99	35,5	204	29,3	43,1	0,8	80	0	32,0	43
T2	0,0	54	70	6	0,4	5	99	36,4	197	29,9	44,8	0,9	81	0		
T4		52	73	3	0,4	5	98	34,7	200	30	41,5	0,7	77			
T6		50	70	5	0,4	4	98	28,6	173	30,7	38,1		89		37,0	44
T8		45	72	6	0,4	4	99	28,8	182	27,7	35,2	0,4	65	4g		
T9		50	65	3	0,4	5	100	31,4	189	28,7	38,8	0,5	83			
T10		45	74	5	0,4	5	100	35,2	194	31,1	43,4	0,4	64	8g		
T11		44	61	4	0,4	5	100	40,2	213	29,9	47,4	0,3	51			
T12															33,0	38
CPR7-19																
BLH		70	63	6	0,4	5	99	41,7	228	46,5	50,2		89		38,0	36
CPR1					1			43	161	30,7	66,4		189			
CPR 2																
T0	20,0	117	66	10	0,4	5	99	52,8	110	50,4	73,9	10,9	335			
T2	8,0	120	65	4	0,4	4	97	40	174	37,5	51,4	8	149			
T4	2,0	122	60	3	0,4	4	99	37	184	36,3	45,8	2,6	96			
T6	1,0	89	66	4	0,4	4	97	38,5	186	30,4	47,3	1,1	97		172,0	31
T8	1,0	77	59	3	0,4	4	98	40,7	173	32,4	49,5	0,6	87			
T9	0,0	62	56	2	0,4	5	98	37,3	180	31,4	45,2	0,6	74			
T10	1,0	69	61	2	0,4	5	98	34,7	160	35,6	41	0,8	72			
T11	0,0	53	69	5	0,4	5	98	38,8	192	33	45	0,7	70		337,0	56
CPR7-20																
BLH		46	63	10	0,4	5	100	35,1	220	29,8	48,6	1,8	105		30,0	26
CPR1					1			39,1	412	27,7	61,7	5,4	180			
CPR 2																
T0	5,0	90		12	0,4	5	98	42,1	120	42,7	58,1	8,9	322			
T2	0,1	68	66	7	0,4	5	100	30,3	193	27,3	41,6	4,4	144			
T4	0,0	57	59	6	0,4	5	100	31,4	195	26,3	40,5	1,7	117			
T6	0,1	58	59	6	0,4	4	99	35,9	175	27,8	44,6	0,9	107		69,0	24
T8	0,1	55	55	5	0,4	4	99	36	157	27,2	43,9	0,6	93			
T9	0,0	53	61	5	0,4	5	99	33,9	154	28,2	41,4	0,5	88			
T10	0,0	43	66	5	0,4	5	100	31,7	166	26,6	39,3	0,5	82			
T11	0,0	40	87	7	0,4	4	100	42	175	33,8	52,9		73			
T12															131,0	34

	Arterenol	HF	RR_mean	ZVD	FiO2	PEEP	SpO2_Mas	pCO2_art	pO2_art	pO2_ven	pCO2_ven	Lactat_art	Glucose	G40	GOT	GPT
CPR7-22																
BLH	0,0	90	70	11	0,4	5	100	40,9	170	43,4	48,5	1,1	108		26,0	22
CPR1					1			40,8	120	14	63	5,9	260			
CPR 2					1			43,7	99,6			9,5	702			
T0																
CPR7-23																
BLH	0,0	96	73	4	0,4	5	97	34,6	188	32,4	41,4	2,5	104		42,0	35
CPR1					1		78	31,8	69,1	10,2	66,1	6,9	117			
CPR 2					1		87	76	28			nm	60			
CPR7-24																
BLH	0,0	76	73	6	0,4	5	92	38	203	36,9	44,7	1,2	103		22,0	42
T2	0,0	83	63	5	0,4	4	95	37,1	183	31,8	46,5	1	115			
T4	0,0	95	60	3	0,4	5	98	39	150	36,7	36,7	0,5	92			
T6	0,0	83	75	6	0,4	5	96	36,8	153	30,4	45,2	0,6	75		38,0	49
T8	0,0	108	67	6	0,4	5	99	42,1	139	36,3	46,7	0,6	71			
T9	0,0	92	58	5	0,8	5	97	35	276	33	42	0.6	64			
T10	0,0	82	56	7	0,4	5	99	31,7	115	28,4	38,1	0,6	56			
T11	0,0	99	53	5	0,9	10	99	55,7	126	36,8	65	1,5	64			
															67,0	54
CPR7-25																
BLH	0,0	82	77	8	0,4	5	98	43,4	176	48,9	39,4	1,2	112		23,0	37
CPR1					1			43,5	74,6	14,3	91,1	5,1	198			
CPR 2					1			35,6	142			6,2	241			
CPR7-26																
BLH		74	86	16	0,4	5	94	42,3	170	49,6	46,8	1,6	109		16,0	33
CPR1			41		1			34,6	345	30,2	65,9	4,5	183			
CPR 2			55		1			38,3	248			8,9	317			
CPR7-27																
BLH		60	74	8	0,4	5	99	48,5	169	38,2	55,5		88		43,0	48
T2		56	56	8	0,4	5	100	36,1	154	30,2	43,7	1,1	104			
T4		60	75	8	0,4	5	98	37,3	157	31,3	42,9	0,9	99			
T6		58	64	6	0,4	5	100	35,3	133	32,5	43,4	0,9	92		87,0	47
T8		61	70	7	0,4	5	97	36,5	94,4	24,8	42,8	0,9	79			
T9	2,5	75	81	5	0,4	5	95	36,3	62,9	27,9	43,3	1,6	114			
T10	0,5	56	78	6	0,4	4	95	36,1	60,6	27,6	41,4	0,7	89			
T11	1,0	59	55	6	0,5	8	97	38	91,6	33,7	44,7		85			
T12															191,0	55
CPR7-28																
BLH		35	73	10	0,4	5	98	35	219	33,2	40,2	0,9	90		16,0	64
CPR1					1			28,2	437	23,2	57,1	4,8	236			
CPR 2					1			23,2	436			6,4	229			
CPR7-29																
BLH		57	78	8	0,4	5	100	38,8	182	39,2	53,5	1	86		23,0	52
CPR1					1			39,5	57,1	20,5	62,6	4,3	172			
CPR 2					1			52	56,1			9,9	513			
T0	15,0	89	94	11	0,7	16	97	45,1	75,6	30,8	68,5	9,4	206			
T2	3,0	99	66	9	0,4	7	100	35,1	98,3	20,6	46,5	4,2	106			
T4	0,1	90	61	7	0,4	5	100	32,9	101	23,1	42,6	1,7	96			
T6	6,0	91	55	6	0,4	5	100	40,1	84,6	28	46,9	1,3	96		367,0	62
T8	5,0	105	64	7	0,5	8	95	28,6	66,5	19,5	44,2	1,2	97			
T9	5,0	105	62	9	0,5	10	98	35	74,4	23,1	40,9	1,2	89			
T10	10,0	68	56	10	0,5	8	97	36,6	114	20,3	46	0,9	67	4g		
T11	18,0	78	52	10	0,5	10	100	34,5	72	21,2	42	1,1	60	8g		
T12	4,0	74	53	10	50	9	100	37	114	22,7	41,5	0,8	50		1211,0	81
CPR7-30																
BLH		59	62	6	0,4	5		32,4	210	37,3	39,9	0,5	61	4g	40,0	43
CPR1					1			36	217	23,1	69,3	5,1	143			
CPR 2					1			29,2	175			8,2	173			
CPR7-31																
BLH		71	93	10	0,4	5	99	44	215	37,4	51,7		97		33,0	46
CPR1					1			39,2	308	22,3	62,8	4,3	198			
CPR 2					1				0,6			10,2				
CPR7-32																
BLH		77	79	9	0,4	5	100	36,5	196	35	39,6	2,9	101		32,0	33
CPR1					1			48,6	264	25,7	73,1	7,7	199			
CPR 2					1			29	390			10,9	225			
CPR7-33																
BLH		53	59	8	0,4	5	100	45,2	188	33	44,3	0,7	81		34,0	39
CPR1					1			39,7	426	25,8	53,8	3,1	134			
CPR 2					1											
T0	25,0	86	56	9	0,4	5	93	34,7	77,8	30,4	53,6	7,1	112			
T2	20,0	100	60	5	0,4	5	95	43,1	113	41,8	48,2	3,3	170			
T4	1,0	77	58	4	0,4	4	99	36,3	127	29,6	42,2	1,3	195			
T6	0,5	75	56	5	0,4	4	97	39	79,4	29,1	44,8	0,7	138		328,0	44
T8	0,5	72	65	7	0,4	4	96	39,1	89,1	27,6	45,8	0,5	92			
T9	0,5	83	56	15	0,5	4	96	37,6	164	27,8	45,1	0,6	96			
T10	0,2	63	76	7	0,5	10	97	36,7	170	30,4	44,4	0,5	85			
T11	2,0	49	63	9	0,5	8	98	36,1	180	27,6	44,2	0,5	75			
T12	1,0	47	57	10	0,4	4	97	39,6	94,6	27,7	47,5	0,4	68		187,0	43
CPR7-34																
BLH		65	63	8	0,4	4	100	35,4	196	28,5	47,2	1,3	108		33,0	24
CPR1					1			43,6	66,2	23,1	69,3	5	162			
CPR 2					1			36,3	121			8,4	310			
CPR7-35																
BLH		52	70	6	0,4	4	98	34	213	30,3	43,6	0,5	104		42,0	34
CPR1					1			48,8	152	27,8	63,8	4	224			
CPR 2					1			41	217			7,3	314			
CPR7-36																
BLH		74	103	6	0,4	4	100	40,6	208	38,9	46,5	1,1	146		34,0	51
CPR1					1			52,7	32	19,2	64,9	3,2	150			
CPR 2					1			45,7	65,5			6	240			
CPR7-38																
BLH	0,0	90	80	5	0,4	5	99	42,1	175	41,1	46,7	2,6	122		26,0	32
CPR1					1			36,7	76,3	19,7	67	5,7	152			
CPR 2																
T0	1,0	177	97	6	0,4	5	94	52,6	85	47,3	59,8	6,3	267			
T2	2,0	115	69	8	0,4	5	100	36,8	143	35,7	44,5	3,7	231			
T4	1,5	107	63	8	0,4	5	100	38,9	120	29,3	48,4	1,9	126			
T6	0,5	107	73	10	0,4	5	100	40,3	98,2	30,7	30,7	1,2	92		70,0	32
T8	0,1	109	95	8	0,5	8	100	41,2	103	32	47,7	1,1	89			
T9	0,1	105	77	10	0,5	8	99	40,5	99,6	34,1	48,74	1,1	94			
T10	0,1	113	92	13	0,5	8	99	40,7	148	37,7	45,1	1,3	83			
T11	0,1	125	72	14	0,8	14	95	42,1	72,1	28,2	49,4	1,3	83			
T12	0,1	106	59	6	0,4	8	98	41,2	79,3	31,8	47	1,1	68		72,0	39
CPR7-39																
BLH		53	75	8	0,4	5	98	42,3	230	33,9	49,4		109		26,0	41
CPR1					1			55,1	48,1	19,3	66,3	4,9	193			
CPR 2					1			46,1	71,3			6,2	303			
CPR7-42																
BLH	0,0	64	68	7	0.4	5	97	38,5	173			4,8	73		379,0	52
CPR1					1			51,5	77,7		76,1	6,28	140			
CPR 2					1			30,1	224			7,54	137,1			
CPR7-43																
BLH		67	51	6	0,4	5	100	39,1	93,7	38,4	52,1	0,5	90		43,0	25
CPR1					1			58	111	30,9	76,5		152			
CPR 2					1			40	114			5,6	200			

	Arterenol	HF	RR_mean	ZVD	FiO2	PEEP	SpO2_Mas	pCO2_art	pO2_art	pO2_ven	pCO2_ven	Lactat_art	Glucose	G40	GOT	GPT
CPR7-44																
BLH		62	74	8	0,4	5	100	42,1	183	39,3	50,4	0	94		30,0	32
CPR1					1		85	51,4	62,2	31,1	69,5	2,9	197			
CPR 2					1			55,4	69,4			6,4	272			
T0	25,0	133	55	11	1	5	88	71,9	60,3	33,8	85,9	9,7	182			
T2	0,1	176	68	9	0,5	10	98	49,4	96,5	30,5	62,4	8,6	179			
T4	10,0	146	72	9	0,5	8	98	40,9	85,6	30	46,4	4,1	177			
T6	5,0	117	58	8	0,4	8	100	39,4	87,4	27,8	46,5	1,1	180		902,0	46
T8	1,0	118	66	8	0,5	10	98	40,8	76,3	29,9	46,3	0,2	113			
T9	3,0	153	74	10	0,4	9	100	41,3	76,9	25,3	49,7	0,2	95			
T10	7,0	136	62	10	0,5	9	100	39,8	91,5	30,4	47,5	0,5	108			
T11	10,0	210	52	5	0,7	9	90	39,9	61,9	29,9	45	0,4	105			
T12	15,0	130	65	13	0,7	11	97	45,3	71,4	29,8	52	0,4	89		532,0	53
CPR7-45																
BLH	0,0	84	83	7	0,4	5	99	36,2	210	36.7	42,8	0,4	81		38,0	66
CPR1					1			42	449	26,5	72,9	3,8	90			
CPR 2					1			24,8	427			6,1	109			
CPR7-46																
BLH		71	74	7	0,4	5	100	47,4	221	46,3	52,7	0,4	72		50,0	48
CPR1					1			45,5	193	25,5	72,7	4	201			
CPR 2					1			42,7	157			7,1	316			
T0	8,0	133	88	9	0,4	4	97	49,8	94,6	43,5	65		206			
T2	1,0	122	78	9	0,4	9	100	36,7	188	29,9	47,2	4,9	125			
T4	0,1	75	61	8	0,4	4	100	36	183	32,6	43	2	100			
T6	0,1	64	58	8	0,4	5	100	37,5	167	31,3	45,6	0,7	90		107,0	46
T8	2,5	57	72	10	0,4	5	100	38,2	174	31,4	46	0,5	90			
T9	2,0	57	61	9	0,4	5	100	36,8	169	30,1	46,6	0,2	84			
T10	2,0	55	62	8	0,4	5	100	37,8	162	30,5	45,4	0,2	69			
T11	1,0	75	71	4	0,4	4	99	40	129	33,4	47,5	0,2	65			
T12	3,0	105	52	6	0,4	5	97	47,7	78,8	30,4	53,5	0	56		262,0	65
CPR7-47																
BLH		51	65	5	0,4	5	96	47,8	213	44	55,7		107		31,0	62
CPR1					1			57,2	38,3	19,1	71,8	4,8	154			
CPR 2																
T0	10,0	99	64	10	0,4	5	98	49,6	118	53,7	63,4		273			
T2	5,0	88	71	7	0,4	5	98	28,4	157	36,7	34,6	4,2	184			
T4	5,0	80	73	11	0,4	5	98	41,9	134	25,7	54,4	4,7	200			
T6	3,0	77	68	15	0,4	5	97	38,6	132	26,1	49,4	1	120		99,0	59
T8	2,5	61	74	8	0,4	5	98	38,7	136	26,4	48,1		94			
T9	2,5	55	68	10	0,5	7	96	37,2	174	25,2	48,5		91			
T10	0,0	64	66	7	0,4	5	94	36,9	65,3	29,2	44,5	0,1	80			
T11	0,0	46	60	9	0,5	8	95	37,4	130	24,9	44,8	0,1	69			
T12	3,0	83	81	10	0,5	7	97	32,6	135	24,1	43,1		78		108,0	73
CPR7-48																
BLH		55	81	9	0,4	4	99	43,3	206	40,2	52,6	0,4	184		37,0	37
CPR1					1			83,4	45,1	25	81,6		196			
CPR 2					1			59,4	113			6,2	244			
CPR7-49																
BLH		50	71	10	0,4	4	99	42,4	234	43,8	50,1	0	89		71,0	71
CPR1					1			39,9	94,7	33,8	61,4	4,4	175			
CPR 2					1			61,9	71,8			9,4	300			
CPR7-50																
BLH		55	80	9	0,4	5	100	39,8	219	39,6	48,3	0,9	86		60,0	73
CPR1					1			87,5	46,2	18,9	106	6,8	197			
CPR 2					1			88,6	88,6			10,6	284			
CPR7-51																
BLH		85	102	12	0,4	5	100	44,3	160	55,5	48,8	0,6	89		48,0	62
CPR1					1			70,2	42,5	52,7	60,1	4,5	163			
CPR 2					1			60,1	52,7			6,9	174			
CPR7-52																
BLH		68	79	5	0,4	5	97	39,8	188	37,5	50	1	112		50,0	52
T2		73	74	5	0,4	5	100	36,3	186	35,5	45,7	0,7	101			
T4		70	102	6	0,4	5	100	38,8	177	33,7	46,9	0,4	86			
T6		89	80	5	0,4	5	99	36,9	167	36,3	44,5	0	74		42,0	46
T8		76	86	4	0,4	5	98	35,5	145	36	42,3	0,1	72			
T9		77	87	4	0,4	5	98	35,8	148	36,6	43,8	0,3	99			
T10		63	84	5	0,4	5	97	35	142	34	44	0,1	70			
T11		66	85	5	0,4	5	100	35,1	170	34,3	42,8	0,1	32			
T12		80	96	4	0,4	5	100	43,2	119	44	42,7	0,4	44		53,0	44
CPR7-53																
BLH		79	76	3	0,4	5	100	42,5	200	35,4	48,6	0,5	102		39,0	37
CPR1					1			45	59,8	13,9	75,8	4,3	209			
CPR 2					1			53,7	83,1			7,2	243			
CPR7-54																
BLH		54	64	5	0,4	5	100	37,1	184	31,8	42,8	0,7	104		31,0	51
CPR1					1		71	56,3	40,9	16,6	66,8	3,4	235			
CPR 2					1		50	64,8	44,5			6,5	309			
CPR7-55																
BLH		57	67	7	0,4	5	99	40,9	213	36,9	54,5	0	86		23,0	35
CPR1					1		51	47,3	94,4	28,2	72,9	3,3	177			
CPR 2																
T0	40,0	118	53	10	1	10	82	62,8	88	31,5	86,7		188			
T1	35,0	149	72	8	0,8	10	94	50,4	147	40,7	68,4	10,2	144			
T2	22,0	187	58	8	0,7	10	94	48,6	114	39,3	60,3	9,5	153			
T3	21,0	162	60	8	0,6	10	95	43,8	135	37,8	54,2	8	153			
T4	18,0	166	58	8	0,5	8	96	41,7	110	38,2	45,8	5,5	173			
CPR7-56																
BLH		69	86	8	0,4	5	98	41,1	180	31,8	63,7	1,6	122		32,0	32
T2		78	99	6	0,4	5	96	38,9	139	30,4	47,3	1,2	108			
T4		78	104	7	0,4	5	96	37,2	100	28,3	45,2	0,8	98			
T6		83	105	6	0,4	5	97	39,7	92,6	29,7	48,5	0,7	94		52,0	33
T8		85	115	5	0,4	5	100	39,9	136	33,6	47,3	0,5	78			
T9		75	108	6	0,4	5	98	40	124	38,1	47,6	0,4	79			
T10		81	113	4	0,4	5	97	34,8	96,8	30,7	43,4	0,6	75			
T11		61	98	4	0,5	5	94	34,4	65,2	26,5	41,1	0,6	73			
T12		79	107	7	0,5	5	95	44,5	76,2	36,3	54,3	0	56		210,0	52
CPR7-57																
BLH		79	96	11	0,4	5	100	46,4	194	39,4	47	0,5	97		24,0	27
CPR1					1			71,7	51	24,9	96,3	4,3	193			
CPR 2					1			70,3	59,6			6,7	287			
CPR7-58																
BLH		109	98	7	0,4	5	100	55,5	172	41,2	54,7	0	111		41,0	28
CPR1					1			70,3	147	17,3	96,8	6,4	234			
CPR 2					1			>110	34			9,5	202			
CPR7-59																
BLH		73	66	9	0,4	5	99	42,2	177	44,9	61,2	1,8	110		29,0	23
CPR1					1			69,2	378	24,9	102	7,4	283			
CPR 2					1			67,2	274							
CPR7-60																
BLH		69	74	11	0,45	4	98	39,7	181	38,1	51,6	0,3	82		37,0	30
CPR1								58,5	50,4	22,5	72,8	3,4	175			
CPR 2								46,1	108			6,1	289			
CPR7-61																
BLH	0,0	73	68	7	0,4	5	100	41,7	186	37,3	55,1	0,7	118		29,0	35
CPR1					1			67,8	37,8	21,7	85,8	5,1	211			
CPR 2					1			99,4	36,3			9,6	438			

10 Tabelarischer Lebenslauf

Angaben zur Person	
Name	Thomas Baller
Geburtsort	Hamm
Schullaufbahn	
08/1998 - 07/2002	St. Gertrudis Grundschule Horstmar
08/2002 - 07/2011	Gymnasium Arnoldinum Steinfurt
Beruflicher Werdegang	
08/2011- 07/2012	Freiwilliges Soziales Jahr im St. Franziskus Hospital Münster
10/2012 - 09/2015	Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger im St. Franziskus Hospital Münster
10/2015 - 09/2016	Beschäftigung als Gesundheits- und Krankenpfleger im St. Rochus Hospital Telgte
03/2020 - 04/2021	Beschäftigung als Gesundheits- und Krankenpfleger in der Tagesklinik am Brand Mainz
Seit 01/2023	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Münster
Studium	
10/2016 – 03/2023	Student der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg Universität Mainz
Seit 07/2019	Doktorand der Klinik für Anästhesiologie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Erik Hartmann und PD Dr. Robert Rümmler
10/2021 – 10/2022	Praktisches Jahr an dem Universitätsklinikum Münster in den Tertialen der Inneren Medizin, Kinderheilkunde und Chirurgie
11/2022	Abschluss des Studiums der Humanmedizin und Erteilung der Approbation