

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

Einfluss von Ultra-Niedrigtidalvolumen-Beatmung im Vergleich zur intermittierenden-  
Positivdruck-Beatmung auf die Endorganschädigung am Beispiel der Lunge nach  
experimenteller kardiopulmonaler Reanimation am Großtiermodell

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

Vorgelegt von

Philipp Johannes Conzelmann  
aus Reutlingen

Mainz, 2022

# Terminblatt

Wissenschaftlicher Vorstand: gelöscht in elektronischer Version

1. Gutachter: gelöscht in elektronischer Version

2. Gutachter: gelöscht in elektronischer Version

Tag der Promotion: 24. April 2023

**Meiner Familie**

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Tabellen-/Abbildungsverzeichnis .....	VII
1. Einleitung und Zielsetzung der Dissertation .....	1
2. Literaturdiskussion .....	3
2.1. Einordnung und Definition .....	3
2.2. Epidemiologie des Kreislaufstillstandes und der Reanimation .....	4
2.2.1. Außerklinischer Kreislaufstillstand .....	4
2.2.2. Innerklinischer Kreislaufstillstand .....	6
2.3. Kardiopulmonale Reanimation .....	7
2.4. Postanimationsbehandlung .....	10
2.4.1. Postreanimationssyndrom .....	11
2.4.2. Kreislaufüberwachung .....	11
2.4.3. Blutzucker- und Temperaturmanagement .....	12
2.4.4. Atemwege und Atmung .....	12
2.4.5. Histologische Erhebung des Lungenschadens .....	14
2.4.6. Ventilations-/Perfusionsmessungen mittels MMIMS-MIGET .....	17
3. Material und Methoden .....	20
3.1. Materialliste .....	20
3.1.1. Geräte .....	20
3.1.2. Verbrauchsmaterial .....	21
3.1.3. Medikamente .....	24
3.1.4. Laborverbrauchsmaterial/Reagenzien .....	25
3.1.5. Software .....	26
3.2. Versuchsaufbau und Versuchsablauf (in vivo) .....	27
3.2.1. Versuchsvorbereitung und Anästhesie .....	27
3.2.2. Versuchsprotokoll .....	31

3.2.3.	Reanimation/Intervention .....	33
3.2.4.	Postreanimations- und Beobachtungsphase.....	34
3.2.5.	Versuchsabschluss und Organentnahme .....	35
3.3.	Anschlussuntersuchungen (ex vivo).....	37
3.3.1.	Histologie .....	37
3.3.2.	LIS-Score .....	37
3.4.	Statistik.....	39
4.	Ergebnisse .....	40
4.1.	Oxygenierungsparameter.....	41
4.1.1.	Arterieller Sauerstoffpartialdruck.....	41
4.1.2.	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck.....	43
4.1.3.	Horovitz-Oxygenierungsquotient.....	45
4.2.	Beatmungsdrücke .....	47
4.2.1.	Atemwegsspitzenndruck .....	47
4.2.2.	Atemwegsmitteldruck .....	49
4.2.3.	Positiver endexpiratorischer Druck.....	51
4.3.	Ventilations-/Perfusionsmessungen .....	53
4.3.1.	Normaler V/Q-Quotient .....	53
4.3.2.	Hoher V/Q-Quotient .....	55
4.3.3.	Niedriger V/Q-Quotient.....	57
4.3.4.	Shunt.....	59
4.4.	Histologie der Lunge .....	61
4.4.1.	LIS-Einzelkriterien .....	61
4.4.2.	LIS-Score nach Ober-/Untelappen.....	63
4.4.3.	LIS-Gesamtscore .....	65
5.	Diskussion.....	67
5.1.	Diskussion der Methodik .....	67
5.1.1.	Modell der Studie .....	67

5.1.2.	Limitationen der Studie .....	68
5.2.	Diskussion der Ergebnisse.....	72
5.2.1.	Oxygenierungsparameter.....	72
5.2.2.	Beatmungsdrücke .....	74
5.2.3.	Ventilations-/Perfusionsmessungen .....	75
5.2.4.	Histologie .....	76
5.3.	Schlussfolgerung.....	78
6.	Zusammenfassung .....	79
7.	Literaturverzeichnis.....	81
8.	Anhang .....	IV
8.1.	Protokoll der Paraffineinbettung mittels MEDITE TES 99 .....	IV
8.2.	H.E.-Färbeprotokoll für den Dako/CoverStainer .....	IV
	Tabellarischer Lebenslauf .....	VII

## Abkürzungsverzeichnis

Unter Auslassung allgemein bekannter Abkürzungen nach dem Duden

AED	<i>automatischer externer Defibrillator</i>
AF	<i>Atemfrequenz</i>
ALS	<i>Advanced Life Support</i>
AMV	<i>Atemminutenvolumen</i>
ANVOA	<i>Varianzanalyse</i>
ARDS	<i>akutes Lungenversagen</i>
AZV	<i>Atemzugvolumen</i>
BLH	<i>Baseline Healthy</i>
BLS	<i>Basic Life Support</i>
Blutgasanalyse	<i>Blutgasanalyse</i>
„Hb	<i>Hämoglobinkonzentration</i>
CI	<i>Cardiac Index</i>
CoSTR	<i>Consensus on Science and Treatment Recommendations</i>
CPP	<i>zerebraler Perfusionsdruck</i>
CPR	<i>kardiopulmonale Reanimation</i>
DAD-Score	<i>Diffuse Alveolar Damage-Score</i>
EDTA	<i>Ethylendiamintetraacetat</i>
EKG	<i>Elektrokardiogramm</i>
ERC	<i>European Resuscitation Council</i>
ET	<i>Endotrachealtubus</i>
etCO <sub>2</sub>	<i>endtidaler Kohlenstoffdioxid-Partialdruck</i>
EVLW	<i>extravaskuläres Lungenwasser</i>
FiO <sub>2</sub>	<i>inspiratorischen Sauerstofffraktion</i>
Fr	<i>French = Charrière (Ch); 1 Ch = 1/3 mm</i>

G .....	<i>Gauge (20 G = 0,81 mm)</i>
GEDVI .....	<i>globaler enddiastolischer Volumenindex</i>
GRC .....	<i>German Resuscitation Council</i>
H.E.-Färbung .....	<i>Hämatoxylin-Eosin-Färbung</i>
HKS .....	<i>Herz-Kreislauf-Stillstand</i>
HZV .....	<i>Herzzeitvolumen</i>
i.o.....	<i>intraossär</i>
i.v.....	<i>intravenös</i>
I:E .....	<i>Atemzeitverhältnis In- zu Expiration</i>
ICP .....	<i>intrakranieller Druck</i>
ID.....	<i>Innendurchmesser</i>
IHCA.....	<i>In-hospital cardiac arrest</i>
ILCOR .....	<i>International Liaison Committee on Resuscitation</i>
IPPV .....	<i>intermittent positive pressure ventilation</i>
KG .....	<i>Körpergewicht</i>
LAE.....	<i>Lungenarterienembolie</i>
LIS .....	<i>Lung Injury Score</i>
M .....	<i>Mittelwert</i>
MAD .....	<i>mittlerer arterieller Druck</i>
MIGET by MMIMS–System .....	<i>multiple inert gas elimination technique by micropore membrane inlet mass spectrometry</i>
OHCA.....	<i>Out-of-hospital cardiac arrest</i>
OLD .....	<i>Oberlappen dorsal (Lunge)</i>
OLV .....	<i>Oberlappen ventral (Lunge)</i>
paCO <sub>2</sub> .....	<i>arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck</i>



paO <sub>2</sub> .....	<i>arterieller Sauerstoffpartialdruck</i>
PEA .....	<i>pulslose elektrische Aktivität</i>
PEEP .....	<i>positiver endexpiratorischer Druck</i>
PiCCO .....	<i>pulse contour cardiac output system</i>
PPeak.....	<i>Atemwegsspitzendruck</i>
Q .....	<i>Perfusion</i>
ROI .....	<i>Regions of Interest</i>
ROSC .....	<i>Return Of Spontaneous Circulation</i>
SE.....	<i>Standardfehler</i>
SGA.....	<i>supraglottischer Atemweg</i>
Sham .....	<i>Simulations-gruppe/-tiere</i>
SpO <sub>2</sub> .....	<i>pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung</i>
TIVA .....	<i>total intravenöse Anästhesie</i>
ULTVV .....	<i>ultra low tidal volume ventilation</i>
V .....	<i>Ventilation</i>
V/Q .....	<i>Ventilations-/Perfusionsverhältnisse der Lunge</i>
VALI.....	<i>ventilatorassoziierter Lungenschaden</i>
VCV .....	<i>volumenkontrollierte Beatmung</i>
VF .....	<i>Herzkammerflimmern</i>
VT .....	<i>Herzkammerflattern/-tachykardie</i>
ZVK .....	<i>zentraler Venenkatheter</i>

## Tabellen-/Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Geräte

Tabelle 2: Verbrauchsmaterial

Tabelle 3: Medikamente

Tabelle 4: Labormaterial/Reagenzien

Tabelle 5: Software

Tabelle 6: Positionierung der Katheter in A./V. femoralis re./li.

Tabelle 7: Ausgeschlossene Versuchstiere mit Grund und Zeitpunkt des Ausschlusses

Tabelle 8: ARDS-Network-Tabelle „Lower PEEP/higher FiO<sub>2</sub>“ [11]

Tabelle 9: Messzeitpunkte der Beobachtungsphase  $T_0$ - $T_{Ende}$

Tabelle 10: Darstellung der Versuchsgruppen

Tabelle 11: Deskriptive Statistik (einfaktorielle Anova) zu Abbildung 30

Tabelle 12: Deskriptive Statistik (einfaktorielle Anova) zu Abbildung 31

Tabelle 13: Protokoll der Paraffineinbettung

Tabelle 14: H.E.-Färbeprotokoll

Abbildung 1: Vermutete Ursache des außerklinischen Herz-Kreislaufstillstandes (OHCA; eigene Darstellung nach [59])

Abbildung 2: Vermutete Ursache des innerklinischen Herz-Kreislaufstillstandes (IHCA; eigene Darstellung nach [63])

Abbildung 3: Advanced Cardiac Life Support–Algorithmus [48]

Abbildung 4: Übersicht der LIS-Kriterien (H.E.-Färbung)

Abbildung 5: Aufteilung und Ablauf der Intervention nach Kreislaufstillstand (eigene Abbildung)

Abbildung 6: Makroskopisches Foto einer Schweinelunge

Abbildung 7: Übersicht über die Auswertung des LIS-Scores

Abbildung 8: Mehrliniendiagramm des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks ( $p_aO_2$ ) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Abbildung 9: Mehrliniendiagramm des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks ( $p_aO_2$ ) nach Versuchsgruppen

Abbildung 10: Mehrliniendiagramm des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks ( $p_aCO_2$ ) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Abbildung 11: Mehrliniendiagramm des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks ( $p_a\text{CO}_2$ ) nach Versuchsgruppen

Abbildung 12: Horovitz-Quotient ( $p_a\text{O}_2/F_i\text{O}_2$ ) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Abbildung 13: Horovitz-Quotient ( $p_a\text{O}_2/F_i\text{O}_2$ ) nach Versuchsgruppen

Abbildung 14: Atemwegsspitzenndruck ( $P_{\text{peak}}$ ) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Abbildung 15: Atemwegsspitzenndruck ( $P_{\text{peak}}$ ) nach Versuchsgruppen

Abbildung 16: Atemwegsmitteldruck ( $P_{\text{mean}}$ ) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Abbildung 17: Atemwegsmitteldruck ( $P_{\text{mean}}$ ) nach Versuchsgruppen

Abbildung 18: Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Abbildung 19: Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) nach Versuchsgruppen

Abbildung 20: Normaler Ventilations-/Perfusionsquotient ( $V/Q$ ) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Abbildung 21: Normaler Ventilations-/Perfusionsquotient ( $V/Q$ ) nach Versuchsgruppen

Abbildung 22: Hoher Ventilations-/Perfusionsquotient ( $V/Q$ ) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Abbildung 23: Hoher Ventilations-/Perfusionsquotient ( $V/Q$ ) nach Versuchsgruppen

Abbildung 24: Niedriger Ventilations-/Perfusionsquotient ( $V/Q$ ) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Abbildung 25: Niedriger Ventilations-/Perfusionsquotient ( $V/Q$ ) nach Versuchsgruppen

Abbildung 26: Minderdurchblutung (Shunt) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Abbildung 27: Minderdurchblutung (Shunt) nach Versuchsgruppen

Abbildung 28: Gruppiertes Balkendiagramm der LIS-Einzelkriterien (0-100 Punkte) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Abbildung 29: Gruppiertes Balkendiagramm der LIS-Einzelkriterien (0-100 Punkte) nach Versuchsgruppen

Abbildung 30: Gruppiertes Balkendiagramm des LIS-Gesamtscores (0-350 Punkte) für Ober-/Unterpappen nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Abbildung 31: Gruppiertes Balkendiagramm des LIS-Gesamtscores (0-350 Punkte) für Ober-/Untelappen (ventral + dorsal) nach Versuchsgruppen

Abbildung 32: Gruppiertes Balkendiagramm für den LIS-Gesamtscore (0-175 Punkte) der einzelnen Lungenabschnitte nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Abbildung 33: Gruppiertes Balkendiagramm für den LIS-Gesamtscore (0-175 Punkte) der einzelnen Lungenabschnitte nach Versuchsgruppen

## 1. Einleitung und Zielsetzung der Dissertation

Der Versuch, leblose Menschen wiederzubeleben, begleitet die Menschheit seit Jahrtausenden. Der Ursprung der Therapie findet sich dabei in der Atemspende, deren Bedeutung schnell erkannt wurde und die bis in die Zeit der Ägypter und der biblischen Geschichten zurückverfolgt werden kann [1, 2]. Es sollte allerdings bis in die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts dauern, bis sich die heute noch gültigen Prinzipien (Ansprache und Körperkontakt, Thoraxkompressionen, Atemspende und Defibrillation) gegen den bis ins 19. Jahrhundert vorherrschenden Glauben eines schicksalhaften und unumkehrbaren Todes durchsetzen.

Das zunehmende Interesse in der Erforschung des Herz-Kreislaufstillstandes sowie Entwicklung von mobilen Defibrillatoren führte gegen Ende des 20. Jahrhunderts schließlich zu deren breiter Anwendung [3]. Dabei zeichnete sich seit den 2000er Jahren eine Fokussierung in Richtung frühem Reanimationsbeginn durch Laienhelfer und konsequenter Herzdruckmassage und der frühzeitigen Defibrillation ab. So fand beispielsweise eine Anpassung des Verhältnisses von Thoraxkompression zu Beatmung von 15:2 auf 30:2 statt [4, 5]. Die Empfehlungen bezüglich des Atemwegsmanagements und vor allem der Beatmung während der Reanimation bleiben jedoch seit Jahrzehnten ständiger Diskussion unterworfen und nahezu unverändert [4, 6–9]. Angesichts der epidemiologischen und wirtschaftlichen Bedeutung des Kreislaufstillstandes als eine der Haupttodesursachen weltweit bei nach wie vor schlechter Überlebensrate [10–13] widmen sich etliche Forschergruppen mit verschiedensten Ansätzen dem Themenfeld des Beatmungsregimes. Aufgrund des ethisch schwierigen Feldes geschieht die Erprobung neuer Verfahren und Hypothesen zunächst meist im Tierversuch [5, 14–30]. So ist der reanimationspflichtige Mensch ein klinisch nicht planbarer, absoluter Notfall, der mit rechtlich wie ethisch gleichermaßen eindeutigem und sofortigem Handlungszwang für den berufsmäßigen Helfer einhergeht [31, 32]. Dies steht dem Anspruch wissenschaftlicher Studien entgegen, eine Hypothese auf das Wesentliche zu reduzieren, um sie dann an einem ausgewählten Kollektiv unter standardisierten, reproduzierbaren und dokumentierten Bedingungen zu beantworten und eventuell auf den Menschen zu übertragen [33].

Bisher konnte jedoch mangels überzeugender Überlebensvorteile keine maßgebliche Änderung der Beatmungsempfehlungen in den Therapieleitlinien der Humanmedizin bewirkt werden, sodass intermittierende Positivdruck-Beatmung (intermittent positive pressure ventilation, IPPV) seit Jahrzehnten die Empfehlung nach Reanimationsleitlinie darstellt [34].

In der hier vorgelegten Arbeit soll die in einer Pilotstudie von Rümmler et al. [9] vielversprechende *Niedrigtidalvolumenbeatmung* (ultra-low tidal volume ventilation, ULTVV) im Vergleich zur IPPV während der Reanimation im Tiermodell weiter untersucht werden. Das Prinzip der ULTVV-Beatmungsform entspringt dabei den bereits im Rahmen des akuten Lungenversagens erprobten Beatmungsformen und lieferte erste, vielversprechende Ergebnisse, auch im Vergleich mit IPPV [35–37].

## 2. Literaturdiskussion

### 2.1. Einordnung und Definition

Der Herz-Kreislaufstillstand (HKS) ist ein dramatisches Ereignis, das oftmals plötzlich und ohne Vorwarnung auftritt. Definitionsgemäß kommt es dabei aus unterschiedlichen Gründen (siehe Abbildung 1, S. 5 und Abbildung 2, S. 6) zum Verlust der funktionellen Herzaktivität mit nachfolgendem Zusammenbruch des Körperkreislaufs [38]. Die mangelnde Blutversorgung (Ischämie) führt nach einem kurzen freien Intervall zum Ausfall von Bewusstsein (nach zehn bis 15 Sekunden) und Atmung (nach 30 bis 60 Sekunden) [39–41].

Dieser Zustand ist zunächst reversibel, da der Sauerstoff- und Energiemangel im Gewebe anfänglich über anaerobe Glykolyse unter Laktatbildung kompensiert werden kann. Dabei ist die Wiederbelebungszeit, also die Zeit vom Herzstillstand bis zum Eintreten von irreversiblen Organschäden, durch die spezifische Toleranz v.a. des Gehirns (drei bis fünf Minuten) und des Herzens (15 bis 20 Minuten) begrenzt [42]. Der HKS kann durch kardiopulmonale Reanimation (*cardiopulmonary resuscitation*, CPR) behandelt werden. Das Ziel ist die schnellstmögliche Wiederherstellung des Körperkreislaufes. Für die Therapie ist daher das Erkennen, das Absetzen des Notrufs, sowie das Einleiten von Basisreanimationsmaßnahmen (*Basic Life Support*, BLS) essenziell. Sobald Helfer mit automatischem externen Defibrillator (AED) oder manuellem Defibrillator vor Ort sind, ist die zügige Ableitung eines Elektrokardiogramms (EKG) zur zielgerichteten Therapie unabdingbar, da die Wahrscheinlichkeit für elektrisch therapierbare Herzrhythmen umso höher ist, je früher ein EKG abgeleitet und entsprechend therapiert wird [43].

Unterschieden werden dabei defibrillierbare (Herzkammerflimmern (VF) bzw. Herzkammerflattern/-tachykardie (VT)) von nicht defibrillierbaren Rhythmen (pulslose elektrische Aktivität (PEA) bzw. Asystolie), wobei die elektrisch defibrillierbaren Rhythmen prädiktiv für eine höhere Überlebensrate sind [44, 45]. Weiterhin sind modifizierende Faktoren der Wiederbelebungszeit (z.B. Zeitspanne bis zum Einleiten von Reanimationsmaßnahmen, Vorerkrankungen, Alter, Körpertemperatur) zu berücksichtigen [40, 41].

Der aktuelle internationale Wissenschaftsstand der Reanimation wird dabei seit dem Jahr 2000 durch ein internationales Expertengremium (*International Liaison Committee on Resuscitation*, ILCOR) in einem Fünfjahresrhythmus bewertet, diskutiert, zusammengefasst und schließlich als der Konsens zum Wissenschaftsstand und den Behandlungsempfehlungen (*Consensus on Science and Treatment Recommendations*, CoSTR) veröffentlicht. Dies erfolgte zuletzt 2020 [46]. Diese Expertenempfehlungen bilden die Grundlage einer Vielzahl internationaler Handlungsrichtlinien zur Reanimation, u.a. der europäischen Reanimationsleitlinien des europäischen Wiederbelebungsrates (*European Resuscitation Council*, ERC) [47] und deren deutscher Übersetzung [48] durch den deutschen Wiederbelebungsrat (*German Resuscitation Council*, GRC).

### **2.2. Epidemiologie des Kreislaufstillstandes und der Reanimation**

Der HKS ist weltweit eine der Haupttodesursachen (in Europa die dritthäufigste [10–12]) und stellt die Medizin nicht nur durch die reine Fallzahl, sondern auch durch die soziale und wirtschaftliche Bedeutung (in Deutschland sind fast 40 % der Patienten im erwerbsfähigen Alter [49]) vor große Herausforderungen [11, 50, 51]. Das Problem wird dabei durch die zunehmende Überalterung der Gesellschaft und den damit einhergehenden Krankheiten (allen voran kardiovaskuläre Krankheiten, siehe Abbildung 1, S. 5 und Abbildung 2, S. 6) in Zukunft tendenziell an Bedeutung weiter zunehmen [52, 53]. Dabei hat sich auf Grund zentraler Unterschiede (in z.B. Ätiologie, Epidemiologie, Versorgungsstruktur und Erfassung) die separate Betrachtung des innerklinischen Kreislaufstillstandes (*In-hospital cardiac arrest*, IHCA) und des außerklinischen Kreislaufstillstandes (*Out-of-hospital cardiac arrest*, OHCA) etabliert [54].

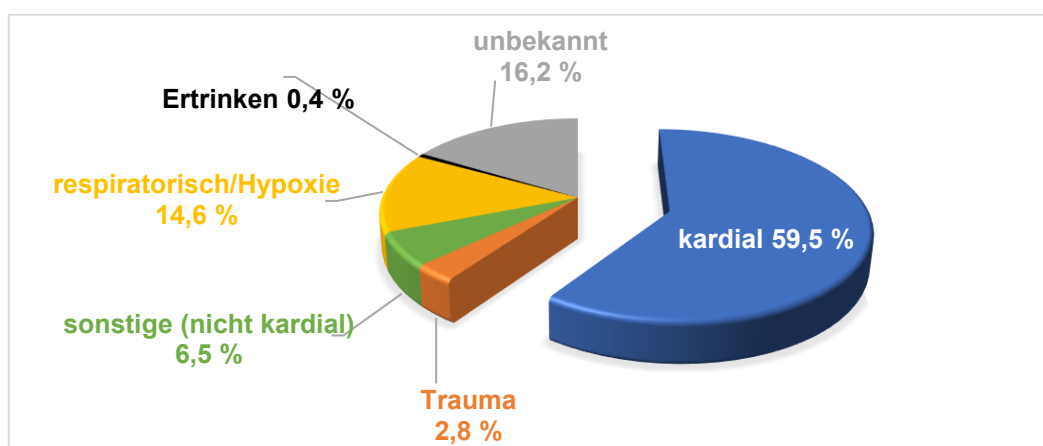
#### **2.2.1. Außerklinischer Kreislaufstillstand**

In den Leitlinien des ERC werden für OHCA 67 bis 173 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben. Diese Zahlen beruhen zum Großteil auf den per Rettungsdienst versorgten OHCA [55]. Eine Vereinheitlichung der Datenerfassung wurde 2015 durch novellierte Utstein-Kriterien für OHCA angestoßen [56]. Die in beiden Studien des *European Registry of Cardiac Arrest* (EuReCa) für den Oktober 2014 [57] und den Zeitraum von 1.10. – 31.12.2017 [10] geschätzte Inzidenz von 84 bzw. 89 pro 100.000 Einwohner und Jahr für die europäischen Staaten liegt innerhalb dieses Bereichs.



Legt man mit 446 Millionen Einwohnern die Bevölkerungszahlen der Europäischen Union als weltweit drittgrößter Bevölkerungsgruppe zugrunde, so ergeben sich aus diesen Inzidenzen jährlich etwa 386.400–409.000 Fälle [58]. Nur in 32 % der Länder wurde dabei eine Hilfsfrist (Zeit vom Eingehen des Notrufes bis zum Eintreffen des Rettungsdienstes) von unter zehn Minuten in ländlichen Regionen berichtet. In 50–60 % der Fälle wurde die Reanimation anschließend durch das eintreffende Rettungsdienstpersonal fortgeführt oder begonnen. Bis zur Krankenhausentlassung überleben nach HKS im Durchschnitt nur 8 % der Patienten (Streuung 0–18 %), bezogen auf die genannte Fallzahl also 30.912 - 32.700 Personen [55].

Dem Deutschen Reanimationsregister nach wurden 2020 57,8 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr für den durch den Rettungsdienst versorgten OHCA angegeben [59]. Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung sind somit etwa 60.000 Menschen durch den Rettungsdienst reanimiert worden, wobei Laienreanimation in 40,4 % der Fälle erfolgte und der Rettungsdienst nach durchschnittlich 6:32 ( $\pm$  3:24) Minuten vor Ort war. Das durchschnittliche Alter betrug 69,6 Jahre (Tendenz steigend), wobei zu 65,6 % Männer und zu 34,4 % Frauen betroffen waren. Eine potentielle Erklärung für die ungleiche Geschlechterverteilung bietet die höhere Prävalenz und Mortalität bei Herz-Kreislauferkrankungen unter Männern [49, 60]. Der erste abgeleitete EKG-Rhythmus war in 78,3 % nicht defibrillierbar (21,1 % PEA, 56,2 % Asystolie) und in 21,1 % defibrillierbar (VF bzw. VT). Bis zur Krankenhausentlassung hatten 10,5 % der Fälle überlebt. Die Ursache des HKS war überwiegend kardial (siehe Abbildung 1).



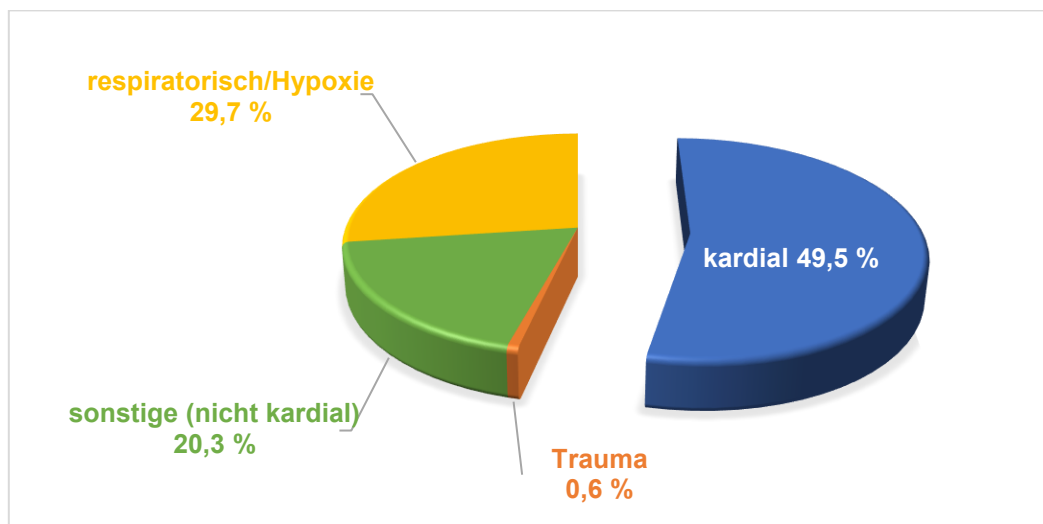
**Abbildung 1: Vermutete Ursache des außerklinischen Herz-Kreislaufstillstandes (OHCA; eigene Darstellung nach [59])**

Dargestellt ist eine Übersicht über die durch den Notarzt/die Notärztin vermuteten Ursachen des außerklinischen Herz-Kreislaufstillstandes nach Daten des Deutschen Reanimationsregisters für das Jahr 2020.

## 2.2.2. Innerklinischer Kreislaufstillstand

Die jährliche Inzidenz wird von den ERC-Leitlinien mit 1,5–2,8 Fällen pro 1000 Krankenhausaufenthalten für den IHCA angeben [55]. Dabei ist der OHCA bisher umfassender erfasst als der IHCA [11, 55, 61]. Aktualisierte und für IHCA angepasste Utstein-Kriterien wurden erst 2019 publiziert [62]. Das Überleben bis zur Entlassung aus der stationären Versorgung reichte laut ERC von 15 % bis 34 % der Fälle, wobei bei 80 % der Patienten nicht oder zu wenig beachtete bzw. therapierte Prodromi eines HKS vorlagen [41].

Betrachtet man die Zahlen des Deutschen Reanimationsregisters zur innerklinischen Reanimation in Deutschland für 2020, so ergeben sich etwa 1,5 Fälle pro 1000 Krankenhausaufenthalte [63]. Das Durchschnittsalter betrug 72,7 Jahre, davon 65,3 % männlichen und 34,7 % weiblichen Geschlechts. In 81,6 % der Fälle wurden beim Eintreffen des Notfallteams (nach durchschnittlich drei Minuten) bereits reanimiert. Der erste abgeleitete EKG-Rhythmus war dabei nur in 13,5 % der Fälle defibrillierbar (VF/VT), in 86,4 % der Fälle lag ein nicht defibrillierbarer Rhythmus vor (37,1 % PEA, 49,2 % Asystolie). Die vermutete Genese war dabei ebenfalls meist kardial (siehe Abbildung 2). Das Überleben bis zur Entlassung aus der stationären Versorgung wurde in 19,9 % der Fälle erreicht.



**Abbildung 2: Vermutete Ursache des innerklinischen Herz-Kreislaufstillstandes (IHCA; eigene Darstellung nach [63])**

Dargestellt ist eine Übersicht über die durch den Notarzt/die Notärztin des Notfallteams vermuteten Ursachen des innerklinischen Herzkreislaufstillstandes nach Daten des Deutschen Reanimationsregisters für das Jahr 2020.

Zusammenfassend ist der HKS weltweit, in Europa und in Deutschland ein derzeit und wohl auch in Zukunft häufiger Notfall älterer Patienten, der ursächlich oft kardial bedingt scheint und mehrheitlich Männer betrifft. Die kardialen Ursachen umfassen dabei zu 50 – 70% einen thromboembolischen Gefäßverschluss (häufig Myokardinfarkt, seltener Lungenarterienembolie (LAE)) und Herzrhythmusstörungen (z.B. Hyper-/Hypokaliämie, Myokarditiden). Zudem sind weitere Erkrankungen zu nennen, wie bspw. Hypoxie, Hypothermie, Intoxikation oder Trauma (z.B. Hypovolämie, Herzbeutelamponade, Spannungspneumothorax) [40, 41]. Dabei schwankt trotz internationaler Leitlinien die Überlebensrate je nach Land beträchtlich und beträgt in Deutschland für den OHCA etwa 10%, für den IHCA etwa 20%. Betrachtet man die Eintreffzeiten des Fachpersonals und die derzeitige Laienreanimationsquote von 58%, erscheint die in dieser Studie gewählte Kreislaufstillstandszeit bis Reanimationsbeginn (vier bzw. acht Minuten), die folgende achtminütige BLS-Reanimationsphase und die anschließenden erweiterten Reanimationsmaßnahmen als realistisches Modell, v.a. des OHCA [13, 59, 63].

### 2.3. Kardiopulmonale Reanimation

Im Folgenden sollen nun die zentralen Aspekte der Reanimation beleuchtet werden. Die CPR kann grob in drei Phasen (BLS, ALS, Postreanimationsphase) unterteilt werden [40]. Die erste Phase beschreibt die Basismaßnahmen (BLS, [64]). Dabei liegt zunächst der Fokus auf dem chronologischen Abgehen der folgenden Kernpunkte:

1. Erkennen des HKS: Keine Reaktion, keine normale Atmung, Notrufabgabe.
2. Thoraxkompressionen: Mindestens 5, nicht mehr als 6 cm Drucktiefe, Frequenz von 100–120 min<sup>-1</sup>, vollständige Entlastung, Unterbrechungen vermeiden. Die Thoraxkompressionen steigern nachweislich das Überleben [65, 66].
3. Atemspende: 30 Kompressionen, zwei Atemspenden. Alternativ durchgehende Thoraxkompressionen [67, 68].
4. Automatisierte externe Defibrillation: Falls verfügbar. „Ein-Schock-Strategie“, d.h. einmalige (mehrmalige führt zu thermischen Myokardschäden) Defibrillation, anschließend ohne Rhythmuskontrolle zwei Minuten Reanimation [41].

Die Bedeutung des BLS wird dabei tendenziell unterschätzt [67–70]. Wenn mehr Menschen unverzüglich mit CPR beginnen würden, könnten die bisherigen Überlebensraten verdoppelt/verdreifacht und das Outcome nach Reanimation deutlich verbessert werden [69, 71].

Die erweiterten Reanimationsmaßnahmen (*Advanced Life Support*, ALS [34], Abbildung 3; S.9) als zweiter Schritt sollten aufgrund des durch die Thoraxkompressionen erzielten Minimalkreislaufs (10–40% der normalen Karotidenperfusion) schnellstmöglich eingeleitet werden. Ziel ist dabei, durch strukturiertes und möglichst frühzeitiges Beheben von möglichen reversiblen Vitalstörungen (siehe „reversible Ursachen“, Abbildung 3; S.9) optimale Voraussetzungen für eine Rückkehr des Spontankreislaufes (*Return Of Spontaneous Circulation*, ROSC) zu schaffen [40, 41].

Die zentralen erweiterten Maßnahmen laut ERC sind dabei:

1. Rhythmusdiagnostik: Rasches Erkennen des entweder defibrillierbaren oder nicht defibrillierbaren Herzrhythmus (s.o.).
2. Eventuelle elektrische Defibrillation: Biphasisch, so früh wie möglich, geringstmögliche Unterbrechung der Herzdruckmassage.
3. Atemwegsmanagement: Maximal mögliche *inspiratorischen Sauerstofffraktion* ( $FiO_2$ ) verwenden. Erweiterte Atemwegstechniken nur unterbrechungsarm und durch darin sehr erfahrenes Personal. Bei Verwendung von *supraglottischem Atemweg* (SGA) oder *Endotrachealtubus* (ET) *endtidalen Kohlenstoffdioxid-Partialdruck* ( $etCO_2$ ) kontinuierlich erheben (als Indikator für Reanimationsqualität und eventuell einsetzenden Spontankreislauf) und mit fixer *Atemfrequenz* (AF) von  $10\text{ min}^{-1}$  bei durchgehender CPR beatmen.
4. Zugang zum Gefäßsystem und Medikamentengabe: Bevorzugt intravenöse (i.v.), alternativ intraossäre (i.o.) Verabreichung von Adrenalin (alternativ und analog Lidocain), Amiodaron. Volumengaben nur bei vermuteter Hypovolämie, kristalloide Infusionen verwenden (Abbildung 3; S.9).

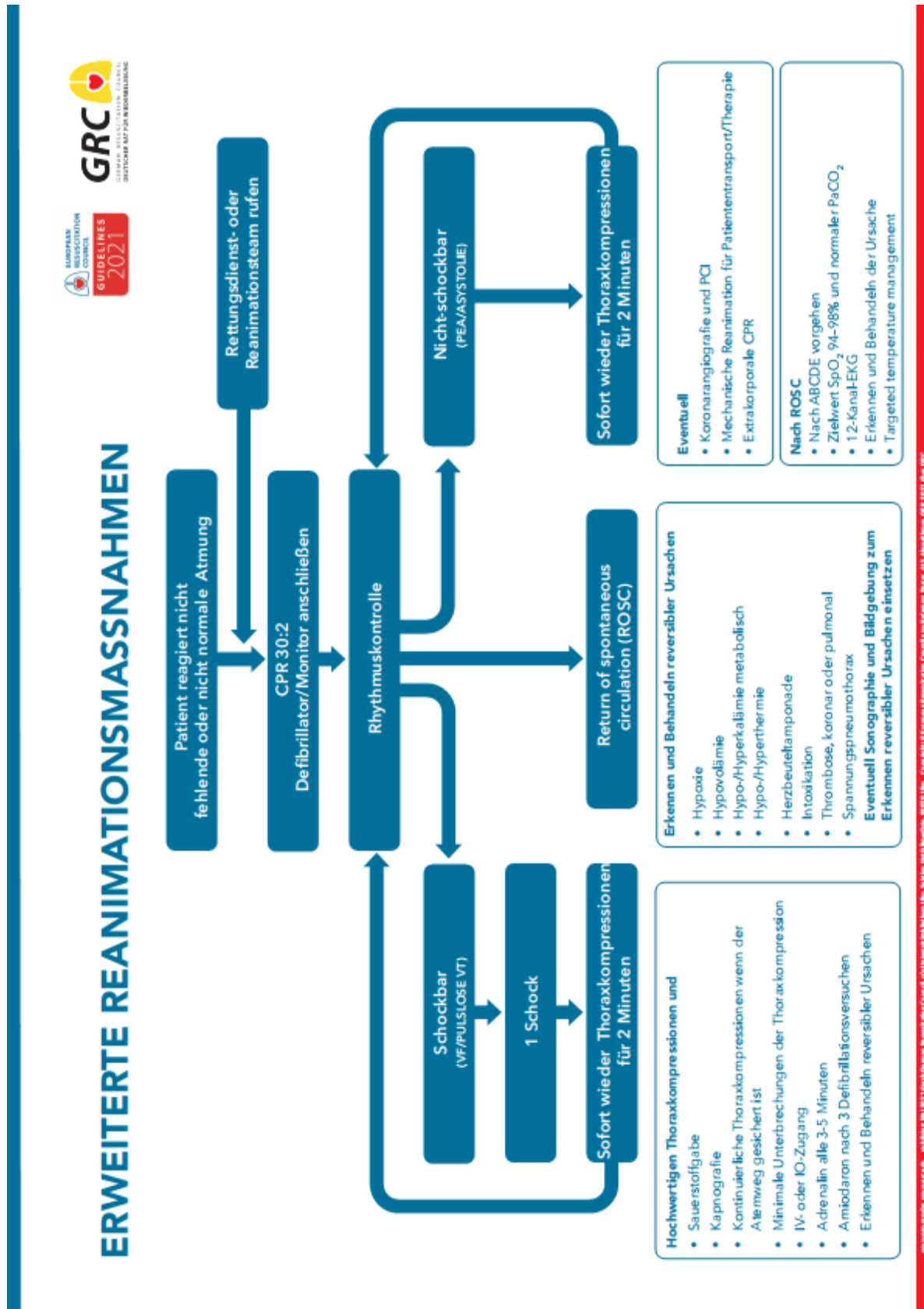


Abbildung 3: Advanced Cardiac Life Support–Algorithmus [48]

Dargestellt ist ein Flussschema der erweiterten Versorgungsmaßnahmen bei HKS.

Dabei ist vor allem in Bezug auf das Atemwegsmanagement während der Reanimation zu bemerken, dass die Reanimationsleitlinien in den letzten Jahrzehnten ihre Empfehlungen hinsichtlich der Atemfrequenz oder der Art der Beatmung aufgrund unzureichender Datenlage kaum verändert haben (vgl. Kapitel 1, S. 1). Es geht jedoch aus Beobachtungsstudien hervor, dass die Beatmung während der Reanimation tendenziell selten völlig leitliniengerecht erfolgt und so die Patienten in der Folge oftmals hyperventiliert werden [9, 72]. Dabei wurden für die leitliniengerechte IPPV-Beatmungsform (Tidalvolumen  $8-10 \text{ ml kg KG}^{-1}$ , Atemfrequenz (AF)  $10 \text{ min}^{-1}$  bei  $\text{FiO}_2=1,0$ ) auch im Tierversuch durchaus positive Effekte beschrieben. Diese umfassen eine verbesserte Gewebsoxygenierung bei reduzierten Bereichen atelektatischen Lungengewebes sowie eine Verbesserung des neurologischen Outcomes und der ROSC-Raten [29, 73–75]. Das durch Rümmler et al. vorgeschlagene Verfahren der ULTVV, also einer der lungenprotektiven Beatmung im Rahmen des *akuten Lungenversagens* (ARDS) ähnlichen Beatmungsform mit sehr niedrigen Atemzugvolumina bei hoher Atemfrequenz ( $2-3 \text{ ml kg KG}^{-1}$ , AF  $50 \text{ min}^{-1}$  bei  $\text{FiO}_2=1,0$ ), greift die bereits herrschende Tendenz zur Hyperventilation auf und lieferte in einer ersten Pilotstudie [9] vielversprechende Ergebnisse im Vergleich mit IPPV, die nun weiter untersucht werden sollen (vgl. Zusammenfassung der Literatur, S. 18).

### **2.4. Postanimationsbehandlung**

Bereits in den 1970er Jahren wurde die Bedeutung des damals „zweiten Schritts in der Reanimation“ [76] deutlich, dieser ist aber erst seit 2010 eigenständiger Bestandteil der Leitlinien. Dabei ist die klinische Relevanz angesichts einer Klinikletalität von bis zu 70 % nach wie vor sehr hoch. Die jetzt dritte und damit Postreanimationsphase beginnt definitionsgemäß mit Wiedereinsetzen des Spontankreislaufs und wird ortsunabhängig bei anhaltendem ROSC mittels des ABCDE-Schemas evaluiert. Klinische Zeichen sind dabei ein geordneter Herzrhythmus im EKG mit tastbarem Puls und ein deutlicher  $\text{etCO}_2$ -Anstieg in der Kapnographie [77]. Im Verlauf stehen zunächst kardiovaskuläre Probleme im Vordergrund, die Gesamtprognose hängt jedoch letztendlich maßgeblich von der zerebralen Erholung ab [40, 41]. Die in der ERC-Leitlinie behandelten und in dieser Arbeit durch die längere Nachbeobachtungsperiode ebenfalls zentralen Themen umfassen dabei das Postreanimationssyndrom, die Kontrolle der Atemwege und der Atmung bei fortgeführter Narkose, die Kreislaufüberwachung und das Temperatur- und Blutzuckermanagement [48].

### **2.4.1. Postreanimationssyndrom**

Das Postreanimationssyndrom umfasst definitionsgemäß die hypoxisch-ischämische Gehirnverletzung, die Myokarddysfunktion, die systemische Reperusionsantwort auf die Ischämie und die der Reanimation als Ursache zugrundeliegende Pathologie [78–81]. Dabei werden unter anderem Hyp-/Hyperoxämie, Hypotonie/Vasodilatation, Herzrhythmusstörungen, ein erniedrigtes *Herzzeitvolumen* (HZV), Hyper-/Hypoglykämie sowie Krampfanfälle beobachtet [41, 77]. Zudem werden verschiedenste Immun- und Blutgerinnungsprozesse beeinträchtigt, die insgesamt zusätzlich zu intravasalem Volumenmangel, Endothelveränderungen und nachfolgenden Mikrozirkulationsstörungen führen, wie sie ähnlich auch im Rahmen einer Sepsis auftreten [77].

### **2.4.2. Kreislaufüberwachung**

Der Kreislaufüberwachung kommt im Rahmen des Postreanimationssyndroms besondere Bedeutung zu, da die Autoregulation des Gehirns in dieser Phase schwer gestört ist. Dies schließt den *zerebralen Perfusionsdruck* (CPP) mit ein, der im Zustand der gestörten Selbstregulation der Gehirndurchblutung dem mittleren arteriellen Druck (MAD) bei gleichem intrakraniellen Druck (ICP) linear folgt (Zusammenhang:  $CPP = MAD - ICP$ ) [41, 77]. Die Qualität des Langzeitüberlebens wiederum hängt entscheidend von der neurologischen Erholung ab [77]. Auch kurze Phasen arterieller Hypotension nach CPR korrelieren mit einer höheren Mortalität. Umgekehrt geht ein höherer Blutdruck in den ersten zwei Stunden nach ROSC mit einer guten neurologischen Erholung einher [82]. Mitbetrachtet werden muss die Aufrechterhaltung der Narkose vor und während des hier vorgestellten Versuchs (vgl. Kapitel 3.2.1, S.27). Dabei führt die kontinuierliche Applikation von Propofol und Fentanyl ohne Bolusgabe zu weniger kardiovaskulären Nebenwirkungen (z.B. Blutdruckabfälle) und wird klinisch auch bei Risikopatienten verwendet [83, 84].

Folgerichtig sollten alle Patienten mittels invasiv-arterieller Blutdruckmessung und gegebenenfalls erweitertem hämodynamischem Monitoring (z.B. PiCCO, siehe Kapitel 3.2.1, S.27) überwacht werden, um individuelle Ziel-Blutdruckwerte ( $<65 \text{ mmHg}$  unbedingt vermeiden, Ziel-MAD  $>90 \text{ mmHg}$ ) und eine adäquate Diurese ( $>0.5 \text{ ml}^{-1} \text{ kg h}^{-1}$ ) sowie normales/abnehmendes Laktat mittels Infusionen, Vasopressoren oder inotropen Medikamenten einzuhalten [48, 77].

### 2.4.3. Blutzucker- und Temperaturmanagement

Hyperglykämie in der Postreanimationsphase ist ein bekanntes Phänomen [85]. Es besteht ein positiv gerichteter Zusammenhang zwischen hohen Blutzuckerspiegeln und einer schlechteren neurologischen Erholung [41]. Dabei hat sich ein Ziel-Glukosewert von 140-180 mg dl<sup>-1</sup> als günstig erwiesen, wobei auch Hypoglykämien (häufiger bei strenger Blutzuckereinstellung) bedacht und vermieden werden sollten [77]. Zudem sollte Fieber (in der vorliegenden Studie durch teils aktive Kühlung) über mindestens 72 Stunden streng vermieden werden, die Zieltemperatur liegt dabei zwischen 32 und 36 °C über mindestens 24 Stunden [48, 77]. Dies reduziert – wie die durch die Bewusstlosigkeit nötige Narkose selbst – den Bedarf an Sauerstoff und Glukose und dämpft die Bildung freier Radikale [83, 86].

### 2.4.4. Atemwege und Atmung

Die Narkose sowie die Beatmung sollte fortgeführt werden [87]. Hierbei ist die endotracheale Intubation als sicherer Aspirationsschutz zu bevorzugen [77, 87]. Die Beatmung sollte hierbei mit einer Frequenz erfolgen, die Normokapnie (Ziel- $\text{etCO}_2 = 35\text{--}45\text{ mmHg}$ ) herstellt, einen Plateaudruck von  $<30\text{ mbar}$  einhält und dabei ein geringes Atemzugvolumen von etwa  $6\text{ ml kg}^{-1}$  idealem Körpergewicht aufweist. Dabei wird ein Ziel- $\text{SaO}_2$  von 94–98% sowie die Kontrolle der Blutgase per *Blutgasanalyse* (BGA) gefordert [87–89]. So soll eine prolongierte Beatmung mit reinem Sauerstoff vermieden werden, da eine Hyperoxämie mit einer erhöhten Letalität einhergeht [90]. Lungenprotektive Beatmungsstrategien mit niedrigen Tidalvolumina, wie sie sich schon in der Beatmungstherapie des ARDS durchgesetzt haben, erreichen auch im Rahmen der Postreanimationsbehandlung stichhaltige Evidenz durch Rückgang der Mortalität und Beatmungsdauer [35–37]. Dies ist nicht verwunderlich, da das Postreanimationssyndrom – wie oben beschrieben – der Sepsis ähnelt. Die Sepsis wiederum ist ihrerseits eine der möglichen Ursachen des ARDS und tritt nicht selten im Kontext der Nachbehandlung auf [91–93].

Dabei mangelt es an klinischen Biomarkern, die eine zuverlässige Schweregradeinschätzung einer Lungendysfunktion erlauben [94]. Nach der aktuellen Berlin-Definition kommt es im Rahmen des ARDS zu einer akuten, innerhalb einer Woche auftretenden, Gasaustauschstörung mit respiratorischem Versagen und bilateralen Infiltraten im Röntgenbild, wobei v.a. dem Ausschluss einer Hypervolämie oder rein kardialer Ursachen besondere Bedeutung zukommt [95].



Die Einteilung des Schweregrades erfolgt daher in dieser Studie anhand des Oxygenierungsindex nach Horovitz (Formel 1) als erprobtem Indikator der Oxygenierungsstörung und damit der Lungenfunktion in der Intensivmedizin [96].

$$\text{Oxygenierungsindex nach Horovitz} = \frac{paO_2}{FiO_2} \quad , [\text{mmHg}]$$

**Formel 1: Oxygenierungsindex nach Horovitz [87, 96, 97]**

$p_aO_2$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck,  $FiO_2$  = inspiratorischen Sauerstofffraktion

Bei einem PEEP  $\geq 5$  mbar ergeben sich so ein physiologischer Bereich (300–500 mmHg), ein mildes ARDS (201–300 mmHg), moderates ARDS (101–200 mmHg) und schweres ARDS ( $\leq 100$  mmHg). Pathologische Werte kommen dabei durch Absinken des  $p_aO_2$  (bspw. bei respiratorischer Insuffizienz) und/oder dem Anheben des  $FiO_2$  (durch Beatmung) zustande [87, 95].

In dieser Studie wurden dazu im Hinblick auf die Oxygenierung der *arterielle Sauerstoffpartialdruck* ( $p_aO_2$ , normal 70–105 mmHg), der *arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck* ( $p_aCO_2$ , normal 35–45 mmHg) und der Horovitz-Quotient (s.o.) sowie im Hinblick auf die Beatmungsdrücke der *Atemwegsspitzendruck* ( $P_{Peak}$ , normal 20–25 mmHg), *Atemwegsmitteldruck* ( $P_{mean}$ , errechneter Mitteldruck des Atemzyklus) und *positive endexpiratorische Druck* (PEEP, normal 4-5 mmHg, entspricht dem Minimaldruck des Beatmungszyklus) analysiert [98, 99].

Bereits aus dem PEEP als Minimaldruck des Atemzyklus geht dabei hervor, dass die Belüftung der Lunge durch einen zugeführten Überdruck erfolgt. Diese Umkehr der intrathorakalen Druckverhältnisse hat physiologische Konsequenzen, die v.a. das Herz-Kreislaufsystem und die Lunge betreffen [100–102]. So beeinflusst die maschinelle Beatmung durch den erhöhten intrathorakalen Druck den Blutstrom, wobei dem  $P_{mean}$  eine entscheidende Bedeutung zukommt [100]. In der Theorie sollte aus niedrigerem intrathorakalem Druck ein verbesserter venöser Rückstrom zum Herzen mit konsekutiv erhöhtem Schlagvolumen resultieren und umgekehrt [100, 101, 103]. Dies trifft zum einen auf den venösen Rückstrom zum Herzen, aber auch auf die kleineren Blutkapillaren zur Versorgung der Lunge zu. Hier reduziert sich durch erhöhten Druck die Lungenkapillardurchblutung und die Belastung des rechten Herzens wird erhöht. Diese Effekte sind umso ausgeprägter, je höher der intrathorakale Druck ist [101], können jedoch nicht immer reproduziert werden [104, 105].

Neben dem in der Theorie reduzierten venösen Rückstrom generiert ein PEEP auch positive Effekte am Menschen wie am Schwein. Es zeigte sich verbesserte Oxygenierung durch die Vermeidung bzw. Wiedereröffnung atelektatischer, d.h. zusammengefallener Lungenbereiche ohne kardiovaskuläre Effekte [18, 100, 101, 105].

Weiterhin kann die Lunge sowohl direkt durch die Höhe der intermittierenden Drücke (Barotrauma, Mikrotraumata bereits bei  $\leq 35 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) und das zugeführte Atemvolumen (Volutrauma, durch Atemhubvolumina  $> 10 \text{ ml kg}^{-1} \text{ KG}$ ) geschädigt werden, wie auch indirekt eine bestehende Vorschädigung der Lunge aggraviert werden kann [102, 103, 106]. Dabei führt auch ein zu geringer PEEP durch Scherkräfte in der Nähe atelektatischer Lungenbereiche zu Lungenschäden (Atelektrauma) und korreliert positiv mit der Sterblichkeit. Dies scheint zunächst paradox, wird jedoch durch das Bild eines zyklischen Alveolarkollapses, d.h. endinspiratorischer Eröffnung gefolgt von endexpiratorischem Kollaps von Lungenbläschen, plastisch und zieht nicht-mechanische Schädigungsmechanismen (z.B. durch überschießende Immunantwort) nach sich (Biotrauma) [99, 100, 103, 106]. Durch maschinelle Beatmung werden zudem vermehrt die obenliegenden (in Rückenlage die ventralen Lungenfelder, in Bauchlage umgekehrt) ventiliert, was auch die Ventilations-Perfusionsverteilung beeinflusst (siehe Kapitel 2.4.6, S. 17) [100, 101, 103, 107].

So kann es im Lungengewebe zu Epithelschaden, Hämorrhagie, Überblähung/Emphysem, Ödem und Atelektasen mit Einwanderung von Immunzellen kommen, was als *ventilatorassoziierter Lungenschaden* (VALI) ein eigenes Krankheitsbild darstellen kann und dem ARDS ähnelt [99–103]. Der Tierversuch am Schwein ist dabei ein häufiges Modell, bei dem auch die histologische Betrachtung des Lungenschadens eine wichtige Rolle spielt [5, 9, 18, 21, 106, 108–111].

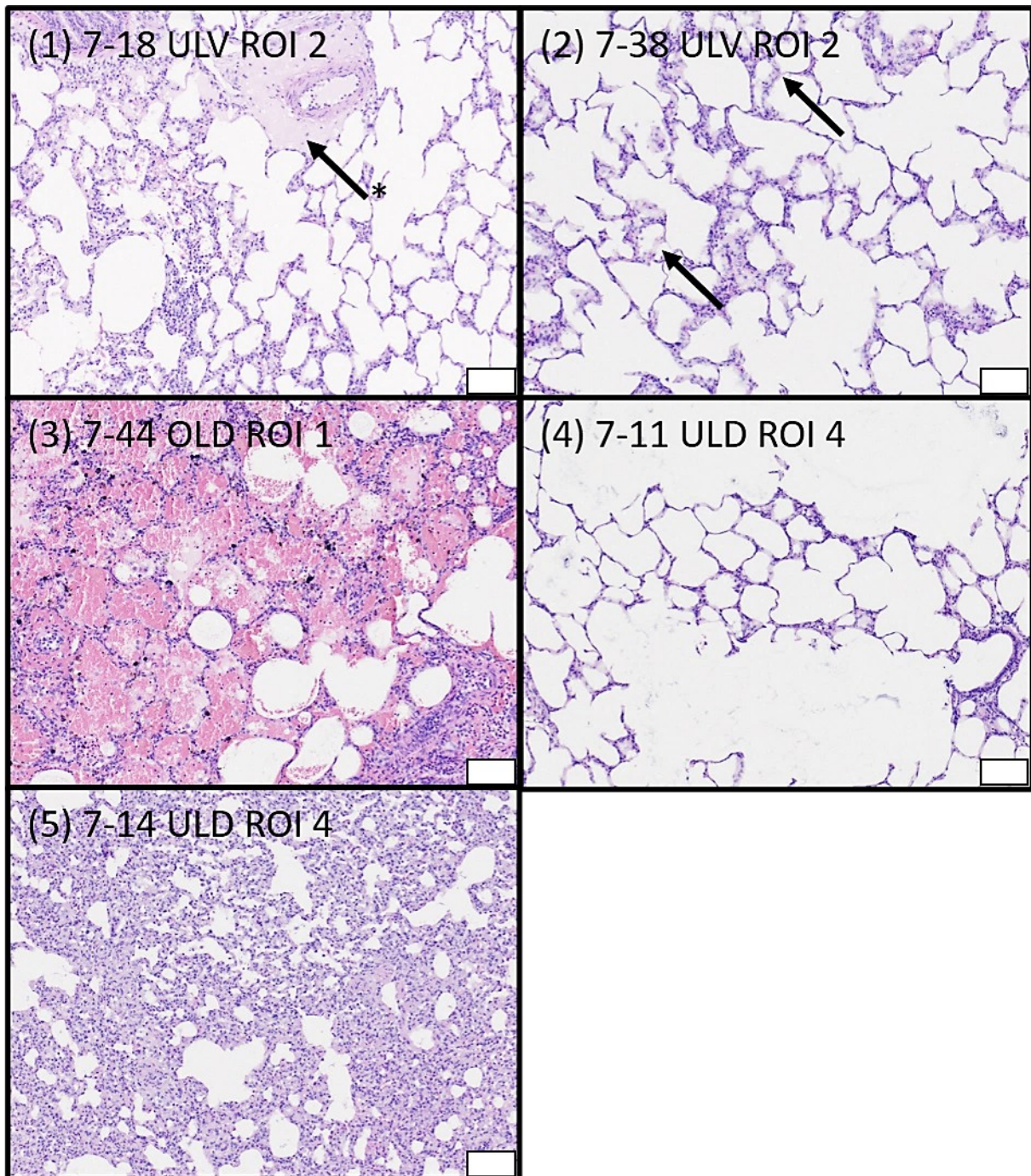
### **2.4.5. Histologische Erhebung des Lungenschadens**

Die sieben histopathologischen Kriterien des Lungenschadens (Abbildung 4, S. 16), nach denen auch die hier vorliegenden Lungenschnitte in *Hämatoxylin-Eosin-Färbung* (H.E.-Färbung, siehe Kapitel 3.3.1, S. 37) evaluiert wurden, beschrieb 2007 bereits Spieth et al. und fasste sie zu einem Punktesystem des diffusen Alveolarschadens (= Diffuse Alveolar Damage- bzw. DAD-Score) zusammen [112, 113].

Sie finden sich 2011 und 2022 ebenfalls in den Expertenkonsensempfehlungen der American Thoracic Society zur Simulation einer Lungenverletzung im Tiermodell wieder und werden hier erläutert [114, 115].

1. Alveoläres Ödem (= Flüssigkeitsansammlung in den Alveolen)
2. Interstitielles Ödem (= Flüssigkeitsansammlung im Interstitium)
3. Hämorrhagie (= Erythrozyten im Alveolarraum)
4. Entzündungsinfiltrat (= Entzündungszellen im Interstitium/Alveolarraum)
5. Epithelialer Schaden (= unscharf begrenzte/eingerissene Alveolarsepten, Verlust des Zellkernes)
6. (Mikro-)Atelektase (= kollabierte Alveolen)
7. Überblähung (= Erweiterung der Alveolen auf das 1,5- bis 2-fache der Normalgröße, geht immer auch mit Epithelschaden einher).

Auch Wang et al. verwendeten 2010 in ihren insgesamt neun histopathologischen Kriterien neben *Barotrauma* und *Blutkoageln in Gefäßen* die sieben oben genannten. Zudem hoben sie das Großtiermodell (u.a. Schwein) wegen seiner guten anatomischen Zugänglichkeit und des großen Blutvolumens als wichtiges Modell zur Erforschung von Beatmungsverfahren hervor [116]. Ziebart et al. wendeten die o.g. Kriterien schließlich auf ein Übersichtsbild und vier Einzelausschnitte in höherer Vergrößerung an und bezeichneten dies als *Lung Injury Score* (LIS), der auch in der vorliegenden Arbeit Verwendung findet [106, 117–119].



**Abbildung 4: Übersicht der LIS-Kriterien (H.E.-Färbung)**

Beispielhafte mikroskopische Aufnahmen von Lungenschnitten der Versuchstiere (100x Gesamtvergrößerung). Alveoläres Ödem ((1), Pfeil mit \*), interstitielles Ödem ((2), Pfeil), Hämorrhagie (3), epithelialer Schaden/Überblähung (4) und Entzündungsinfiltrat/atelektatisches Lungengewebe (5). Balken entspricht 100 µm.

#### 2.4.6. Ventilations-/Perfusionsmessungen mittels MMIMS-MIGET

Weiterhin wurde die Messung der Ventilations-/Perfusionsverteilungen der Lunge mittels *multiple inert gas elimination technique by micropore membrane inlet mass spectrometry* (MIGET by MMIMS-System, Oscillogy LLC, Folsom (US)) als forschungsexperimentellem Goldstandard durchgeführt [120, 121]. Der Grundstein für dieses MIGET-Verfahren wurde in den 1970er Jahren gelegt und im Verlauf zunächst an Hasen, dann auch an Schweinen erprobt und an diesen auch unter Reanimation validiert [107, 120, 122].

Es beruht darauf, dass dem Blut inerte – das heißt physiologisch nicht vorkommende und in Blut und Ausatemluft nicht verändert vorliegende – Gase zugesetzt werden, welche die Atemgase nicht beeinflussen dürfen, aber anschließend detektiert werden können. Diese Gase (vgl. dazu Kapitel 3.2.1, S.29) können dabei verschiedenste Löslichkeitsbereiche abdecken und werden zusätzlich in Abhängigkeit von der Durchblutung bzw. Belüftung der Alveolen abgegeben (Exkretion) oder in der Blutbahn gehalten (Retention). Davon ausgehend kann nun durch die Bestimmung der Konzentrationen des zuführenden (= arteriellen) und des abführenden (= gemischt-venösen) Gasgemisches in den Blutproben über lineare Regression mittels eines Computerprogrammes (vgl. auch dazu Kapitel 3.2.1, S.29) auf die gasspezifischen Ventilations-/Perfusionsverhältnisse ( $V/Q$ ) der Lunge rückgeschlossen werden [103, 120, 121, 123].

Dabei ist bekannt, dass ein idealer Gasaustausch an der alveolären Membran (eine menschliche Lunge enthält etwa 300 Mio. Alveolen) bei einem Quotienten von Ventilation ( $V$ ) zu Blutfluss bzw. Perfusion ( $Q$ ) von etwa 0,4 bis 0,8 erfolgt (normaler  $V/Q$ -Quotient, Bereich  $0.1 < V/Q < 10$ ) [120, 121]. Davon ausgehend werden die Bereiche mit (fast) keiner Durchblutung (Shunt,  $< 0.005$ ), zunehmendem Shunt und hypoventilierten Lungenarealen (niedriger  $V/Q$ -Quotient, Bereich  $0.005 < V/Q < 0.1$ ) bzw. hyperventilierten Lungenarealen (hoher  $V/Q$ -Quotient, Bereich  $10 < V/Q > 100$ ) abgegrenzt [103, 107, 121, 123]. Diese Methode erlaubt so eine funktionelle Kontrolle der untersuchten Lunge in Abhängigkeit von extrapulmonal modulierenden Faktoren, wie z.B. Hämoglobinkonzentration ( $cHb$ ) und  $FiO_2$ , Atemminutenvolumen (AMV), Herzindex (*Cardiac Index*, CI), Körpertemperatur und Stoffwechselrate, Säure-Basen-Status, aber auch der Körperlage [103, 107, 121, 123].

Dem Drei-Zonenmodell nach West folgend nimmt in aufrechter Position die Ventilation und die Perfusion der Lunge von kranial nach kaudal zu [103, 123]. Dabei ist der Anstieg der Perfusion deutlich ausgeprägter, was zu hohen V/Q-Quotienten in der Lungenspitze (wenig Blutfluss bei hoher Ventilation) und niedrigeren V/Q-Quotienten an der Lungenbasis (relativ gesehen mehr Blutfluss als Ventilation) [103, 123]. Die basalen Lungenabschnitte sind auch in Rücken-, Seiten-, oder Bauchlage besser durchblutet bzw. die ventralen Abschnitte besser ventiliert, jedoch sind die Unterschiede bei reduziertem Höhenunterschied geringer [103, 107, 124]. Zudem zeigte sich in Bauchlage eine im Vergleich zur Rückenlage insgesamt homogenere Belüftung; es treten weniger Shunt sowie schädliche Druck- und Scherkräfte auf [124–126]. Weiterhin werden die dann oberliegenden dorsokaudalen Lungenabschnitte wiedereröffnet/ im Vergleich besser belüftet sowie die Residualkapazität erhöht [127, 128]. Diese zunächst im Rahmen des ARDS etablierten und auch auf die Beatmungstherapie bei COVID-19 übertragenen Mechanismen zur Verbesserung der Blutgase, Ventilationsparameter und letztendlich der Mortalität werden auch hier durch einen Lagerungswechsel im Intervall von vier Stunden berücksichtigt [124].

Zusammenfassend zeigten sich in ähnlichen Versuchen am Schwein [107] und der hier zugrunde liegenden Pilotstudie [9] generell erhöhte Shuntanteile bei reziprok reduzierten normalen V/Q-Anteilen unter hohen  $\text{FiO}_2$ -Fraktionen, am stärksten bei  $\text{FiO}_2 = 1,0$ . Unter Reanimation zeigte sich in der IPPV-Gruppe signifikant mehr für hyperventilierte Lungenareale sprechende, hohe V/Q-Quotienten, höheres Tidalvolumen,  $P_{\text{peak}}$ , und  $P_{\text{mean}}$ , während in der ULTVV-Gruppe sowohl ein geringerer Anteil an hohem V/Q und Shunt sowie reduzierte Beatmungsvolumina und Beatmungsdruckparameter gemessen wurden [9]. Weiterhin war die ROSC-Rate tendenziell etwas höher für die Gruppe der ULTVV-Beatmeten. Von den 30 Versuchstieren überlebten bei einer Kreislaufstillstandszeit von vier Minuten sechs der IPPV- und acht der ULTVV-Gruppe ( $p = .36$ ).

Der Gasaustausch (Quotient nach Horovitz) sowie die Decarboxylierung ( $\text{p}_a\text{CO}_2$ ) unterschieden sich dabei während der Reanimation nicht signifikant und waren somit nicht unterlegen. Direkt nach ROSC war bei ULTVV signifikant weniger Shunt feststellbar [9]. Der Horovitz-Quotient als Parameter der Oxygenierung war dabei über die gesamte sechsstündige Nachbeobachtungsperiode signifikant höher als bei den Tieren der IPPV-Gruppe [9].

Histologisch wurden mittels der Kriterien des LIS-Scores v.a. im für Überblähungen anfälligen Oberlappen reduzierte Gesamtschadensscores erhoben [9]. Es gab zwischen IPPV und ULTVV weiterhin keine signifikanten Unterschiede. Dies betraf neben den hämodynamischen Parametern auch die Dosis an vasoaktiven Substanzen sowie die Anzahl an Defibrillationen bis zum Erreichen eines ROSC [9].



### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Materialliste

##### 3.1.1. Geräte

Tabelle 1: Geräte

<b>Produkttyp</b>	<b>Produktbezeichnung</b>	<b>Firma</b>
Beatmungsgerät	Engström Carestation	GE Healthcare (Madison, US)
Bildschirm Fiberoptik	aView	Ambu Gmb (Bad Nauheim, DE)
Blutgasanalyse	BGA ABL 90 Flex	Radiometer (Krefeld, DE)
Defibrillator	Corpuls C3	GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple (Kaufering, DE)
Drucküberwachung	LogiCal	Smiths Medical GmbH (Grasbrunn, DE)
Farbkamera	Olympus SC 50	Olympus Soft Imaging Solutions GmbH (Münster, DE)
Fiberoptik	aScope 4 Broncho Regular	Ambu GmbH (Bad Nauheim, DE)
H.E.-Färbeautomat	Dako CoverStainer	Aglient (Santa Clara; US)
HZV-Messung	PiCCO2 (Pulse-contour continuous cardiac output system)	PULSION Medical Systems SE (Feldkirchen, DE)
Infusionsgerät	Volumed 5000 Diabolo	Fresenius Kabi AG (Bad Homburg, DE)
Intraarterielle Sauerstoffmessung	NeoFox-GT	Ocean Insight (Largo, US)
Mikroskop	Olympus CX 43	Olympus Soft Imaging Solutions GmbH (Münster, DE)



Mikrotom	Thermo Scientific HM355 S	Thermo Fisher Scientific (Waltham, US)
Paraffineinbettssystem	MEDITE TES 99	MEDITE Medical GmbH (Burgdorf, DE)
Photometer	NanoVue Plus Spektrophotometer	GE Healthcare (Madison, US)
Pulsoxymeter	Masimo Radical 7	Masimo Corporation (Irvine, US)
Reanimationsgerät	LUCAS 2	Physio-Control (Redmond, US)
Spritzenpumpen	Perfusor fm	B. Braun Melsungen AG (Melsungen, DE)
Überwachungsmonitor	Datex-Ohmeda S/5	Datex Ohmeda GmbH (Duisburg, DE)
Ultraschallgerät	Micro Maxx Ultrasound System	Fujifilm Sonosite (Bothell, US)
Ultraschall-Kopf	MicroMaxx HFL38/13-6 MHz	Fujifilm Sonosite (Bothell, US)
Ventilations- /Perfusionsmessung	MIGET by MMIMS – System	Oscillology LLC (Folsom Philadelphia, US)
Wärmesystem	Warmtouch Patient Warming System	Medtronic (Minneapolis, US)
Wobbel- Funktionsgenerator	Model 8202	Voltcraft (Hirschau, DE)

### 3.1.2. Verbrauchsmaterial

Tabelle 2: Verbrauchsmaterial

<b>Produkttyp</b>	<b>Produktbezeichnung</b>	<b>Firma</b>
Aufziehkanüle	BD Microlance 3 20G	Becton Dickinson (Franklin Lakes, US)
Beatmungsbeutel	SPUR II	Ambu GmbH (Bad Nauheim, DE)

## Material und Methoden

Beatmungsmaske	feline/canine small anesthesia mask	Midmark (Dayton, US)
Blutröhrchen	Monovette Serum Gel/Li-Hep-Gel/EDTA-K/Luer-Lock-Adapter	Sarstedt AG & Co. KG (Nümbrecht, DE)
Defibrillationspatches	Corpatch Easy	GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple (Kaufering, DE)
Desinfektionsmittel	Octeniderm farblos	Schülke & Mayr GmbH (Norderstedt, DE)
Drei-Wege-Hahn	BD Luer connecta	Becton Dickinson (Franklin Lakes, US)
Einbettkassette (Lunge)	Einbettkassette Universal hellblau	KABE LABORTECHNIK GmbH (Nümbrecht-Elsenroth, DE)
Gefäßschleuse	Radifocus Introducer Schleuse Fr. 5/6/7/8, 10 cm	Terumo International Systems (Shibuya, JP)
Gefäßschleuse	Percutaneous sheath introducer set 8,5/9 Fr	Arrow International (Cleveland, US)
Glasspritzen (MIGET)	Dissolved Gas Analysis 5 mL in 1/5 mL, Lock Tip	Cadence Science Inc. (Cranston, US)
Infusionsbesteck	Infusionsset	Codan Medizinische Geräte (Lensahn, DE)
Laryngoskop	Laryngoskop + stainless Macintosh-Spatel Gr. 4	Wirutec Rüschi (Sulzbach, DE)
Magensonde	Salem Sump PVC	Medtronic (Minneapolis, US)
Oximetriesensor	INVOS Cerebral/Somatic Oximetry Adult Sensor	Medtronic (Minneapolis, US)
Perfusorleitung	Injectomat line 150 cm	Fresenius Kabi (Bad Homburg, DE)

## Material und Methoden

Perfusorspritze	Original-Perfusor-Spritze 50 ml	B. Braun Melsungen AG (Melsungen, DE)
PiCCO Monitor System	Picco Monitoring Kit	Pulsion Medical Systems (München, DE)
Pulmonalkatheter	PA Katheter Swan Ganz 7,5 Fr 110 cm	Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, US)
Punktionskanüle	Seldinger Nadel mit Fixierflügel	Smiths Medical Deutschland (Grasbrunn, DE)
Sekretbeutel	Sekretbeutel mit NRV	ASID BONZ GmbH (Herrenberg, DE)
Spritzen	BD Discardit II 1,2,5,10,20 ml	Becton Dickinson (Franklin Lakes, US)
Stimulationskatheter (intravasal)	VascoStim B 2/5F	Vascomed (Binzen, DE)
Swan-Ganz-Katheter	Dreilumiger Einschwemm- Überwachungskatheter (111F7P, 7 Fr, 110 cm)	Edwards Lifesciences (Nyon, CH)
Thermodilutionskatheter	PiCCO Katheter 5F	Pulsion Medical Systems (München, DE)
Tubus	Rüsch sterile endotracheal tube 7.0/7.5	Wirutec Rüsch (Sulzbach, DE)
Venenverweilkanüle	Vasofix Safety 22 G-16 G	B. Braun Melsungen AG (Melsungen, DE)
ZVK-Lege-Set	ZVK-Lege-Set, Version 5	Wagner Kliniksbedarf (Remscheid, DE)

### 3.1.3. Medikamente

Tabelle 3: Medikamente

<b>Wirkstoff</b>	<b>Handelsname</b>	<b>Firma</b>
Amiodaron HCL	Amiodaron HCL 150 mg/ml	Hikma Pharma GmbH (Martinsried, DE)
Arginin-Vasopressin	Pitressin Injection 20 I.E./ml	Pfizer Inc. (New York City, US)
Atracuriumbesilat	Atracurium 50 mg/5 ml	Hikma Pharma GmbH (Martinsried, DE)
Azaperon	Stresnil 80 mg	Lilly Deutschland GmbH, Abteilung Elanco Animal Health (Bad Homburg, DE)
Epinephrin	Suprarenin 1 mg/ml, 25 ml Durchstechflasche	Sanofi-Aventis GmbH (Frankfurt a.M., DE)
Fentanylcitrat	Fentanyl 0,05 mg/ml	Janssen-Cilag GmbH (Neuss, DE)
Formalinaldehydlösung 4%	Roti-Histofix 4 %	Carl Roth GmbH + Co. KG (Karlsruhe, DE)
Glukose 5% & 40%	Glukose 5 % & 40 %	B.Braun Melsungen AG (Melsungen, DE)
Heparin-Natrium	Heparin-Natrium 25000 IE/5 ml	Ratiopharm GmbH (Ulm, DE)
Kaliumchlorid	1 M Kaliumchlorid Lösung 7,45 % 20 ml	B.Braun Melsungen AG (Melsungen, DE)
Ketaminhydrochlorid	Ketamin 50 mg	Hameln Pharmaceuticals GmbH (Hameln, DE)
Midazolamhydrochlorid	Midazolam 10 mg	Hameln Pharmaceuticals GmbH (Hameln, DE)
Natriumchlorid	NaCl 0,9 %	B.Braun Melsungen AG (Melsungen, DE)

Natriumchlorid	Natriumchlorid 0.9% Braun Ecobag Infusio (500 ml)	B.Braun Melsungen AG (Melsungen, DE)
Norepinephrin	Arterenol 5 mg/50 ml	Sanofi-Aventis GmbH (Frankfurt a.M., DE)
Propofol	Propofol 2% 20 mg/ml	Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Bad Homburg, DE)
Sterofundin	Sterofundin 1/1 E ISO 1000 ml	B.Braun Melsungen AG (Melsungen, DE)

### 3.1.4. Laborverbrauchsmaterial/Reagenzien

Tabelle 4: Labormaterial/Reagenzien

Name	REF Nr.:	Firma
Aceton	CAS-Nummer: 67-64-1	Merck KGaA (Darmstadt, DE)
Dako Bluingpuffer	Code Number: CS702	Aglient (Santa Clara, US)
Dako Cover Glass 24x50 mm	Code Number: CS704	Aglient (Santa Clara, US)
Dako Eosin	Code Number: CS701	Aglient (Santa Clara, US)
Dako Hämatoxylin	Code Number: CS700	Aglient (Santa Clara, US)
Desfluran	CAS-Nummer: 57041-67- 5	Baxter Deutschland GmbH (Unterschleißheim, DE)
Diethylether	CAS-Nummer: 60-29-7	Merck KGaA (Darmstadt, DE)
EDTA	CAS-Nummer: 139-33-3	Merck KGaA (Darmstadt, DE)
Enfluran	CAS-Nummer: 13838-16- 9	Baxter Deutschland GmbH (Unterschleißheim, DE)
Ethanol 70/80/96/99/100%	CAS-Nummer: 64-17-5	SAV Liquid Production GmbH

		(Flintsbach am Inn, DE)
Formaldehyd 4%, gepuffert	CAS-Nummer: 50-00-0	VWR International GmbH (Darmstadt, DE)
Histo-Clear II	Catalog Number: HS202	National Diagnostics (Atlanta, USA)
Krypton 4.7	CAS-Nummer: 7439-90-9	Westfalen AG (Münster, DE)
Schwefelhexafluorid 3.0	CAS-Nummer: 2551-62-4	MESSER Group GmbH (Sulzbach/Taunus, DE)

### 3.1.5. Software

Tabelle 5: Software

Verwendung	Name	Firma
Bildsoftware	Olympus cellSens Entry 2.1 (Built 17342)	Olympus Soft Imaging Solutions GmbH (Münster, DE)
Herkunftssicherungs- und Informationssystem für Tiere	hi-tier.de	Bayerisches Staatsministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten (München, DE)
Literaturverwaltungs- programm	Citavi 6 for Windows	Swiss Academic Software GmbH (Wädenswil, CH)
MIGET-Software	MIMIS control software (mod. Version 1.02)	Oscillogy LLC (Folsom Philadelphia, US)
Sauerstoffpartialdruck- dokumentation	NeoFox	Ocean Insight (Largo, US)
Statistikprogramm	IBM SPSS Statistics 27.0.1	IBM Deutschland GmbH (Ehningen, DE)
Tabellenkalkulations- programm	Excel	Microsoft Corporation (Remond, US)
Textbearbeitungs- programm	Word	Microsoft Corporation (Remond, US)
Vitalparameter- dokumentation	S/5™ collect	Datex-Ohmeda GmbH (Duisburg, DE)

## 3.2. Versuchsaufbau und Versuchsablauf (in vivo)

### 3.2.1. Versuchsvorbereitung und Anästhesie

Das Versuchsvorhaben wurde vom Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz, Abteilung Tierschutz (Aktenzeichen 23 177 / G16-1-042) genehmigt und von der Deutschen Forschungsgesellschaft (Antragsnummer RU2371/1-1) gefördert. Die Basis dieses Versuches bildet die Pilotstudie von Rümmler et al., deren Ansatz hier nun weiter untersucht werden soll [9]. Alle Experimente wurden im Großtierlabor der Klinik für Anästhesiologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, durchgeführt.

Bei den Versuchstieren handelte es sich ausschließlich um männliche, kastrierte Schweine (*Sus scrofa domesticus*) im Alter von zwölf bis 16 Wochen mit einem mittleren Körpergewicht von  $31,2 \pm 2,3$  kg. Alle Tiere wuchsen bei einem lokalen Züchter (Lindenhof Eisenmenger) auf und wurden für den Transport nach zwölfstündiger Nüchternheit mit Azaperon ( $4 \text{ mg kg KG}^{-1}$ , Lilly Deutschland GmbH, Abteilung Elanco Animal Health, Bad Homburg (DE)) und Midazolam ( $0,2 \text{ mg kg KG}^{-1}$ , Hameln Pharmaceuticals GmbH, Hameln (DE)) intramuskulär sediert.

Nach Übernahme des Tiers am Morgen und dem Transport ins Labor wurde über eine Venenverweilkanüle (Größe *Gauge/G* = 22) am Ohr während der Maskenbeatmung mit einer  $F_{iO_2}$  von 1,0 eine *total intravenöse Anästhesie* (TIVA) eingeleitet. Dies erfolgte durch die Gabe von Fentanyl (Einleitungs-dosis  $4 \mu\text{g kg KG}^{-1}$ ; Erhaltungsrate  $8\text{--}12 \mu\text{g kg KG}^{-1} \text{h}^{-1}$ , Janssen-Cilag GmbH, Neuss (DE)) und Propofol (Einleitungs-dosis  $2 \text{ mg kg KG}^{-1}$ ; Erhaltungsrate  $5\text{--}10 \text{ mg kg KG}^{-1} \text{h}^{-1}$ , Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg (DE)) und wurde über die gesamte Versuchsdauer mittels Spritzenpumpen (Perfusor fm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen (DE)) aufrechterhalten. Anschließend wurde das Tier in Rückenlage gebracht und es erfolgte – nach Anlage der Pulsoxymetrie (Masimo Radical 7, Masimo Corporation, Irvine (US)) und Muskelrelaxierung durch die Gabe von Atracurium ( $0,5 \text{ mg kg KG}^{-1}$ , Hikma Pharma GmbH, Martinsried (DE)) – die Atemwegssicherung durch Intubation mittels ET (ID 6.0 – 7.0). Dabei erfolgte diese entweder fiberoptisch (Ambu GmbH, Bad Nauheim, (DE)) oder per direkter Laryngoskopie [129]. Nach erfolgreicher Intubation wurde die Tubuslage durch Auskultation und Kapnometrie verifiziert.

Am Beatmungsgerät (Engström Carestation, GE Healthcare, Madison (US)) wurde die  $F_{iO_2}$  auf 0,4 reduziert und eine *volumenkontrollierte Beatmung* (VCV; *Atemzugvolumen* (AZV, 6-8 ml kg KG<sup>-1</sup>),  $P_{peak} = 30$  mbar, PEEP = 5 mbar) begonnen. Über die AF (ca. 30 min<sup>-1</sup>) wurde ein etCO<sub>2</sub> von 35–45 mmHg angestrebt. Das *Atemzeitverhältnis von In- zu Expiration* (I:E) betrug hierbei 1:2. Daran anschließend wurde eine Magensonde mit Drainagebeutel eingeführt, ein zweiter großlumiger Venenzugang (> G17) an der Bauchdecke etabliert und ein rektales Thermometer platziert.

Der Thorax wurde im Bereich der anterior/posterior geklebten Defibrillatorpatches (Corpatch easy, GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple, Kaufering (DE)) von Borsten befreit, um diese aufzukleben.

Ultraschallgesteuert und -kontrolliert (Micro Maxx Ultrasound System, Fujifilm Sonosite, Bothell (USA)) wurden die in Tabelle 6 aufgeführten Katheter steril nach der Seldinger-Technik eingebracht, platziert und kalibriert.

**Tabelle 6: Positionierung der Katheter in A./V. femoralis re./li.**

Linke Vena femoralis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schleuse 8-9 <i>French</i> (Fr)</li> <li>- Pulmonalarterien- bzw. Swan-Ganz-Katheter (Edwards Lifesciences, Nyon (CH)) zur Messung des pulmonalarteriellen Blutdruckes, arterielle BGA, Radiometer, Krefeld (DE)) und Blutabnahme</li> </ul>
Linke Arteria femoralis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schleuse 5 Fr</li> <li>- PiCCO-Katheter (PiCCO-Katheter 5F, Pulsion Medical Systems, München (DE), arterieller Teil, s.u.)</li> </ul>
Rechte Vena femoralis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schleuse 6-7 Fr</li> <li>- <i>zentraler Venenkatheter</i> (ZVK, dreilumig) inkl. Messsystem für den ZVD und PiCCO-System (venöser Teil, s.u.) und intravasalem Stimulationskatheter (VascoStim B 2/5F, Vascomed Binzen (DE)) zum Auslösen des Kammerflimmerns</li> </ul>
Rechte Arteria femoralis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schleuse 5-6 Fr</li> </ul>



Rechte Arteria femoralis	- NeoFox-Katheter (Ocean Insight, Largo (US)) zur Messung des im Blut gelösten Sauerstoffgehaltes mittels fluoreszenzbasierter millisekundengenauer Messung (nur während CPR)
--------------------------	---

Das zweiteilige *pulse contour cardiac output system* (PiCCO) mit venösem Injektionssystem am ZVK und einem arteriellen Thermistor arbeitet nach dem Prinzip der transpulmonalen Thermodilution zentralvenös injizierter Messflüssigkeit und der Pulskonturanalyse [130]. Konkret wurde über den ZVK dreimal nacheinander 10 ml der gekühlten Kochsalzlösung (4°C, B.Braun Melsungen AG Melsungen, (DE)) appliziert, um mit dem genaueren Mittelwert der Messungen einerseits das kontinuierliche Pulskontursystem möglichst exakt zu kalibrieren, andererseits um die statischen, das heißt nur für den Zeitraum der Thermodilution berechenbaren, Parameter zu erheben. Zu diesen statischen hämodynamischen Parametern gehörte in diesem Versuch neben HZV der CI, der *globale enddiastolische Volumenindex* (GEDVI) und das *extravaskuläre Lungenwasser* (EVLW) [131–133]. Zudem wurden per Überwachungsmonitor (S/5™ collect, Datex-Ohmeda GmbH, Duisburg (DE)) kontinuierlich Herzfrequenz, pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung, invasiv-arterieller Blutdruck (sys., dia., MAP), pulmonalarterieller bzw. rechtsventrikulärer (bei nicht in der Lungenstrombahn platzierbarem Katheter) Druck, ZVD und rektale Körpertemperatur aufgezeichnet.

Weiterhin wurde die Messung der Ventilations-/Perfusionsverteilungen der Lunge mittels MIGET by MMIMS–System, Oscillopy LLC, Folsom (US)) vorbereitet (zur Erläuterung des Verfahrens siehe 2.4.6, S.17). Dazu wurde zur Vermeidung von Blutgerinnseln im Rahmen der MIGET-Messung 3.000 IE Heparin verabreicht. 20 Minuten vor der Messung wurden 500 ml einer 0,9%-Kochsalzlösung (Ecobag Infusio, B.Braun Melsungen AG, Melsungen (DE)) mit Flüssigkeiten (5,4 ml Aceton (Merck KGaA, Darmstadt, (DE)), 1,0 ml Diethylether (Merck KGaA, Darmstadt, (DE)), 250 µl Enfluran (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim (DE)), 250 µl Desfluran (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim (DE))) und Gasen unterschiedlicher Löslichkeiten (8 ml Krypton (Linde GmbH, Gases Division, Pullach (DE)) und 15 ml Schwefelhexafluorid (MESSER Group GmbH, Sulzbach/Taunus (DE))) mit einem Fluss von 4-6 ml min<sup>-1</sup> verabreicht, um in vivo einen Gleichgewichtszustand der Gase zu erreichen. Dieses Infusionsgemisch wurde zuvor hergestellt und bis zum Versuch kalt

und lichtgeschützt gelagert. Anschließend wurden zeitgleich und über mehrere Atemzüge eine gemischt-venöse und eine arterielle Blutprobe in gasdichten Glasspritzen (je 5 ml) entnommen, ein Vorlauf zur Füllung des Abnahmekatheters (je 5 ml) wurde verworfen. Die Spitzen wurden zuvor mit *Ethylendiamintetraacetat* (EDTA, Merck KGaA, Darmstadt, (DE)) zur Gerinnungshemmung benetzt. Die entnommenen Proben wurden sofort in das *MIGET by MMIMS-System* eingegeben. Dort erfolgte direkt aus den Blutproben die gaschromatographische Messung der Gasfraktionen für 50 V/Q-Kompartimente. Zusätzlich wurde in die *MIMIS control software* (mod. Version 1.02, Oscillogy LLC, Folsom (US)) die Temperatur der pulmonalarteriellen bzw. zentralvenösen Blutprobe, das bestehende AMV [ml/min] und der aktuelle CI [l/min] eingegeben. Aus den massenspektrometrischen Signalen der sechs Inertgase wurde die V/Q-Verteilung der Lunge zum jeweiligen Messzeitpunkt berechnet [107, 120, 121].

Abschließend erfolgte über den abdominalen Venenzugang die Flüssigkeitssubstitution von Vollelektrolytlösung (Sterofundin 1/1 E ISO, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, (DE)) per Infusomat (Volumed 5000 Diabolo, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg (DE)). Zunächst  $5 \text{ ml kg KG}^{-1} \text{ h}^{-1}$  für die gesamte Einleitungszeit, gefolgt von einem Volumenbolus ( $30 \text{ ml kg KG}^{-1}$ ) etwa 20 Minuten vor Auslösen des Herz-Kreislaufstillstandes. Nach einem Rekrutierungs-Beatmungsmanöver ( $P_{\text{peak}} = 20 \text{ mmHg}$  über 20 Sekunden) erfolgte nun die Erhebung des gesunden Ausgangszustandes (*Baseline Healthy*, BLH), der die Basiswerte für den angestrebten Vorher-/Nachher-Vergleich liefert.

Zur BLH gehörten:

- **Ventilationsdaten** \*: *pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung* ( $S_{\text{pO}_2}$ ), AMV, Atemfrequenz,  $\text{etCO}_2$ ,  $P_{\text{peak}}$ ,  $P_{\text{mean}}$ , PEEP
- **Hämodynamik** \*: *Herzfrequenz* (HF), invasiv-arterieller Blutdruck (sys., dia., MAP), rechtsventrikulärer/pulmonalarterieller Druck, PiCCO-Kalibrierung/Messung (CI, GEDI, EVLW, Temperatur<sub>PiCCO</sub>) \*
- **arterielle und venöse BGA** \* (je ~ 2 ml), mit folgenden Parametern (je): pH,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , BE,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ , Glukose, Lactat, Hb (nur arteriell)
- **Blutentnahme Labor** (Parameter: kleines Blutbild, Kreatinin, CRP, AST, ALT, ~ 12 ml)
- Blutentnahme (arteriell und venös) für die **MIGET-Messung** (insg. 10 ml)

- Laufraten der verwendeten **Medikamente** \*
- **Temperatur** rektal \*

Alle mit Stern (\*) gekennzeichneten Parameter wurden direkt in einem Tabellenkalkulationsprogramm (Excel, Microsoft Corporation, Remond (US)) erfasst und dokumentiert, die ausstehenden nach Erhalt der Ergebnisse ergänzt. Abschließend wurde das Reanimationsgerät (LUCAS 2, Physio-Control, Redmond (US)) unter Schonung der aufgeklebten Patches sternal platziert und das Tier mit Beinschlingen und einer zusätzlich angeformten Vakuummatratze gegen Verrutschen gesichert.

### 3.2.2. Versuchsprotokoll

Insgesamt wurden 50 Versuchstiere betrachtet. Dabei wurden fünf Versuchstiere ausgeschlossen (Tabelle 7):

**Tabelle 7: Ausgeschlossene Versuchstiere mit Grund und Zeitpunkt des Ausschlusses**

Ausschlussgrund	Zeitpunkt
Defekte Defibrillationselektroden während Reanimation	ALS
Herzfehler (Ventrikelseptumdefekt)	BLH
Herzfehler (unklar)	BLH
Herzfehler (Strömungsgeräusch + BGA: arterielle pO <sub>2</sub> -Werte im PA-Katheter)	BLH
Herzfehler (BGA: arterielle pO <sub>2</sub> -Werte im PA-Katheter)	BLH

Nach der oben beschriebenen BLH-Messung erfolgte die Randomisierung mittels Zufallsziehung in eine der drei Versuchsgruppen:

- *intermittent positive pressure ventilation* (IPPV; 20 Tiere)  
F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> = 1,0, Tidalvolumen 8-10 ml kg KG<sup>-1</sup>, AF 10 min<sup>-1</sup>, I:E 1:1, P<sub>peak</sub> = 40 mmHg, PEEP = 5 mbar während der Reanimation
- *ultra-low tidal volume ventilation* [9] (ULTVV; 20 Tiere)  
F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> = 1,0, Tidalvolumen 2-3 ml kg KG<sup>-1</sup>, AF 50 min<sup>-1</sup>, I:E 1:1, P<sub>peak</sub> = 40 mmHg, PEEP = 5 mbar während der Reanimation
- Simulationstiere (*Sham*, 5 Tiere), Beatmung durchgehend wie in Kap. 3.2.1 beschrieben, keine Reanimation/Intervention

Die beiden Interventionsgruppen (IPPV und ULTVV) werden zudem in die folgenden vier Untergruppen unterteilt (Abbildung 5, siehe S. 33):

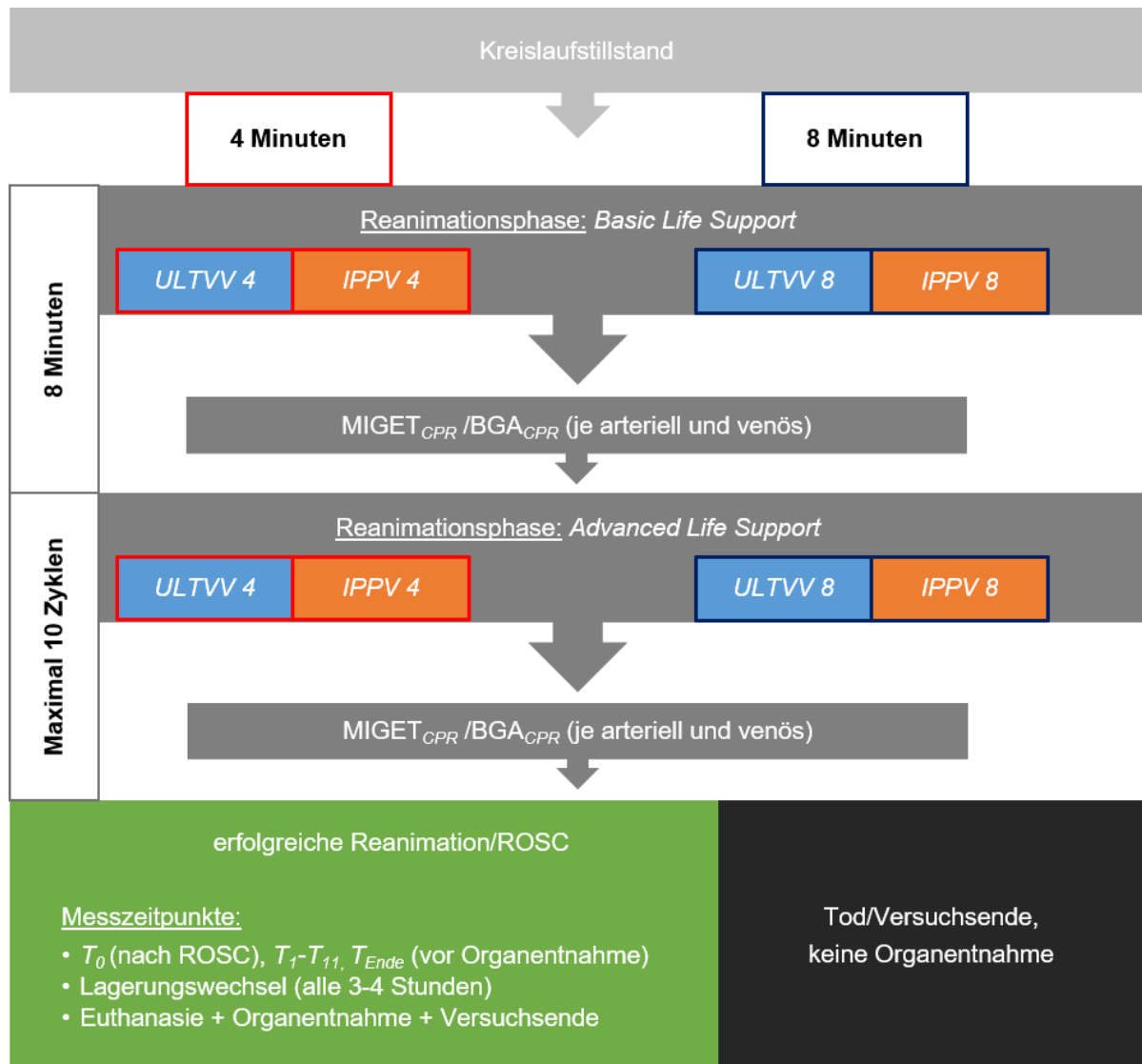
### Gruppe IPPV 4/ULTVV 4 (je zehn Tiere):

- vier Minuten Herzkreislaufstillstand ohne Intervention,
- acht Minuten *Basic Life Support (BLS)* mit Abnahme von  $MIGET_{CPR}$  /  $BGA_{CPR}$  (je arteriell und venös) vor dem Übergang zur ALS-Phase
- *Advanced Life Support (ALS)* maximal zehn Zyklen, mit Abnahme von  $MIGET_{ALS}$  /  $BGA_{ALS}$  (je arteriell und venös) nach acht Minuten

### Gruppe IPPV 8/ULTVV 8 (je zehn Tiere):

- acht Minuten Herzkreislaufstillstand ohne Intervention
- acht Minuten BLS mit Abnahme von  $MIGET_{CPR}$  /  $BGA_{CPR}$  (je arteriell und venös) vor dem Übergang zur ALS-Phase
- ALS, maximal zehn Zyklen, mit Abnahme von  $MIGET_{ALS}$  /  $BGA_{ALS}$  (je arteriell und venös) nach acht Minuten

Das genaue Vorgehen wird nun im Folgenden erläutert.



**Abbildung 5: Aufteilung und Ablauf der Intervention nach Kreislaufstillstand (eigene Abbildung)**

Zu sehen ist die Gruppeneinteilung mit unterschiedlicher Kreislaufstillstandszeit (4 Minuten = roter Rahmen, 8 Minuten = blauer Rahmen), die Reanimationsphase mit unterschiedlichen Beatmungsformen und den Probenentnahmen (dunkelgrau) und die zwei möglichen Outcomes: erfolgreiche Reanimation (grün) und Tod des Versuchstieres (schwarz).

### 3.2.3. Reanimation/Intervention

Mit oben beschriebenem intravasalem Stimulationsschrittmacher wurde – nach Applikation von 25 mg Atracurium zur Vermeidung starker Muskelkontraktionen – durch Wechselstrom (40-60 Hz, 13,8 V) mittels Wobbel-Funktionsgenerator (Model 8202, Voltcraft, Hirschau (DE)) Kammerflimmern ausgelöst und die Beatmung diskonnektiert. Nach der festgelegten Zeit des Kreislaufstillstandes (vier oder acht Minuten) wurde das Tier nach der zugelosten Beatmungsform unter mechanische Reanimation mittels Reanimationshilfe (LUCAS 2, Physio-Control, Redmond (US))

beatmet (BLS). Die Thoraxkompressionen erfolgten in einer fixen Frequenz von 100 Kompressionen pro Minute und einer Kompressionstiefe von 5 cm. Analog zum Text oben und Abbildung 5 (siehe S. 33) erfolgte nach acht Minuten CPR mit Beatmung die Abnahme einer arteriellen und venösen  $BGA_{CPR}$  bzw.  $MIGET_{CPR}$ . Direkt im Anschluss wurde die Reanimation – erweitert um den ALS und ebenfalls mit Abnahme einer arteriellen und venösen  $BGA_{ALS}$  bzw.  $MIGET_{ALS}$  – fortgeführt.

Die Reanimation erfolgte analog zu den ALS-Algorithmen des ERC [47] bzw. der deutschen Übersetzung durch den GRC [48]. Dies beinhaltete zweiminütige Kompressionszyklen, gefolgt von einer möglichst kurzen Rhythmusanalyse.

Wurde Kammerflimmern oder -flattern festgestellt erfolgte eine sofortige Defibrillation (200 J, biphasisch mittels Corpuls C3, GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple Kaufering (DE)), die Reanimation wurde weitergeführt und es wurden nach u.g. Schema Medikamente intravenös verabreicht. Dazu gehörten Adrenalin (1 mg, Sanofi-Aventis GmbH, Frankfurt a.M. (DE)), Vasopressin ( $0,5 \text{ U kg KG}^{-1}$ , Pfizer Inc., New York City, (US)) nach der 1., 3., 6., und 9. Defibrillation sowie Amiodaron (150 mg, Hikma Pharma GmbH, Martinsried, (DE)) nach der 3. und 6. Defibrillation. War nach zehn ALS-Zyklen bzw. 20 Minuten kein ROSC (= kein geordneter Herzrhythmus mit  $MAP > 40 \text{ mmHg}$ , fehlender  $etCO_2$ -Anstieg) feststellbar, so wurde die Reanimation abgebrochen und der Versuch beendet. Bei Erreichen eines ROSC nach den o.g. Kriterien während einer Rhythmusanalyse wurde die Reanimation beendet und die Postreanimationsphase begonnen.

#### 3.2.4. Postreanimations- und Beobachtungsphase

In der Postreanimationsphase nach ROSC wurde das Tier stabilisiert. Dazu wurde die Beatmung auf die im Kapitel „Versuchsvorbereitungen und Anästhesie“ (siehe Kapitel 3.2.1, S.27f) bereits erwähnten Einstellungen umgestellt und bei Bedarf (Ziel- $S_pO_2 \geq 93 \%$ , Ziel- $etCO_2 = 35-45 \text{ mmHg}$ ) nach der ARDS-Network-Tabelle (Tabelle 8, s.u.) angepasst. Zudem wurde sonographisch gestützt ein Blasenkatheter mit Sammelbeutel angelegt und über zwei Stunden Vollelektrolytlösung ( $30 \text{ ml kg KG}^{-1}$ ) infundiert. Im Anschluss wurde die Flüssigkeitszufuhr auf  $2,5 \text{ ml kg KG}^{-1} \text{ h}^{-1}$  reduziert.

Tabelle 8: ARDS-Network-Tabelle „Lower PEEP/higher FiO2“ [11]

FiO2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Falls nötig wurde bei drohender Hypoglykämie ( $\leq 70$  mg/dl) Glukose 40 % (B.Braun Melsungen AG, Melsungen (DE)) i.v. und per Kurzinfusion, bei drohender Hypotonie Noradrenalin (Sanofi-Aventis GmbH, Frankfurt a.M. (DE)) über eine Spritzenpumpe appliziert, um den MAP über 65 mmHg zu halten. Die Körpertemperatur wurde bei Bedarf ( $\leq 38,5$  bzw.  $\geq 39,5$  °C) durch ein äußerliches Wärmesystem (Warmtouch Patient Warming System, Medtronic, Minneapolis (US)) oder Eisumschläge konstant gehalten [77]. Alle drei bis vier Stunden wurde zudem zwischen der anfänglichen Rücken-, der Rechts- und der Linksseitenlage gewechselt. Folgende Messzeitpunkte ( $T_0$  zehn Minuten nach ROSC,  $T_{1-7}$  stündlich,  $T_{8-9}$  zweistündlich,  $T_{10-Ende}$  dreistündlich) wurden dabei im Verlauf dokumentiert und so die Überwachung des Versuchstieres bis zum nächsten Morgen, also insgesamt 24 Stunden, sichergestellt. (Tabelle 9, s.u.).

**Tabelle 9: Messzeitpunkte der Beobachtungsphase  $T_0$ - $T_{Ende}$**

Dargestellt sind die jeweiligen Messzeitpunkte in der Postreanimationsphase. Für eine genauere Auflistung der Messparameter siehe BLH-Messung (Kap. 3.2.1 „Versuchsvorbereitung und Anästhesie“)

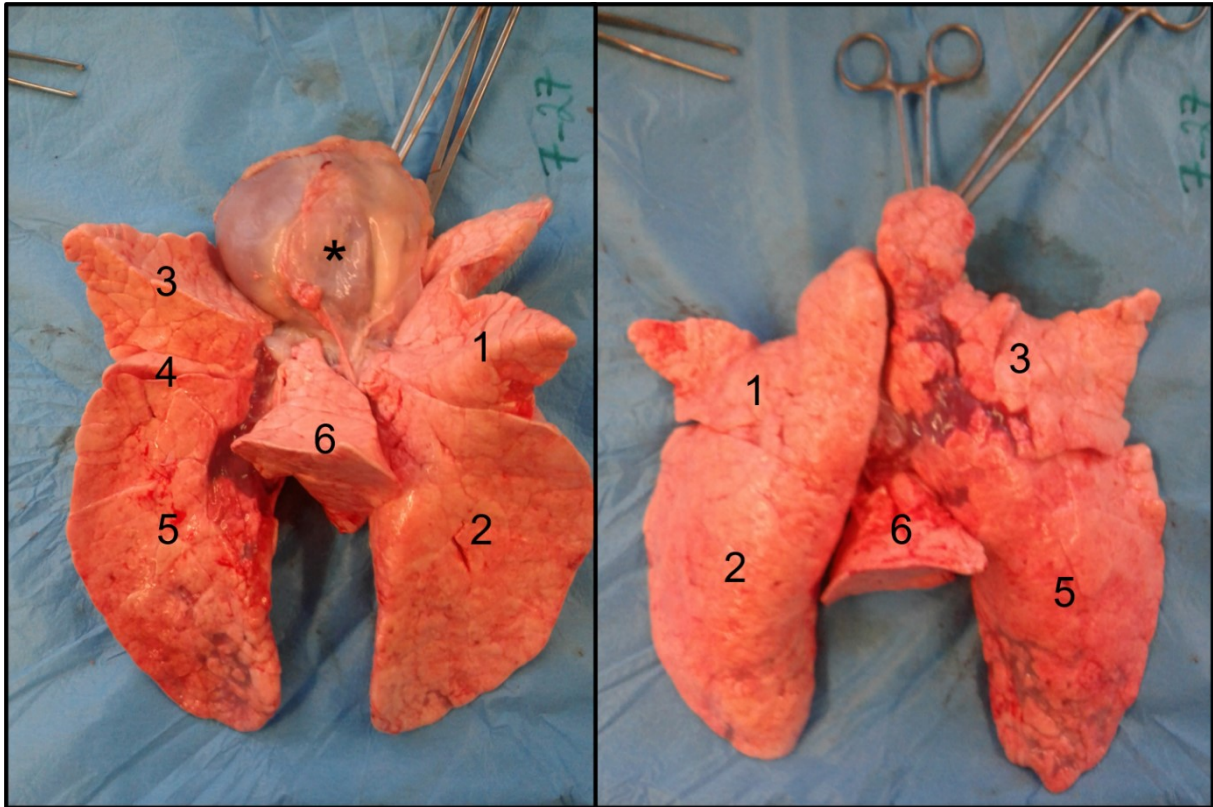
Messzeitpunkte	$T_0$	$T_{1-5}$	$T_6$	$T_{7-11}$	$T_{Ende}$
Ventilationsdaten	X	X	X	X	X
Hämodynamik/Temperatur	X	X	X	X	X
BGA arteriell/venös	X	X	X	X	X
Laufraten Medikamente	X	X	X	X	X
MMIMS-MIGET	X		X		X
Blutentnahme Labor			X		X
Sammelurin (Probe)					X

### 3.2.5. Versuchsabschluss und Organentnahme

Nach der Abnahme der  $T_{Ende}$ -Messung am nächsten Morgen wurde der Versuch mit der Euthanasie und der Entnahme der Lunge abgeschlossen. Dazu wurde zunächst die Narkose per Bolusinjektion von Propofol vertieft. Anschließend wurde das Herz durch Applikation von 20 ml Kaliumchlorid 7,45% zum Stillstand gebracht. Nach Verifizierung des Todes (keine invasive Blutdruckamplitude, kein etCO<sub>2</sub> und Asystolie im EKG über mindestens eine Minute) wurde der Tisch gekippt und das Tier blutete über die einliegenden Schleusen in der Leiste aus.

Nach Eröffnung des Brustkorbes am knorpeligen Rippen-Sternumansatz wurde die Lunge gebläht (im Inspirationszustand tracheal abgeklemmt) entnommen, da die Dicke der Alveolarsepten im histologischen Schnittbild entscheidend vom Blähungszustand der Lunge abhängig ist [114, 115]. Anschließend wurde die Lunge makroskopisch per Fotodokumentation erfasst, dann die Gewebeproben entnommen (Abbildung 6, S. 36)

Dabei wurden folgende Proben aus dem linken Lungenlappen entnommen:



**Abbildung 6: Makroskopisches Foto einer Schweinelunge (Versuchstier: 7-27, Versuchsgruppe: Sham)**

Dargestellt ist die entnommene Lunge von ventral (linkes Bild) dorsal (rechtes Bild) mit nach oben geklapptem Herz (\*), linkem Lungenlappen (1,2) und rechtem Lungenlappen (3,4,5,6).

- Oberlappen links - 1x Gewebeproben für Histopathologie (1x2x0,5 cm, dorsal & ventral)
- Unterbappen links - 1x Gewebeproben für Histopathologie (1x2x0,5 cm, dorsal & ventral)

Der rechte Lungenlappen war bei vorherigem Versuch dieser Arbeitsgruppe Wet-to-dry-Verhältnismessungen vorbehalten gewesen [9, 117, 118]. Bis zur weiteren Verarbeitung wurden die histologischen Gewebeschnitte in Einbettkassetten und Formalinlösung (4 %, gepuffert) aufbewahrt. Abschließend wurde der Leichnam fachgerecht entsorgt.



### **3.3. Anschlussuntersuchungen (ex vivo)**

#### **3.3.1. Histologie**

Wie in Kapitel 3.2.5 (siehe S.36) bereits deutlich wird, wurden aus dem linken Lungenoberlappen je eine Probe ventral (OLV) und dorsal (OLD) entnommen. Analog erfolgte die Benennung der Unterlappen-Proben. Die Aufarbeitung der histologischen Präparate erfolgte in Kooperation mit Herrn Dr. Arno Schad (Pathologe) und Frau Zimmer-Zachmann (MTA) des Instituts für Pathologie, Universitätsmedizin Mainz. Diese gliederte sich in das Fixieren mittels Formalin, das Einbetten in Paraffin, das Schneiden und den H.E.-Färbeprozess. Um das formalinfixierte Lungengewebe schneidbar zu machen, erfolgte zunächst eine Einbettung des Gewebes in Paraffin mittels eines Paraffineinbettungssystems (MEDITE TES 99, MEDITE Medical GmbH, Burgdorf (DE)). Dabei wird die Probe zunächst durch eine aufsteigende Alkoholreihe entwässert, um dann durch ein Intermedium (hier Xylol), also eine sowohl mit Wasser als auch mit Paraffin mischbare Substanz, in Paraffin eingebettet zu werden. Das genutzte Protokoll ist im Anhang (Tabelle 13, siehe Anhang S. IV) zu finden.

Von den Paraffinblöcken wurden nun mittels eines Mikrotoms (Thermo Scientific HM355 S, Thermo Fisher Scientific, Waltham (US)) Schnitte von 2 µm Dicke gewonnen. Diese wurden nach Streckung in einem Wasserbad auf den Objektträger aufgebracht und getrocknet. Der daran anschließende Färbeprozess erfolgte mittels eines H.E.-Färbautomaten (Dako CoverStainer, Aglient, Santa Clara (US)).

Dieser arbeitete für jeden Objektträger die Stationen des im Anhang aufgeführten Färbeprotokolls (Tabelle 14, siehe Anhang S. IV) ab und deckte das Präparat abschließend mit einem Deckglas ab.

#### **3.3.2. LIS-Score**

Die grundlegenden sieben histopathologische Kriterien (Abbildung 4, S. 16), wurden am Kamera-Mikroskop (Olympus CX 43) incl. Bildsoftware (Olympus cellSens Entry 2.1 (Built 17342), beides Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Münster (DE)) nach entsprechender Einweisung durch Herrn Dr. med. Alexander Ziebart erhoben und dokumentiert. Dabei wurde jedem der LIS-Merkmale semiquantitativ ein Punktwert zwischen 0 und 5 zugeordnet. Es wurde zunächst in niedriger Gesamtvergrößerung (40x) das ganze Präparat in der Übersicht gemustert (7 Kriterien à 5 Punkte = maximal

35 Punkte pro Schnitt), anschließend in höherer Gesamtvergrößerung (100x) jeweils vier zufällige und nicht-überlappende Regionen des Lungenschnittes (*regions of interest* = ROIs) erfasst und bewertet (7 Kriterien à 5 Punkte in vier Regionen = maximal 140 Punkte pro Schnitt). Daraus ergeben sich im Maximum 175 Punkte für den LIS-Score. Verglichen wurden zudem der Gesamtscore der Oberlappen- bzw. Unterlappenproben (2x 175 = 350 Punkte maximal) sowie die sieben o.g. Kriterien (5x 20 Punkte pro Kriterium = 100 Punkte maximal) über die gesamte Lunge eines Versuchstieres (Abbildung 7, siehe S. 38). Die Ausschnitte der ROIs wurden allesamt fotodokumentiert und mussten mindestens 50% Alveolen enthalten, um Bewertungsverzerrungen von großen Luftwegen oder Gefäßen vorzubeugen [114, 115]. Zudem wurden die Randbereiche auf Grund des dort mit hoher Wahrscheinlichkeit vorliegenden Schnitt- und damit Kompressionstraumas konsequent gemieden. Zuletzt wurden – um der zunehmenden Übung Rechnung zu tragen – die Lungenschnitte der fünf ersten Tiere am Ende nochmals ausgewertet.

Auswertung Histologie: CPR 7-x									
<b>Übersicht</b>	OLD	ULD	OLV	ULV	Bewertung: 0: nichts / 1: <= 25% / 2: 26-50% / 3: 51-74% / 4: >= 75% / 5: ganzes Gesichtsfeld				
alveolar edema	5	5	5	5					
interstitial edema	5	5	5	5					
hemorrhage	5	5	5	5					
infl. infiltration	5	5	5	5					
epithelial destruction	5	5	5	5					
microatelectasis	5	5	5	5					
overdistension	5	5	5	5					
					Bewertung 0 bis 5:				
					ROI (Felder)		Lunge gesamt (Ü+F)		
					1	2	Summe	Mittelwert	Median
					3	4			
<b>Felder</b>	OLD	ULD	OLV	ULV					
alveolar edema	5   5	5   5	5   5	5   5	100	5	5		
interstitial edema	5   5	5   5	5   5	5   5	100	5	5		
hemorrhage	5   5	5   5	5   5	5   5	100	5	5		
infl. infiltration	5   5	5   5	5   5	5   5	100	5	5		
epithelial destruction	5   5	5   5	5   5	5   5	100	5	5		
microatelectasis	5   5	5   5	5   5	5   5	100	5	5		
overdistension	5   5	5   5	5   5	5   5	100	5	5		
	OLD	ULD	OLV	ULV					
Summe Übersicht	35	35	35	35					
Summe Felder	140	140	140	140					
					MW	MD			
Summe gesamt	175	175	175	175	175	175			
	OLD	ULD	OLV	ULV					

Abbildung 7: Übersicht über die Auswertung des LIS-Scores

Dargestellt ist exemplarisch die Maximalbewertung der Lungenschnitte eines einzelnen Versuchstieres (OLD/ULD/OLV/ULV) mit Übersichts- und Felderbewertung (Bewertung der einzelnen ROIs (1-4) auf dem Objektträger) sowie deren Verrechnung in Excel.

### 3.4. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte explorativ. Neben Excel (Microsoft Corporation, Remond (US)) wurde dazu IBM SPSS Statistics 27.0.1 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, (DE)) verwendet. Die Messwerte aller Versuchstiere wurden mit Mittelwert (M) und dem ersten Standardfehler (SE) nach Versuchsgruppen dargestellt. Das Signifikanzniveau für die Ablehnung der Nullhypothese wurde auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) von  $< .05$  festgelegt.

Für die Untersuchungen der Lungenhistologie wurde bei Varianzhomogenität eine einfaktorische *Varianzanalyse* (ANVOA) mit post-hoc Tukey-Korrektur für unverbundene Stichproben durchgeführt. Die Grenzen für die Effektstärke Eta-Quadrat ( $\eta^2$ ) nach Cohen bei ANOVA liegen bei ab  $.01$  (kleiner Effekt), ab  $.06$  (mittlerer Effekt) und ab  $.14$  (großer Effekt) [134]. Bei fehlender Varianzhomogenität wurde die Welch-ANOVA mit Games-Howell post-hoc Test interpretiert.

Für die Oxygenierungsparameter, Beatmungsdrücke und Ventilations-/Perfusionsmessungen wurde eine *gemischte Varianzanalyse* (Mixed ANOVA) mit post-hoc Tukey-Korrektur und dem Zwischensubjektfaktor *Versuchsgruppe* bzw. *Versuchsgruppe (zusammengefasst)* und dem Innersubjektfaktor *Messzeitpunkte* durchgeführt, jeweils für BLH, CPR, ALS und  $T_0$  bis  $T_{\text{Ende}}$  (unterschiedliche Anzahl der Versuchstiere (siehe Ergebnisse, S. 40). Wenn eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde die Greenhouse–Geisser Korrektur der Freiheitsgrade berichtet. Aufgrund der explorativen Datenanalyse und der Robustheit der ANOVA gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme wurde weiter keine Voraussetzungsprüfung durchgeführt [135–137].

Bestand ein signifikanter Interaktionseffekt ( $p < .05$ ) von Gruppe und den *Messzeitpunkten* (die Variable *Messzeitpunkte* in Abhängigkeit von der Variablen *Gruppe* unterschieden sich), wurden die einfachen Haupteffekte des Zwischensubjektfaktors (wo genau unterscheiden sich die Gruppen) und des Innersubjektfaktors (zu welchen *Messzeitpunkt(en)* unterscheiden sich die einzelnen Gruppen) überprüft. Bei nicht signifikantem Interaktionseffekt wurden die Haupteffekte der *Messzeitpunkte* (Innersubjekt) bzw. der Gruppen (Zwischensubjekt) zwar in den Ergebnissen berichtet, aber bei fehlender Konsequenz und zugunsten einer besseren Übersichtlichkeit nicht zusätzlich in der Diskussion interpretiert [138].

## 4. Ergebnisse

Nachfolgend sollen die ermittelten Ergebnisse übersichtlich dargestellt werden, um in der anschließenden Diskussion eingeordnet werden zu können. Wie in Kapitel 3.2.2 beschrieben, wurden nach Ausschlüssen 45 Versuchstiere betrachtet. Zum Zeitpunkt BLH wurden die Werte aller 45 eingeschlossenen Versuchstiere, zu den Zeitpunkten CPR und ALS die 40 Interventions-Versuchstiere, zum Zeitpunkt T<sub>0</sub> die ROSC-Versuchstiere (12 Tiere) und zu allen folgenden Zeitpunkten die ROSC- bzw. Sham-Versuchstiere (17 Tiere) nach Versuchsgruppe ausgewertet (siehe Tabelle 10). Dabei ist zu bemerken, dass ein Tier der Gruppe IPPV 4 zwar primär die Intervention überlebte, aber im Verlauf (nach T<sub>4</sub>) trotz Maximaltherapie verstarb.

**Tabelle 10: Darstellung der Versuchsgruppen**

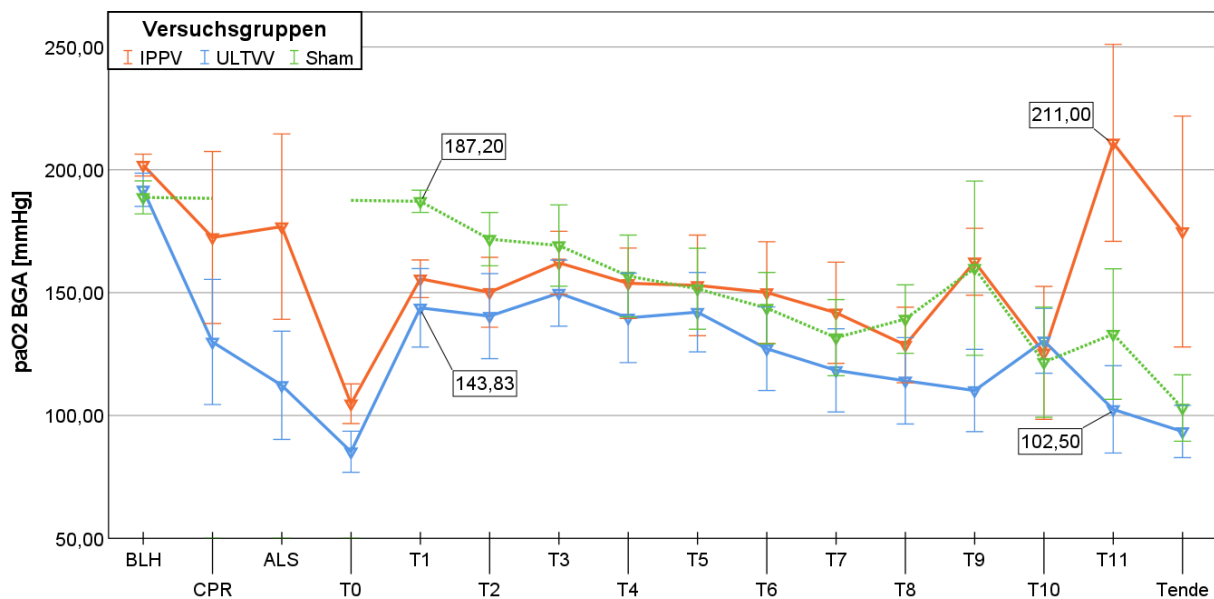
Zu sehen ist die randomisierte Zuteilung der Versuchstiere und das Überleben nach Intervention (n = jeweilige Anzahl der Versuchstiere, [ ] = nicht reanimiert/keine Intervention, alle fünf Versuchstiere haben bis T<sub>Ende</sub> überlebt).

	SHAM (n=5)	IPPV (n=20)		ULTVV (n=20)	
		IPPV 4 (n=10)	IPPV 8 (n=10)	ULTVV 4 (n=10)	ULTVV 8 (n=10)
Intervention überlebt/ROSC	[5]	4	2	4	2

Somit ergeben sich Wiederbelebungsraten von je 40 % in der Gruppe IPPV 4 bzw. ULTVV 4 und je 20 % in der Gruppe IPPV 8 bzw. ULTVV 8. Für den Versuchsaufbau der einzelnen Gruppen sei an dieser Stelle nochmals auf Abbildung 5, S. 33, verwiesen.

## 4.1. Oxygenierungsparameter

### 4.1.1. Arterieller Sauerstoffpartialdruck



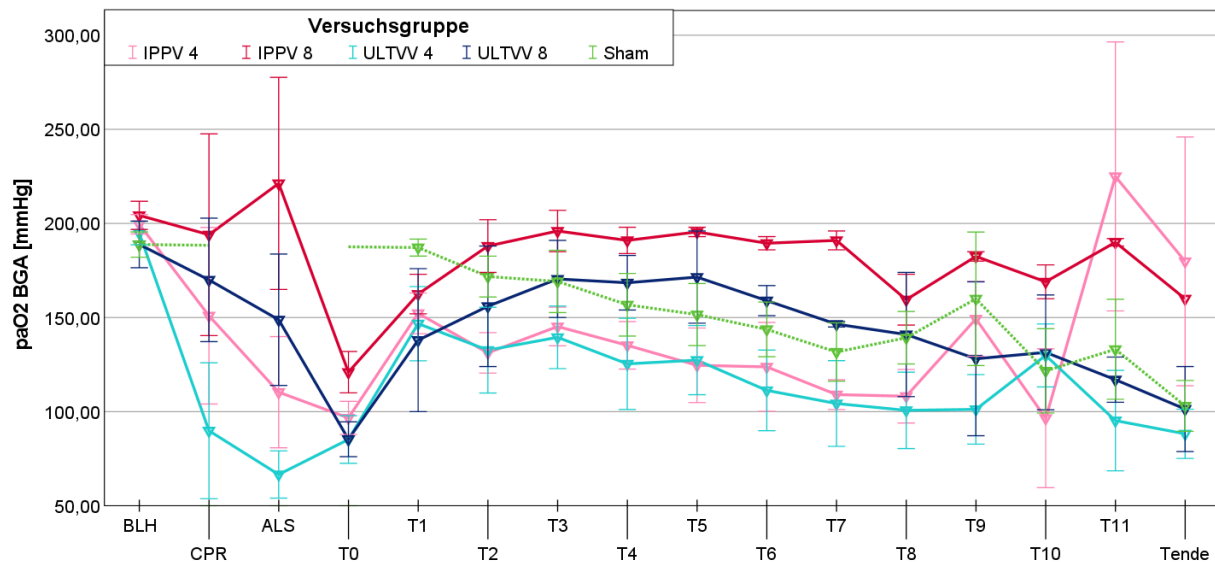
**Abbildung 8: Mehrliniendiagramm des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks ( $p_aO_2$ ) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)**

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den  $p_aO_2$  (Abbildung 8) der zusammengefassten Versuchsgruppen trat zwischen  $T_0$  und  $T_{\text{Ende}}$  eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den Versuchsgruppen auf ( $F(22, 110) = 1.89$ ,  $p = .017$ , partielles  $\eta^2 = .26$ ). Zum Zeitpunkt  $T_1$  und  $T_{11}$  unterscheiden sich die Gruppen signifikant ( $p < .05$ ). Gemäß dem Tukey-HSD unterschied sich zum Zeitpunkt  $T_1$  Sham und ULTVV (Differenz 43,37 mmHg;  $p = .043$ ) bei  $T_{11}$  IPPV und ULTVV (Differenz 108,5 mmHg;  $p = .042$ ). Es gab zudem einen statistisch signifikanten Effekt von Zeit auf den  $p_aO_2$  (für ULTVV und Sham: alle  $p < .017$ , alle partiellen  $\eta^2 > .486$ ). Bei  $T_{11}$  und  $T_{\text{Ende}}$  ist der  $p_aO_2$  der Gruppe IPPV im Vergleich erhöht (vgl. Erläuterung zu Abbildung 9, S.42).

Für BLH, CPR und ALS trat keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den zusammengefassten Versuchsgruppen auf (Greenhouse-Geisser  $F(1.49, 46.35) = 1.29$ ,  $p = .276$ , partielles  $\eta^2 = .04$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(1, 31) = 2.32$ ,  $p = .138$ , partielles  $\eta^2 = .07$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt (Greenhouse-Geisser  $F(1.49, 46.35) = 4.29$ ,  $p = .029$ , partielles  $\eta^2 = .12$ ). Tendenziell ist der  $p_aO_2$  während der Reanimation bei IPPV höher als bei ULTVV.

## Ergebnisse



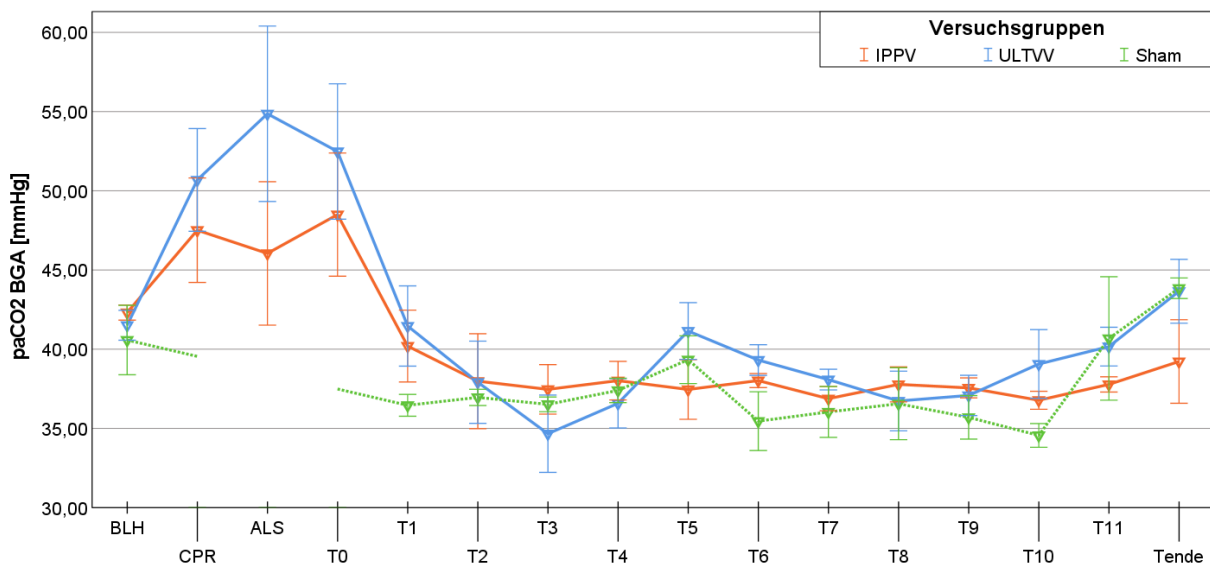
**Abbildung 9: Mehrliniendiagramm des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks ( $p_{aO_2}$ ) nach Versuchsgruppen**

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den  $p_{aO_2}$  (Abbildung 9) der einzelnen Versuchsgruppen trat zwischen  $T_0$  und  $T_{Ende}$  keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf ( $F(44, 88) = 1.43, p = .074, \text{partielles } \eta^2 = .42$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts ( $F(11, 88) = 1.57, p = .118, \text{partielles } \eta^2 = .17$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(4, 8) = 4.47, p = .034, \text{partielles } \eta^2 = .68$ ). Auffällig ist dabei der fast durchweg höhere  $p_{aO_2}$  von IPPV 8 und der niedrige bei ULTVV 4 zu  $T_{11}$  und  $T_{Ende}$ . Weiterhin der Einbruch der Gruppe IPPV 4 zum Zeitpunkt  $T_{10}$  und die Kompensation nach Korrektur mittels ARDS-Network-Tabelle (vgl. Tabelle 8, S.34). Dies schlägt sich ebenfalls im  $p_{aO_2}/F_{iO_2}$ ,  $P_{peak}$ ,  $P_{mean}$ , und PEEP nieder (vgl. entsprechende Seiten).

Für BLH, CPR und ALS trat keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf (Greenhouse–Geisser  $F(4.54, 44.01) = 2.09, p = .090, \text{partielles } \eta^2 = .178$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(3, 29) = 2.57, p = .074, \text{partielles } \eta^2 = .21$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt (Greenhouse–Geisser  $F(1.52, 44.01) = 5.89, p = .010, \text{partielles } \eta^2 = .17$ ). Auffällig ist hierbei der Unterschied von IPPV 8 zu ULTVV 4.

## 4.1.2. Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck



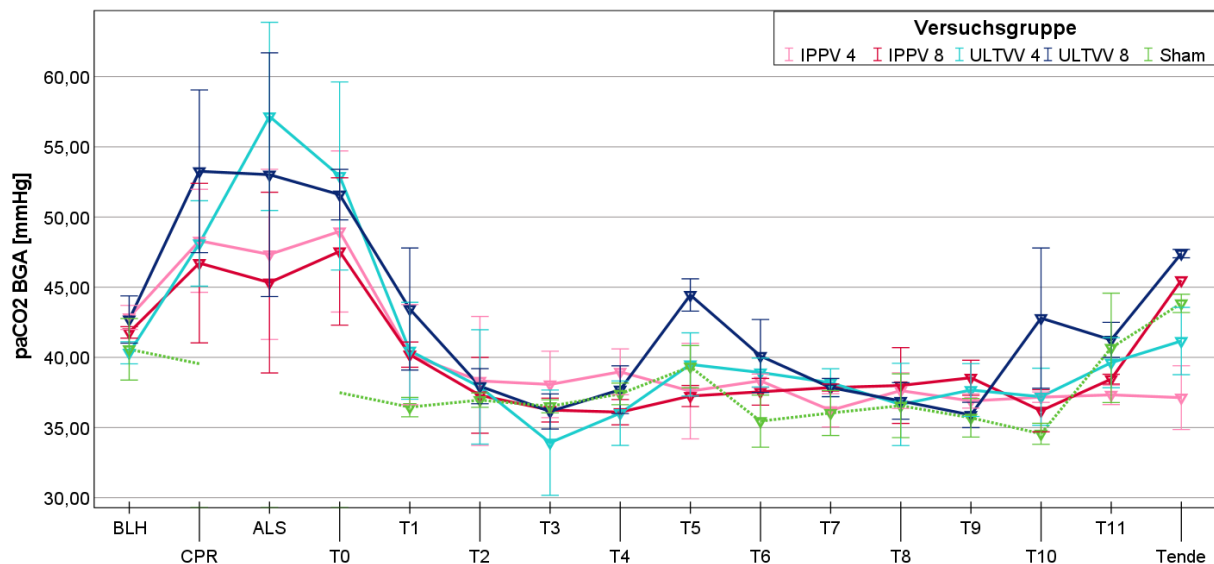
**Abbildung 10: Mehrliniendiagramm des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks ( $p_a\text{CO}_2$ ) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)**

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den  $p_a\text{CO}_2$  (Abbildung 10) der zusammengefassten Versuchsgruppen trat zwischen  $T_0$  und  $T_{\text{Ende}}$  keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den Versuchsgruppen auf ( $F(22, 88) = 0.93$ ,  $p = .562$ , partielles  $\eta^2 = .19$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(2, 8) = 2.28$ ,  $p = .165$ , partielles  $\eta^2 = .35$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $F(11, 88) = 2.54$ ,  $p = .007$ , partielles  $\eta^2 = .23$ ). Es fehlt der  $p_a\text{CO}_2$ -Wert des zweiten überlebenden Versuchstieres der Gruppe IPPV 8 zum Zeitpunkt  $T_{\text{Ende}}$  und damit hier ein Wert der Gruppe IPPV.

Für BLH, CPR und ALS trat keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den zusammengefassten Versuchsgruppen auf ( $F(2, 60) = 1.10$ ,  $p = .338$ , partielles  $\eta^2 = .04$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(1, 30) = 0.92$ ,  $p = .346$ , partielles  $\eta^2 = .03$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $F(2, 60) = 5.47$ ,  $p = .006$ , partielles  $\eta^2 = .16$ ). Auffällig ist der tendenziell höhere  $p_a\text{CO}_2$  der ULTVV- im Vergleich zur IPPV-Gruppe unter Reanimation, der sich nach ROSC schnell angleicht und absinkt.

## Ergebnisse



**Abbildung 11: Mehrliniendiagramm des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>) nach Versuchsgruppen**

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> (Abbildung 11) der einzelnen Versuchsgruppen trat zwischen T<sub>0</sub> und T<sub>Ende</sub> keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf ( $F(44, 66) = 0.872$ ,  $p = .683$ , partielles  $\eta^2 = .37$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(4, 6) = 0.95$ ,  $p = .497$ , partielles  $\eta^2 = .39$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $F(11, 66) = 3.31$ ,  $p = .001$ , partielles  $\eta^2 = .36$ ). Es fehlt der p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>-Wert des zweiten überlebenden Versuchstieres der Gruppe IPPV 8 zum Zeitpunkt T<sub>Ende</sub>. Auffällig ist der tendenzielle Anstieg des p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> zu T<sub>11</sub> und T<sub>Ende</sub>, abgesehen von IPPV 4.

Für BLH, CPR und ALS trat keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf ( $F(6, 56) = 0.52$ ,  $p = .783$ , partielles  $\eta^2 = .05$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(3, 28) = 0.32$ ,  $p = .803$ , partielles  $\eta^2 = .02$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $F(2, 56) = 5.31$ ,  $p = .008$ , partielles  $\eta^2 = .16$ ). Auch hier fällt in der Tendenz der fast durchweg höhere p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> der ULTVV- im Vergleich mit den IPPV-Gruppen unter Reanimation auf, der sich nach ROSC schnell angleicht und absinkt.



## 4.1.3. Horovitz-Oxygenierungsquotient

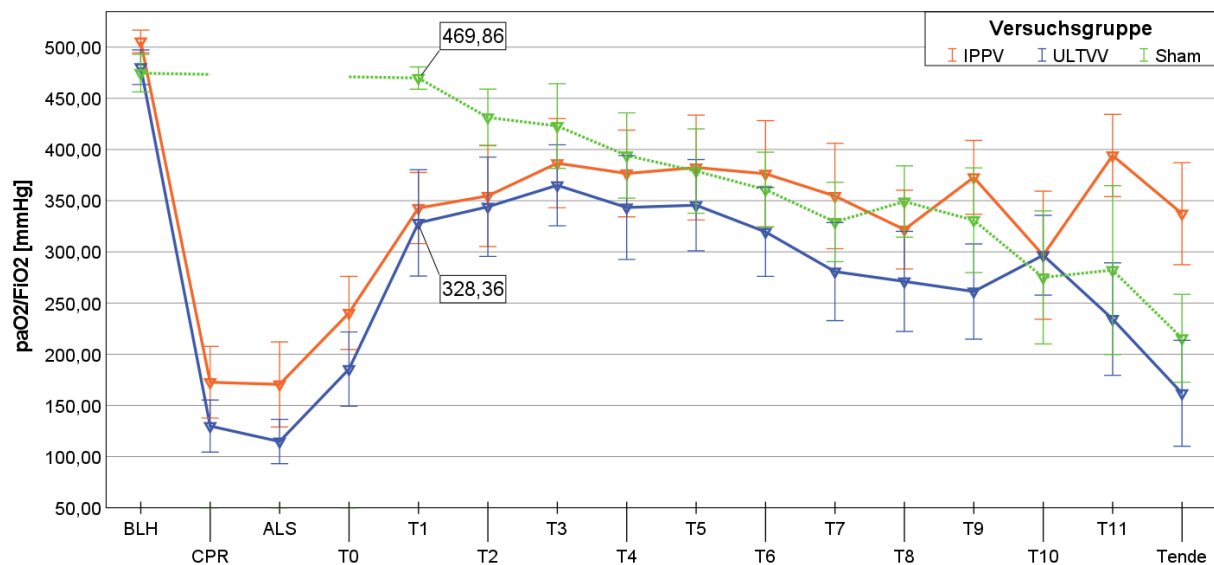


Abbildung 12: Horovitz-Quotient ( $p_aO_2/F_iO_2$ ) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den Horovitz-Quotienten (Abbildung 12) der zusammengefassten Versuchsgruppen trat zwischen  $T_0$  und  $T_{\text{Ende}}$  eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den Versuchsgruppen auf ( $F(22, 99) = 1.76$ ,  $p = .032$ , partielles  $\eta^2 = .28$ ). Zum Zeitpunkt  $T_1$  unterscheiden sich die Gruppen signifikant voneinander ( $p = .012$ ). Gemäß dem Tukey-HSD unterschied sich zum Zeitpunkt  $T_1$  Sham und ULTVV signifikant (Differenz 141,5 mmHg;  $p = .049$ ). Es gab zudem einen statistisch signifikanten Effekt von Zeit (für ULTVV und Sham: alle  $p < .007$ , alle partiellen  $\eta^2 > .624$ ). Analog zum  $p_aO_2$  (Abbildung 8, S. 41) steigt für IPPV der Horovitz-Quotient zu  $T_{11}$  und  $T_{\text{Ende}}$  tendenziell an bzw. fällt ULTVV ab.

Für BLH, CPR und ALS trat keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den zusammengefassten Versuchsgruppen auf (Greenhouse-Geisser  $F(1.49, 44.63) = 0.61$ ,  $p = .500$ , partielles  $\eta^2 = .02$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(1, 30) = 2.05$ ,  $p = .162$ , partielles  $\eta^2 = .06$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt (Greenhouse-Geisser  $F(1.49, 44.63) = 159.66$ ,  $p < .001$ , partielles  $\eta^2 = .84$ ).

## Ergebnisse

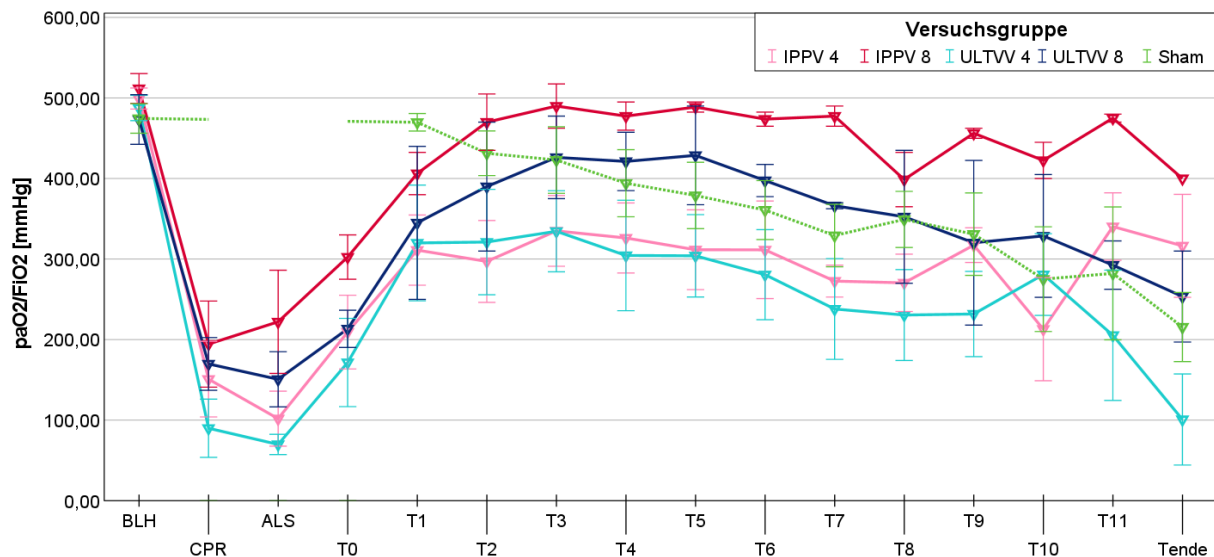


Abbildung 13: Horovitz-Quotient ( $p_{aO_2}/F_{iO_2}$ ) nach Versuchsgruppen

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den Horovitz-Quotienten (Abbildung 13) der einzelnen Versuchsgruppen trat zwischen  $T_0$  und  $T_{\text{Ende}}$  keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf ( $F(44, 88) = 1.25, p = .189$ , partielles  $\eta^2 = .38$ ). Es ergab sich jedoch ein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(4, 8) = 5.35, p = .021$ , partielles  $\eta^2 = .728$ ) und ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $F(11, 88) = 6.30, p < .001$ , partielles  $\eta^2 = .43$ ). Wie beim  $p_{aO_2}$  (Abbildung 9, S. 42) so fällt auch hier der im Vergleich fast durchweg tendenziell höhere  $p_{aO_2}/F_{iO_2}$ -Quotient der Gruppe IPPV 8 sowie der Einbruch der Gruppe ULTVV 4 zu  $T_{\text{Ende}}$  auf. Es fehlt für ein Versuchstier der  $p_{aCO_2}$ -Wert der Gruppe IPPV 8 zum Zeitpunkt  $T_{\text{Ende}}$  und in der Konsequenz hier wie in Abbildung 12 der Wert für den Horovitz-Quotienten des zweiten überlebenden Versuchstieres dieser Versuchsgruppe.

Für BLH, CPR und ALS trat keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf (Greenhouse–Geisser  $F(4.53, 42.26) = 1.57, p = .191$ , partielles  $\eta^2 = .15$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(3, 28) = 2.35, p = .094$ , partielles  $\eta^2 = .20$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt (Greenhouse-Geisser  $F(1.51, 42.26) = 173.61, p < .001$ , partielles  $\eta^2 = .86$ ).

## 4.2. Beatmungsdrücke

### 4.2.1. Atemwegspitzendruck

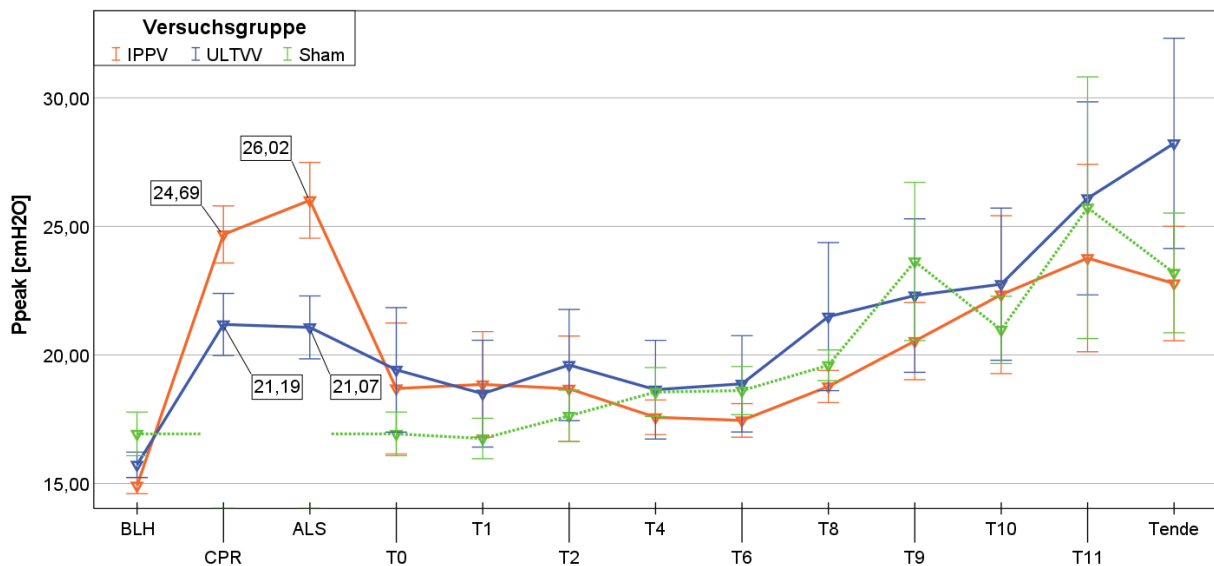


Abbildung 14: Atemwegspitzendruck ( $P_{\text{peak}}$ ) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall,  $\pm 1$  SE

Für den  $P_{\text{peak}}$  (Abbildung 14) der zusammengefassten Versuchsgruppen trat zwischen  $T_0$  und  $T_{\text{Ende}}$  keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den Versuchsgruppen auf (Greenhouse–Geisser  $F(4.37, 26.24) = 0.64$ ,  $p = .834$ , partielles  $\eta^2 = .11$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe (Greenhouse-Geisser  $F(2, 12) = 0.41$ ,  $p = .671$ , partielles  $\eta^2 = .05$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt (Greenhouse-Geisser  $F(2.19, 26.24) = 13.44$ ,  $p < .001$ , partielles  $\eta^2 = .53$ ).

Für die Zeitpunkte BLH, CPR und ALS trat eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den zusammengefassten Versuchsgruppen auf (Greenhouse-Geisser  $F(1.64, 62.27) = 8.89$ ,  $p < .001$ , partielles  $\eta^2 = .190$ ). Zum Zeitpunkt BLH besteht kein signifikanter Gruppenunterschied (Welch  $F(2, 10.98) = 2.80$ ,  $p = .104$ ). Der  $P_{\text{peak}}$  ist im Mittel bei IPPV zum Zeitpunkt CPR um 3,50 cmH<sub>2</sub>O (Welch  $F(1, 37.72) = 4.54$ ,  $p = .039$ ,  $\eta^2 = 0.11$ ), zum Zeitpunkt ALS um 4,93 cmH<sub>2</sub>O (Welch  $F(1, 36.75) = 6.65$ ,  $p = .014$ ,  $\eta^2 = 0.15$ ) höher als bei ULTVV. Nach Cohen entspricht dies bei CPR einem mittleren und bei ALS einem großen Effekt. Außerdem gab einen statistisch signifikanten Effekt von Zeit auf den  $P_{\text{peak}}$  (über beide Gruppen, BLH zu CPR/ALS: alle  $p < .001$ , alle partiellen  $\eta^2 > .959$ ).

## Ergebnisse

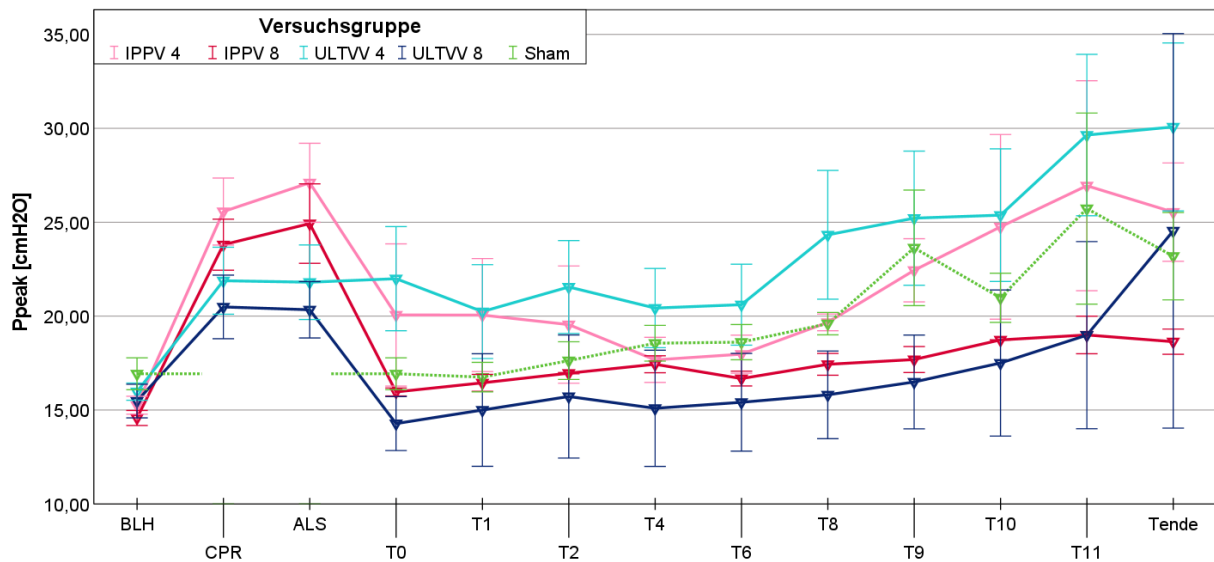


Abbildung 15: Atemwegsspitzenndruck ( $P_{\text{peak}}$ ) nach Versuchsgruppen

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den  $P_{\text{peak}}$  (Abbildung 15) der einzelnen Versuchsgruppen trat zwischen  $T_0$  und  $T_{\text{Ende}}$  keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf (Greenhouse–Geisser  $F(9.06, 22.63) = 0.98$ ,  $p = .484$ , partielles  $\eta^2 = .27$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe (Greenhouse-Geisser  $F(4, 10) = 1.50$ ,  $p = .274$ , partielles  $\eta^2 = .38$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt (Greenhouse-Geisser  $F(2.25, 22.63) = 12.64$ ,  $p < .001$ , partielles  $\eta^2 = .56$ ). Auffällig ist dabei der durchgehend höhere  $P_{\text{peak}}$  von ULTVV 4, besonders im Vergleich zu ULTVV 8 (Differenz = 6.61 cmH<sub>2</sub>O,  $p = .300$  gemäß Tukey-HSD).

Für die Zeitpunkte BLH, CPR und ALS trat eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf (Greenhouse-Geisser  $F(4, 94, 59.24) = 2.97$ ,  $p = .019$ , partielles  $\eta^2 = .20$ ). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind dabei nicht signifikant ( $p > .05$ ). Es gab einen statistisch signifikanten Effekt von Zeit auf den  $P_{\text{peak}}$  (über alle Gruppen, BLH zu CPR/ALS: alle  $p < .05$ , alle partiellen  $\eta^2 > .529$ ).

## 4.2.2. Atemwegsmitteldruck

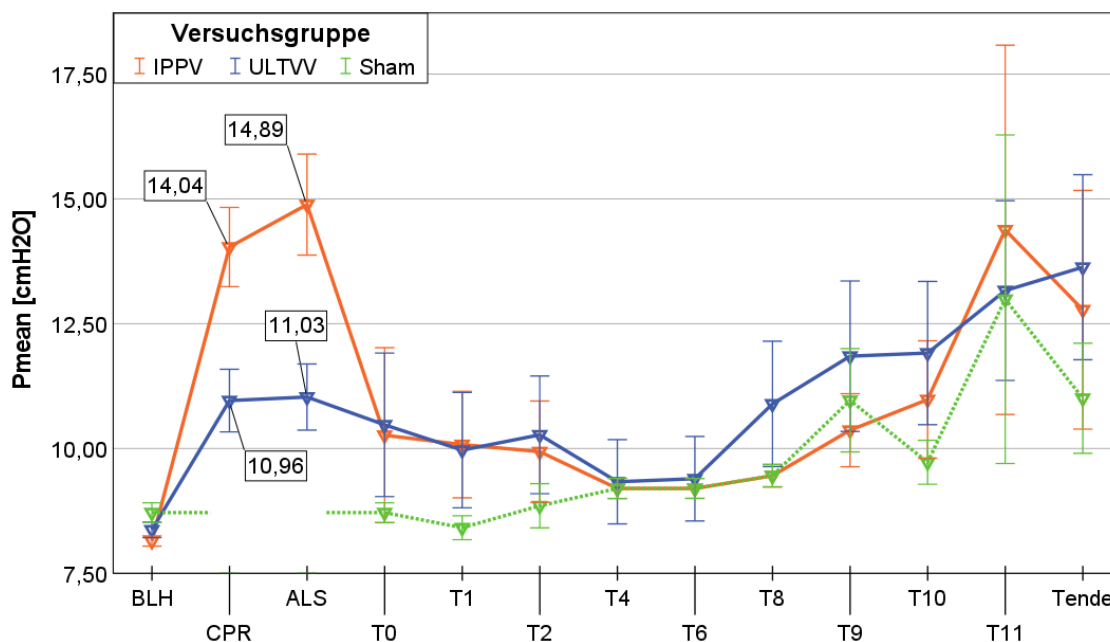


Abbildung 16: Atemwegsmitteldruck ( $P_{\text{mean}}$ ) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall,  $\pm 1$  SE

Für den  $P_{\text{mean}}$  (Abbildung 16) der zusammengefassten Versuchsgruppen trat zwischen  $T_0$  und  $T_{\text{Ende}}$  keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den Versuchsgruppen auf (Greenhouse–Geisser  $F(3.46, 20.74) = 0.82$ ,  $p = .505$ , partielles  $\eta^2 = .11$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe (Greenhouse-Geisser  $F(2, 12) = 0.56$ ,  $p = .580$ , partielles  $\eta^2 = .09$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt (Greenhouse-Geisser  $F(1.73, 20.74) = 6.69$ ,  $p = .008$ , partielles  $\eta^2 = .36$ ).

Für die Zeitpunkte BLH, CPR und ALS trat eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den zusammengefassten Versuchsgruppen auf ( $F(1.65, 62.59) = 10.23$ ,  $p < .001$ , partielles  $\eta^2 = .20$ ). Zum Zeitpunkt BLH besteht kein signifikanter Gruppenunterschied (Welch  $F(1, 32.86) = 1.44$ ,  $p = .237$ ). Der  $P_{\text{mean}}$  ist im Mittel bei IPPV zum Zeitpunkt CPR um 3,08 cmH<sub>2</sub>O (Welch  $F(1, 36.08) = 9.25$ ,  $p = .004$ ,  $\eta^2 = 0.19$ ) und zum Zeitpunkt ALS um 3,86 cmH<sub>2</sub>O (Welch  $F(1, 32.75) = 10.16$ ,  $p = .003$ ,  $\eta^2 = 0.21$ ) höher als bei ULTVV. Nach Cohen entspricht dies zu beiden Zeitpunkten einem großen Effekt. Es gab einen statistisch signifikanten Effekt von Zeit auf den  $P_{\text{mean}}$  (über beide Gruppen, BLH zu CPR/ALS: alle  $p < .001$ , alle partiellen  $\eta^2 > .959$ ).

## Ergebnisse

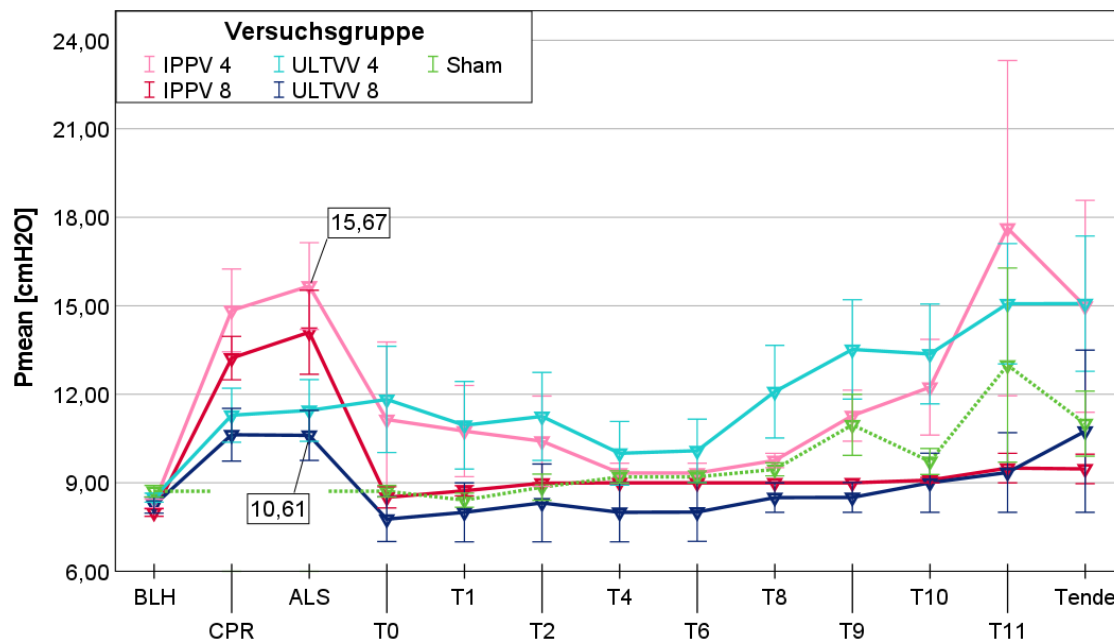


Abbildung 17: Atemwegsmitteldruck ( $P_{\text{mean}}$ ) nach Versuchsgruppen

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall,  $\pm 1$  SE

Für den  $P_{\text{mean}}$  (Abbildung 17) der einzelnen Versuchsgruppen trat zwischen  $T_0$  und  $T_{\text{Ende}}$  keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf (Greenhouse-Geisser  $F(7.36, 18.42) = 1.20$ ,  $p = .345$ , partielles  $\eta^2 = .33$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe (Greenhouse-Geisser  $F(4, 10) = 2.11$ ,  $p = .154$ , partielles  $\eta^2 = .46$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt (Greenhouse-Geisser  $F(1.83, 18.42) = 6.53$ ,  $p = .008$ , partielles  $\eta^2 = .40$ ). Auffällig ist dabei der überwiegend höhere Atemwegsdruck von ULTVV 4, besonders im Vergleich zu ULTVV 8 (Differenz =  $3.45 \text{ cmH}_2\text{O}$ ,  $p = .216$  gemäß Tukey-HSD). Generell ist der Atemwegsmitteldruck der achtminütigen Gruppen tendenziell niedriger als der der vierminütigen.

Für die Zeitpunkte BLH, CPR und ALS trat eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf (Greenhouse-Geisser  $F(4.95, 59.55) = 3.52$ ,  $p = .008$ , partielles  $\eta^2 = .23$ ). Zum Zeitpunkt BLH und CPR besteht kein signifikanter Unterschied (Welch  $F(3, 19.61) = 2.12$ ,  $p = .131$  und Welch  $F(3, 19.66) = 2.97$ ,  $p = .056$ ). Zum Zeitpunkt ALS gibt es signifikante Unterschiede (Welch  $F(3, 19.52) = 3.54$ ,  $p = .034$ ). Gemäß dem Tukey-HSD unterscheidet sich hier der  $P_{\text{mean}}$  bei IPPV 4 im Vergleich zu ULTVV 8 um  $5,05 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $p = .029$ ). Es gab zudem einen statistisch signifikanten Effekt von Zeit auf den  $P_{\text{mean}}$  (über alle Gruppen, BLH zu CPR/ALS: alle  $p < .012$ , alle partiellen  $\eta^2 > .522$ ).

### 4.2.3. Positiver endexpiratorischer Druck

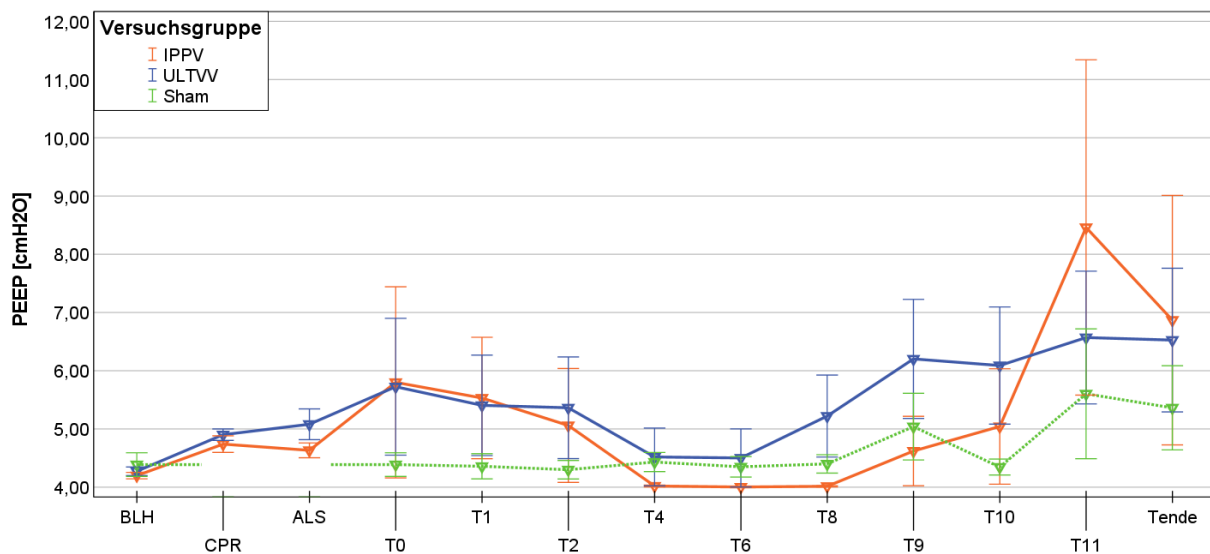


Abbildung 18: Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den PEEP (Abbildung 18) der zusammengefassten Versuchsgruppen trat zwischen  $T_0$  und  $T_{\text{Ende}}$  keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den Versuchsgruppen auf (Greenhouse–Geisser  $F(4.08, 24.55) = 0.90$ ,  $p = .475$ , partielles  $\eta^2 = .12$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts (Greenhouse-Geisser  $F(2.05, 24.55) = 2.94$ ,  $p = .070$ , partielles  $\eta^2 = .20$ ) oder der Versuchsgruppe (Greenhouse-Geisser  $F(2, 12) = 0.62$ ,  $p = .557$ , partielles  $\eta^2 = .08$ ). Der hohe Mittelwert/die hohe Standardabweichung zu den Zeitpunkten  $T_{11}$  bzw.  $T_{\text{Ende}}$  der Gruppe IPPV 4 fällt auf, kann dabei durch die stark abweichenden Mittelwerte von 19,72 cmH<sub>2</sub>O bzw. 15,10 cmH<sub>2</sub>O eines Versuchstieres erklärt werden (vgl. auch Erläuterung zu Abbildung 9, S.42).

Für BLH, CPR und ALS trat ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den zusammengefassten Versuchsgruppen auf (Greenhouse–Geisser  $F(1.63, 61.86) = 0.97$ ,  $p = .364$ , partielles  $\eta^2 = .025$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(1, 38) = 3.31$ ,  $p = .076$ , partielles  $\eta^2 = .08$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt (Greenhouse-Geisser  $F(1.63, 61.86) = 12.54$ ,  $p < .001$ , partielles  $\eta^2 = .25$ ). In der Tendenz fallen erhöhte PEEP-Werte in der Post-Reanimationsphase für beide Interventionsgruppen im Vergleich zu Sham auf.

## Ergebnisse

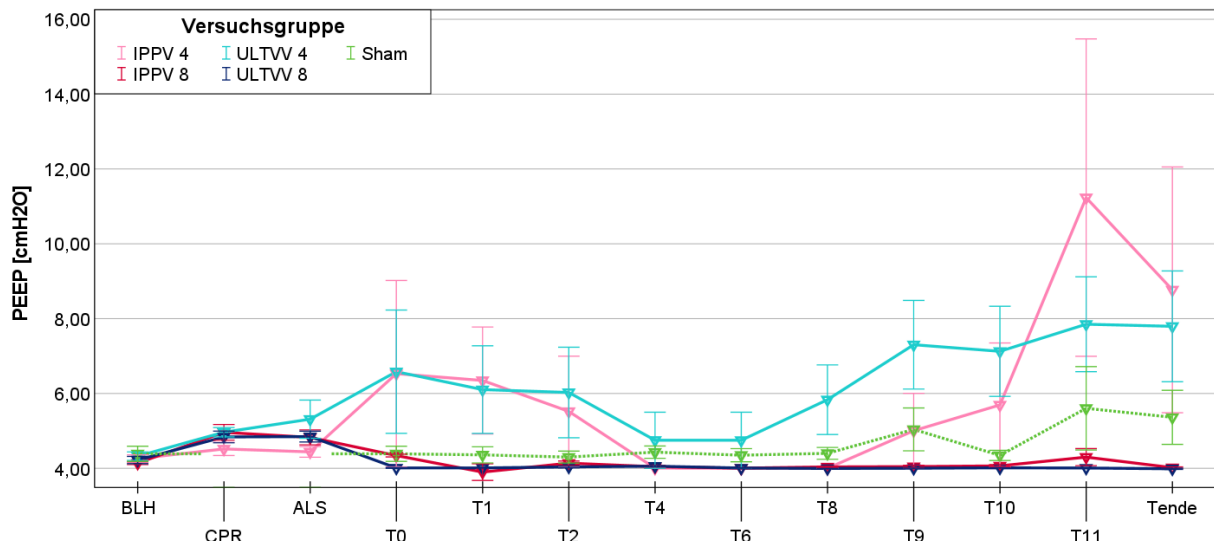


Abbildung 19: Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) nach Versuchsgruppen

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den PEEP (Abbildung 19) der einzelnen Versuchsgruppen trat zwischen  $T_0$  und  $T_{\text{Ende}}$  keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf (Greenhouse–Geisser  $F(8.64, 21.62) = 1.34, p = .270$ , partielles  $\eta^2 = .34$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts (Greenhouse-Geisser  $F(2.15, 21.62) = 2.70, p = .086$ , partielles  $\eta^2 = .20$ ) oder der Versuchsgruppe ( $F(4, 10) = 2.31, p = .129$ , partielles  $\eta^2 = .47$ ). Der hohe Mittelwert/die hohe Standardabweichung zu  $T_{11}$  bzw.  $T_{\text{Ende}}$  der Gruppe IPPV 4 fällt auf, kann dabei durch die stark abweichenden Mittelwerte von 19,72 cmH<sub>2</sub>O bzw. 15,10 cmH<sub>2</sub>O eines Versuchstieres erklärt werden (vgl. auch Erläuterung zu Abbildung 9, S.42).

Für BLH, CPR und ALS trat ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf (Greenhouse–Geisser  $F(4.79, 57.43) = 0.90, p = .476$ , partielles  $\eta^2 = .071$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(3, 36) = 2.38, p = .086$ , partielles  $\eta^2 = .17$ ), jedoch ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt (Greenhouse-Geisser  $F(1.60, 57.43) = 6.09, p < .001$ , partielles  $\eta^2 = .26$ ). In der Tendenz fallen erhöhte PEEP-Werte in der Post-Reanimationsphase für die beide vierminütigen Interventionsgruppen im Vergleich zu Sham auf.



### 4.3. Ventilations-/Perfusionsmessungen

Für Erläuterungen zur Messmethode und den Grenzbereichen, auf denen die Darstellungen der V/Q-Messungen beruhen, sei an dieser Stelle auf Kapitel 2.4.6, S. 17 verwiesen.

#### 4.3.1. Normaler V/Q-Quotient

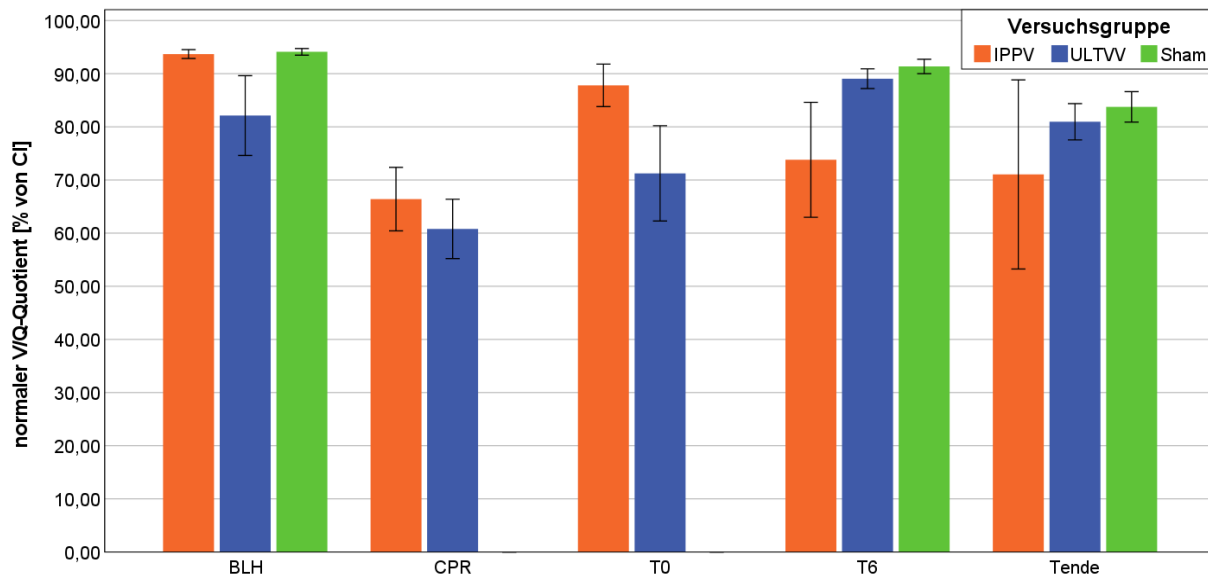


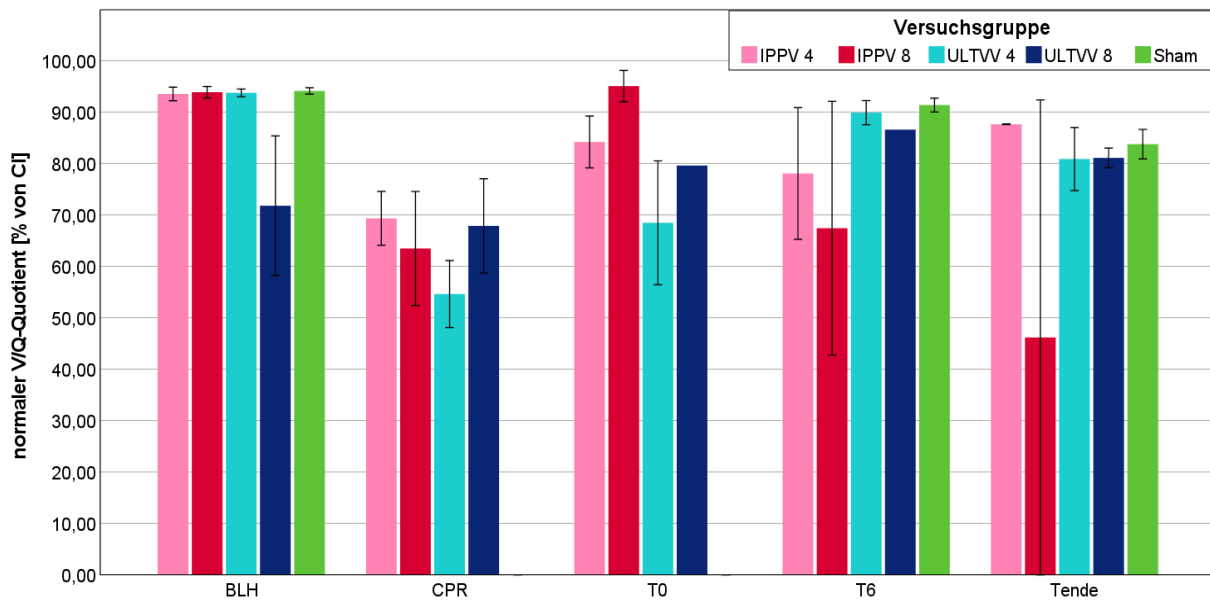
Abbildung 20: Normaler Ventilations-/Perfusionsquotient (V/Q) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den normalen V/Q-Quotienten (Abbildung 20) der zusammengefassten Versuchsgruppen trat für BLH, T<sub>6</sub> und T<sub>Ende</sub> keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den Versuchsgruppen auf ( $F(4, 20) = 0.66$ ,  $p = .620$ , partielles  $\eta^2 = .12$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(2, 10) = 0.73$ ,  $p = .507$ , partielles  $\eta^2 = .13$ ), jedoch des Zeitpunkts ( $F(2, 20) = 3.99$ ,  $p = .035$ , partielles  $\eta^2 = .29$ ).

Für CPR und T<sub>0</sub> trat ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den zusammengefassten Versuchsgruppen auf ( $F(1, 8) = 0.97$ ,  $p = .355$ , partielles  $\eta^2 = .108$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(1, 8) = 2.83$ ,  $p = .131$ , partielles  $\eta^2 = .25$ ) oder des Zeitpunkts ( $F(1, 8) = 1.65$ ,  $p = .235$ , partielles  $\eta^2 = .171$ ).

## Ergebnisse



**Abbildung 21: Normaler Ventilations-/Perfusionsquotient (V/Q) nach Versuchsgruppen**

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den normalen V/Q-Quotienten (Abbildung 21) der einzelnen Versuchsgruppen trat für BLH, T<sub>6</sub> und T<sub>Ende</sub> keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf ( $F(8, 16) = 1.17, p = .377$ , partielles  $\eta^2 = .37$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(4, 8) = 0.89, p = .514$ , partielles  $\eta^2 = .31$ ), jedoch des Zeitpunkts ( $F(2, 16) = 5.21, p = .018$ , partielles  $\eta^2 = .39$ ). Es fehlten aufgrund eines technischen Ausfalls Werte für T<sub>6</sub> und T<sub>Ende</sub> in der Gruppe ULTVV 8.

Für CPR und T<sub>0</sub> trat ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf ( $F(3, 6) = 0.30, p = .822$ , partielles  $\eta^2 = .132$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(3, 6) = 2.01, p = .214$ , partielles  $\eta^2 = .50$ ) oder des Zeitpunkts ( $F(1, 6) = 0.99, p = .358$ , partielles  $\eta^2 = .142$ ). Es fehlten aufgrund technischen Ausfalls Werte für T<sub>0</sub> in der Gruppe ULTVV 8. Der hohe Mittelwert/die hohe Standardabweichung in der Gruppe IPPV zum Zeitpunkt T<sub>Ende</sub> lässt sich durch ein Versuchstier der Gruppe IPPV 8 mit einem normalen V/Q-Quotienten von 0 % erklären.

### 4.3.2. Hoher V/Q-Quotient

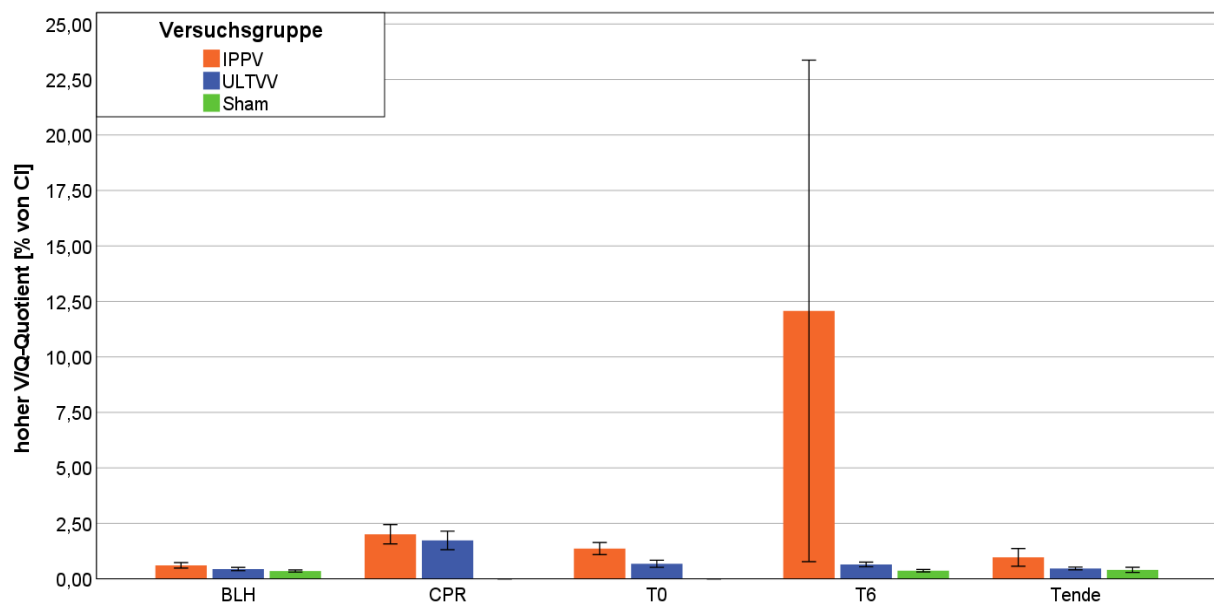


Abbildung 22: Hoher Ventilations-/Perfusionsquotient (V/Q) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den hohen V/Q-Quotienten (Abbildung 22) der zusammengefassten Versuchsgruppen trat für BLH, T<sub>6</sub> und T<sub>Ende</sub> keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den Versuchsgruppen auf (Greenhouse-Geisser  $F(2.00, 10.01) = 0.72$ ,  $p = .512$ , partielles  $\eta^2 = .12$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts (Greenhouse-Geisser  $F(1.00, 10.01) = 0.71$ ,  $p = .419$ , partielles  $\eta^2 = .06$ ) oder der Versuchsgruppe ( $F(2, 10) = 1.00$ ,  $p = .402$ , partielles  $\eta^2 = .17$ ).

Für CPR und T<sub>0</sub> trat ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf ( $F(1, 8) = 2.81$ ,  $p = .132$ , partielles  $\eta^2 = .26$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts ( $F(1, 8) = 4.45$ ,  $p = .068$ , partielles  $\eta^2 = .36$ ) oder der Versuchsgruppe ( $F(1, 8) = 0.03$ ,  $p = .870$ , partielles  $\eta^2 = .00$ ). Der hohe Mittelwert/die hohe Standardabweichung in der Gruppe IPPV zum Zeitpunkt T<sub>6</sub> lässt sich durch eines der beiden Versuchstiere der Gruppe IPPV 8 mit einem hohem V/Q-Quotienten von 57,27 % erklären.

## Ergebnisse

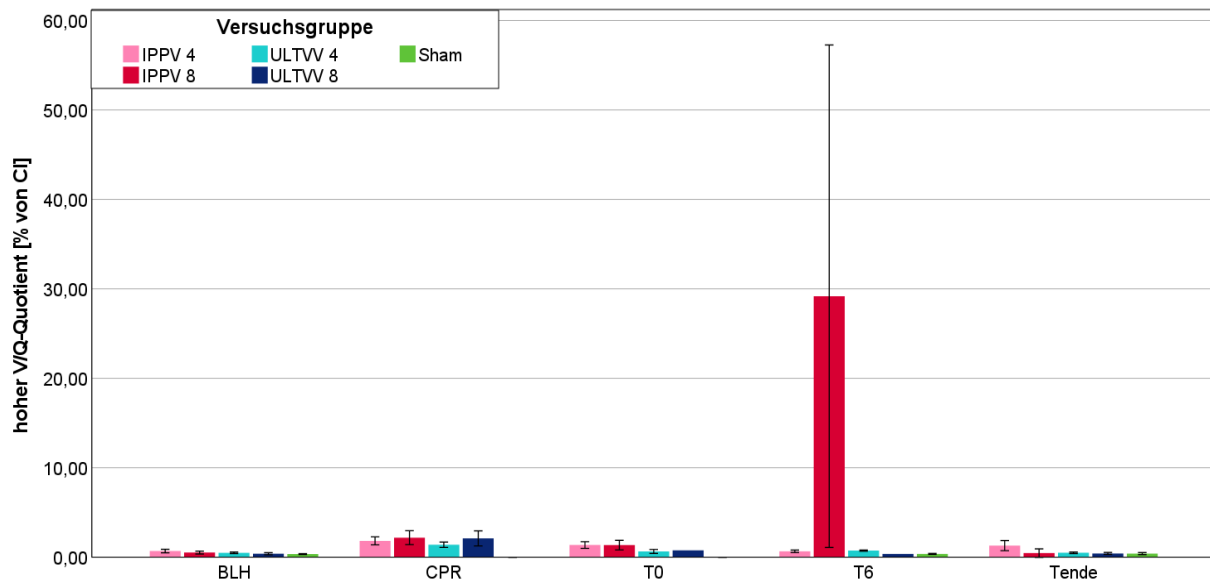


Abbildung 23: Hoher Ventilations-/Perfusionsquotient (V/Q) nach Versuchsgruppen

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den hohen V/Q-Quotienten (Abbildung 23) der Versuchsgruppen trat für BLH, T<sub>6</sub> und T<sub>Ende</sub> keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf (Greenhouse-Geisser  $F(4.00, 8.01) = 1.68$ ,  $p = .247$ , partielles  $\eta^2 = .45$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts (Greenhouse-Geisser  $F(1.00, 8.01) = 1.65$ ,  $p = .235$ , partielles  $\eta^2 = .16$ ) oder der Versuchsgruppe ( $F(4, 8) = 1.93$ ,  $p = .199$ , partielles  $\eta^2 = .48$ ).

Für CPR und T<sub>0</sub> trat ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf ( $F(3, 6) = 0.78$ ,  $p = .502$ , partielles  $\eta^2 = .31$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts ( $F(1, 6) = 2.93$ ,  $p = .138$ , partielles  $\eta^2 = .33$ ) oder der Versuchsgruppe ( $F(3, 6) = 0.514$ ,  $p = .688$ , partielles  $\eta^2 = .20$ ). Der hohe Mittelwert/die hohe Standardabweichung der Gruppe IPPV 8 zum Zeitpunkt T<sub>6</sub> lässt sich durch eines der beiden Versuchstiere mit einem hohem V/Q-Quotienten von 57,27 % erklären.

### 4.3.3. Niedriger V/Q-Quotient

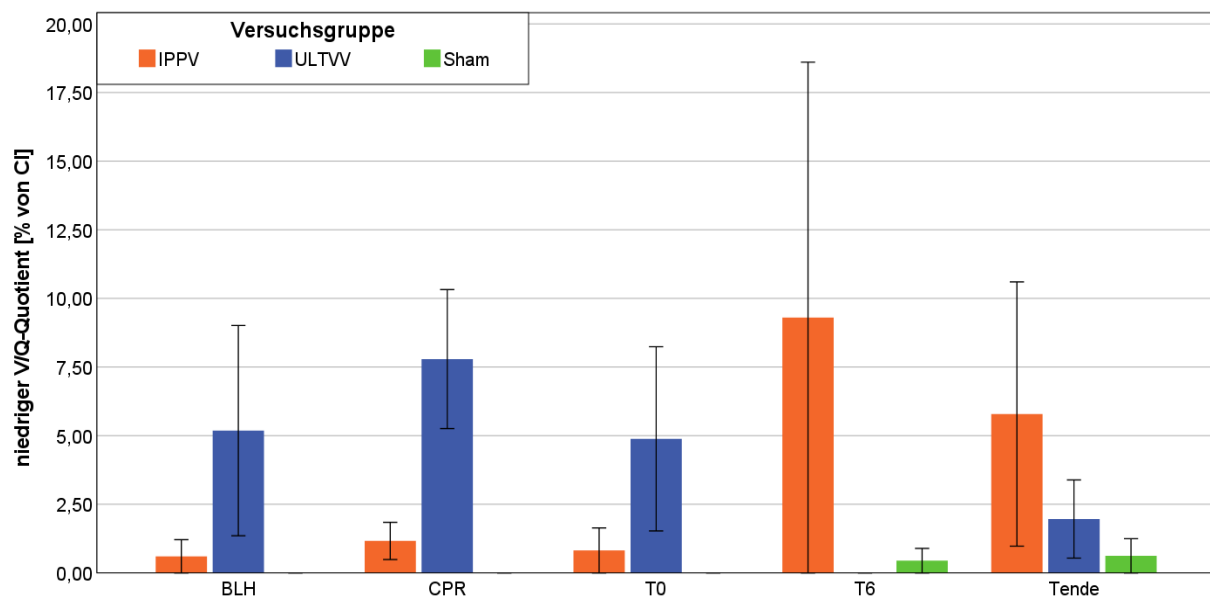
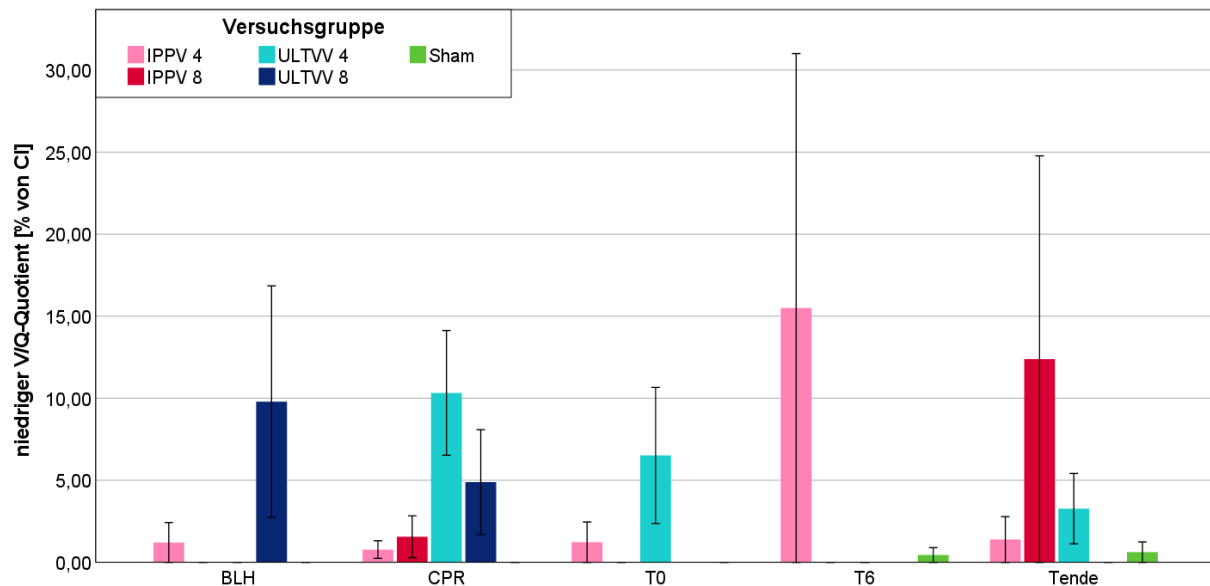


Abbildung 24: Niedriger Ventilations-/Perfusionsquotient (V/Q) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den niedrigen V/Q-Quotienten (Abbildung 24) der zusammengefassten Versuchsgruppen trat für BLH, T<sub>6</sub> und T<sub>Ende</sub> keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den Versuchsgruppen auf (Greenhouse-Geisser  $F(2.48, 12.39) = 0.39$ ,  $p = .726$ , partielles  $\eta^2 = .07$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts (Greenhouse-Geisser  $F(1.24, 12.39) = 0.51$ ,  $p = .526$ , partielles  $\eta^2 = .05$ ) oder der Versuchsgruppe ( $F(2, 10) = 1.57$ ,  $p = .255$ , partielles  $\eta^2 = .24$ ).

Für CPR und T<sub>0</sub> trat ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf ( $F(1, 8) = 2.04$ ,  $p = .191$ , partielles  $\eta^2 = .20$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts ( $F(1, 8) = 4.03$ ,  $p = .080$ , partielles  $\eta^2 = .34$ ) oder der Versuchsgruppe ( $F(1, 8) = 2.04$ ,  $p = .191$ , partielles  $\eta^2 = .20$ ). Die (Mittel-)Werte für BLH der Gruppe Sham und T<sub>6</sub> der Gruppe ULTVV sind für dieses Kriterium allesamt null und damit im Diagramm nicht abgebildet.



**Abbildung 25: Niedriger Ventilations-/Perfusionsquotient (V/Q) nach Versuchsgruppen**

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den niedrigen V/Q-Quotienten (Abbildung 25) der Versuchsgruppen trat für BLH, T<sub>6</sub> und T<sub>Ende</sub> keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf ( $F(8, 16) = 0.91$ ,  $p = .515$ , partielles  $\eta^2 = .31$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts ( $F(2, 16) = 0.52$ ,  $p = .533$ , partielles  $\eta^2 = .06$ ) oder der Versuchsgruppe ( $F(4, 8) = 0.68$ ,  $p = .625$ , partielles  $\eta^2 = .25$ ).

Für CPR und T<sub>0</sub> trat ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf ( $F(3, 6) = 1.21$ ,  $p = .383$ , partielles  $\eta^2 = .37$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts ( $F(1, 6) = 1.42$ ,  $p = .278$ , partielles  $\eta^2 = .19$ ) oder der Versuchsgruppe ( $F(3, 6) = 1.21$ ,  $p = .383$ , partielles  $\eta^2 = .37$ ). Die (Mittel-)Werte für BLH der Gruppe Sham und T<sub>6</sub> der Gruppe ULTVV 4 und 8 sind für dieses Kriterium allesamt null und damit im Diagramm nicht abgebildet.

## 4.3.4. Shunt

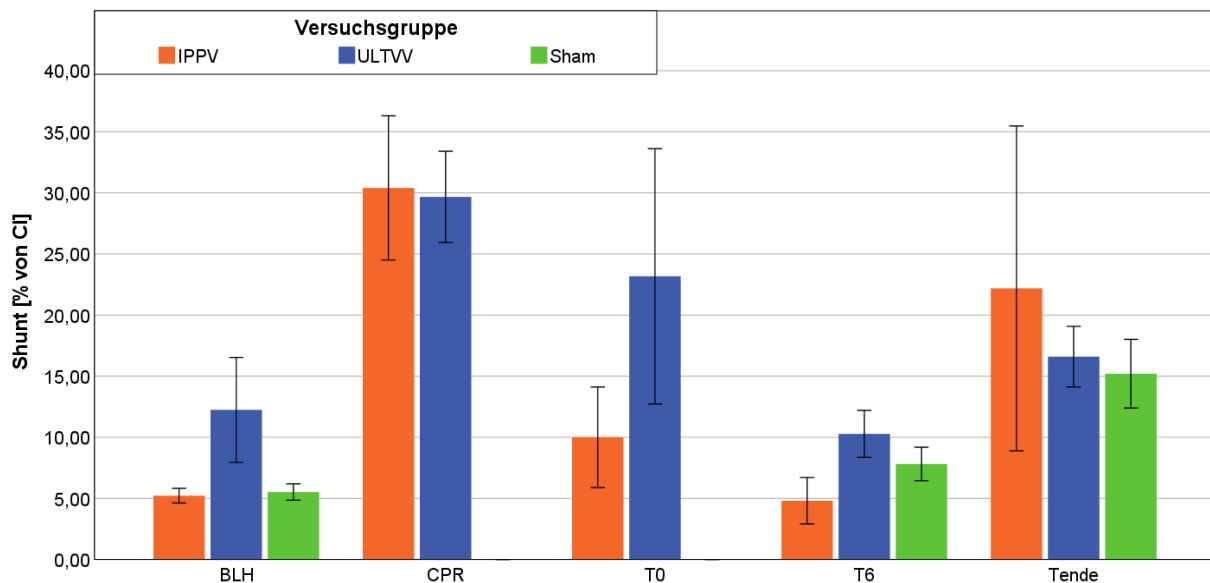


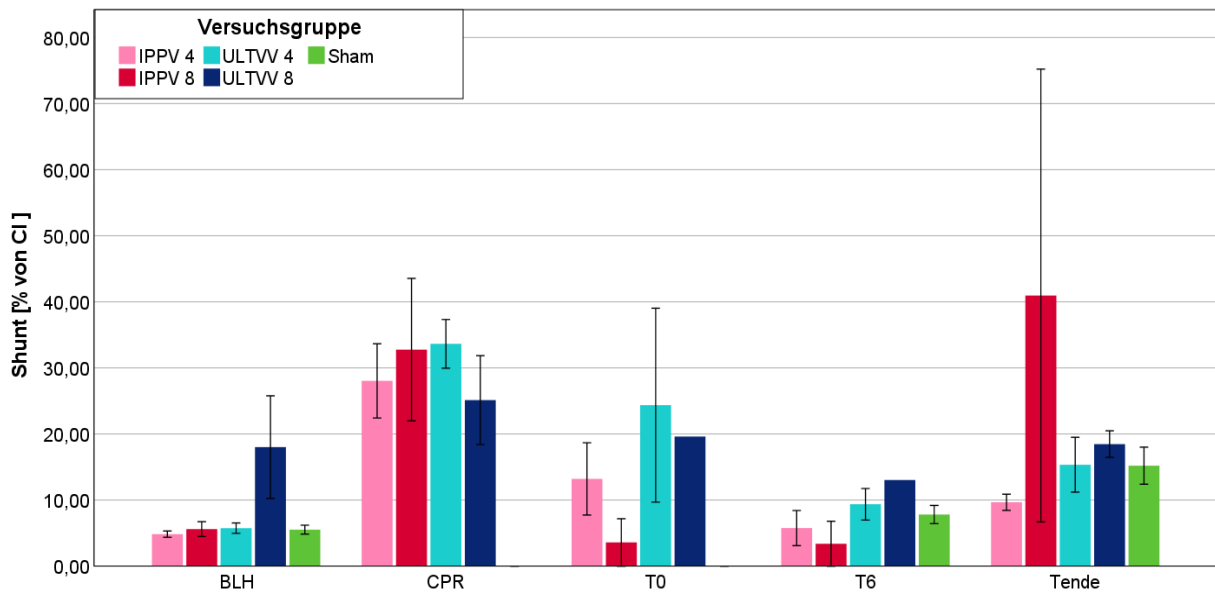
Abbildung 26: Minderdurchblutung (Shunt) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den Shunt (Abbildung 26) der zusammengefassten Versuchsgruppen trat für BLH, T<sub>6</sub> und T<sub>Ende</sub> keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den Versuchsgruppen auf (Greenhouse-Geisser  $F(2.07, 10.37) = 0.31$ ,  $p = .743$ , partielles  $\eta^2 = .06$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts (Greenhouse-Geisser  $F(1.03, 10.37) = 4.49$ ,  $p = .058$ , partielles  $\eta^2 = .31$ ) oder der Versuchsgruppe ( $F(2, 10) = 0.07$ ,  $p = .929$ , partielles  $\eta^2 = .01$ ).

Für CPR und T<sub>0</sub> trat ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den Versuchsgruppen auf ( $F(1, 8) = 0.35$ ,  $p = .569$ , partielles  $\eta^2 = .04$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts ( $F(1, 8) = 2.22$ ,  $p = .175$ , partielles  $\eta^2 = .21$ ) oder der Versuchsgruppe ( $F(1, 8) = 1.81$ ,  $p = .215$ , partielles  $\eta^2 = .18$ ).

## Ergebnisse



**Abbildung 27: Minderdurchblutung (Shunt) nach Versuchsgruppen**

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

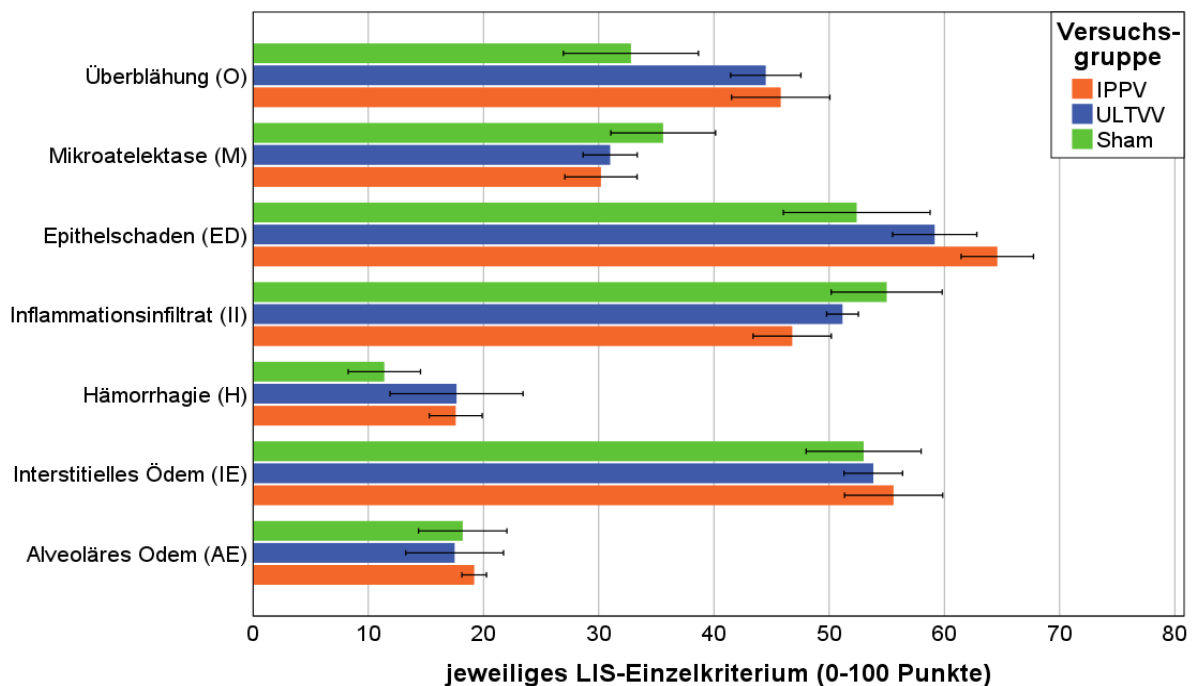
Für den Shunt (Abbildung 27) der Versuchsgruppen trat für BLH, T<sub>6</sub> und T<sub>Ende</sub> keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf (Greenhouse-Geisser  $F(4.15, 8.31) = 1.15, p = .383$ , partielles  $\eta^2 = .36$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsgruppe ( $F(4, 8) = 0.74, p = .587$ , partielles  $\eta^2 = .27$ ), jedoch des Zeitpunktes (Greenhouse-Geisser  $F(1.04, 8.31) = 6.11, p = .037$ , partielles  $\eta^2 = .43$ ).

Für CPR und T<sub>0</sub> trat ebenfalls keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Zeitpunkten und den einzelnen Versuchsgruppen auf ( $F(3, 6) = .15, p = .929$ , partielles  $\eta^2 = .06$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunktes ( $F(1, 6) = 1.05, p = .345$ , partielles  $\eta^2 = .14$ ) oder der Versuchsgruppe ( $F(3, 6) = 1.20, p = .385$ , partielles  $\eta^2 = .37$ ). Der hohe Mittelwert/die hohe Standardabweichung von IPPV 8 lässt sich durch ein Versuchstier dieser Gruppe mit einem Shunt von 75 % erklären.



## 4.4. Histologie der Lunge

### 4.4.1. LIS-Einzelkriterien



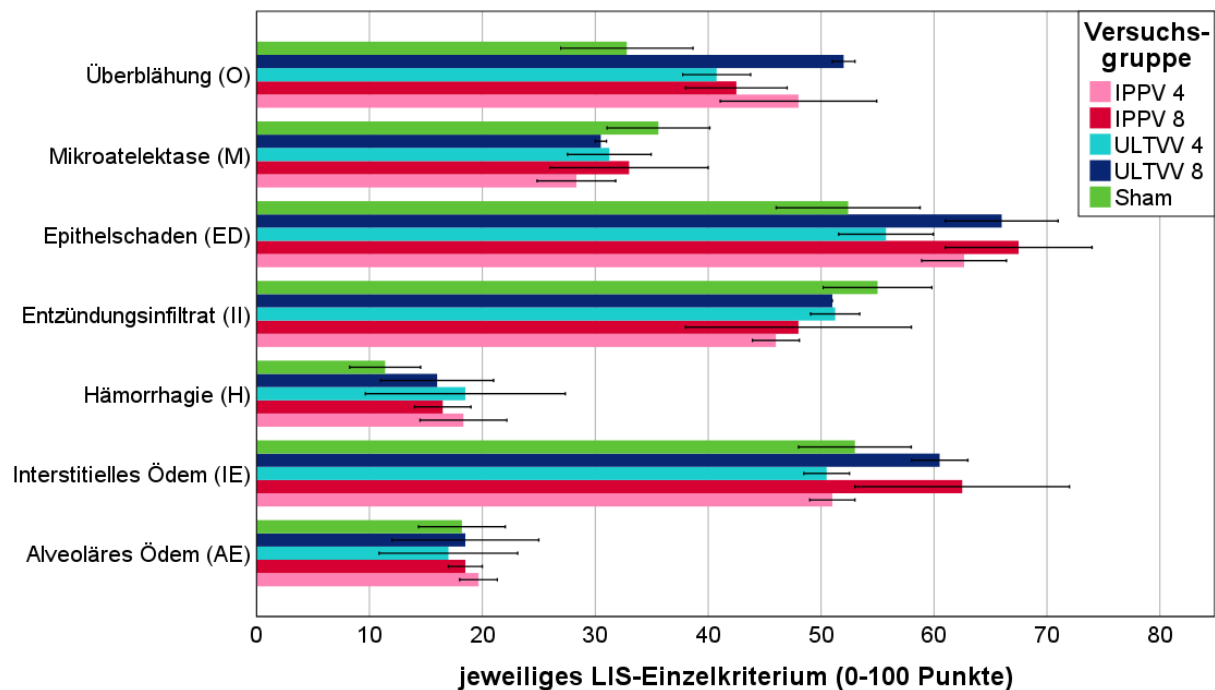
**Abbildung 28: Gruppierendes Balkendiagramm der LIS-Einzelkriterien (0-100 Punkte) nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)**

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall,  $\pm 1$  SE

Für die in Abbildung 28 aufgelisteten LIS-Einzelkriterien ist kein signifikanter Unterschied zwischen den zusammengefassten Versuchsgruppen festzustellen ( $F(2, 13) = 2.56$ ,  $p = .116$ , , partielles  $\eta^2 = .27$  für Überblähung,  $F(2, 13) = 0.71$ ,  $p = .503$ , , partielles  $\eta^2 = .1$  für Mikroatelektase,  $F(2, 13) = 1.724$ ,  $p = .217$ , partielles  $\eta^2 = .21$  für Epithelschaden,  $F(2, 13) = 1.46$ ,  $p = .269$ , partielles  $\eta^2 = .18$  für Inflamationsinfiltrat,  $F(2, 13) = 0.67$ ,  $p = .530$ , partielles  $\eta^2 < .01$  für Hämorrhagie,  $F(2, 13) = .11$ ,  $p = .897$ , partielles  $\eta^2 = .02$  für interstitielles und  $F(2, 13) = 0.60$ ,  $p = .942$ , partielles  $\eta^2 < .01$  für alveoläres Ödem).

Tendenziell ist eine vermehrte Überblähung von Sham zu IPPV ( $p = .144$ ) und zu ULTVV ( $p = .175$ ), vermehrter Epithelschaden von Sham zu IPPV ( $p = .192$ ) und ULTVV ( $p = .546$ ) sowie Hämorrhagie von Sham zu IPPV ( $p = .602$ ) und ULTVV ( $p = .569$ ) der Lunge bei den zusammengefassten Interventionsgruppen ersichtlich. Umgekehrt verhält es sich mit Entzündungsinfiltrat bzw. Mikroatelektasen: Sham zu IPPV ( $p = .240$ ) und ULTVV ( $p = .690$ ) und Sham zu IPPV ( $p = .528$ ) und ULTVV ( $p = .600$ ).

## Ergebnisse



**Abbildung 29: Gruppierendes Balkendiagramm der LIS-Einzelkriterien (0-100 Punkte) nach Versuchsgruppen**

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für die in Abbildung 29 aufgelisteten LIS-Einzelkriterien ist kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Versuchsgruppen festzustellen (nach Welch:  $F(4, 4.10) = 4.18$ ,  $p = .094$  für Überblähung,  $F(4, 3.91) = .30$ ,  $p = .865$  für Mikroatelektase,  $F(4, 3.87) = .91$ ,  $p = .533$  für Epithelschaden,  $F(4, 11) = .64$ ,  $p = .646$  für Entzündungsinfiltrat,  $F(4, 4.16) = .43$ ,  $p = .785$  für Hämorrhagie,  $F(4, 3.74) = .25$ ,  $p = .263$  für interstitielles und  $F(4, 4.14) = 0.07$ ,  $p = .988$  für alveoläres Ödem).

Tendenziell ist auch hier eine vermehrte Überblähung der Lunge der einzelnen Interventionsgruppen ersichtlich, besonders bei ULTVV 8 im Vergleich zu Sham ( $p = .126$ , Games-Howell). Beim interstitiellen Ödem zeigt sich tendenziell eine Zunahme von den vier zu den achtminütigen Gruppen ( $p = .782$  IPPV 4 zu IPPV 8,  $p = .255$  IPPV 4 zu ULTVV 8,  $p = .223$  ULTVV 4 zu ULTVV 8,  $p = .765$  ULTVV 4 zu IPPV 8).

Wie in Abbildung 28 so zeigt sich auch hier, dass über alle Versuchsgruppen, vor allem Epithelschaden ( $M = 58.75$ ,  $SE = 10.89$ ), gefolgt von interstitiellem Ödem ( $M = 54.13$ ,  $SE = 8.45$ ), Entzündungsinfiltrat ( $M = 51.00$ ,  $SE = 7.82$ ) und Überblähung ( $M = 41.25$ ,  $SE = 11.11$ ) die höchsten Punktwerte aufweisen und so maßgeblich zum LIS-Gesamtscore beitragen.

#### 4.4.2. LIS-Score nach Ober-/Unterlappen

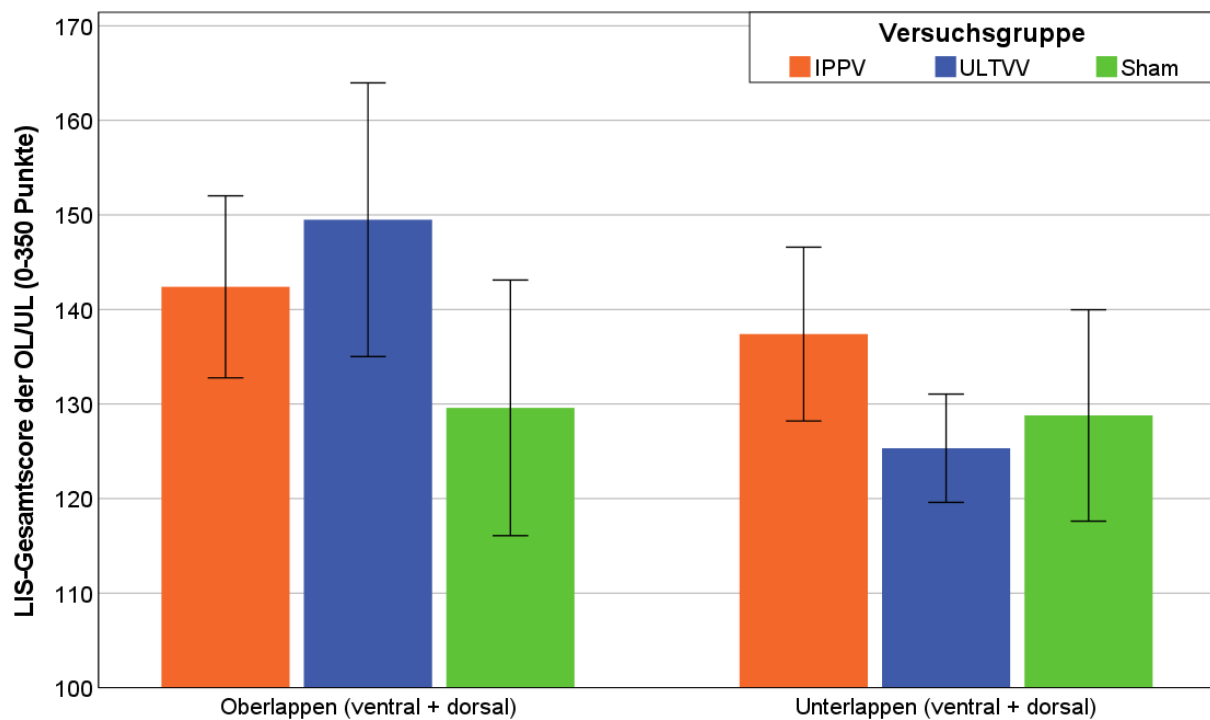


Abbildung 30: Gruppierendes Balkendiagramm des LIS-Gesamtscores (0-350 Punkte) für Ober-/Unterlappen nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)

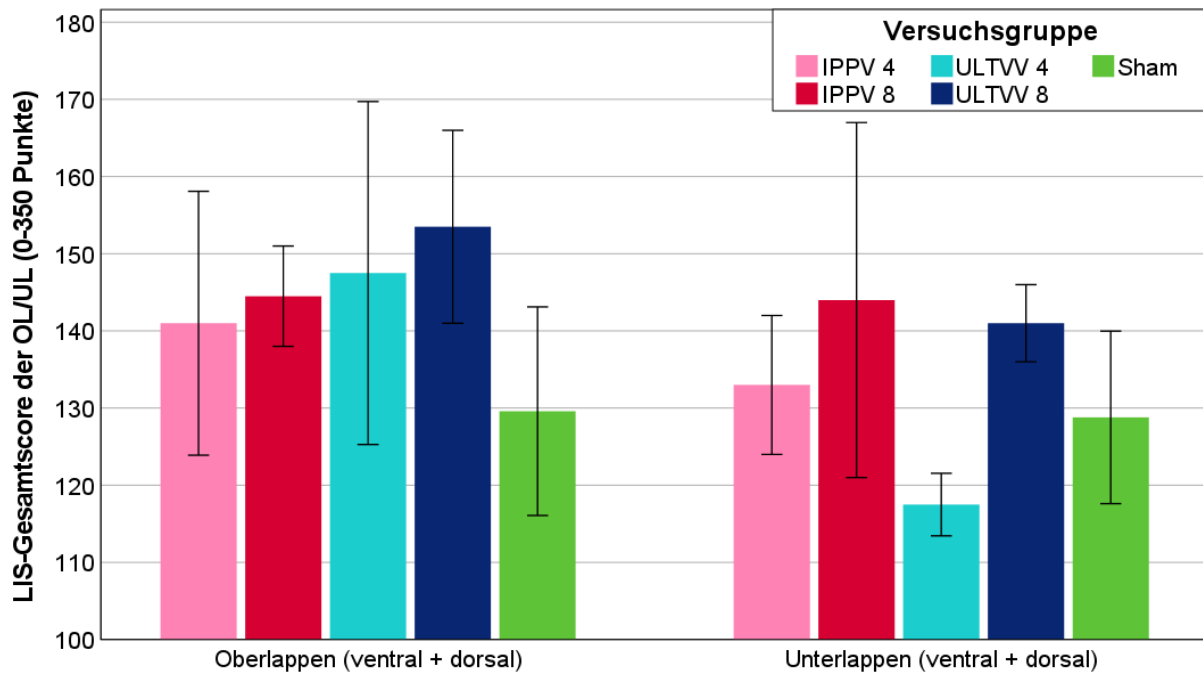
Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den in Abbildung 30 dargestellten LIS-Gesamtscore der Lunge für den Ober- bzw. Unterlappen der Lungen ist kein signifikanter Unterschied zwischen den zusammengefassten Versuchsgruppen festzustellen ( $F(2, 13) = 0.60, p = .562$ , partielles  $\eta^2 = .08$  für den Oberlappen,  $F(2, 13) = 0.52, p = .608$ , partielles  $\eta^2 = .07$  für den Unterlappen). Der LIS-Score für den gesamten Oberlappen ist dabei im Mittel über alle Versuchsgruppen höher als für den gesamten Unterlappen (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Deskriptive Statistik (einfaktorielle Anova) zu Abbildung 30

		N	Mittelwert	Std.- Abweichung
Oberlappen (V+D) gesamt	IPPV	5	142,40	21,524
	ULTW	6	149,50	35,456
	Sham	5	129,60	30,221
	Gesamt	16	141,06	29,309
Unterlappen (V+D) gesamt	IPPV	5	137,40	20,550
	ULTW	6	125,33	14,024
	Sham	5	128,80	25,004
	Gesamt	16	130,19	19,295

## Ergebnisse



**Abbildung 31: Gruppierendes Balkendiagramm des LIS-Gesamtscores (0-350 Punkte) für Ober-/Unterlappen (ventral + dorsal) nach Versuchsgruppen**

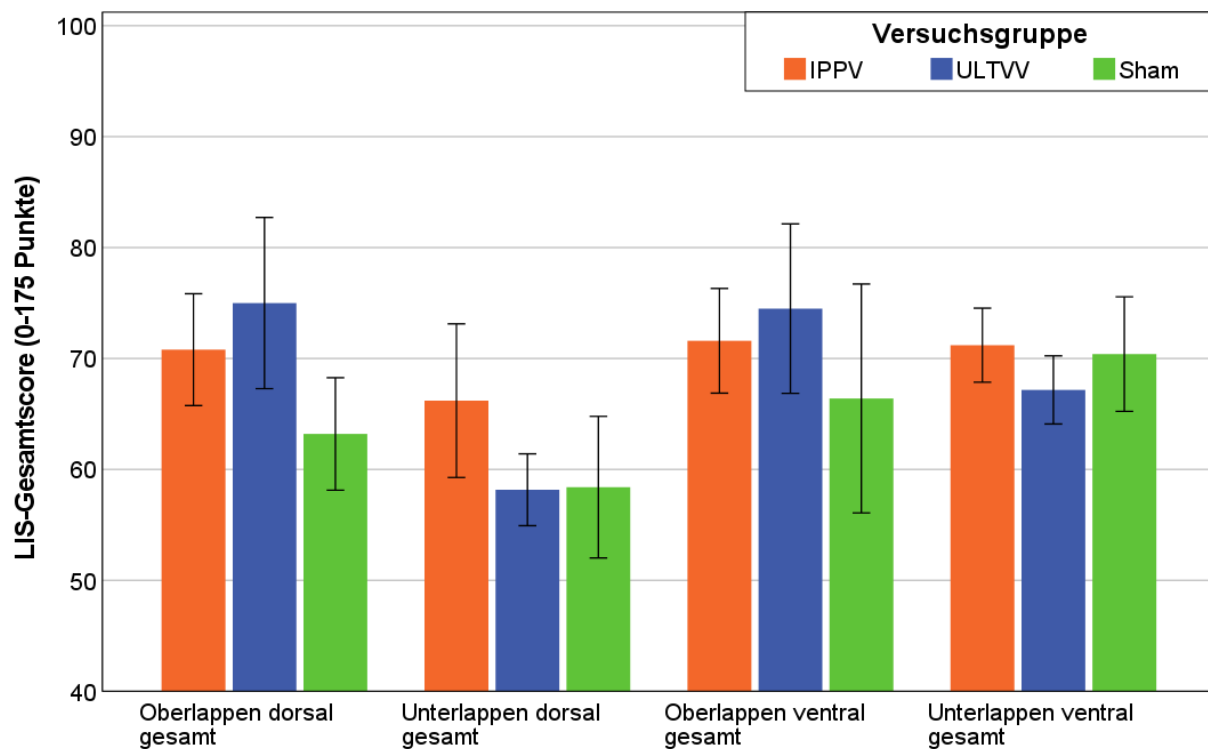
Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den in Abbildung 31 dargestellten LIS-Gesamtscore der Lunge für den Ober- bzw. Unterlappen der Lungen ist kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Versuchsgruppen festzustellen (nach Welch:  $F(4, 4.45) = 0.31, p = .862$  für den Oberlappen,  $F(4, 3.75) = 2.33, p = .225$  für den Unterlappen). Außer bei IPPV 8 ist der LIS-Score für den gesamten Oberlappen tendenziell über alle Versuchsgruppen höher als für den gesamten Unterlappen. Der geringere Schadensscore der vierminütigen im Vergleich zu den achtminütigen Versuchsgruppen ist besonders im Lungenunterlappen auffällig ( $p = .164$  ULTVV 4 zu ULTVV 8, siehe auch Tabelle 12).

**Tabelle 12: Deskriptive Statistik (einfaktorielle Anova) zu Abbildung 31**

		N	Mittelwert	Std.- Abweichung
Oberlappen (V+D) gesamt	IPPV 4	3	141,00	29,614
	IPPV 8	2	144,50	9,192
	ULTVV 4	4	147,50	44,441
	ULTVV 8	2	153,50	17,678
	Sham	5	129,60	30,221
	Gesamt	16	141,06	29,309
Unterlappen (V+D) gesamt	IPPV 4	3	133,00	15,588
	IPPV 8	2	144,00	32,527
	ULTVV 4	4	117,50	8,103
	ULTVV 8	2	141,00	7,071
	Sham	5	128,80	25,004
	Gesamt	16	130,19	19,295

## 4.4.3. LIS-Gesamtscore



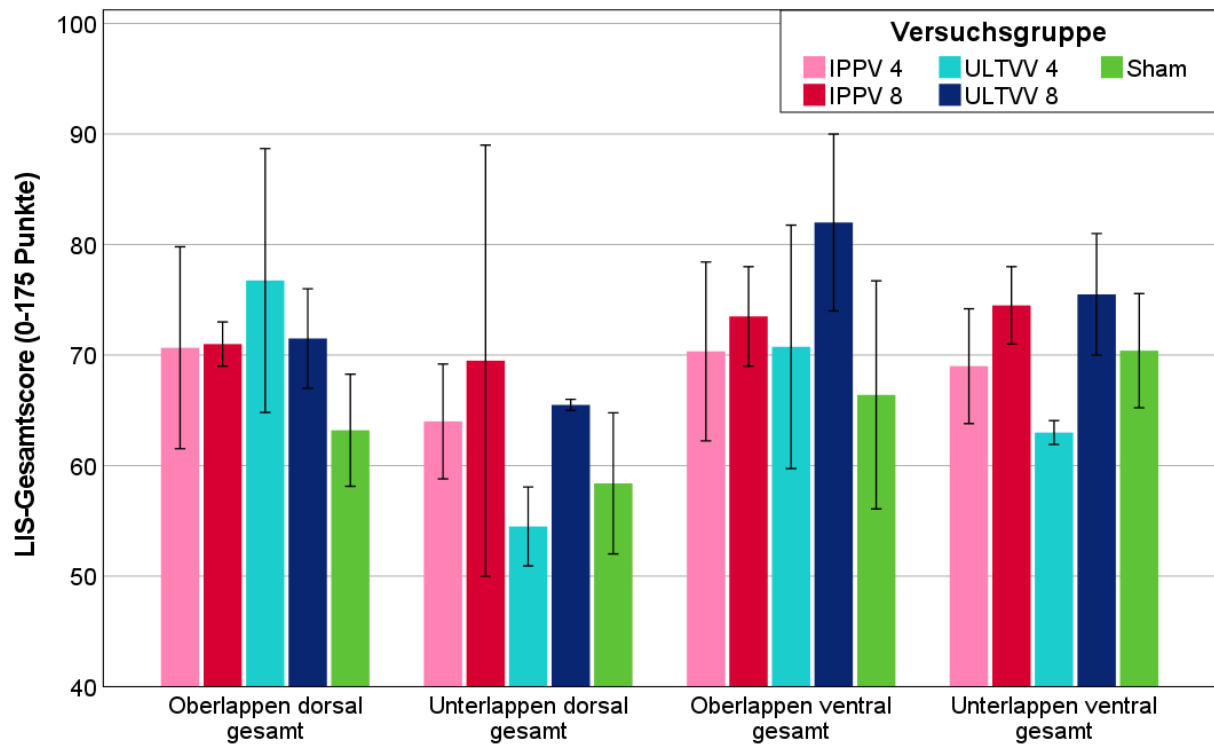
**Abbildung 32: Gruppierendes Balkendiagramm für den LIS-Gesamtscore (0-175 Punkte) der einzelnen Lungenabschnitte nach Versuchsgruppen (zusammengefasst)**

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den in Abbildung 32 dargestellten LIS-Gesamtscore für die einzelnen Lungenlappen ist kein signifikanter Unterschied zwischen den zusammengefassten Versuchsgruppen festzustellen ( $F(2, 13) = 0.89, p = .435$ , partielles  $\eta^2 = .12$  für Oberlappen dorsal gesamt,  $F(2, 13) = 0.89, p = .527$ , partielles  $\eta^2 = .09$  für Unterlappen dorsal gesamt,  $F(2, 13) = 0.26, p = .766$ , partielles  $\eta^2 = .04$  für Oberlappen ventral gesamt,  $F(2, 13) = 0.32, p = .732$ , partielles  $\eta^2 = .04$  für Unterlappen ventral gesamt).

Tendenziell ist der Oberlappen der Interventionsgruppen vor allem dorsal, aber auch ventral stärker betroffen (OLD: Sham (M = 63.20), IPPV (M = 70.80), ULTVV (M = 75.00),  $p = .417$  bzw. OLV: Sham (M = 66.40), IPPV (M = 71.60), ULTVV (M = 74.50),  $p = .755$ ).

## Ergebnisse



**Abbildung 33: Gruppierendes Balkendiagramm für den LIS-Gesamtscore (0-175 Punkte) der einzelnen Lungenabschnitte nach Versuchsgruppen**

Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall, +/- 1 SE

Für den in Abbildung 33 dargestellten LIS-Gesamtscore für die einzelnen Lungenlappen ist ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Versuchsgruppen festzustellen (nach Welch:  $F(4, 4.40) = 0.42, p = .789$  für Oberlappen dorsal gesamt,  $F(4, 3.89) = 1.75, p = .305$  für Unterlappen dorsal gesamt,  $F(4, 4.45) = 0.31, p = .857$  für Oberlappen ventral gesamt,  $F(4, 3.21) = 2.46, p = .232$  Unterlappen ventral gesamt).

## **5. Diskussion**

### **5.1. Diskussion der Methodik**

#### **5.1.1. Modell der Studie**

Versuche am Tiermodell tragen entscheidend zum Fortschritt in der biomedizinischen Forschung bei, besonders bei der Testung neuer Vorgehensweisen im ethisch schwierigen Feld des HKS [139]. Sie erlauben hier die vorherige Überprüfung von beschriebenen und publizierten Hypothesen (hier: ULTVV) im Vergleich zur Standardtherapie nach ERC (IPPV) an einem dem Menschen hinreichend ähnlichen Modellorganismus (hier: Schwein) mit verschiedenen Schwerpunkten (hier: Reanimations- und Postreanimationsphase mit Schwerpunkt Beatmung und Lunge). Dass die im Tiermodell gewonnenen Erkenntnisse naturgemäß nicht vollständig auf den Menschen übertragen werden können, demonstrieren dabei neuere Reanimationsstudien [bspw. 139], sowie spezifische Studien zur Beatmung während CPR [18, 21, 23].

Der Versuchsaufbau, dessen Durchführung und die anschließenden Untersuchungen wurden in dem hier beschriebenen Modell anhand etablierter Protokolle durchgeführt, orientierten sich an Vorstudien [9, 107], aktuellen Leitlinien [47], der derzeitigen klinischen Praxis und wurden für alle Versuchsgruppen in gleicher Weise durchgeführt. Dieses Vorgehen erlaubt somit durch Strukturgleichheit innerhalb und zwischen den Gruppen Rückschlüsse auf die Variablen, also die verschiedenen Beatmungsformen mit kreislauf- und interventionsfreien Intervallen, während und nach der Reanimation sowie post-mortem, wobei hier die gut standardisierbare maschinelle Thoraxkompression als expliziter Vorteil hervorgehoben werden soll (Nachteile siehe Limitationen der Studie, S. 70).

Der hier gewählte Zeitraum von mindestens vier bis acht Minuten bis zum Beginn der Reanimation nach Eintreten des HKS, die nachfolgende Phase des BLS mit Beginn der zugelosten Beatmungsform für weitere acht Minuten, sowie die anschließende professionelle ALS-Versorgung nach ERC [47] stellen dabei ein realitätsnahes Szenario, vor allem des OHCA, dar [59, 63]. Dabei fußt der Grundgedanke zur ULTVV-Beatmung auf lungenschonenden Beatmungsformen in der Intensivmedizin [35–37] und den seit Jahren weitgehend unveränderten Empfehlungen zur Beatmung im Rahmen des HKS [6, 7, 34].

Zudem erreichten 75% aller ohne neurologisches Defizit erfolgreich reanimierten Patienten durch Basismaßnahmen zuzüglich Defibrillation einen ROSC. Daraus lässt sich ableiten, dass die Basismaßnahmen (wie z.B. die Beatmung) in der Vergangenheit unter- und die erweiterten Maßnahmen tendenziell überschätzt wurden [41].

Es wurde durch eine Vielzahl von etablierten, teils intensivmedizinischen Messinstrumenten (siehe Kap. 3.2, ab S.27) die kontinuierliche Überwachung über 24 Stunden sichergestellt, Verlaufparameter erhoben und dokumentiert sowie bei festen Interventionsgrenzen gegengesteuert (bspw. Ziel-S<sub>p</sub>O<sub>2</sub>/etCO<sub>2</sub>, Blutdruck-, Flüssigkeits-, Blutzucker-, Temperaturmanagement). Damit ist der Nachbeobachtungszeitraum dieser Studie deutlich länger als derjenige der Pilotstudie, was Folgeschäden besser analysierbar macht. Für die Betrachtungen der Lungenfunktion sind dabei die Beatmungsdrücke, die Oxygenierungsparameter (BGA) im Versuchslabor, die V/Q-Messungen der Lunge und die abschließende histologische *ex-vivo*-Auswertung von H.E.-Schnitten mittels LIS-Score von besonderem Interesse. Beatmungsdrücke und BGA-Analysen stellen dabei auch innerklinisch die Grundlage zur Steuerung der Atmung dar [77]. Besonders hervorzuheben ist hier die rein experimentelle V/Q-Messung mittels des *MIGET by MMIMS*-Systems, die nur von wenigen Arbeitsgruppen durchgeführt wird und eine Erfassung der funktionellen Ventilations-/Perfusionsverteilung der untersuchten Lunge ermöglicht [107, 120, 121].

### 5.1.2. Limitationen der Studie

Die Limitationen ergeben sich aus dem tierexperimentell-prospektiven Aufbau der Studie und den Ergebnissen der Vorstudie. In dieser Folgestudie wurde für die Fallzahlberechnung die Reanimationsraten von Vorstudien und der Pilotstudie (~ 50%) zugrunde gelegt [9, 107]. Diese wurden nicht erreicht, die kleine Gruppengröße von teilweise nur zwei Versuchstieren pro Gruppe erlaubt daher nur wenige sichere Aussagen.

Dabei gibt es mehrere potenzielle Gründe für die geringe Reanimationsrate. So ist z.B. die kurze Kreislaufstillstandszeit von vier Minuten in der Pilotstudie zu bedenken. Diese ist in der hier vorliegenden und in vergleichbaren Reanimationsstudien [18, 21] länger und damit näher an der klinischen Realität, aber prognostisch ungünstiger für ROSC (siehe Kapitel 2.1, S. 3). Zudem können trotz der kontrollierten und biologischen Haltungsbedingungen der Versuchsschweine genetische Variationen (anatomische Anomalien wie z.B. Herzfehler, siehe Tabelle 7: Ausschlüsse, S.31) und andere



versuchstierspezifische Einflussfaktoren (Tierstress, eventuelle sonstige Vor- und Begleiterkrankungen) nicht ausgeschlossen werden. Dies zeigt sich trotz gleicher Behandlung zum einen in der Streuung der BLH-Messwerte der einzelnen Gruppen, zum anderen aber auch in den teils deutliche divergierenden Körperkerntemperaturen nach ROSC. Diese könnten einerseits als ein subklinischer Infekt im Vorfeld bei vorbestehender Temperatur, andererseits auch als die Reaktion des Immunsystems auf die Reanimation bei Temperaturanstieg nach ROSC interpretiert werden. Beiden Fällen wurde zunächst mit passiven (kein Wärmeerhalt), aber – sofern nötig – auch mit aktiven Kühlungsmaßnahmen begegnet. Dabei war das Ziel in der Postreanimationsphase nicht die durch den ERC geforderte Hypothermie von 32 bis 36 °C über mindestens 24 Stunden, sondern die Vermeidung von Fieber [48, 77].

Hervorzuheben ist dabei auch das optimale intensivmedizinische Versuchssetting (Versuchstiere gelagert, instrumentiert, narkotisiert und überwacht), das die klinische Situation einer Reanimation mit einer Vielzahl von Variablen und Problemen nicht realitätsnah abbilden kann. Zusätzlich sollten die während des Versuches verabreichten Medikamente und deren Effekte mit in Betracht gezogen werden. So wurde zur Vermeidung von Blutgerinnseln im Rahmen der MIGET-Messung 3.000 IE Heparin verabreicht, was das Risiko für spontane (Ein-)Blutungen erhöht und die histologische Bewertung beeinflussen könnte (vgl. Kapitel 5.2.4, S. 76.) Weiter sind Fentanyl und Propofol kreislaufwirksam und können bei Überdosierung durch wiederholte Einzeldosen, seltener durch kontinuierliche Infusion im Organismus kumulieren (v.a. Fentanyl) [83, 84].

Als zugrundeliegender Opioid-Wirkmechanismus wird eine über Opioidrezeptoren vermittelte, zentrale Dämpfung des sympathischen sowie eine gegenläufige Aktivierung des parasympathischen Tonus vermutet. Zudem können sich auch auf arteriellen Gefäßen Opioidrezeptoren befinden, die dort im Sinne einer Vasodilatation aktiviert werden können. Speziell Fentanyl führt dabei zu einer ausgeprägten zentralen Stimulierung des Nervus vagus in der Medulla oblongata, welche durch die hervorgerufene Bradykardie in Kombination mit der angesprochenen Vasodilatation in Phasen der Hypotension münden kann [84].

Die kardiovaskulären Effekte des Hypnotikums Propofol beruhen auf dem Absinken des peripheren Gefäßwiderstandes kombiniert mit einer Reduktion der kardialen Kontraktionsfähigkeit. Zudem dämpft Propofol – wie auch Fentanyl – den zentralen Sympatiktone. Propofol kann weiterhin den pulmonalvaskulären Widerstand senken

und beeinflusst damit die Lungenperfusion im Sinne einer vermehrten Durchblutung. Diese Effekte sind dabei jedoch stark dosisabhängig. Zudem wirken die Substanzen bei gemeinsamer Anwendung synergistisch und können jeweils in reduzierter Dosis die gleiche Wirkung entfalten. Daher präsentieren sich Nebenwirkungen bei korrekter Anwendung wesentlich seltener, besonders bei kontinuierlicher Applikation mittels Spritzenpumpe, was wiederum die klinische Anwendung beider Substanzen bei kardialen Hochrisikopatienten erklärt [83].

Adrenalin und Noradrenalin als potente Katecholamine beeinflussen im Sinne einer Flucht-/Kampfreaktion mannigfaltig u.a. Herz, Lunge und das Gefäßsystem [140]. Zur Reanimation wurde den Schweinen ebenfalls Vasopressin verabreicht, welches auch beim Menschen unter Reanimation erwogen werden kann [47]. Dies führt bei Schweinen zu einer besseren Endorganperfusion [41, 141], auch im Bereich der Lunge, was durch V/Q-Messungen am Schwein bereits bestätigt wurde und diese somit beeinflusst [107].

Nicht realitätsnah ist die artifizielle elektrische Induktion des Kammerflimmerns bei gesunden Ferkeln, die die HKS-Ätiologie nur unzureichend abbildet (siehe Abbildung 1/2, S. 5f) sowie die automatisierte mechanische Thoraxkompression, die nach Daten des deutschen Reanimationsregisters derzeit innerklinisch/präklinisch nur bei 10,2/14,2 % der Reanimationen verwendet wird [59, 63]. Sie sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine qualitativ hochwertige manuelle Thoraxkompression nicht möglich ist, dient im Rahmen des Versuches jedoch der Standardisierung [34]. Dabei können durch die mechanischen Thoraxkompressionen selbst auch verschiedenste Verletzungen (z.B. Rippenfrakturen, Pneumo-, Hämatothorax) auftreten, die sich bereits im Modellversuch am Schwein je nach Hersteller in unterschiedlichen Häufigkeiten präsentierten und so das Überleben und den gesamten Versuchsverlauf wesentlich beeinflussen können [142].

Weiterhin muss erwähnt werden, dass beim Menschen auch durch reine Thoraxkompression (mit und ohne Beatmung, allerdings nur bis zum Beginn professioneller Hilfe) vergleichbare Ergebnisse erzielt wurden [67, 68]. Zudem wurde beim Vergleich zwischen kontinuierlicher versus diskontinuierlicher CPR unter Beutel-Masken-Beatmung kein signifikanter Unterschied bezüglich des Outcomes festgestellt [70]. Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass generell die Bedeutung des BLS tendenziell unter- bzw. die des ALS überschätzt wird [67–69].

Die endotracheale Intubation als Goldstandard der Atemwegssicherung [143, 144] ist laut ERC bei effektiver Ventilation (z.B. Beutel-Masken-Beatmung, SGA) eventuell bis zum ROSC nicht nötig und grundsätzlich dem sehr erfahrenen Anwender vorbehalten [34].

Auch die MIGET-Messung wurde in Ihrer Auswertbarkeit durch technische Funktionsausfälle und Fehlmessungen (bspw. führen geringe Schwankungen der Gaslöslichkeiten zu deutlichen Abweichungen im Endergebnis) eingeschränkt. Messwiederholungen – gerade im Zeitfenster der Reanimation – waren aufgrund der technisch empfindlichen, anspruchsvollen und etwa 30 Minuten dauernden Bestimmung nicht möglich. Zudem besitzt eine Lunge schätzungsweise 100.000 Gasaustausch-Einheiten (entspricht den letzten sieben der insgesamt 32 Teilungsgenerationen der Atemwege [123]), die für ein exaktes Ergebnis einzeln erfasst und ausgewertet werden müssten. Schlussendlich ist die MIGET-Messung abhängig von extrapulmonal modulierenden Faktoren (z.B.  $FiO_2$ , AMV, CI, Körpertemperatur, Säure-Basen-Status und der Körperlage) und deren korrekter Messung, was eine potenzielle Fehlerquelle darstellt. Das Ergebnis selbst ist daher lediglich eine Annäherung an den tatsächlichen V/Q-Quotienten [107, 121].

Bei Betrachtung der *ex-vivo*-Untersuchungen ist die nur punktuelle Untersuchung ausschließlich des linken Lungenflügels einschränkend zu nennen (vgl. Kapitel 3.2.5, S. 35). Zudem gibt es bis zum jetzigen Zeitpunkt keinen allgemeinen Konsens oder Standard für die Betrachtung des Lungenschadens. Der histologische Schadensnachweis stellt jedoch ein zentrales Element zum Nachweis einer Lungenverletzung dar [114, 115].

Abschließend sei auf die gegen Ende eines jeden Projekts zunehmende Lernkurve hingewiesen. Die Laborschichten zur Versuchsdurchführung, Überwachung und Organentnahme wurden zwischen den verschiedenen Projektmitarbeitern nach entsprechender Einarbeitung aufgeteilt, sodass jeder gleichermaßen in alle Teile der Versuchsdurchführung und Überwachung eingebunden war. Im Bereich der histologischen post-mortem Auswertung der Lungenschnitte wurde dieser Tatsache durch eine erneute Untersuchung der ersten fünf Versuchstiere am Ende der Auswertung Rechnung getragen (siehe auch 3.3.2 LIS-Score, S. 37)

## 5.2. Diskussion der Ergebnisse

Diese Untersuchung vergleicht die nach Leitlinie während der Reanimation empfohlene Beatmungsform IPPV mit der neuen Beatmungsform ULTVV. Dabei wurden zusätzlich zur Unterscheidung nach Beatmungsform noch Untergruppen für unterschiedliche Zeiträume des Kreislaufstillstandes vor Beginn der Reanimation (je vier bzw. acht Minuten) gebildet und die 17 bzw. schlussendlich 16 überlebenden Versuchstiere bis zum nächsten Morgen überwacht und nach den gültigen Empfehlungen zu Postreanimationsbehandlung versorgt.

### 5.2.1. Oxygenierungsparameter

Im Hinblick auf die Oxygenierung wurden der  $p_aO_2$ , der  $p_aCO_2$  und der Horowitz-Quotient untersucht und ausgewertet. Zusammenfassend ist dabei die ULTVV- der IPPV-Beatmungsform weder während der Reanimation noch im über den im Vergleich zur Pilotstudie verlängerten Nachbeobachtungszeitraum unterlegen, lediglich zu Sham bestehen in Bezug zu ULTVV signifikante Gruppenunterschiede. Diese Beobachtung ist dabei unabhängig von der hier gewählten Länge des Kreislaufstillstandes vor der Reanimation und deckt sich mit der Vorstudie [9]. Der in der Pilotstudie signifikant erhöhte Horowitz-Quotient der ULTVV-Gruppe in der frühen Postreanimationsphase, sprechend für eine verbesserte Oxygenierung, kann in der vorliegenden Versuchsreihe nicht reproduziert werden [9].

Für die Reanimationsphase sind die vergleichbaren Ergebnisse der Oxygenierungsparameter insofern bemerkenswert, als dass aus dem niedrigen Atemzugvolumen und der kompensatorisch erhöhten Atemfrequenz in der Theorie eine höhere Totraumventilation erfolgt, die sich wiederum auf den Gasaustausch auswirken könnte [103, 123, 145]. Dabei ist die Unterscheidung zwischen dem physiologischen Totraum, also der variablen Gasmenge, die kein  $CO_2$  eliminiert (hier verändert durch vermehrte Pendelatmung) und dem konstanten anatomischen Totraum der Atemwege ( $\sim 2 \text{ ml kg KG}^{-1}$ , beim Schwein etwa 62 ml) zu beachten [103, 123].

Für den  $p_aO_2$  ergaben sich in nur für die zusammengefassten Versuchsgruppen zum Zeitpunkt  $T_1$  und  $T_{11}$  signifikante Unterschiede, wobei zu  $T_1$  (= eine Stunde nach ROSC) im Vergleich zu Sham nur ULTVV signifikant nach unten abwich (Differenz 43,37 mmHg;  $p = .043$ ).

Tendenziell bleibt der  $p_{aO_2}$  bei ULTVV und zusammengefassten Gruppen im gesamten Verlauf niedriger als bei IPPV und Sham. Zum Zeitpunkt  $T_{11}$  weicht IPPV signifikant nach oben von ULTVV ab (Differenz 108,5 mmHg;  $p = .042$ ). Dies lässt sich bei Betrachtung der einzelnen Versuchsgruppen durch die Verschlechterung zweier Versuchstiere der Gruppe IPPV 4 zu  $T_{10}$  mit anschließender (Über-)Kompensation nach Korrektur mittels ARDS-Network-Tabelle erklären. Dieser Unterschied ist bei den einzelnen Versuchsgruppen nicht signifikant, schlägt sich jedoch auch im  $p_{aO_2}/F_{iO_2}$ ,  $P_{peak}$ ,  $P_{mean}$  und PEEP nieder. Der  $p_{aO_2}$  ist dabei für IPPV 8 trotz des langen Kreislaufstillstandes während der Reanimation und auch über die gesamte Nachbeobachtungsphase deutlich höher als für ULTVV 4 (s.u.).

Für den  $p_{aCO_2}$  ergaben sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen. Dabei ergaben sich im Gegensatz zur Vorstudie tendenziell erhöhte  $p_{aCO_2}$ -Werte während der Reanimation für ULTVV, die sich jedoch zu  $T_0$  und  $T_1$  bereits wieder fast angeglichen hatten.

Der Horovitz-Quotient war lediglich unter Betrachtung der zusammengefassten Versuchsgruppen zu  $T_1$  bei ULTVV signifikant geringer als bei Sham (Differenz 141,5 mmHg;  $p = .049$ ). Hier kann der in der Vorstudie festgestellte signifikant erhöhte Horovitz-Quotient der ULTVV-Gruppe im Vergleich zur IPPV-Versuchsgruppe für die Postreanimationsphase nicht reproduziert werden, während der Reanimation bleibt die Oxygenierung jedoch IPPV nicht signifikant unterlegen [9]. In der Tendenz weist ULTVV – wie auch bezüglich des  $p_{aO_2}$  – während der Reanimation sowie im Versuchsverlauf etwas geringere Werte auf. Sham und ULTVV fallen zum Versuchsende deutlich ab, während IPPV ansteigt, was auf besagte Korrektur zurückzuführen ist (siehe  $p_{aO_2}$ ). Betrachtet man die einzelnen Gruppen, so fällt der durchweg höhere Horovitz-Quotient der vierminütigen gegenüber den achtminütigen Gruppen auf. Dabei sollte jedoch die geringe Gruppengröße von nur zwei Versuchstieren pro Gruppe beachtet werden. Weiterhin ist der im Vergleich zu den weiteren Versuchsgruppen und Sham durchgehend erhöhte Horovitz-Quotient der Gruppe IPPV 8 bemerkenswert und verhält sich damit analog zum hohen  $p_{aO_2}$  dieser Gruppe (s.o.). In Zusammenschau deutet dies damit auf eine erhöhte und nicht (nach unten) korrigierte  $F_{iO_2}$  hin [121].

### 5.2.2. Beatmungsdrücke

Im Hinblick auf die Beatmungsdrücke wurden der  $P_{Peak}$ ,  $P_{mean}$  und der PEEP untersucht und ausgewertet. Zusammenfassend wurden dabei für die genannten Parameter im Nachbeobachtungszeitraum ( $T_0$  bis  $T_{Ende}$ , bei PEEP über die gesamte Versuchszeit) keine signifikanten Unterschiede durch die Gruppenzugehörigkeit festgestellt. Die signifikanten Gruppenunterschiede des  $P_{Peak}$  und  $P_{mean}$  während der Reanimation können dabei auf die Unterschiede im Beatmungsmodus (siehe Kapitel 3.2.2, S. 31) zurückgeführt werden und sind damit reproduzierbar [9].

Für den  $P_{peak}$  lassen sich insgesamt zwischen  $T_0$  und  $T_{Ende}$  keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Vorstudie, allerdings blieben die Spitzenbeatmungsdrücke der ULTVV-Gruppen hier in der Tendenz nicht unterhalb der IPPV-Gruppen. Generell stiegen die Beatmungsdrücke im Verlauf der Nachbeobachtung für alle Versuchsgruppen an, dies gilt besonders für ULTVV 4 und IPPV 4. Dies steht im Einklang mit der klinischen Beobachtung, dass sich die Versuchstiere gegen Versuchsende am nächsten Morgen klinisch verschlechterten und kann dabei als Reaktion auf die Reanimation selbst in Kombination mit einer (aggravierenden) VALI gesehen werden. Dabei ist jedoch zu bemerken, dass die am Respirator gemessenen Beatmungsdrücke die Schwelle eines schädlichen  $P_{peak} > 35 \text{ cmH}_2\text{O}$  lediglich in Einzelfällen berührten, aber nie darüber lagen. Ein Atelektrauma durch einen zu geringen PEEP scheint durch den fixen Minimalwert eher unwahrscheinlich, die Möglichkeit protrahierter Atelektasen trotz PEEP und Lagerungswechsel bei längerfristiger künstlicher Beatmung ähnlich dem ARDS muss jedoch berücksichtigt werden [100]. Weiterhin ist der für die Lungenschädigung entscheidende Druck der dauerhaft einwirkende transpulmonale Druck, d.h. die Differenz zwischen Alveolar- und Pleuradruck, der hier nicht erhoben wurde [103].

Für die zusammengefassten Versuchsgruppen trat während der Reanimation ein signifikanter Unterschied bezüglich des Spitzenbeatmungsdruckes auf. Der  $P_{peak}$  ist im Mittel bei IPPV zum Zeitpunkt CPR und ALS höher als bei ULTVV (+ 3,50  $\text{cmH}_2\text{O}$ ,  $p = .039$  und + 4,93  $\text{cmH}_2\text{O}$ ,  $p = .014$ ). Nach Cohen entspricht dies bei CPR einem mittleren und bei ALS einem großen Effekt, der sich aus der Änderung des Beatmungsmodus ergibt und sich mit vorherigen Ergebnissen deckt [9].

Betreffs des  $P_{\text{mean}}$  im Rahmen der Reanimation sind signifikante Unterschiede feststellbar, die durch den Beatmungsmodus erklärt werden. Dabei ist der Mitteldruck bei IPPV dem  $P_{\text{peak}}$  folgend auch hier höher als bei ULTVV (Zusammen: CPR + 3,08 cmH<sub>2</sub>O,  $p = .004$ , ALS + 3,86 cmH<sub>2</sub>O,  $p = .003$ , beides großer Effekt n. Cohen sowie einzeln: IPPV 4 zu ULTVV8 + 5,05 cmH<sub>2</sub>O,  $p = .029$ ), was in der Folge einen höheren transpulmonalen und damit auch intrathorakalen Druck generiert und so potenziell den venösen Blutrückfluss zum Herzen einschränkt sowie das Lungengewebe schädigt [100]. Nicht einleuchtend ist die Erkenntnis, dass der Atemwegsmitteldruck der achtminütigen Gruppen tendenziell niedriger ist als der der vierminütigen. Dabei liefert die geringe Gruppengröße der achtminütigen Gruppen einen möglichen Erklärungsansatz.

Die PEEP-Unterschiede zeigen sich insgesamt nicht signifikant für die Versuchsgruppe. In der Tendenz ist - analog zum  $P_{\text{mean}}$  - der PEEP der beiden vierminütigen Interventionsgruppen im Vergleich zu Sham erhöht (s.o.), die beiden achtminütigen Gruppen liegen dabei sogar unter den Sham-Werten.

### 5.2.3. Ventilations-/Perfusionsmessungen

Im Unterschied zu Vorstudien [9, 107] konnten in den jetzigen Untersuchungen generell keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Shuntvolumens sowie den normalen, hohen und niedrigen V/Q-Quotienten durch die Gruppenzugehörigkeit festgestellt werden. Nachfolgend werden daher Tendenzen berichtet.

Betreffs des normalen V/Q-Quotienten (Bereich  $0.1 < V/Q < 10$ ) ist die Reduktion um ~20% von IPPV und ULTVV von BLH zu CPR erwähnenswert. Dies spricht in Zusammenschau dafür, dass nach dem Stillstehen des Blutkreislaufs sowie der Beatmung eine Verschiebung des Quotienten in Richtung von hypoventilierten Lungenarealen (niedriger V/Q-Quotient, Bereich  $0.005 < V/Q < 0.1$ ), aber vor allem in Bereiche mit (fast) keiner Durchblutung (Shunt,  $< 0.005$ ) stattfindet. Durch die Reanimationsmaßnahmen wurden schließlich beide Gruppen wieder in Richtung eines normalen Ventilations-/Perfusionsquotienten gelenkt, der Anteil an Shunt und hypoventilierten Arealen nahm bei beiden Gruppen ab. In Anbetracht der Vorergebnisse von Hartmann et al. ([107], einminütiger HKS vor Reanimation) und Rümmler et al. ([9], vierminütiger HKS vor Reanimation) ist der bei beiden Interventionsgruppen minimale Anteil an hyperventilierten Lungenarealen (hoher V/Q-Quotient, Bereich  $10 < V/Q > 100$ ) mit ~2,0% für je IPPV und ULTVV vs. ~3,5% IPPV,

~1,1 % ULTVV [9], vs. ~42 % IPPV [107] in dieser Versuchsreihe unter Reanimation trotz fast identischem Versuchsaufbaus niedrig und nimmt zudem vom Zeitpunkt CPR zu ALS nochmals ab. Auch die Reduktion des normalen V/Q-Quotienten um ~20 % ist im Betrag deutlich geringer (~50 % bei IPPV,  $FiO_2=1,0$  [107]). Der Shunt ist unter Reanimation in dieser Untersuchung für IPPV und ULTVV mit ~30 % ähnlich hoch wie der Shunt von IPPV in der zugrundeliegenden Pilotstudie, wobei in dieser Untersuchung zuvor signifikant weniger Shuntvolumen unter Reanimation für ULTVV im Vergleich mit IPPV berichtet wurde [9]. In der vorliegenden Arbeit fällt zudem ein erhöhtes Shuntvolumen der ULTVV-Gruppen (zusammengefasst wie einzeln) in der  $T_0$ -Messung (10 Minuten nach ROSC) auf, dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant und zur nächsten Messung ( $T_6$ ) fast vollständig rückläufig. Eine mögliche Erklärung dafür sind durch die Beatmung nicht ventilierte, aber dennoch durchblutete Lungenareale (funktionaler Shunt), die sich interindividuell in unterschiedlichem Ausmaß präsentieren. Diese treten beispielsweise durch die Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina und konsekutiv höherem Atemwegswiderstand auf [146]. Dabei ist jedoch zu bemerken, dass die Reanimationsraten von ~50 % in beiden vorhergehenden Studien hier mit ~40 % für die vierminütigen und ~20 % für die achtminütigen Gruppen nicht reproduziert werden konnten [9, 107]. Hier bedarf es weitergehender Untersuchungen.

### 5.2.4. Histologie

Im Unterschied zur Pilotstudie [9] konnten im Hinblick auf die histologische Beurteilung des Lungengewebsschadens der linken Lunge bei den 16 ausgewerteten Versuchstieren mittels des LIS-Scores (vgl. Kapitel 2.4.5, S. 14f) keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden. Nachfolgend werden daher Tendenzen berichtet.

Für die LIS-Einzelkriterien zeigt sich dabei eine vermehrte Überblähung (IPPV > ULTVV > Sham, besonders ULTVV 8 zu Sham,  $p = .126$ ), Epithelschaden (IPPV > ULTVV > Sham) sowie Hämorrhagie (IPPV = ULTVV, beides > Sham) der reanimierten Interventionsgruppen im Vergleich zur Sham-Gruppe. Zudem nimmt das interstitielle Ödem der vierminütigen zu den achtminütigen Interventionsgruppen zu.

Für die Untergliederung des LIS-Scores nach Lungenober- und Unterlappen ließ sich für die Interventionsgruppen ein tendenziell höherer Wert jeweils für den Oberlappen im Vergleich zum Unterlappen erheben. Auch hier ergeben sich unter Betrachtung der



einzelnen Versuchsgruppen bei den vierminütigen tendenziell geringere Schadensscores im Vergleich zu den achtminütigen Interventionsgruppen. Gleiches zeigt sich auch bei der Betrachtung der einzelnen Lungenlappen. Hier ist der Oberlappen ventral wie dorsal stärker betroffen (ULTVV > IPPV > Sham). Der signifikant niedrigere LIS-Score der ULTVV-Gruppe in der Vorstudie, der durch niedrige Punktwerte im von Überblähung häufig betroffenen Oberlappen zustande kam, konnte in der vorliegenden Versuchsreihe nicht reproduziert werden [9].

Eine Erklärung dafür könnten - neben hoher interindividueller Variabilität - mechanische Reize liefern. Erstens durch die im Vergleich zur Vorstudie längere Beatmungsdauer nach erfolgreicher Reanimation. Wie bei den jeweiligen Kriterien erwähnt, nahmen die Beatmungsdrücke ( $P_{Peak}$ ,  $P_{mean}$  und PEEP) im Laufe der Nachbeobachtungsperiode für alle Versuchsgruppen zu, besonders bei ULTVV 4 und IPPV 4 (siehe auch Kap.5.2.2, S.74). Dieses Beatmungstrauma stellt trotz Lagewechsels einen möglichen Grund für post mortem beobachteten Lungengewebsschäden dar, besonders im für Überblähung und Epithelschaden anfälligen Oberlappen (s.o.) [9, 100, 101, 146]. Dabei könnte der Gewebsschaden sowohl durch die Beatmung selbst entstanden sein wie auch eine bereits bestehende Schädigung aggraviert worden sein könnte. Im Rahmen der Reanimation selbst spielen zum einen die unterschiedlichen Kreislaufstillstandszeiten eine Rolle, zum anderen aber vor allem der Beatmungsmodus und die dadurch bei ULTVV erniedrigten Beatmungsdrücke (Barotrauma) sowie das niedrigere Tidalvolumen (Volutrauma), die zu weniger Überblähung und Epithelschaden bei ULTVV im Vergleich mit IPPV geführt haben (s.o.).

Eine zweite Möglichkeit stellen die Thoraxkompressionen selbst dar, hier durch das automatische Reanimationsgerät. Das Auftreten von dadurch verursachten Schäden im Rahmen Reanimation wurde bereits beschrieben, die in beiden Interventionsgruppen analog erhöhten Hämorrhagie-Punktwerte sind am ehesten darauf zurückzuführen [142]. Diese könnten zudem beispielsweise durch eine Lungenkontusion zu reaktiven Flüssigkeitsverschiebungen im Sinne einer ödematös-hämorrhagischen Veränderung des Lungengewebes geführt haben. In der Folge könnte sich so bei einigen Versuchstieren zunächst ein erschwerter Gasaustausch entwickelt haben, der in der Konsequenz zu einer Anpassung der Beatmungseinstellungen nach ARDS-Network-Tabelle mit höheren Beatmungsdrücken und dadurch provoziertes Überblähung mit Epithelschaden führte.

Ein nicht-mechanischer Erklärungsansatz wäre eine systemische Entzündungsreaktion durch das entstandene Biotrauma des Kreislaufstillstandes selbst im Organismus der Versuchstiere [99, 100, 103, 106]. Als ein Indiz für das Biotrauma durch den Kreislaufstillstand selbst könnte beispielsweise die Zunahme des interstitiellen Ödems der achtminütigen Interventionsgruppen verglichen mit den vierminütigen Interventionsgruppen gewertet werden. Gegen diese These spricht jedoch, dass die Sham-Gruppe trotz fehlender Intervention tendenziell stärker von Entzündungsinfiltrat und Mikroatelektasen betroffen war (v.a. Sham zu IPPV,  $p = .240$ ), das Biotrauma im Sinne einer vermehrten Immunreaktion durch den in den Interventionsgruppen vermeintlich größeren Schaden also tendenziell nicht zum Tragen kam. Schlussendlich müssen die genannten Hypothesen auch in Kombination in Betracht gezogen werden, dazu bedarf es weiterer Untersuchungen.

### 5.3. Schlussfolgerung

Durch die Anwendung der ULTVV-Beatmungsform im Rahmen des ALS im Vergleich zur Standardtherapie mittels IPPV zeigte sich in dieser Untersuchung:

1. Identische Reanimationsraten der Interventionsgruppen bei Nichterreichen der anvisierten Reanimationsraten.
2. Signifikant niedrigere Spitzen- und Durchschnittsbeatmungsdrücke für ULTVV im Vergleich zu IPPV während der Reanimation bei zusammengefassten Versuchsgruppen, vorgegeben durch den Beatmungsmodus.
3. Weder während der Reanimation noch in der Postreanimationsphase noch in der postmortalen Lungenhistologie zeigten sich signifikante Unterschiede in den weiteren ausgewerteten Merkmalen bezüglich der Gruppenzugehörigkeit zu IPPV oder ULTVV. Lediglich im Vergleich mit der Gruppe der nicht reanimierten Tiere (Sham) bestehen einzelne signifikante Unterschiede.
4. Nicht-Unterlegenheit der ULTVV-Beatmungsform im Vergleich mit IPPV

## 6. Zusammenfassung

Der aktuelle Wissenschaftsstand und die daraus abgeleiteten Empfehlungen zur Reanimation werden in Fünfjahresintervallen diskutiert, zusammengefasst und schließlich in Handlungsleitlinien überführt, zuletzt 2020 [46]. Die Empfehlungen bezüglich des Beatmungsverfahrens unter Reanimation sind jedoch seit Jahrzehnten nur wenig verändert worden. Angesichts der epidemiologischen Bedeutung weltweit ist die Beatmung während der Reanimation viel diskutiert und beforscht, mangels überzeugender Datenlage hielten jedoch bisher kaum Neuerungen Einzug. Das von Rümmler et al. vorgeschlagene Verfahren der Niedrigtidalvolumenbeatmung (ultra-low tidal volume ventilation, ULTVV) war im Vergleich zur empfohlenen Positivdruckbeatmung (intermittent positive pressure ventilation, IPPV) nicht unterlegen und zeigte vielversprechende Ergebnisse, die zur Durchführung dieser Folgeuntersuchung veranlassten [9, 34].

Dazu wurden nach Ausschlüssen 45 Schweine anhand etablierter Protokolle narkotisiert, überwacht und vorbereitet. Anschließend wurde per elektrischem Herzkatheter Kreislaufstillstand ausgelöst. Die Versuchstiere wurden dann nach der Beatmungsform (IPPV und ULTVV) und zusätzlich in unterschiedliche Zeiträume des Kreislaufstillstandes (je vier bzw. acht Minuten) eingeteilt und entsprechend reanimiert. Zur Objektivierung gab es zudem eine analog versorgte Sham-Gruppe, die nicht reanimiert wurde. Erfolgreich wiederbelebt (Interventionsgruppen) und bis zum nächsten Morgen nach den gültigen Empfehlungen zu Postreanimationsbehandlung versorgt bzw. überwacht (alle Gruppen) wurden 17 bzw. schlussendlich 16 Versuchstiere. Dabei wurden kontinuierlich Oxygenierung ( $p_{aO_2}$ ,  $p_{aCO_2}$ , Horovitz-Quotient), Beatmungsdrücke ( $P_{Peak}$ ,  $P_{mean}$  sowie PEEP), Ventilations-/Perfusionsverteilungen (V/Q mittels MIGET) und nach Versuchsende die Histologie des Lungengewebes (LIS-Score) erhoben, ausgewertet und mit den Vorergebnissen verglichen.

Zusammenfassend zeigten sich dabei identische Reanimationsraten von je 40 % in der Gruppe IPPV 4 bzw. ULTVV 4 und je 20 % in der Gruppe IPPV 8 bzw. ULTVV 8. Dabei konnten die Reanimationsraten von Vorstudien nicht erreicht sowie der tendenzielle Vorteil für ULTVV nicht bestätigt werden [9, 107].

Signifikant niedrigere Spitzen- und Durchschnittsbeatmungsdrücke für ULTVV im Vergleich zu IPPV während der Reanimation konnten bei zusammengefassten Versuchsgruppen dagegen bestätigt werden [9]. Anders als bei Rümmler et al. schlagen diese sich jedoch nicht in signifikanten Interventionsgruppenunterschieden der übrigen untersuchten Parameter während der Reanimation selbst, in der Postreanimationsphase oder der postmortalen Lungenhistologie nieder [9]. Lediglich im Vergleich mit der Gruppe der nicht reanimierten Tiere (Sham) bestehen einzelne signifikante Unterschiede.

Abschließend kann somit resümiert werden, dass die experimentelle ULTV-Beatmung in dieser Untersuchung der IPP-Beatmung nach Leitlinie nicht unterlegen ist. Sie vermindert – zumindest bei zusammengefassten Versuchsgruppen – den thorakalen Spitzen- und Mitteldruck der Beatmung während der Herzdruckmassage/Reanimation signifikant. Einschränkend muss in die Ergebnisbetrachtung die geringe Gruppengröße von teilweise nur zwei überlebenden Versuchstieren (IPPV bzw. ULTVV 8) miteinbezogen werden. Hier sind weitere Untersuchungen nötig.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Ocklitz A. Künstliche Beatmung mit technischen Hilfsmitteln schon vor 5000 Jahren? [Artificial respiration with technical aids already 5000 years ago?]. *Anaesthesist*. 1996;45:19–21. doi:10.1007/s001010050235.
2. 2.Könige 4,32 | Einheitsübersetzung 2016 :: ERF Bibleserver. 05.04.2022. <https://www.bibleserver.com/EU/2.K%C3%B6nige4%2C32>. Accessed 5 Apr 2022.
3. Ristagno G, Tang W, Weil MH. Cardiopulmonary resuscitation: from the beginning to the present day. *Crit Care Clin*. 2009;25:133-51, ix. doi:10.1016/j.ccc.2008.10.004.
4. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2005;112:IV1-203. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.166550.
5. Yannopoulos D, Tang W, Roussos C, Aufderheide TP, Idris AH, Lurie KG. Reducing ventilation frequency during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of cardiac arrest. *Respir Care*. 2005;50:628–35.
6. Callaway CW, Soar J, Aibiki M, Böttiger BW, Brooks SC, Deakin CD, et al. Part 4: Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015;132:S84-145. doi:10.1161/CIR.0000000000000273.
7. Tanaka H, Ong MEH, Siddiqui FJ, Ma MHM, Kaneko H, Lee KW, et al. Modifiable Factors Associated With Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest in the Pan-Asian Resuscitation Outcomes Study. *Ann Emerg Med*. 2018;71:608-617.e15. doi:10.1016/j.annemergmed.2017.07.484.
8. Koster RW, Baubin MA, Bossaert LL, Caballero A, Cassan P, Castrén M, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation*. 2010;81:1277–92. doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.009.
9. Ruemmler R, Ziebart A, Moellmann C, Garcia-Bardon A, Kamuf J, Kuroпка F, et al. Ultra-low tidal volume ventilation-A novel and effective ventilation strategy during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2018;132:56–62. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.08.031.

10. Gräsner J-T, 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.  
doi:10.1016/j.resuscitation.2019.12.042.
11. Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, Donnino MW, Granfeldt A. In-Hospital Cardiac Arrest: A Review. *JAMA*. 2019;321:1200–10.  
doi:10.1001/jama.2019.1696.
12. Kiguchi T, Okubo M, Nishiyama C, Maconochie I, Ong MEH, Kern KB, et al. Out-of-hospital cardiac arrest across the World: First report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). *Resuscitation*. 2020;152:39–49.  
doi:10.1016/j.resuscitation.2020.02.044.
13. Seewald, S., Ristau, P., Fischer, M., Gräsner, J.-T., Brenner, S., Wnent, J., Bein, B. & die teilnehmenden Kliniken am Deutschen Reanimationsregister. Öffentlicher Jahresbericht 2020 des Deutschen Reanimationsregisters: Cardiac Arrest Center 2020. 2021.
14. Kleinsasser A, Lindner KH, Schaefer A, Loeckinger A. Decompression-triggered positive-pressure ventilation during cardiopulmonary resuscitation improves pulmonary gas exchange and oxygen uptake. *Circulation*. 2002;106:373–8.  
doi:10.1161/01.cir.0000021428.94652.04.
15. Steen S, Liao Q, Pierre L, Paskevicius A, Sjöberg T. Continuous intratracheal insufflation of oxygen improves the efficacy of mechanical chest compression-active decompression CPR. *Resuscitation*. 2004;62:219–27.  
doi:10.1016/j.resuscitation.2004.02.017.
16. Lurie KG, Yannopoulos D, McKnite SH, Herman ML, Idris AH, Nadkarni VM, et al. Comparison of a 10-breaths-per-minute versus a 2-breaths-per-minute strategy during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of cardiac arrest. *Respir Care*. 2008;53:862–70.
17. Markstaller K, Rudolph A, Karmrodt J, Gervais HW, Goetz R, Becher A, et al. Effect of chest compressions only during experimental basic life support on alveolar collapse and recruitment. *Resuscitation*. 2008;79:125–32.  
doi:10.1016/j.resuscitation.2008.03.228.
18. Kill C, Hahn O, Dietz F, Neuhaus C, Schwarz S, Mahling R, et al. Mechanical ventilation during cardiopulmonary resuscitation with intermittent positive-pressure ventilation, bilevel ventilation, or chest compression synchronized

- ventilation in a pig model. *Crit Care Med.* 2014;42:e89-95.  
doi:10.1097/CCM.0b013e3182a63fa0.
19. Segal N. Intermittent positive-pressure ventilation, chest compression synchronized ventilation, bilevel ventilation, continuous chest compression, active compression decompression, and impedance threshold device-the complexity of ventilation during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2014;42:480–1.  
doi:10.1097/01.ccm.0000435688.85468.3a.
20. Chalkias A, Xanthos T. Timing positive-pressure ventilation during chest compression: the key to improving the thoracic pump? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4:24–7. doi:10.1177/2048872613516923.
21. Kill C, Galbas M, Neuhaus C, Hahn O, Wallot P, Kesper K, et al. Chest Compression Synchronized Ventilation versus Intermittent Positive Pressure Ventilation during Cardiopulmonary Resuscitation in a Pig Model. *PLoS One.* 2015;10:e0127759. doi:10.1371/journal.pone.0127759.
22. Kjærgaard B, Bavarskis E, Magnusdottir SO, Runge C, Erentaite D, Vogt JS, Bendtsen MD. Four ways to ventilate during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model: a randomized study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24:67. doi:10.1186/s13049-016-0262-z.
23. Kill C, Dersch W, Wulf H. Advanced life support and mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18:251–5. doi:10.1097/MCC.0b013e3283523f69.
24. Chang MP, Idris AH. The past, present, and future of ventilation during cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23:188–92.  
doi:10.1097/MCC.0000000000000415.
25. Speer T, Dersch W, Kleine B, Neuhaus C, Kill C. Mechanical Ventilation During Resuscitation: How Manual Chest Compressions Affect a Ventilator's Function. *Adv Ther.* 2017;34:2333–44. doi:10.1007/s12325-017-0615-7.
26. Idris AH, Banner MJ, Wenzel V, Fuerst RS, Becker LB, Melker RJ. Ventilation caused by external chest compression is unable to sustain effective gas exchange during CPR: a comparison with mechanical ventilation. *Resuscitation.* 1994;28:143–50. doi:10.1016/0300-9572(94)90087-6.
27. Noc M, Weil MH, Sun S, Tang W, Bisera J. Spontaneous gasping during cardiopulmonary resuscitation without mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:861–4. doi:10.1164/ajrccm.150.3.8087362.

28. Deakin CD, O'Neill JF, Tabor T. Does compression-only cardiopulmonary resuscitation generate adequate passive ventilation during cardiac arrest? *Resuscitation*. 2007;75:53–9. doi:10.1016/j.resuscitation.2007.04.002.
29. Yannopoulos D, Matsuura T, McKnite S, Goodman N, Idris A, Tang W, et al. No assisted ventilation cardiopulmonary resuscitation and 24-hour neurological outcomes in a porcine model of cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2010;38:254–60. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b42f6c.
30. Kolettas AA, Tsaousi GG, Grosomanidis V, Karakoulas KA, Thomareis O, Kotzampassi K, Vasilakos DG. Influence of apneic oxygenation on cardiorespiratory system homeostasis. *J Anesth*. 2014;28:172–9. doi:10.1007/s00540-013-1714-5.
31. Hierholzer G, Böhm HJ, editors. *Reanimation im Rettungswesen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1990.
32. Bundesrepublik Deutschland, vertreten durch den Bundesminister der Justiz. § 323c StGB - Einzelnorm. 03.05.2022. [https://www.gesetze-im-internet.de/stgb/\\_323c.html](https://www.gesetze-im-internet.de/stgb/_323c.html). Accessed 3 May 2022.
33. Ackern K. Das Tier als Modell für Kreislaufstudien. In: List WF, Arndt JO, Steinbereithner K, editors. *Experimentelle Anaesthesie: Ethik und Planung*. Berlin, New York: Springer-Verlag; 1986. p. 48–57. doi:10.1007/978-3-642-71283-8\_7.
34. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djäv T, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:115–51. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.010.
35. 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;338:347–54. doi:10.1056/NEJM199802053380602.
36. 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;342:1301–8. doi:10.1056/NEJM200005043421801.
37. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372:747–55. doi:10.1056/NEJMsa1410639.



38. medizinische Fachredaktion Pschyrembel. Pschyrembel Online | Herz-Kreislauf-Stillstand. 2020. <https://www.pschyrembel.de/Herz-Kreislauf-Stillstand/K09QK>. Accessed 21 Mar 2021.
39. Genzwürker H, Hinkelbein J. Fallbuch Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2019.
40. Annecke T. Kardiopulmonale Reanimation. In: Larsen R, editor. Anästhesie: Elsevier; 2018. p. 749–792. doi:10.1016/B978-3-437-22505-5.00033-2.
41. Wenzel V, Fries M, Böttiger B, Eich C. Kardiopulmonale Reanimation. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. Die Anästhesiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 1941–1959. doi:10.1007/978-3-662-54507-2\_161.
42. Breckwoldt J, Schloesser S, Arntz H-R. Perceptions of collapse and assessment of cardiac arrest by bystanders of out-of-hospital cardiac arrest (OOHCA). Resuscitation. 2009;80:1108–13. doi:10.1016/j.resuscitation.2009.06.028.
43. Geddes LA, Roeder RA, Kemeny A, Otlewski M. The duration of ventricular fibrillation required to produce pulseless electrical activity. Am J Emerg Med. 2005;23:138–41. doi:10.1016/j.ajem.2004.03.003.
44. Adielsson A, Karlsson T, Aune S, Lundin S, Hirlekar G, Herlitz J, Ravn-Fischer A. A 20-year perspective of in hospital cardiac arrest: Experiences from a university hospital with focus on wards with and without monitoring facilities. Int J Cardiol. 2016;216:194–9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.013.
45. Herlitz J, Aune S, Bång A, Fredriksson M, Thorén A-B, Ekström L, Holmberg S. Very high survival among patients defibrillated at an early stage after in-hospital ventricular fibrillation on wards with and without monitoring facilities. Resuscitation. 2005;66:159–66. doi:10.1016/j.resuscitation.2005.03.018.
46. Nolan JP, Maconochie I, Soar J, Olasveengen TM, Greif R, Wyckoff MH, et al. Executive Summary 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Resuscitation. 2020;156:A1-A22. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.09.009.
47. Perkins GD, Graesner J-T, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. Resuscitation. 2021;161:1–60. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.003.
48. Deutscher Rat für Wiederbelebung - German Resuscitation Council e.V. Reanimation 2021 - Leitlinien kompakt.

49. Fischer M, Messelken M, Wnent J, Seewald S, Bohn A, Jantzen T, Gräsner J-T. Deutsches Reanimationsregister der DGAI. *Notfall Rettungsmed.* 2013;16:251–9. doi:10.1007/s10049-013-1694-x.
50. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation.* 2010;81:1479–87. doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.006.
51. Sasson C, Rogers MAM, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:63–81. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.889576.
52. Gräsner J-T, Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27:293–306. doi:10.1016/j.bpa.2013.07.008.
53. Tan HL, Dages N, Böttiger BW, Schwartz PJ. European Sudden Cardiac Arrest network: towards Prevention, Education and New Effective Treatments (ESCAPE-NET). *Eur Heart J.* 2018;39:86–8. doi:10.1093/eurheartj/ehx758.
54. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:447–54. doi:10.1161/CIR.0000000000000366.
55. Gräsner J-T, Herlitz J, Tjelmeland IB, Wnent J, Masterson S, Lilja G, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation.* 2021;161:61–79. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.007.
56. Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, Berg RA, Bhanji F, Biarent D, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the

- Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation*. 2015;132:1286–300. doi:10.1161/CIR.000000000000144.
57. Gräsner J-T, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016;105:188–95. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.06.004.
58. The European Commission. Living in the EU | European Union. 2021. [https://europa.eu/european-union/about-eu/figures/living\\_en](https://europa.eu/european-union/about-eu/figures/living_en). Accessed 31 Mar 2021.
59. Fischer, M., Wnent, J., Gräsner, J.-T., Seewald, S., Brenner, S., Bein, B., Ristau, P., Bohn, A. & die teilnehmenden Rettungsdienste am Deutschen Reanimationsregister. Öffentlicher Jahresbericht 2020 des Deutschen Reanimationsregisters: Außerklinische Reanimation 2020. 2021.
60. Bergum D, Nordseth T, Mjølstad OC, Skogvoll E, Haugen BO. Causes of in-hospital cardiac arrest - incidences and rate of recognition. *Resuscitation*. 2015;87:63–8. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.11.007.
61. Goldberger ZD, Nichol G. Registries to measure and improve outcomes after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:208–13. doi:10.1097/MCC.0b013e328360ad06.
62. Nolan JP, Berg RA, Andersen LW, Bhanji F, Chan PS, Donnino MW, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Template for In-Hospital Cardiac Arrest: A Consensus Report From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia). *Circulation*. 2019;140:e746-e757. doi:10.1161/CIR.0000000000000710.
63. Seewald, S., Brenner, S., Fischer, M., Gräsner, J.-T., Wnent, J., Ristau, P., Bein, B., & die teilnehmenden Kliniken am Deutschen Reanimationsregister. Öffentlicher Jahresbericht 2020 des Deutschen Reanimationsregisters: Innerklinische Reanimation 2020. 2021.
64. Olasveengen TM, Semeraro F, Ristagno G, Castren M, Handley A, Kuzovlev A, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Basic Life Support. *Resuscitation*. 2021;161:98–114. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.009.

65. Edelson DP, Abella BS, Kramer-Johansen J, Wik L, Myklebust H, Barry AM, et al. Effects of compression depth and pre-shock pauses predict defibrillation failure during cardiac arrest. *Resuscitation*. 2006;71:137–45. doi:10.1016/j.resuscitation.2006.04.008.
66. Christenson J, Andrusiek D, Everson-Stewart S, Kudenchuk P, Hostler D, Powell J, et al. Chest compression fraction determines survival in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation*. 2009;120:1241–7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.852202.
67. Rea TD, Fahrenbruch C, Culley L, Donohoe RT, Hambly C, Innes J, et al. CPR with chest compression alone or with rescue breathing. *N Engl J Med*. 2010;363:423–33. doi:10.1056/NEJMoa0908993.
68. Svensson L, Bohm K, Castrèn M, Pettersson H, Engerström L, Herlitz J, Rosenqvist M. Compression-only CPR or standard CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2010;363:434–42. doi:10.1056/NEJMoa0908991.
69. Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN, Hansen SM, Malta Hansen C, Thorsteinsson K, et al. Bystander Efforts and 1-Year Outcomes in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2017;376:1737–47. doi:10.1056/NEJMoa1601891.
70. Nichol G, Leroux B, Wang H, Callaway CW, Sopko G, Weisfeldt M, et al. Trial of Continuous or Interrupted Chest Compressions during CPR. *N Engl J Med*. 2015;373:2203–14. doi:10.1056/NEJMoa1509139.
71. Böttiger BW, Grabner C, Bauer H, Bode C, Weber T, Motsch J, Martin E. Long term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area. *Heart*. 1999;82:674–9. doi:10.1136/hrt.82.6.674.
72. Maertens VL, Smedt LEG de, Lemoyne S, Huybrechts SAM, Wouters K, Kalmar AF, Monsieurs KG. Patients with cardiac arrest are ventilated two times faster than guidelines recommend: an observational prehospital study using tracheal pressure measurement. *Resuscitation*. 2013;84:921–6. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.11.015.
73. Markstaller K, Karmrodt J, Doebrich M, Wolcke B, Gervais H, Weiler N, et al. Dynamic computed tomography: a novel technique to study lung aeration and atelectasis formation during experimental CPR. *Resuscitation*. 2002;53:307–13. doi:10.1016/s0300-9572(02)00031-x.
74. Kill C, Torossian A, Freisburger C, Dworok S, Massmann M, Nohl T, et al. Basic life support with four different compression/ventilation ratios in a pig model: the

- need for ventilation. *Resuscitation*. 2009;80:1060–5.  
doi:10.1016/j.resuscitation.2009.05.015.
75. Wang S, Wu J-Y, Guo Z-J, Li C-S. Effect of rescue breathing during cardiopulmonary resuscitation on lung function after restoration of spontaneous circulation in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2013;41:102–10. doi:10.1097/CCM.0b013e318265792b.
76. Negovsky VA. The second step in resuscitation--the treatment of the 'post-resuscitation disease'. *Resuscitation*. 1972;1:1–7. doi:10.1016/0300-9572(72)90058-5.
77. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation*. 2021;161:220–69. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.012.
78. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. *Resuscitation*. 2008;79:350–79.  
doi:10.1016/j.resuscitation.2008.09.017.
79. Mongardon N, Dumas F, Ricome S, Grimaldi D, Hissem T, Pène F, Cariou A. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care*. 2011;1:45. doi:10.1186/2110-5820-1-45.
80. Stub D, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM. Post cardiac arrest syndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation*. 2011;123:1428–35.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.988725.
81. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a "two-hit" model. *Crit Care*. 2017;21:90.  
doi:10.1186/s13054-017-1670-9.
82. Trzeciak S, Jones AE, Kilgannon JH, Milcarek B, Hunter K, Shapiro NI, et al. Significance of arterial hypotension after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2009;37:2895-903; quiz 2904. doi:10.1097/ccm.0b013e3181b01d8c.
83. Bayer A, Hornuß C. Hypnotika in der Anästhesiologie: Barbiturate, Propofol, Etomidat. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 241–254.  
doi:10.1007/978-3-662-54507-2\_15.

84. Schäfer M, Zöllner C. Opiode in der Anästhesiologie. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. Die Anästhesiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 291–314. doi:10.1007/978-3-662-54507-2\_20.
85. Skrifvars MB, Pettilä V, Rosenberg PH, Castrén M. A multiple logistic regression analysis of in-hospital factors related to survival at six months in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2003;59:319–28. doi:10.1016/S0300-9572(03)00238-7.
86. Schneider A, Albertsmeier M, Böttiger BW, Teschendorf P. Postreanimationssyndrom. Rolle der Entzündung nach Herz-Kreislauf-Stillstand. [Post-resuscitation syndrome. Role of inflammation after cardiac arrest]. *Anaesthesist*. 2012;61:424–36. doi:10.1007/s00101-012-2002-8.
87. Adamzik et al. S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“. [Clinical Guideline for Treating Acute Respiratory Insufficiency with Invasive Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation]. 2017. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-021.html>. Accessed 20 Dec 2021.
88. Beitler JR, Ghafouri TB, Jinadasa SP, Mueller A, Hsu L, Anderson RJ, et al. Favorable Neurocognitive Outcome with Low Tidal Volume Ventilation after Cardiac Arrest. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1198–206. doi:10.1164/rccm.201609-1771OC.
89. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6:e000420. doi:10.1136/bmjresp-2019-000420.
90. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA*. 2010;303:2165–71. doi:10.1001/jama.2010.707.
91. Soar J, Berg KM, Andersen LW, Böttiger BW, Cacciola S, Callaway CW, et al. Adult Advanced Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2020;156:A80-A119. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.09.012.
92. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377:562–72. doi:10.1056/NEJMra160807.
93. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, Pasqualucci MdOP, et al. Association Between Use of Lung-Protective Ventilation With Lower

- Tidal Volumes and Clinical Outcomes Among Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2012;308:1651. doi:10.1001/jama.2012.1373.
94. Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute Lung Injury: A Clinical and Molecular Review. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:345–50. doi:10.5858/arpa.2015-0519-RA.
95. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526–33. doi:10.1001/jama.2012.5669.
96. Horovitz JH, Carrico CJ, Shires GT. Pulmonary response to major injury. *Arch Surg*. 1974;108:349–55. doi:10.1001/archsurg.1974.01350270079014.
97. Dembinski R. Respiratorische Insuffizienz. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 1961–1973. doi:10.1007/978-3-662-54507-2\_129.
98. Anneck T. Überwachung und Monitoring. In: *Anästhesie*: Elsevier; 2018. p. 563–619. doi:10.1016/B978-3-437-22505-5.00026-5.
99. Protti A, Votta E, Gattinoni L. Which is the most important strain in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury: dynamic or static? *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:33–8. doi:10.1097/MCC.0000000000000047.
100. Dembinski R. Maschinelle Beatmung und Weaning. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 1975–2006. doi:10.1007/978-3-662-54507-2\_130.
101. Larsen R. Narkosesysteme und Narkosebeatmung. In: *Anästhesie*: Elsevier; 2018. p. 371–390. doi:10.1016/B978-3-437-22505-5.00019-8.
102. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369:2126–36. doi:10.1056/NEJMra1208707.
103. Oczenski W. *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. 9th ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
104. Georgiou M, Papathanassoglou E, Xanthos T. Systematic review of the mechanisms driving effective blood flow during adult CPR. *Resuscitation*. 2014;85:1586–93. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.08.032.
105. McCaul C, Kornecki A, Engelberts D, McNamara P, Kavanagh BP. Positive end-expiratory pressure improves survival in a rodent model of cardiopulmonary resuscitation using high-dose epinephrine. *Anesth Analg*. 2009;109:1202–8. doi:10.1213/ANE.0b013e3181b278a3.

106. Boehme S, Hartmann EK, Tripp T, Thal SC, David M, Abraham D, et al. PO2 oscillations induce lung injury and inflammation. *Crit Care*. 2019;23:102. doi:10.1186/s13054-019-2401-1.
107. Hartmann EK, Duenges B, Boehme S, Szczyrba M, Liu T, Klein KU, et al. Ventilation/perfusion ratios measured by multiple inert gas elimination during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58:1032–9. doi:10.1111/aas.12378.
108. Tsuno K, Miura K, Takeya M, Kolobow T, Morioka T. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:1115–20. doi:10.1164/ajrccm/143.5\_Pt\_1.1115.
109. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295:L379-99. doi:10.1152/ajplung.00010.2008.
110. Protti A, Cressoni M, Santini A, Langer T, Mietto C, Febres D, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1354–62. doi:10.1164/rccm.201010-1757OC.
111. Ruemmler R, Ziebart A, Kuroпка F, Duenges B, Kamuf J, Garcia-Bardon A, Hartmann EK. Bi-Level ventilation decreases pulmonary shunt and modulates neuroinflammation in a cardiopulmonary resuscitation model. *PeerJ*. 2020;8:e9072. doi:10.7717/peerj.9072.
112. Spieth PM, Knels L, Kasper M, Domingues Quelhas A, Wiedemann B, Lupp A, et al. Effects of vaporized perfluorohexane and partial liquid ventilation on regional distribution of alveolar damage in experimental lung injury. *Intensive Care Med*. 2007;33:308–14. doi:10.1007/s00134-006-0428-7.
113. Spieth PM, Güldner A, Beda A, Carvalho N, Nowack T, Krause A, et al. Comparative effects of proportional assist and variable pressure support ventilation on lung function and damage in experimental lung injury. *Crit Care Med*. 2012;40:2654–61. doi:10.1097/CCM.0b013e3182592021.
114. Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, Groshong SD, Matthay MA, Slutsky AS, Kuebler WM. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44:725–38. doi:10.1165/rcmb.2009-0210ST.
115. Kulkarni HS, Lee JS, Bastarache JA, Kuebler WM, Downey GP, Albaiceta GM, et al. Update on the Features and Measurements of Experimental Acute Lung



- Injury in Animals: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2022;66:e1-e14. doi:10.1165/rcmb.2021-0531ST.
116. Wang HM, Bodenstein M, Duenges B, Ganatti S, Boehme S, Ning Y, et al. Ventilator-associated lung injury superposed to oleic acid infusion or surfactant depletion: histopathological characteristics of two porcine models of acute lung injury. *Eur Surg Res.* 2010;45:121–33. doi:10.1159/000318599.
117. Ziebart A, Hartmann EK, Thomas R, Liu T, Duenges B, Schad A, et al. Low tidal volume pressure support versus controlled ventilation in early experimental sepsis in pigs. *Respir Res.* 2014;15:101. doi:10.1186/s12931-014-0101-6.
118. Hartmann EK, Ziebart A, Thomas R, Liu T, Schad A, Tews M, et al. Inhalation therapy with the synthetic TIP-like peptide AP318 attenuates pulmonary inflammation in a porcine sepsis model. *BMC Pulm Med.* 2015;15:7. doi:10.1186/s12890-015-0002-6.
119. Ziebart A, Garcia-Bardon A, Kamuf J, Thomas R, Liu T, Schad A, et al. Pulmonary effects of expiratory-assisted small-lumen ventilation during upper airway obstruction in pigs. *Anaesthesia.* 2015;70:1171–9. doi:10.1111/anae.13154.
120. Dünge B, Karmrodt J, Baumgardner JE, Markstaller K. Ventilations-Perfusions-Verteilungen in der Lunge. Eine neue Technik zur schnellen Bestimmung. [Ventilation-perfusion distributions in the lungs. A novel technique for rapid measurement]. *Anaesthesist.* 2007;56:612–6. doi:10.1007/s00101-007-1190-0.
121. Wagner PD. The multiple inert gas elimination technique (MIGET). *Intensive Care Med.* 2008;34:994–1001. doi:10.1007/s00134-008-1108-6.
122. Baumgardner JE, Choi IC, Vonk-Noordegraaf A, Frasch HF, Neufeld GR, Marshall BE. Sequential V(A)/Q distributions in the normal rabbit by micropore membrane inlet mass spectrometry. *J Appl Physiol.* 2000;89:1699–708. doi:10.1152/jappl.2000.89.5.1699.
123. West JB, Luks A. *West's respiratory physiology: The essentials.* Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
124. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med.* 2020;46:2385–96. doi:10.1007/s00134-020-06306-w.
125. Henderson AC, Sá RC, Theilmann RJ, Buxton RB, Prisk GK, Hopkins SR. The gravitational distribution of ventilation-perfusion ratio is more uniform in prone

- than supine posture in the normal human lung. *J Appl Physiol.* 2013;115:313–24. doi:10.1152/jappphysiol.01531.2012.
126. Albert RK, Leasa D, Sanderson M, Robertson HT, Hlastala MP. The prone position improves arterial oxygenation and reduces shunt in oleic-acid-induced acute lung injury. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:628–33. doi:10.1164/arrd.1987.135.3.628.
127. Xin Y, Cereda M, Hamedani H, Martin KT, Tustison NJ, Pourfathi M, et al. Positional Therapy and Regional Pulmonary Ventilation. *Anesthesiology.* 2020;133:1093–105. doi:10.1097/ALN.0000000000003509.
128. Kumaresan A, Gerber R, Mueller A, Loring SH, Talmor D. Effects of Prone Positioning on Transpulmonary Pressures and End-expiratory Volumes in Patients without Lung Disease. *Anesthesiology.* 2018;128:1187–92. doi:10.1097/ALN.0000000000002159.
129. Ruemmler R, Ziebart A, Ott T, Dirvonskis D, Hartmann EK. Flexible fibreoptic intubation in swine – improvement for resident training and animal safety alike. *BMC Anesthesiol* 2020. doi:10.1186/s12871-020-01127-2.
130. Getinge. PiCCO Technologie - Hämodynamisches Monitoring auf höchstem Niveau. [https://www.getinge.com/siteassets/products-a-z/picco/de/picco-technology-brochure-de\\_r07-screen.pdf](https://www.getinge.com/siteassets/products-a-z/picco/de/picco-technology-brochure-de_r07-screen.pdf). Accessed 12 Feb 2021.
131. Litton E, Morgan M. The PiCCO monitor: a review. *Anaesthesia and intensive care.* 2012;40:393–409. doi:10.1177/0310057X1204000304.
132. Monnet X, Teboul J-L. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care.* 2017;21:147. doi:10.1186/s13054-017-1739-5.
133. Preuss R. *Klinikleitfaden Intensivmedizin.* München: Elsevier; 2018.
134. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. Hoboken: Taylor and Francis; 2013.
135. Glass GV, Peckham PD, Sanders JR. Consequences of Failure to Meet Assumptions Underlying the Fixed Effects Analyses of Variance and Covariance. *Review of Educational Research.* 1972;42:237–88. doi:10.3102/00346543042003237.
136. Harwell MR, Rubinstein EN, Hayes WS, Olds CC. Summarizing Monte Carlo Results in Methodological Research: The One- and Two-Factor Fixed Effects ANOVA Cases. *Journal of Educational Statistics.* 1992;17:315–39. doi:10.3102/10769986017004315.

137. Salkind N. *Encyclopedia of Research Design*. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States: SAGE Publications, Inc; 2010.
138. Brambor T, Clark WR, Golder M. Understanding Interaction Models: Improving Empirical Analyses. *Polit. anal.* 2006;14:63–82. doi:10.1093/pan/mpi014.
139. Fabian-Jessing BK, Vallentin MF, Secher N, Hansen FB, Dezfulian C, Granfeldt A, Andersen LW. Animal models of cardiac arrest: A systematic review of bias and reporting. *Resuscitation.* 2018;125:16–21. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.01.047.
140. Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019.
141. Meybohm P, Cavus E, Dörges V, Steinfath M, Sibbert L, Wenzel V, et al. Revised resuscitation guidelines: adrenaline versus adrenaline/vasopressin in a pig model of cardiopulmonary resuscitation--a randomised, controlled trial. *Resuscitation.* 2007;75:380–8. doi:10.1016/j.resuscitation.2007.04.022.
142. Ruemmler R, Stein J, Duenges B, Renz M, Hartmann EK. Standardized post-resuscitation damage assessment of two mechanical chest compression devices: a prospective randomized large animal trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021;29:79. doi:10.1186/s13049-021-00892-4.
143. Hanowell, Leland H., Richard J. Waldron, and Judith CF Hwang. *Airway management*: Lippincott Williams & Wilkins; 1996.
144. Krier C, Georgi R. *Airway-Management*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001.
145. Larsen R. *Physiologie der Atmung*. In: *Anästhesie*: Elsevier; 2018. p. 179–206. doi:10.1016/B978-3-437-22505-5.00011-3.
146. Gropper MA, editor. *Miller's anesthesia*. 9th ed. Amsterdam: Elsevier; 2019.

## 8. Anhang

### 8.1. Protokoll der Paraffineinbettung mittels MEDITE TES 99

Tabelle 13: Protokoll der Paraffineinbettung

Arbeitsschritt	Chemikalie	Dauer [Stunden]
Fixierung	Formalin 4%	1
	Formalin 4%	2
Entwässerung	Alkohol 70%	1
	Alkohol 80%	1
	Alkohol 96%	1
	Alkohol 100%	1
	Alkohol 100%	1,5
Intermedium	Xylol 100%	1
	Xylol 100%	1
Einbettung	Paraffinwachs	1
	Paraffinwachs	1
	Paraffinwachs	1
	Paraffinwachs	1

### 8.2. H.E.-Färbeprotokoll für den Dako/CoverStainer

Tabelle 14: H.E.-Färbeprotokoll

Schritte	Tauchtank	Station	Reagenzien (REF Nr. siehe Materialliste)	Zeit [Minuten]	
				Min	Max
1	1	1, 2	Histo-Clear II	3	3:30
2	2	3, 4	Histo-Clear II	3	3:30
3	3	5, 6	Ethanol 96%	10	-
4	4	7, 8	Ethanol 96%	120	-
5	5	9, 10	Ethanol 70%	120	-
6	17	33, 34	Wasser	60	-

## Anhang

---

7	9	18	Hämatoxylin	90	-
8	18	35, 36	Wasser	60	-
9	9	17	Hämatoxylin	90	-
10	17	34, 35	Wasser	90	-
11	6	11, 12	Ethanol 70%	60	-
12	10	19	Eosin	60	-
13	11	21	Ethanol 96%	60	-
14	11	22	Ethanol 96%	60	-
15	12	24, 23	Ethanol 96%	60	-
16	13	25, 26	Ethanol 96%	60	-
17	14, 15, 16	27-33	Histo-Clear II	60	-

Abschließend: Aufbringen des Deckglases Cover Glass 24x50 mm

---

Danksagung gelöscht in elektronischer Version

Name	Philipp Johannes Conzelmann
geboren	15.11.1993 in Reutlingen
E-Mail	p.conzelmann@web.de

Lebenslauf gelöscht in elektronischer Version