

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

Einfluss verschiedener Beatmungsformen auf die Endorganschädigung der Niere  
während kardiopulmonaler Reanimation am Großtiermodell

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

Vorgelegt von

Victoria Henriette Elisabeth Buschmann  
aus Bonn

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

23. Mai 2023

**Felix und meiner Familie**



# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	II
Tabellenverzeichnis .....	III
1. Einleitung .....	1
2. Literaturdiskussion .....	3
2.1 <i>Das Postreanimationssyndrom</i> .....	3
2.2 <i>Renales Outcome nach Reanimation</i> .....	4
2.3 <i>Einfluss der Beatmung</i> .....	11
3. Material und Methoden .....	13
3.1 <i>Materialliste</i> .....	13
3.2 <i>Grundlagen und Voraussetzungen</i> .....	15
3.3 <i>Vorbereitung und Aufbau</i> .....	17
3.4 <i>Reanimation</i> .....	22
3.5 <i>Erreichen des ROSC</i> .....	24
3.6 <i>Organentnahme und pathologische Aufbereitung</i> .....	26
4. Ergebnisse .....	29
4.1 <i>Retentionsparameter</i> .....	29
4.2 <i>Histopathologische Schädigung</i> .....	37
4.3 <i>Hämodynamik</i> .....	40
5. Diskussion .....	45
6. Zusammenfassung .....	54
7. Literaturverzeichnis .....	55
8. Anhang .....	59
Danksagung .....	63
Tabellarischer Lebenslauf .....	64

## Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
AKI	acute kidney injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ALS	advanced life support
ARDS	acute respiratory distress syndrome
BGA	Blutgasanalyse
BLH	base line healthy
BLS	basic life support
CI	cardiac index
CPR	cardipulmonary resuscitation
CRP	C-reaktives Protein
DAP	diastolic arterial pressure
DPP	diastolic perfusion pressure
EGTI	endothelial glomerular tubular interstitial
ERC	European Research Council
EVLW	extravascular lung water
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
GEDV	global end-diastolic volume
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oaxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HKS	HerzKreislaufstillstand
HZV	Herzzeitvolumen
I:E	Inspirations-Exspirationsverhältnis
IPPV	intermittent positive pressure ventilation
MAD	mittlerer arterieller Druck
MPP	mean perfusion pressure
OHCA	out of hospital cardiac arrest
PEEP	positive end-expiratory pressure ventilation
PiCCO	Pulse Counter Cardiac Output
p <sub>Max</sub>	maximaler Beatmungsdruck
ROS	reactive oxygen species
ROSC	return of spontaneous circulation
SpO <sub>2</sub>	periphere kapilläre Sauerstoffsättigung
TIVA	total intravenöse Anästhesie
ULTVV	ultra low tidal volume ventilation
V <sub>t</sub>	Tidalvolumen
ZVD	zentralvenöser Druck

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Serumkreatinin-Dynamik nach ROSC (Chua et al., 2012).....	10
Abbildung 2 24h MAP Messung und Mortalität nach HKS in den ersten 24 Stunden der Intensivbetreuung (Burstein et al., 2020) .....	11
Abbildung 3 Flowchart der Rekrutierung .....	28
Abbildung 4 Anstieg des Kreatinins über die Zeit mit der Angabe von zwei Standardfehlern. ....	30
Abbildung 5 Verlauf des Serumkreatinins.....	31
Abbildung 6 Punktvergleich der Kreatinin_1 Auswertung zwischen den Beatmungsgruppen.....	32
Abbildung 7 Anstieg des Harnstoffs im zeitlichen Verlauf.....	34
Abbildung 8 Kreatinin Clearance der Interventions- und Kontrollgruppe .....	35
Abbildung 9 Tubular Damage Score 2b.....	38
Abbildung 10 Tubulointerstitial Damage Score 1cHämorrhagie und Inflammation in SHAM.....	39
Abbildung 11 EGTI Auswertung solitär für endotheliale, glomeruläre, tubuläre und tubulo-interstitielle Schädigung .....	39
Abbildung 12 MAD im zeitlichen Verlauf.....	41
Abbildung 13 Negative Korrelation des MAD zu Kreatinin_1 .....	42
Abbildung 14 Vergleich der Mittelwerte des ZVD post ROSC zwischen den Versuchsgruppen.....	43
Abbildung 15 Laktat im zeitlichen Verlauf.....	44

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Prämedikation vor Versuchsbeginn .....	13
Tabelle 2 Versuchsmedikation.....	13
Tabelle 3 Verwendete Geräte.....	14
Tabelle 4 Beatmungsvolumina und no flow time der Interventionstiere .....	16
Tabelle 5 Übersicht der Instrumentierung.....	20
Tabelle 6 Erhobene Daten.....	21
Tabelle 7 Initialer HKS und Beginn Reanimation nach Gruppeneinteilung .....	23
Tabelle 8 ALS Schema .....	24
Tabelle 9 PEEP Reduktion/FiO <sub>2</sub> Erhöhung nach Deeskalationsschema .....	25
Tabelle 10 PEEP Erhöhung/FiO <sub>2</sub> Reduktion nach Deeskalationsschema .....	25
Tabelle 11 Theoretische Einteilung des AKI anhand der KDIGO Kriterien ohne Berücksichtigung des ausgeschiedenen Volumens .....	36
Tabelle 12 EGTI Score Punktvergabe .....	37



## 1. Einleitung

Allein in Europa erleiden jedes Jahr über 37.000 Menschen einen Herzkreislaufstillstand (HKS) außerhalb einer Klinik. 33% der Patienten erreichen einen wiederkehrenden Kreislauf im Sinne eines ROSC (return of spontaneous circulation) nach Reanimation und wiederum 8% können unter ROSC in die Klinik transportiert werden (Grasner et al., 2020).

Angesichts dieser Zahlen besteht die Notwendigkeit, Faktoren und Variablen einer erfolgreichen Reanimation mit anschließendem Überleben zu ermitteln und zu prüfen, um Voraussagen über günstige Einflüsse feststellen zu können.

Nach erfolgreicher Reanimation vereint viele dieser Patienten, unabhängig von Art und Auftreten des HKS, das Postreanimationssyndrom, welches durch kurzzeitig auftretende Ischämie während und anschließende Reperfusion nach HKS bedingt wird. In Kombination lassen sich zunächst eine lokale Schädigung der Organe und die danach ablaufende Entzündung eruieren, welche Einfluss auf den gesamten Organismus nimmt (Schneider et al., 2012).

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016 konnte bei zwei Drittel aller Patienten mit ROSC ein Versterben auf dieses Syndrom zurückgeführt werden. Insbesondere stellte sich ein akutes Nierenversagen als Prädiktor für eine erhöhte Krankenhausmortalität heraus (Sandroni et al., 2016).

Erweitertes Ziel einer erfolgreichen kardiopulmonalen Reanimation sollte demnach, neben eines ROSC, die Vermeidung von Endorganschädigungen im Rahmen von Ischämie-Reperfusionssyndromen sein.

Die Variablen, die während kardiopulmonaler Reanimation (cardiopulmonary resuscitation [CPR]) Einfluss nehmen, sind zahlreich und bereits durchgeführte Studien beziehen sich zu einem großen Teil auf die Thoraxkompression, die momentan genutzte Beatmung mit Überdruck und das Herzzeitvolumen, besonders im Zusammenhang mit dem zu erwartenden neurologischen und pulmonalen Outcome. Es fehlen jedoch Betrachtungen der Endorganschädigung der Niere, welche großen Anteil an der Mortalität post-ROSC besitzt. Die Bedeutung des Einflusses der Beatmungsvolumina auf die Endorgane kann anhand der bereits bestehenden Studien noch nicht festgestellt werden.

Beeinflussend auf den Erfolg einer Reanimation wirken Faktoren wie die Form der Atemwegssicherung, Oxygenierung, Ventilation und Thoraxkompression sowie die Applikation von Medikamenten. Trotz Relevanz des Themas gibt es jedoch noch keine Erkenntnisse über die Signifikanz dieser einzelnen genannten Aspekte, sowie über die Bedeutung ihrer Kombination während CPR. Momentan gebräuchliche Guidelines des ERC (European Research Council) beziehen sich hierbei auf Beobachtungsstudien der Praxis und einen allgemeinen Konsens von Experten, es existieren jedoch kaum ausreichend randomisierte, prospektive Studien, um die Prozesse während und nach der Reanimation vollends zu verstehen (Monsieurs et al., 2015).

Im Bereich der Ventilation konnte ein neues Verfahren mit seinen Auswirkungen getestet werden, welches im Großtiermodell am Schwein geringere pulmonale und cerebrale Entzündungsreaktionen zeigte.

Hier wurde von einer Standardventilation im Sinne eines Tidalvolumens von  $8-9 \frac{ml}{kgKG}$  als intermittierende Überdruckbeatmung (intermittend positive pressure ventilation [IPPV]) auf eine Beatmung mit geringerem Atemzugvolumen von  $2-3 \frac{ml}{kgKG}$  (ultra low tidal volume ventilation [ULTVV]) umgestellt. Die Auswirkung auf die Endorgane Lunge und Gehirn wurde hier unter anderem anhand der Ausschüttung von Zytokinen untersucht und zeigte eine geringere Entzündungsreaktion (Ruemmler et al., 2018).

Sowohl das Gehirn als auch die Niere verfügen über eine Autoregulation, um eine adäquate Perfusion sicherzustellen (Cupples and Braam, 2007). Diese Funktion ist bei der Betrachtung der Auswirkungen von Ischämie und Reperfusion auf die Nierenfunktion zu berücksichtigen und stellt einen Anteil der Limitationen in diesem wissenschaftlichen Bereich dar. Trotz Ausfall der Autoregulation dieser Organe gibt es dennoch einen Hinweis darauf, dass die Beatmungsform auch hier eine Rolle spielen kann, wie Ruemmler et al. zeigten.

In der folgenden Arbeit wird die IPPV-Beatmung der ERC-Guidelines der experimentellen ULTVV Form gegenübergestellt und nach erfolgreicher Reanimation im Sinne des ROSC die tatsächliche Schädigung der Niere ausgewertet.

## 2. Literaturdiskussion

### 2.1 Das Postreanimationssyndrom

Ein HKS führt im Organismus zu einer Stase des Blutes und in der Folge zu einer Ischämie der Organe. Bereits vor Beginn des neuen Jahrtausends wurde beobachtet, dass Patienten nach out of hospital cardiac arrest (OHCA) innerhalb der ersten 4-24h an einer Erkrankung verstarben, die im Verlauf durch eine Gruppe heterogener Symptome, wie z.B. Schock, Fieber und veränderter Metabolisierung charakterisiert wurde (Mongardon et al., 2011).

Weiterführende Studien zeigten, dass es zu einer systemischen Inflammation kommt, die nicht nur durch die Ischämie und die damit verbundene Hypoxie entsteht, sondern vielmehr ein Zusammenspiel der Ischämie und der folgenden Reperfusion darzustellen scheint (Adrie et al., 2002).

Adrie et al. machten 2002 die Entdeckung, dass hohe Konzentrationen an Zytokinen wie Interleukin-6, Interleukin-8, Interleukin-10 und TNF- $\alpha$  im Verlauf post reanimationem auftraten, wobei besonders TNF- $\alpha$  mit einer hohen Mortalität korrelierte (Adrie et al., 2002).

Pathophysiologisch postulierten Eltzschig und Collard 2004, dass sich bei einer Ischämie die Fähigkeit der Zellen verringert, über oxidative Phosphorylierung Adenosintriphosphat zu erzeugen, sodass keine Energie für Ionenpumpen zur Verfügung steht und der Eintritt von Calcium, Natrium und Wasser in die Zelle begünstigt wird. Durch die Akkumulation von Hypoxanthin aus dem Adenin-Nukleotid-Metabolismus kommt es bei wiederkehrender Perfusion zur Umwandlung von Sauerstoff in reaktive Sauerstoffarten wie Superoxidanionen und Hydrogenperoxid. Mehrere Mechanismen führen im Verlauf zur Schädigung des umliegenden Gewebes. Zum einen wird die Zellmembran über Lipidperoxidation direkt beeinflusst, zum anderen werden durch reactive oxygen species (ROS reaktive Sauerstoffspezies) auch Leukozyten über Phospholipase A2 aktiviert, wodurch die Synthese von Thromboxan A2 und Leukotrienen gesteigert und die Thrombozytenaggregation begünstigt wird (Eltzschig and Collard, 2004).

Durch Aktivierung einer systemischen Inflammation entsteht eine zusätzliche Dysfunktion der Gerinnung. Gerinnungsfaktoren werden aktiviert und gleichzeitig ein Mangel an endogenen Antikoagulantien wie Antithrombin, Protein C und S begünstigt (Adrie et al., 2005). Grund ist die Freisetzung von Interleukin-1 und -6 sowie TNF- $\alpha$ , die ihrerseits die

Expression des tissue factors hochregulieren und somit die intravasale Gerinnung aktivieren können.

Zusätzlich findet sich eine Erhöhung der Permeabilität der Gefäßwand durch einen Abfall von cAMP und Adenylatzyklase, sodass insbesondere in der Lunge die Barriere zwischen Alveole und Kapillare gestört wird. Folglich kommt es durch den Verlust der Permeabilität zu Ödembildung und folgender Hypoxämie (Eltzschig and Eckle, 2011). Dieser Mechanismus besitzt post reanimationem großen Anteil an der Ausbildung eines ARDS der Lunge (Ferguson et al., 2012).

Da es bei einer Reperfusion mit vorangegangener Ischämie nicht nur eine lokale, vor allen Dingen endotheliale Reaktion gibt, sondern auch eine systemische, ist das Risiko eines Multiorganversagens erhöht. Es zeigte sich, dass das pulmonale System hier den schnellsten Eintritt in ein Organversagen vollzieht, dann erst folgen hepatische, renale, gastrointestinale und myokardiale Insuffizienzen (Eltzschig and Collard, 2004).

## **2.2 Renales Outcome nach Reanimation**

Dieser zuvor beschriebene heterogene Einfluss im Rahmen eines Postreanimationssyndroms gibt Anlass zur Frage, wie die Niere auf eine erfolgreiche Reperfusion nach Ischämie im Rahmen eines Herzkreislaufstillstandes reagiert. Eine erhöhte Gerinnungsneigung sowie eine Inflammation mit Vasodilatation sollten die Funktion der Niere verringern. Dies ist insbesondere deshalb relevant, da eine akute Niereninsuffizienz (acute kidney injury AKI) als Folge eines Herzkreislaufversagens mit einer Mortalität von 50% verbunden ist (Burne-Taney et al., 2003).

Es folgt eine Übersicht der aktuellen Studienlage über relevante Laborparameter, die histologischen Veränderungen sowie den Einfluss der Hämodynamik auf die Funktion der Niere nach erfolgreicher Reanimation.

### 2.2.1 Laborparameter des akuten Nierenversagens bei Herzkreislaufstillstand

In mehreren Studien wurde untersucht, wie sich die Niere nach Reanimation entwickelt. Ausschlaggebend waren hier studienübergreifend der Verlauf von Serumkreatinin und der Kreatinin-Clearance.

Bereits 2003 konnte Burne-Taney beobachten, dass im Mausmodell nach Reanimation innerhalb der ersten 72 Stunden das Serumkreatinin anstieg (Burne-Taney et al., 2003). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die Nieren der Tiere nach HKS und Reanimation eine deutliche Schädigung. Eine Differenzierung innerhalb der Studie konnte gegenüber einer lokalen Ischämie durch das Abklemmen der zuführenden Arterien zeigen, dass die Niere sensibler auf eine systemische als auf eine lokale Ischämie reagierte (Burne-Taney et al., 2003).

Laut Hasper et al. wurde die Prognose eines Patienten nach HKS durch den kontinuierlichen Anstieg oder Abfall des Serumkreatinins bestimmt. Ein im Verlauf früher Abfall des Serumkreatinins um  $>0,2 \frac{mg}{dl}$ , konnte mit einem positiven Outcome assoziiert werden, wohingegen ein konstantes oder steigendes Serumkreatinin eine ungünstige Prognose voraussagte (Hasper et al., 2009).

Das Serumkreatinin stellte studienübergreifend den wichtigsten Parameter zur Einschätzung der renalen Funktion in der akuten postischämischen Phase dar, jedoch zeigte sich auch, dass eine Reduktion des Kreatinins im Verlauf nicht mehr eindeutig mit der tatsächlichen Nierenfunktion korrelierte (O'Donnell et al., 2002).

In der Diskussion steht die Aussage von Domanovits et al., dass die Reanimation und damit einhergehende Kompression des Thorax für den Anstieg des Serumkreatinins sorgten, weshalb die Kreatinin-Clearance ein besserer Wert zur Einschätzung der Nierenfunktion als Verlaufsparemeter zu sein schien (Domanovits et al., 2001). Es fehlen hierzu jedoch weitere Studien, um die Relevanz der Kreatinin-Clearance einschätzen zu können.

Eine zu berücksichtigende Schwierigkeit der jetzigen Literatur liegt darin, dass keine einheitliche Beurteilung im Sinne allgemeingültiger Kriterien für eine akute Niereninsuffizienz genutzt wird. Den größten Konsens über die Einschätzung gibt es anhand der Kriterien des Acute Kidney Injury Network (AKIN), welche den absoluten Anstieg des Serumkreatinins, den relativen Anstieg des Serumkreatinins zur Baseline und eine Oligurie über 6, 6 bis 12 und mehr als 12 Stunden beinhalten.

Neben dem Serumkreatinin zeigten sich auch Korrelationen zwischen Laktat und dem Auftreten einer Nierenfunktionsstörung nach HKS (Sandroni et al., 2016).

So konnte ein früh ansteigendes Laktat aber auch die kumulierte Adrenalindosis bei CPR als Prädiktor für eine persistierende Nierenfunktionseinschränkung post reanimationem bestätigt werden (Roman-Pognuz et al., 2019).

In der Betrachtung eines HKS präsentierte sich Laktat als klinischer Marker für die Gewebepfusion, welcher durch viele Faktoren, wie Leberfunktion und Glukose-Stoffwechsel beeinflusst wird (Adeva-Andany et al., 2014). Insbesondere prädiziert Laktat ein persistierendes AKI, sodass die Beurteilung dieses Parameters besonders für die zu erwartende Nierenfunktionsstörung aber auch für das gesamte Outcome aussagekräftig zu sein schien. Ein früh abfallendes Laktat 6 bis 12 Stunden nach initialem Anstieg korrelierte mit einer niedrigeren Mortalität (Dell'Anna et al., 2017).

In Bezug auf die Niere selbst gibt es keine ausreichenden Studien zur Relevanz des Parameters und seines Einflusses auf die renale Funktion, hingegen bestätigte sich mehrfach die Assoziation zur Einjahresmortalität. Es ist nicht geklärt, ob die Mortalität aufgrund einer Endorganschädigung der Niere oder eines Einflusses des Laktats selbst entsteht.

### **2.2.2 Histologie**

Neben dem Anstieg des Serumkreatinins konnten auch histologische Veränderungen der Niere bei akutem Nierenversagen nach Reanimation gefunden werden. So zeigten Fu et al., dass ein tubulärer Schaden im Rattenmodell mit einem höheren Risiko des AKI verbunden war, welches mit einem steigenden bzw. konstanten Serumkreatinin korrelierte (Fu et al., 2019).

In dieser Studie konnte auch die Beobachtung durch Burne-Taney bestätigt werden, dass ein Organschaden durch Hypoperfusion im Rahmen einer Reanimation schneller auftrat als im Rahmen eines isolierten arteriellen clampings. Als mögliche Begründung wurde der simultan auftretende Schaden mehrerer Organe gleichzeitig aufgeführt, sodass es zu einer vermehrten Akkumulation von Zytokinen kam und diese in Kombination mit dem initialen Kreislaufschock nach ROSC einen Stimulus für ein akutes Nierenversagen darstellte. Histologisch zeigte sich dies durch tubuläre Nekrosen und Dilatation mit Einwanderung von Leukozyten in das Interstitium. Diese Veränderungen zeigten sich nicht ausschließlich lokal, sondern über das gesamte Parenchym verteilt (Burne-Taney et al., 2003).

### 2.2.3 Einfluss der Hämodynamik auf die Niere

Sandroni et al. konnten in einer Metaanalyse zum Thema akute Niereninsuffizienz nach HKS feststellen, dass eine Assoziation zwischen initialem Rhythmus und der Prävalenz des akuten Nierenversagens bestand. So zeigten Patienten mit ventrikulärer Tachykardie oder pulsloser ventrikulärer Tachykardie ein niedrigeres Risiko post reanimationem eine AKI zu entwickeln. Nicht defibrillierbare Rhythmen führten zu einem erhöhten Risiko. Neben dem Rhythmus konnte auch die Dauer des HKS als Prädiktor für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung isoliert werden. Das Risiko korrelierte mit steigender Dauer (Sandroni et al., 2016).

Chua et al. beobachteten in einer klinischen Studie, dass das akute Nierenversagen besonders von einer vorbestehenden renalen Dysfunktion abhing, aber auch von der Kreislaufsituation nach erfolgreicher Reanimation. Trat ein Kreislaufschock nach ROSC ein, so war dieser häufiger mit der Entwicklung eines AKI assoziiert (Chua et al., 2012). (siehe Abbildung 1)

Vorbestehenden Risikofaktoren waren unter anderem eine arterielle Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz aber auch eine chronische Niereninsuffizienz, wie Domanovits et al. beschrieben (Domanovits et al., 2001).

Im Rahmen der Nierenfunktion steht insbesondere die Perfusion des Organs im Fokus, sodass sich die meisten Studien auf den mittleren arteriellen Druck und den mittleren Perfusionsdruck bezogen. Auch wenn die Relevanz des Themas deutlich ist, fehlt eine eindeutige Studienlage zu dem tatsächlichen Einfluss der Hämodynamik auf die Niere im Rahmen einer Reanimation, was durch die Autoregulation des Organs erschwert wird.

In einer Studie zur Untersuchung des Einflusses des mittleren arteriellen Drucks (MAD) während eines Schocks konnte festgestellt werden, dass die Schwere der renalen Dysfunktion und die inflammatorische Reaktion abhängig von der Hypoperfusion abhängig war. Es handelte sich hierbei um einen hämorrhagischen Schock, bei dem die Höhe des Anstiegs des Serumkreatinins nach Reanimation negativ mit der Höhe des mittleren arteriellen Drucks korrelierte. Die Ausbildung von proinflammatorischen Zytokinen war bei größerem MAD von ca. 40mmHg geringer als bei einem niedrigeren Druck von ca. 30mmHg (Douzinas et al., 2008).

2017 konnte diese Feststellung durch Bro Jeppese et al. bestätigt werden, die zusätzlich eine negative Korrelation zwischen Interleukin-6 und des MAD sowie der Herzfrequenz fanden (Bro-Jeppesen et al., 2017).

Unterstützend korreliert auch die Mortalität negativ mit dem durchschnittlich höheren MAD, wie Abbildung 2 von Burstein et al. verdeutlichte (Burstein et al., 2020).

Auch wenn die Literatur einen höheren MAD als positiven Prädiktor für eine ausreichende Organperfusion bestätigt, zeigten neuere Studien, dass ein schmaler Grat zwischen positiven und negativen Effekten besteht. So zeigte Burstein zwar, dass ein MAD unter 65mmHg in Patienten mit kardiogenem Schock mit einer höheren Mortalität korrelierte, jedoch wurde ein höherer MAD meist durch den Einsatz vasoaktiver Substanzen erreicht, die für sich Einfluss nehmen könnten. Hier stand möglicherweise der Effekt der Vasokonstriktion bei vermindertem Auswurf im Rahmen einer entstandenen Herzinsuffizienz im Fokus. Der Einsatz von Katecholaminen und anderen Vasopressoren erhöht die Nachlast und somit das Risiko für unerwünschte Effekte wie beispielsweise die Steigerung des Arrhythmie- und Mortalitätsrisikos (Burstein et al., 2020).

Im Rahmen der Reanimation zur Wiederherstellung des Kreislaufs und nach ROSC zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs applizierte Medikamente wie Epinephrin konnten in einer Metaanalyse zunächst nicht eindeutig unabhängig in Assoziation mit einem Risiko für ein Nierenversagen gebracht werden (Sandroni et al., 2016).

Die Dosierung des Epinephrin konnte in weiteren Studien mit einer höheren Rate an persistierendem Nierenversagen assoziiert werden, welches in fast einem Drittel aller Patienten nach Herzkreislaufstillstand auftrat (Roman-Pognuz et al., 2019).

Studien, die explizit den renalen Blutfluss messen und analysieren, sind kaum vorhanden, da es keine Möglichkeit gibt, den Blutfluss invasiv zu messen und im Verlauf zu kontrollieren. Eine Alternative stellte bisher die Doppler-gestützte Messung dar, welche nur eingeschränkt nutzbar ist, da die Niere aufgrund ihrer Atemverschieblichkeit keine konstante Bestimmung des Blutflusses zu unterschiedlichen Settings zulässt (Post and Vincent, 2018). Im Vergleich zur Untersuchung der Autoregulation des Gehirns, kann diese Methode die Nierenregulation nicht ausreichend abbilden.

Neben dem MAD als bislang wichtigsten Parameter stellte sich zunehmend heraus, dass auch kombinierte Werte, wie der diastolische Perfusionsdruck (diastolic perfusion pressure [DPP]), berechnet aus der Differenz zwischen diastolischem arteriellen Druck (diastolic arterial pressure [DAP]) und zentral venösen Druck (ZVD), sowie dem mittleren Perfusionsdruck (mean perfusion pressure [MPP]), berechnet aus der Differenz des MAD und des ZVD eine Rolle bei der Entwicklung der Nierenfunktion spielten.



Die Relevanz des MPP und DPP zeigte sich im Rahmen von Studien, die sich mit der Entwicklung eines septischen AKI beschäftigten.

Ein niedriger DAP sowie ZVD war mit einer septischen AKI assoziiert, wohingegen der MAD keine direkte Assoziation zeigte (Legrand et al., 2013).

Diese Vermutung konnte in einer aktuelleren Studie von Saito weiter unterstützt werden, da Patienten nach Operation am Herzen keine Korrelation zwischen einem abnehmenden MAD und AKI zeigten, sondern auch hier der abfallende Druck von DAP, MPP und DPP stärker ins Gewicht fiel (Saito et al., 2016).

Eine erhöhte Flüssigkeitssubstitution zum Erreichen des notwendigen ZVD war lange Grundlage der klinischen Praxis, da so eine Nierenprotektion erreicht werden sollte. Entgegen diesem allgemeinen Konsens stellte sich im Jahr 2009 heraus, dass ein hoher ZVD insbesondere in Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion und einer höheren Mortalität korrelierte (Damman et al., 2009).

Im Zusammenhang mit einem vollständigen Herzkreislaufversagen konnten Uthoff et al. ebenfalls heterogene Ergebnisse finden. So konnten nach HKS zwar ein niedriger systolischer Blutdruck, sowie ein hoher ZVD als Zeichen der venösen Überlastung mit einer niedrigen GFR in Verbindung gebracht werden, jedoch konnte ein niedriger ZVD auch mit dem Auftreten eines schnellen Verlusts der Nierenfunktion assoziiert werden (Uthoff et al., 2011).

Ein Aspekt, weshalb das Wissen um die Perfusion und Funktion der Niere in Schocklage begrenzt ist, ist die Autoregulation, die sich ähnlich der des Gehirns finden lässt. Die Kombination der renalen Autoregulation aus statischen und dynamischen Anpassungsprozessen, scheint durch die Ischämie im Rahmen eines kardiogenen oder hämorrhagischen Schocks eingeschränkt zu werden (Adams et al., 1980).

Guan et al. schlussfolgerten, dass es sich in der herabgesetzten Funktionsfähigkeit der Autoregulation um eine funktionelle und keine strukturelle Dysfunktion handelt, die besonders auf Ebene der vaskulären Schädigung noch weiter zu untersuchen sei (Guan et al., 2006).

Insgesamt sind besonders im Bereich des Einflusses von Hämodynamik und Nierenfunktion weitere Studien notwendig, um eine Einschätzung für das zu erwartende

renale Outcome nach kardiopulmonaler Reanimation treffen zu können. Bis jetzt konnten lediglich näherungsweise Empfehlungen aufgrund klinischer Erfahrungswerte eingesetzt werden.

Die Hämodynamik ist hier einer der wichtigsten Parameter, welcher zwischen Beatmung und Nierenperfusion zu verorten ist und bedarf somit noch weiterer Evaluation.

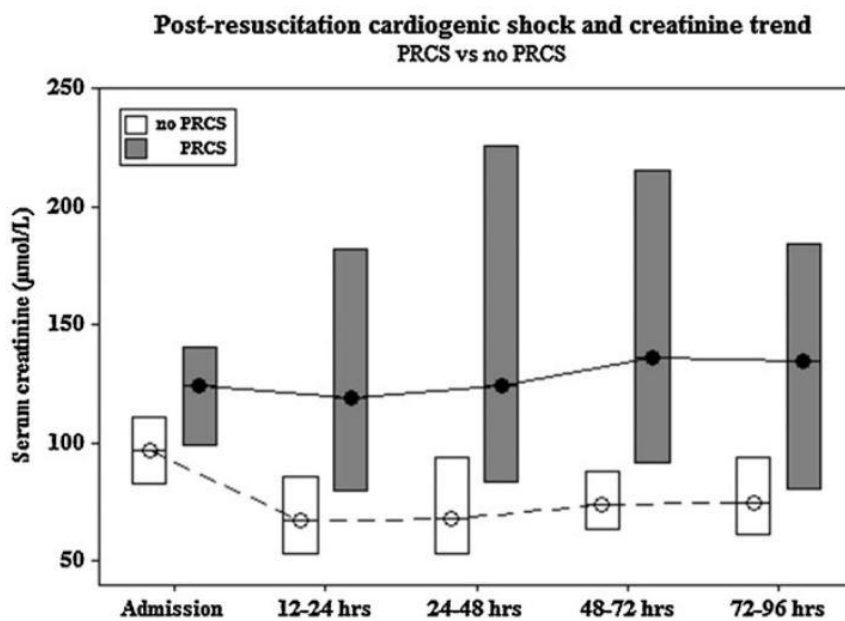


Abbildung 1 Serumkreatinin-Dynamik nach ROSC

Verglichen werden no postresuscitation cardiogenic shock (no PRCS) und postresuscitation cardiogenic shock (PRCS) Patienten von Beginn der Intensivbetreuung bis 96h nach Aufnahme. No PRCS zeigen im Mittel geringere Serumkreatinin-Werte als PRCS Patienten (Chua et al., 2012)

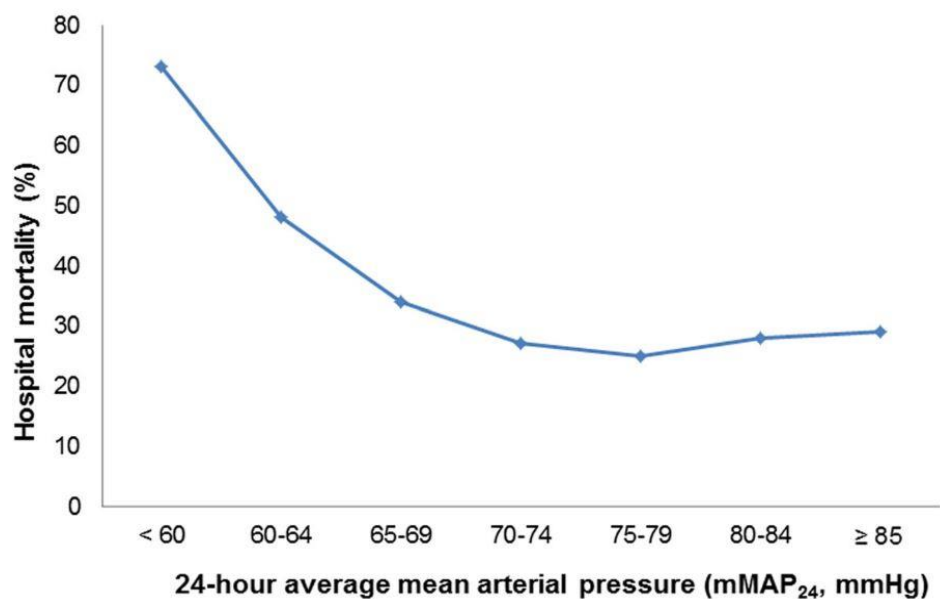


Abbildung 2 24h MAP Messung und Mortalität nach HKS in den ersten 24 Stunden der Intensivbetreuung (Burstein et al., 2020)  
Die niedrigste Mortalität liegt bei einem MAP von 75-79mmHg. Sowohl höhere als auch niedrigere Werte erhöhen die Mortalität.

### 2.3 Einfluss der Beatmung

Für das Verständnis des Einflusses der Beatmungsdrücke und -volumina auf die Nierenfunktion ist essenziell, wie sich Kreislaufparameter während der Reanimation und der einhergehenden Beatmung verhalten.

Im Zentrum steht die Überlegung, dass eine alleinige Kompression des Brustkorbs eine ausreichende Ventilation ermöglicht. Deakin et al. fanden heraus, dass bei andauerndem Herzkreislaufstillstand eine alleinige Kompression nicht ausreichend war, um den Gasaustausch zu erhalten. Jedoch vermuteten sie, dass eine reduzierte Ventilation mit hoher Beatmungsfrequenz in der Lage sein könnte, den Gasaustausch zu gewährleisten (Deakin et al., 2007).

Ein allgemeiner Konsens lässt sich über die Abnahme des Ventilationsvolumens über die Zeit der Reanimation finden. Charbonney et al. stellten fest, dass durch Kompression der Lunge Atelektasen entstanden, die den Gasaustausch limitieren (Charbonney et al., 2019).

Eine wichtige Überlegung aus dem Jahr 1980 war, dass ein positiver Ventilationsdruck, wie er benötigt wird, um diese Atelektasen zu öffnen und den Gasaustausch beizubehalten, den venösen Rückfluss zum Herzen und somit progredient die Perfusion

der Peripherie durch Erhöhung des intrathorakalen Drucks reduziert (Hodgkin et al., 1980).

Neuere Studien lassen vermuten, dass mittels ULTV, ein geringeres Ventilationsvolumen Endorgan-protektiv wirken kann. So zeigten Ruemmler et al., dass neben geringerer Inflammation der Lunge auch eine geringere Zytokin-Expression des Gehirns zu finden war (Ruemmler et al., 2018). In dieser Studie war die zentrale Fragestellung, ob ein akutes Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome [ARDS]) durch eine ULTVV Beatmung verhindert oder das Risiko der Ausbildung reduziert werden kann.

Vor dem Jahr 2000 waren Tidalvolumina von  $10-15 \frac{ml}{kgKG}$  klinische Praxis, jedoch konnten Brower et al. nachweisen, dass bei bereits eingetretenem ARDS ein niedrigeres Tidalvolumen von ca.  $7-8 \frac{ml}{kgKG}$  in einer reduzierten Mortalität resultierte. Ebenfalls konnte die Zahl der Tage ohne Beatmungsgerät erhöht werden, sodass die Grundlage für die heutige Standardventilation geschaffen wurde (Brower et al., 2000).

Es ergibt sich die Frage, wie sich eine weitere Reduktion des Tidalvolumens auf die Endpunkte Überleben und Outcome der einzelnen Organe während CPR auswirkt und welche Faktoren neben dem Beatmungsvolumen die Beobachtung von Brower et al. beeinflussen.

Insgesamt sind die Folgen der Ventilation während Reanimation immer noch nicht vollständig geklärt, sodass eine Aussage über den Einfluss auf die Hämodynamik und damit über die Perfusion von Organen wie der Niere nicht getroffen werden kann. Vielmehr wird in den publizierten Arbeiten die Interaktion zwischen Thoraxkompression und den daraus resultierenden hämodynamischen Beobachtungen dargestellt, ohne die Beatmung solitär zu betrachten.

Durchgehend konnte in Tiermodellen nachgewiesen werden, dass sich das Beatmungsvolumen über die Zeit der Reanimation reduziert, aufgrund der genannten Atelektasenbildung. Durch Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck (positive end-expiratory pressure ventilation [PEEP]) kann diesem Mechanismus entgegengewirkt werden.

Trotz dieser Entdeckungen fehlen Aussagen über die invasive Beatmung während einer Reanimation, da fast alle Studien, die sich mit der Auswirkung der Ventilation auf den Kreislauf beschäftigen, die „thoracic pump theory“ beschreiben. Diese befasst sich mit

den Veränderungen des Blutflusses aus dem Thorax in die Peripherie aufgrund eines erhöhten intrathorakalen Drucks, welcher aufgrund der Thoraxkompression oder PEEP Beatmung entsteht (Chandra, 1993), nicht jedoch um die Auswirkung des verwendeten Volumens.

Folglich fehlen für die Beurteilung der Wirkung der Beatmungsform auf die Endorganschädigung der Niere relevante Beobachtungen.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Materialliste

*Tabelle 1 Prämedikation vor Versuchsbeginn*

<b>Wirkstoff</b>	<b>Firma und Firmensitz</b>
Midazolam 10mg	Hameln Pharmaceuticals GmbH, Hameln (DE)
Ketamin 50mg	Hameln Pharmaceuticals GmbH, Hameln (DE)
Stresnil (Azaperon) 80mg	Lilly Deutschland GmbH, Abteilung Elanco Animal Health, Bad Homburg (DE)

*Tabelle 2 Versuchsmedikation*

<b>Wirkstoff</b>	<b>Firma und Firmensitz</b>
Fentanyl 0,05mg/ml	Janssen-Cilag GmbH, Neuss (DE)
Propofol 2% 20mg/ml	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg (DE)
Atracurium 50mg/5ml	Hikma Pharma GmbH, Martinsried (DE)
Heparin 5000IE/ml	Ratiopharm GmbH, Ulm (DE)
Sterofundin 1000ml	B.Braun Melsungen AG, Melsungen (DE)
Arterenol 5mg/50ml	Sanofi-Aventis GmbH, Frankfurt a.M. (DE)
1 M Kaliumchlorid Lösung 7,46% 20ml	B.Braun Melsungen AG, Melsungen (DE)
Suprarenin 1mg/ml, - 25ml Durchstechflasche	Sanofi-Aventis GmbH, Frankfurt a.M. (DE)
Amiodaron HCL 150mg/ml	Hikma Pharma GmbH, Martinsried (DE)
Arginin Vasopressin (Pitressin) 20 IE/ml	Pfizer Inc. (New York City, US)
Glukose 5% & 40%	B.Braun Melsungen AG, Melsungen (DE)

Tabelle 3 Verwendete Geräte

<b>Produkttyp und Produktbezeichnung</b>	<b>Firma und Firmensitz</b>
Beatmungsgerät: Engström Carestation	General Electrics, Frankfurt a.M. (DE)
Beatmungsmaske	Midmarik
Rüsch sterile endotracheal tube 7.0/7.5	Wirutec Rüsch, Sulzbach (DE)
Laryngoskop + stainless Macintosh-Spatel Gr. 4	Rüsch + Welsh Allyn 69604, Wirutec Rüsch, Sulzbach (DE)
Beatmungsbeutel: Ambu mit Reservoir	Ambu GmbH, Bad Nauheim (DE)
Magensonde: Salem Sump PVC Gastroduodenal Tube	Covidien (ehemals), jetzt Medtronic GmbH, Meerbusch (DE)
Magenbeutel: Sekretbeutel mit NRV	ASID BONZ GmbH, Herrenberg (DE)
Venenverweilkath.: Vasofix Safety 22G-16G	B.Braun Melsungen AG, Melsungen (DE)
Original Perfusor syringe 50ml Luer lock	B.Braun Melsungen AG, Melsungen (DE)
Perfusorleitung: Injectomat line 150cm	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg (DE)
Infusomat: Volumed 5000 Diabolo	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg (DE)
Infusionsset	Codan Medizinische Geräte GmbH & Co KG, Lensahn (DE)
Zerebrale Oxymetrie: Somanetic Invos Oximeter cerebral/somatic	Somanetic Invos Oximeter cerebral/somatic, heute Covidien Deutschland GmbH, Neustadt (DE)
Überwachungsmonitor: Datex Ohmeda S5	Datex Ohmeda GmbH, Duisburg (DE)
LogiCal Single Pressure Monitoring kit red/blue, 180 cm	Smiths Medical Deutschland GmbH, Grasbrunn (DE)
Oximetrie: Masimo Radical 7	Masimo Corporation, Neuchatel (CH)
HZV-Messung/Überwachung: Pulsion Medical Systems Picco2	Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen (DE)
EKG: Corpuls C3	GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple GmbH, Kaufering (DE)
Mechanische Reanimationshilfe: Lucas Typ 2, 100582-01	Jolife AB, Lund (SWE)
Warmtouch Patient Warming System	Nellcor/Covidien (ehemals), jetzt Medtronics GmbH, Meerbusch (DE)
Defibrillationselektroden	Corpatch Easy
Oximetriesensor: Covidien adult soma sensor	Covidien (ehemals), jetzt Medtronics GmbH, Meerbusch (DE)
Wobbel-Funktionsgenerator mit Frequenzzähler: Voltcraft Model 8202	Voltcraft, Hirschau (DE)
NeoFox-GT (O <sub>2</sub> -Partialdruckmessung +Rothenium-Sonde, arteriell)	Ocean Insight, Tampa & Orlando, FL (USA)
Radiometer: BGA ABL 90 Flex	Radiometer, Krefeld (DE)
Monovette Serum Gel/Li-Hep-Gel/EDTA-K/Luer-Lock-Adapter	Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht (DE)
BD Discardit II 1,2,5,10,20 ml Spritzen	Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ (USA)

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

### 3.2 Grundlagen und Voraussetzungen

Zur Erarbeitung der genannten Fragestellung wurde ein Setting zur Reanimation am Großtiermodell sowie eine Überwachungsmöglichkeit nach Reanimation mit anschließender Organentnahme benötigt.

Hierzu wurde die erforderliche Genehmigung über einen Tierversuchsantrag beim Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz unter dem Aktenzeichen 23 177-07/G 16-1-042 eingeholt.

Das experimentelle Vorhaben unterteilt sich wie folgt in die Bereiche Vorbereitung und Instrumentierung, Reanimation, Überwachung und die Organentnahme sowie die Aufbereitung der histologischen Schnitte.

Eingesetzt wurden vorwiegend männliche Schweine der Art *Sus scrofa domesticus* mit einem Gewicht von 27kg bis maximal 33kg und einem Alter von ca. 12 Wochen. Diese Tiere wurden kontinuierlich durch den gleichen Züchter bereitgestellt. Jeder am Versuch beteiligte Untersucher besuchte zuvor einen Modulkurs, organisiert durch das Translational Animal Research Center in Mainz, um sowohl das Handling als auch rechtliche Grundlagen, sowie Haltungsbedingungen und das Erkennen von Schmerz und Leiden des Versuchstieres zu erarbeiten und zu trainieren. Ein wichtiger

Bestandteil des Kurses war ebenso ein praktischer Teil, um das erlernte Wissen am Modell unter Aufsicht eines Tierschutzbeauftragten korrekt umzusetzen.

Um die Bearbeitung der Fragestellung randomisiert und kontrolliert zu behandeln, wurden die Versuchstiere in fünf Gruppen randomisiert, die wie folgt in Bezug auf die Tidalvolumina ( $V_t$ , die Atemfrequenz (AF), den maximalen Beatmungsdruck ( $p_{Max}$ ), das Inspirations-Expirationsverhältnis (I:E), sowie die inspiratorische Sauerstofffraktion ( $FiO_2$ ) behandelt und einer SHAM Kontrollgruppe ohne HKS gegenübergestellt wurden:

*Tabelle 4 Beatmungsvolumina und no flow time der Interventionstiere*

<b>Gruppe</b>	<b>HKS ohne Intervention</b>	<b>Beamtungsvolumen</b>
ULTVV 4	4 Minuten HKS	$V_t: 2-3 \frac{ml}{kgKG}$ AF: 50/min $p_{Max}$ : 40mmHg I:E: 1:1 $FiO_2$ : 1,0
ULTVV 8	8 Minuten HKS	$V_t: 2-3 \frac{ml}{kgKG}$ AF: 50/min $p_{Max}$ : 40mmHg I:E: 1:1 $FiO_2$ : 1,0
IPPV 4	4 Minuten HKS	$V_t: 8-10 \frac{ml}{kgKG}$ AF: 10/min $p_{Max}$ : 40mmHg I:E: 1:1 $FiO_2$ : 1,0
IPPV 8	8 Minuten HKS	$V_t: 8-10 \frac{ml}{kgKG}$ AF: 10/min $p_{Max}$ : 40mmHg I:E: 1:1 $FiO_2$ : 1,0



### 3.3 Vorbereitung und Aufbau

Zur Vorbereitung der Tiere wurde bereits auf dem landwirtschaftlichen Betrieb vor dem Transport zum Labor eine Prämedikation aus  $2,5 \frac{mg}{kgKG}$  Azaperon,  $1,5 \frac{mg}{kgKG}$  Ketaminhydrochlorid sowie  $0,3 \frac{mg}{kgKG}$  Midazolamhydrochlorid intramuskulär ca. zwei fingerbreit kaudal des Ohrgrundes verabreicht, um die Überführung zu erleichtern sowie eine Stressreaktion und daraus resultierende kardiovaskuläre Komplikationen zu vermeiden.

Bei Eintreffen des Tieres erfolgte eine zeitnahe Instrumentierung mit einer Venenverweilkanüle am Ohr, die zur Injektion der zur Einleitung verwendeten Medikamente nach Standard der ansässigen Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz benötigt wurde. Es wurden  $4 \frac{\mu g}{kgKG}$  Fentanylcitrat (Janssen-Cilag GmbH, Neuss [DE]),  $2 \frac{mg}{kgKG}$  Propofol (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg [DE]) und zur Relaxation 25mg Atracuriumbesilat (Hikma Pharma GmbH, Martinsried [DE]) verwendet, sodass eine sofortige Intubation nach gesicherter nicht invasiver Beatmung über die Verwendung einer Beatmungsmaske (Midmark Corporation, Miamisburg [US]) mittels Beatmungsgerät Engström Carestation (General Electrics, Frankfurt a.M. [DE]) bei CO<sub>2</sub> gesteuerter Frequenz mit inspiratorischer Sauerstofffraktion von 100% begonnen werden konnte.

Das Tier wurde ab Injektion der Medikamente in Rückenlage auf einem Tisch mit den Läufen fixiert.

Während der Vorbereitung zur Intubation wurde, die zunächst über Bolusgabe erreichte Narkose auf ein Perfusorsystem (B. Braun Melsungen AG, Melsungen [DE]) umgestellt, über welches Fentanylcitrat mit  $8-12 \frac{\mu g}{kgKG \cdot h}$  und Propofol mit  $4 \frac{mg}{kgKG \cdot h}$  je nach Bewusstseinslage des Tieres mit variablen Laufraten über die Venenverweilkanüle am Ohr appliziert wurden.

Zur Intubation wurde mittels direkter Laryngoskopie der endotracheale Tubus (Rüsch sterile endotracheal tube 7.0/7.5, Wirutex Rüsch, Sulzbach [DE]) wahlweise der Größen 7 oder 7,5 verwendet. Bei frustraner Intubation konnte auf den Einsatz einer Fiberoptik zurückgegriffen werden.

Das verwendete Beatmungsgerät konnte nach erfolgreicher Intubation umgestellt werden auf eine Grundeinstellung des FiO<sub>2</sub> von 40%, sowie eines Beatmungsvolumens von  $6 \frac{ml}{kgKG}$

einem PEEP von 5mbar und einem Inspirationsdruck von 15mbar bei einer Frequenz von 20-30/min.

Nach Intubation konnte die weitere Instrumentierung erfolgen, insbesondere wurde eine weitere Venenverweilkanüle als großlumiger Zugang im Bereich der Milchleiste gelegt, um die sichere Narkose mittels total intravenöser Anästhesie (TIVA) zu gewährleisten. Außerdem wurde ein Oxymetriesensor (Somanetic Invos, Covidien Deutschland GmbH [DE]) auf der Stirn platziert, zur Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung (abgeleitet über Somanetic Invos Oximeter scerebral/somatic; Covidien Deutschland GmbH, Neustadt [DE]), sowie ein Oxymetriesensor (Covidien adult soma sensor, Medtronic GmbH [DE]) am Ohr zur Bestimmung der peripheren Sauerstoffsättigung (abgeleitet über Massimo Radical 7, Masimo Coporation, Neuchatel [CH]). Abschließend wurde eine Magensonde als zusätzlicher Aspirationsschutz eingelegt.

Da für die fortlaufenden Messungen aller kreislaurelevanter Daten zentralvenöse und -arterielle Zugänge benötigt wurden, wurde im Folgenden auf beiden Seiten im Bereich der Vena und Arteria femoralis sowohl eine venöse als auch eine arterielle Schleuse (Radifocus introducer, Teruom International Systems [JPN] bzw. percutaneous sheath introducer set, Arrow International Inc. [USA]) ultraschallgestützt und unter sterilen Kautelen gelegt. Hierzu wurde zunächst die Punktionsstelle desinfiziert und mittels Lochtuch abgedeckt. Die Ultraschallsonde wurde steril verpackt, um die benötigten Gefäße tangential zur Punktionsrichtung darstellen zu können. Nach erfolgreicher Punktion konnte nach Seldinger Technik zunächst ein Führungsdraht vorgeschoben und die Kanüle herausgezogen werden. Über den eingeführten Draht wurde zunächst ein Dilatator zur Bougierung des Stichkanals eingeführt. Der Stichkanal wurde inzidiert und nach Entfernung des Dilatators die Schleusen eingelegt und mit den im folgenden genannten Kathetern und Materialien versehen. (siehe Tabelle 5)

Verwendet wurden bereits zusammengestellte ZVK-Lege-Sets (Version5, Wagner Kliniksbedarf e.K., Remscheid [DE]).

Auf der linken Seite wurde venös ein pulmonalarterieller Druckkatheter (Swan-Ganz 7,5 Fr, Edwards Lifesciences Corporation, Irvine [US]), der zur Darstellung der Druckverhältnisse im rechten Vorhof, bzw. der Arteria pulmonalis als möglichen Wedge Druck dient, eingelegt.

Über den arteriellen Schenkel konnte mittels Thermodilutionskatheter (5 Fr, Pulsion Medical Systems, München [DE]) das angeschlossene PiCCO System (Pulskontur-Herzeitvolumen) verwendet werden.

Das PiCCO System (PiCCO2: Pulsion Medical System SE, Feldkirchen [DE]) dient dem hämodynamischen Monitoring und nutzt die arterielle Pulskonturanalyse und die Thermodilution zur Messung des Herzzeitvolumens (HZV), außerdem misst es den arteriellen Druck.

Zur Kalibrierung mittels Thermodilution wird isotonische, kalte Kochsalzlösung (Sterofundin 10ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen [DE]) zentralvenös appliziert, sodass ein Thermistor den Temperaturabfall registriert und den Messvorgang startet. Neben der Bestimmung des HZV können noch weitere Parameter wie der Herzindex (cardiac index [CI]), das globale enddiastolische Volumen (global end-diastolic volume [GEDV]), sowie das extravasale Lungenwasser (extravascular lung water [EVLW]) bestimmt werden. Die Messung wurde jeweils drei Mal wiederholt und der Durchschnitt bestimmt.

Auf der rechten Seite wurde ein Fibrillationskatheter (VascoStim B 2/5F, Vascomed GmbH, Binzen [DE]) venös eingelegt, um die Reanimationspflichtigkeit mittels elektrischer Stimulation durch einen Funktionsgenerator (Wobbel-Funktionsgenerator, Voltraft Model 8202; Voltcraft, Hirschau [DE]) und dadurch einsetzendem Kammerflimmern induzieren zu können. Nach erfolgreicher Reanimation wurde diese Schleuse genutzt, um weitere Medikamente oder auch Elektrolytlösungen applizieren zu können.

Die übrig geblieben arterielle Schleuse wurde zur in situ Messung der Sauerstoffsättigung mittel O<sub>2</sub> Partialdruckmessung über eine Ruthenium-Sonde (NeoFox-GT, Ocean Insight, Tampa&Orlando [US]) genutzt.

Nach Abschluss der Instrumentierung wurden alle Katheter und Zugänge sicher fixiert.

Die Werte von Blutdruck, Herzfrequenz, ZVD, rechtsventrikulärem Druck, bzw. pulmonalarteriellen Druck wurden über einen Überwachungsmonitor (Datex Ohmeda S5, Datex Ohmeda GmbH, Duisburg [DE]) dargestellt.

Die Körpertemperatur konnte mittels Wärmesystem (Warmtouch Patient Warming System, Medtronics GmbH, Meerbusch [DE]) im Referenzbereich von 38,3 – 39,5°C gehalten werden.

*Tabelle 5 Übersicht der Instrumentierung*

<b>Gefäße</b>	<b>Instrumentierung</b>
A. femoralis links	5 Fr Schleuse Pulse contour cardiac output system
V. femoralis links	8-9 Fr Schleuse Swan-Ganz Pulmonalarterien-Katheter
V. femoralis rechts	6 Fr Schleuse Fibrillationskatheter
A. femoralis rechts	6-7 Fr Schleuse Neo Fox-GT

Die Gabe einer balancierten Elektrolytlösung erfolgte nach dem Schema  $5 \frac{ml}{kgKG}$  bis zum Erreichen des ROSC, danach Umstellung auf  $2,5 \frac{ml}{kgKG}$ , außerdem erhielten die Tiere einen Volumenbolus von  $30 \frac{ml}{kgKG}$  20 Minuten vor Beginn des Kammerflimmerns über den intravenösen Zugang an der Milchleiste. Nach ROSC wurde das Volumen mit  $30ml/kgKG$  über 2 Stunden fortgeführt. Zwischen Instrumentierung und Reanimation erfolgten die ersten Baseline Messungen (base line healthy [BLH]), um die Ausgangswerte zu ermitteln und um mögliche Tiere ausschließen zu können, wenn z.B. der Verdacht auf ein Ventrikelseptumdefekt bestand. Die weiteren Messzeitpunkte orientierten sich am Zeitpunkt der kardiopulmonalen Reanimation. Folgende Werte wurden bei jeder Messung erhoben:

*Tabelle 6 Erhobene Daten*

Aktuelle Laufraten der Medikamente	Fentanyl Propofol Arterenol
Basis-Vitalparameter	Herzfrequenz Blutdruck Rechtsventrikulärer Druck ZVD Temperatur Periphere Sauerstoffsättigung
Beatmungseinstellungen	FiO <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> Minutenvolumen Atemfrequenz P <sub>peak</sub> , P <sub>mean</sub> PEEP
BGA	<u>Arteriell</u> pH, pCO <sub>2</sub> , pO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , BE Kalium Calcium Glukose Laktat Hb  <u>Venös</u> pH, pCO <sub>2</sub> , pO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , BE
Sonstiges	Intravenöse Sauerstoffsättigung  <u>Parameter des PiCCO</u> - CI - GEDV - EVLW

Die BGA wurde vor Ort mittels Radiometer (Radiometer: BGA ABL 90 Flex, Radiometer, Krefeld [DE]) ausgewertet. Es wurde der BLH sowie nach Erreichen des ROSC folgend für die nächsten 6 Stunden im Abstand von einer Stunde, in der nächtlichen Überwachung im Abstand von zwei bis 4 Stunden, Proben entnommen.

Weitere laborchemische Daten, die das kleine Blutbild, Kreatinin, C-reaktives Protein (CRP), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Kreatinin-Clearance (mittels Sammelurin am Ende der Beobachtungszeit) beinhalteten, wurden als BLH, 5 Stunden nach ROSC sowie vor der Organentnahme entnommen und durch das Labor der Universitätsmedizin Mainz untersucht.

Nicht alle Werte waren für die in dieser Arbeit genannte Fragestellung relevant, sie wurden aber im Rahmen weiterer Untersuchungen in Hinblick auf Endorganschädigungen anderer Organe mitakquiriert.

Vor Beginn der Einleitung zur Reanimation wurden dem Versuchstier ein Liter balancierte Elektrolytlösung infundiert, sowie eine Vollheparinisierung mit 3000 IE Heparin (Heparin 5000IE/ml, Ratiopharm GmbH, Ulm [DE]) hergestellt.

Um eine standardisierte Tiefe des Drucks bei kardiopulmonaler Reanimation zu gewährleisten, wurde dem Tier ein automatisiertes Reanimationsgerät (LUCAS-2, Jolife AB, Lund [SWE]) angelegt, welches rhythmisch die Reanimation mit immer gleicher Tiefe und Entlastung durchführt.

Zur Überwachung der elektrischen Herzaktivität wurde ein EKG (Corpuls C3, GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple GmbH, Kaufering [DE]) mit kombiniertem Defibrillator mittels Defibrillationselektroden (Corpatch Easy, GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple GmbH, Kaufering [DE]) angebracht. Die Lagerung erfolgte zusätzlich zu dem benötigten Reanimationsboard des automatisierten Reanimationsgerätes in einer Vakuummatratze, um ein Verrutschen des Tieres bei Reanimation und ein mögliches Verschieben des Stempels zu verhindern.

### **3.4 Reanimation**

Zur Einleitung der Reanimation wurde mit Hilfe des Fibrillationskatheters ein Kammerflimmern mit einer Spannung von 12V unter Monitorkontrolle ausgelöst, wobei die Frequenz initial mit 50Hz auf bis zu 200Hz gesteigert wurde. Je nach zu untersuchender Gruppe wurden die Tiere ohne Beatmung oder Thoraxkompression für 4, bzw. 8 Minuten im HKS belassen. (siehe Tabelle 7)

Alle Tiere erhielten nach der jeweiligen interventionsfreien Zeit des HKS eine an die Leitlinien des Deutschen Rat für Wiederbelebung angelehnte Reanimation für 8 Zyklen mittels Basismaßnahmen (basic life support [BLS]) und 10 Zyklen mit erweiterten Maßnahmen (advanced life support [ALS]). (Perkins et al., 2021) (siehe Anhang 3)

Per definitionem werden für BLS 30 Thoraxkompressionen, gefolgt von 2 Beatmungsversuchen angestrebt und alle 2 Minuten eine Rhythmusanalyse mit Defibrillation bei defibrillierbaren Rhythmen durchgeführt. Im Rahmen der Studie konnte die Beatmung durchgehend ohne Beatmungspause fortgeführt werden, da der Atemweg bereits mittels endotrachealer Intubation gesichert war.

Für die ALS Zyklen kommt neben einer durchgehenden Kompression des Thorax zusätzlich die Applikation von Adrenalin und Amiodaron hinzu. Abweichend von den bestehenden Leitlinien, wird auch Vasopressin in unten genannter Dosis verwendet. Die Beatmungseinstellungen waren mit einem PEEP von 5mbar, einer Atemfrequenz von 10/min sowie unter 100% Sauerstoffapplikation ebenfalls für alle Gruppen gleich, lediglich die Atemzugvolumina unterschieden sich.

*Tabelle 7 Initialer HKS und Beginn Reanimation nach Gruppeneinteilung*

<b>Minuten nach HKS</b>	<b>Intervention</b>
0	Beginn des Kammerflimmerns Keine Beatmung
1	
2	
3	
4	Beginn CPR für 4 Minuten Tiere BLS
5	
6	
7	
8	Beginn CPR für 8 Minuten Gruppe BLS

Die Thoraxkompression erfolgte nach Leitlinie mit einer Frequenz von 100 Kompressionen pro Minute durch die mechanische Reanimationshilfe mit Unterbrechung bei der Analyse des EKGs. Nach 8 Zyklen BLS Schema wird die Reanimation mit ALS fortgesetzt. Siehe Tabelle 8

Tabelle 8 ALS Schema

Minuten nach Beginn ALS	Intervention	Medikamente
0	Beatmung je Gruppe Rhythmusanalyse Defibrillation mit 200J	Suprarenin 1mg Vasopressin 50 IE
2	Rhythmusanalyse Defibrillation mit 200J	
4	Rhythmusanalyse Defibrillation mit 200J	Suprarenin 1mg Vasopressin 15 IE Amiodaron 150mg
6	Rhythmusanalyse Defibrillation mit 200J <b>BGA</b>	
8	Rhythmusanalyse Defibrillation mit 200J	
10	Rhythmusanalyse Defibrillation mit 200J	Suprarenin 1mg Vasopressin 15 IE Amiodaron 150mg
12	Rhythmusanalyse Defibrillation mit 200J	
14	Rhythmusanalyse Defibrillation mit 200J	
16	Rhythmusanalyse Defibrillation mit 200J	Suprarenin 1mg Vasopressin 15IE
18	Rhythmusanalyse Defibrillation mit 200J	
20	Rhythmusanalyse Ende/ROSC	

### 3.5 Erreichen des ROSC

Bei Erreichen des ROSC wurde die Reanimation beendet und über die Applikation von Noradrenalin (Noradrenalin, Sanofi-Aventis GmbH, Frankfurt am Main [DE]) über das Perfusorsystem ein MAD von 55-60mmHg angestrebt.

Es folgten die Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters bei gefüllter Blase zur Feststellung der ausgeschiedenen Flüssigkeitsmengen.

Hierzu wurde sonographisch die Harnblase aufgesucht und die mögliche Punktionsstelle steril abgewaschen und abgedeckt. Mittels großlumiger Punktionsnadel eines ZVK-Punktionssets wurde die Harnblase punktiert und unter Aspiration in eine 10ml Spritze die korrekte Punktion bestätigt. Nach Etablierung eines Führungsdrahtes, konnte der suprapubische Blasenkatheter in die Harnblase vorgeschoben werden. Sobald Urin abgeleitet werden konnte, wurde der Katheter mit 5-10 ml Aqua destillata geblockt. Zum



Schutz vor Verrutschen und bakterieller Besiedlung wurde die Punktionsstelle mittels Schlitzkompressen fixiert.

Nach Entnahmen von Blutgasanalysen erfolgte die Anpassung vorhandener Parameter, so wurde die Beatmung über das Deeskalationsschema des ARDS-Network zur maschinellen Beatmung optimiert, mit dem Ziel von >93% peripher-kapillärer Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) (Brower et al., 2000). (siehe Tabelle 9 und 10)

*Tabelle 9 PEEP-Reduktion/FiO<sub>2</sub> Erhöhung nach Deeskalationsschema des ARDS-Network (Ferguson et al., 2012)*

<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7
<b>PEEP</b>	5	5	8	8	10	10	10	12
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0		
<b>PEEP</b>	14	14	14	16	18	18-24		

*Tabelle 10 PEEP-Erhöhung/FiO<sub>2</sub> Reduktion nach Deeskalationsschema des ARDS-Network (Ferguson et al., 2012)*

<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5
<b>PEEP</b>	5	8	10	12	14	14	16	16
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,5	0,5-0,8	0,8	0,9	1,0	1,0		
<b>PEEP</b>	18	20	22	22	22	24		

Da während des Beobachtungszeitraums auch laborchemische Veränderungen auftreten konnten, wurden weitere Medikamente wie Glukose (40ml G40% in die laufende Infusion) bei Hypoglykämie oder 10% Calciumgluconat (10ml intravenös) bei Hypocalcämie vorgehalten. Referenzbereich wurden für Glukose zwischen  $3,9-6,4 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$  und für Calcium zwischen  $2,4-3,5 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$  definiert (Kraft and Duerr, 2013). Außerdem wurden die Laufraten von Fentanyl, Propofol sowie Arterenol je nach Bewusstseinslage und hämodynamischer Stabilität angepasst.

Nach Beobachtung und Überwachung des Versuchstieres wurde am nächsten Tag, ca. 20-22 Stunden nach ROSC, die Organentnahme durchgeführt.

### **3.6 Organentnahme und pathologische Aufbereitung**

Zur Vorbereitung der Organentnahme wurde flüssiger Stickstoff zur Aufbewahrung von Proben für die Molekularpathologie bereitgestellt sowie Gefäße mit Formalin zur Fixierung der Niere selbst. Um einen möglichen Schaden des Gewebes zu vermeiden, erfolgte das Zurechtschneiden der Organe auf einer gekühlten Fläche.

Zunächst wurde zur vorausgehenden Sedierung ein Propofolbolus appliziert, um das Bewusstsein des Tiers sicher auszuschalten. Die Euthanasie erfolgte mittels Kaliumchlorid (1 M Kaliumchlorid Lösung 7,46% 20ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen [DE]).

Zur Präparation der Niere wurde das Tier in Bauchlage gebracht und im Flankenbereich über einen horizontalen Schnitt kurz unterhalb des Rippenbogens auf der linken Seite eröffnet. Zunächst wurde hierbei die Fascia renalis von der Niere gelöst, sodass diese frei beweglich ein Stück aus der retroperitonealen Loge mobilisiert werden konnte.

Mittels Klemmen wurden die versorgenden Gefäße unterbunden und im Anschluss durchtrennt, sodass das Organ im Ganzen entnommen werden konnte.

Auf einer gekühlten Fläche wurde die Niere mit einem vertikalen Schnitt durch das zentralliegende Nierenbecken, sowie einen zentralen horizontalen Schnitt durch den oberen Nierenpol präpariert, sodass bei der Fixierung mittels Formalin möglichst alle Bereiche durchtränkt wurden. Um eine Kontamination während der Präparation gering zu halten, wurden mittels RNase Lösung (RNaseZap-Spray, Thermo Fisher Scientific, Waltham [US]), die verwendeten Instrumente und Unterlagen behandelt.

Mit Unterstützung der Pathologen der Gewebe-Biobank des Instituts für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz wurde das bereits fixierte Gewebestück eingebettet, indem zunächst über eine aufsteigende Alkoholreihe sukzessive Wasser entzogen wurde. Über ein Intermedium wurde das Gewebe nun überführt, damit eine Verbindung zwischen dem verwendeten Alkohol und dem folgenden Paraffin hergestellt werden konnte.

Die eigentliche Einbettung erfolgte in erwärmtes und flüssiges Paraffin, welches dann durch Kühlung aushärtete.

Das Schneiden wurde mittels Mikrotoms durchgeführt, sodass ca. 2 µm dicke Schnitte entstanden, die in einem Wasserbad bei 35°C gestreckt wurden. Die auf der Oberfläche schwimmenden Schnitte wurden dann auf einen Objektträger aufgezogen.

Für eine bessere Beurteilung der Schnitte erfolgte eine Hämatoxylin-Eisen-Färbung nach Rezeptur des Instituts für Pathologie der Johannes Gutenberg Universität Mainz, welche Kerne blau, Zytoplasma sowie Bindegewebe rot und Erythrozyten rot-orange darstellt. (siehe Anhang 1)

Die Bewertung des histologischen Zustandes der Niere fand durch die ansässige Klinik für Pathologie statt. Diese nutzten zur Bewertung einen Score, der endotheliale, glomeruläre, tubuläre und tubulo-interstitielle Schäden erfasst und als EGTI Score bezeichnet wird.

Es wurden 69 Tiere in der Studie reanimiert, wobei nicht alle Tiere einen ROSC erreichten, sodass für die Gruppe IPPV 5 Tiere, für ULTVV, 6 Tiere und für SHAM 4 Tiere eingeschlossen wurden. (siehe Abbildung 3)

Die Auswertung aller Daten erfolgte über das Statistikprogramm SPSS und Excel. Zunächst wurden alle Gruppen, das heißt IPPV 4 (4 Minuten HKS vor Beginn der Reanimation), IPPV 8 (mit 8 Minuten HKS vor Beginn der Reanimation), ULTVV 4 und ULTVV 8 untereinander und dann in Relation zu SHAM-Tieren ausgewertet wurden. Aufgrund der geringen ROSC-Raten während der Studie insbesondere in den Gruppen IPPV8 und ULTVV 8, wurden im Verlauf die Gruppen gepoolt, sodass eine Auswertung von IPPV\_gesamt zu ULTVV\_gesamt und SHAM durchgeführt wurde.

Überprüft wurden die Gruppen mittels abhängigem und unabhängigem t-Test, außerdem wurden Korrelationen mittels Pearson getestet.

Diese Umstellung diente zum einen der Erhöhung der statistischen Signifikanz, zum anderen konnte der Fokus deutlicher auf die Veränderungen des Outcomes aufgrund der Beatmungsvolumina gelegt werden. Der Faktor Zeit wurde in der Betrachtung reduziert.

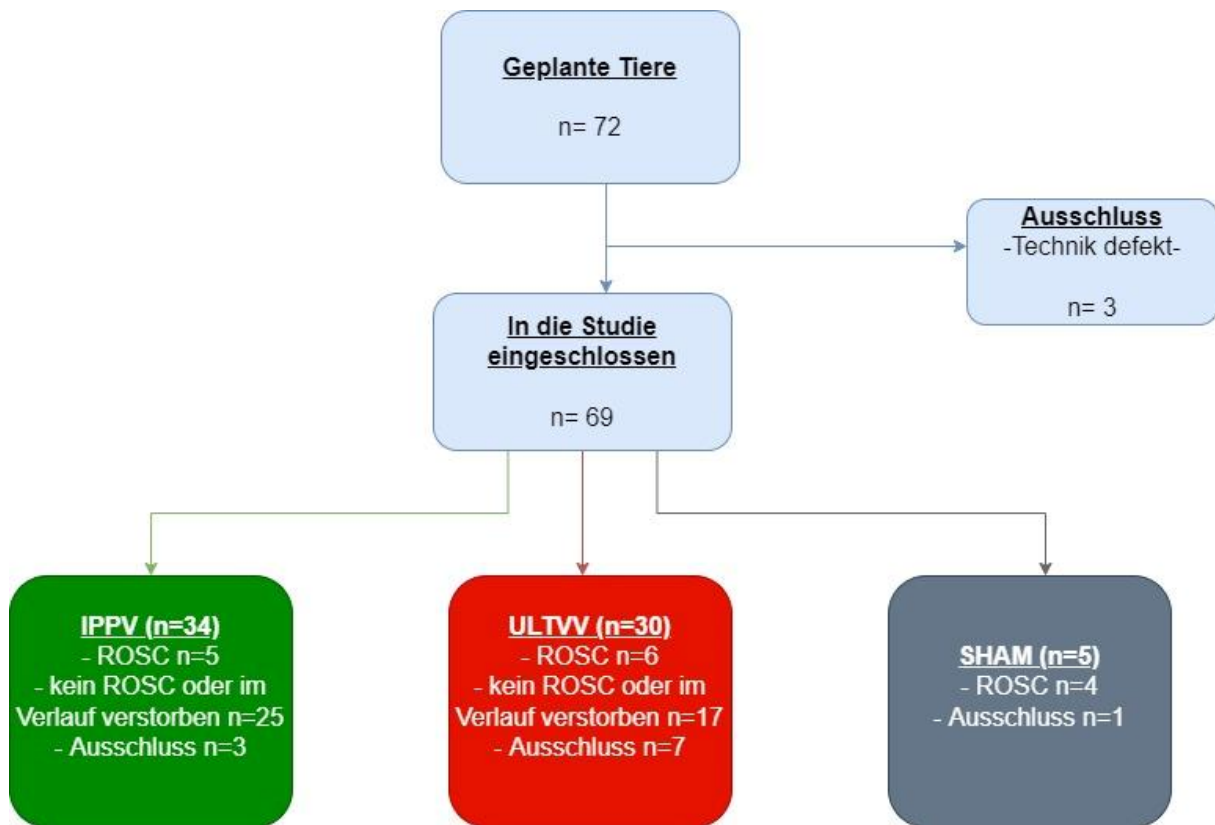


Abbildung 3 Flowchart der Rekrutierung

In der Literaturrecherche ergab sich für die Untersuchung der zugrundeliegenden Fragestellung, dass Serumkreatinin eine zentrale Rolle in der Beurteilung des reinen Nierenoutcomes spielt, weshalb zunächst die Entwicklung dieses Parameters in Bezug auf die Beatmungsform Betrachtung findet.

Im Verlauf erfolgte die Auswertung von weiteren relevanten, erhobenen Daten, die sich in der bestehenden Literatur jedoch nicht deutlich hervorheben können, um die Auswirkung der Beatmung auf das Nierenoutcome einzuschätzen.

Zunächst erfolgte die Betrachtung der Retentionswerte der Niere (Kreatinin, Kreatinin Clearance, Harnstoff und Harnzeitvolumen), im Anschluss die Auswertung des histopathologischen EGTI-Scores und die Auswertung der Kreislaufparameter (ZVD, MAD) sowie des Laktats.

## 4. Ergebnisse

Für eine bessere Übersicht wird die Ergebnisdarstellung in folgende Abschnitte unterteilt:

4.1. Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff, Kreatinin-Clearance, Urinvolumen)

4.2. Histopathologische Schädigung (EGTI-Score)

4.3. Hämodynamik (MAD, ZVD, Arterenol-Dosierung) und Laktat

### 4.1. Retentionsparameter

Für die Auswertung der gesammelten Kreatinin-Daten wurde zunächst überprüft, ob es einen signifikanten Anstieg des Wertes von gemessener BLH zum ersten Messzeitpunkt nach ca. 5 Stunden post-ROSC (Kreatinin\_1) und zum zweiten Messzeitpunkt nach 20-22 Stunden (Kreatinin\_2) gibt.

Tiere der IPPV-Gruppe zeigen einen signifikanten Anstieg des Kreatinins von BLH zu Kreatinin\_1 ( $t=-6,34$ ;  $p=0,03$ ; SEM 0,46) als auch zu Kreatinin\_2 ( $t=-3,10$ ;  $p=0,036$ ; SEM 0,23). Übereinstimmend dazu zeigt die ULTVV-Gruppe ähnliche Ergebnisse, sodass der Anstieg des Kreatinins von BLH zu Kreatinin\_1 ( $t=-5,0$ ;  $p=0,004$ ; SEM 0,08) als auch zu Kreatinin\_2 ( $t=-3,2$ ;  $p=0,024$ ; SEM 0,2), signifikant ist.

Für die Vergleichsgruppe der SHAM-Tiere können abweichende Ergebnisse festgestellt werden. Hier ist der Anstieg des Kreatinins von BLH bis zum ersten Messzeitpunkt noch signifikant ( $t=-14,81$ ;  $p<0,01$ ; SEM 0,01), diese Signifikanz wird aber im Vergleich von BLH zum zweiten Zeitpunkt ( $t=-2,25$ ;  $p=0,11$ ; SEM 0,16) nicht erreicht.

In der Betrachtung der absoluten Werte des Kreatininanstiegs zeigt sich außerdem, dass ULTVV mit durchschnittlich  $0,62 \frac{mg}{dl}$  ebenfalls signifikant, aber in absoluter Betrachtung weniger deutlich steigt als Tiere der IPPV-Gruppe ( $0,71 \frac{mg}{dl}$ ). SHAM-Tiere erfahren gemittelt lediglich einen Anstieg um  $0,36 \frac{mg}{dl}$ . Zu beachten ist die Zunahme der Streuung zum Zeitpunkt Kreatinin\_2 für alle Gruppen, sowie bereits für ULTVV zum Zeitpunkt Kreatinin\_1. (siehe Abbildung 4)

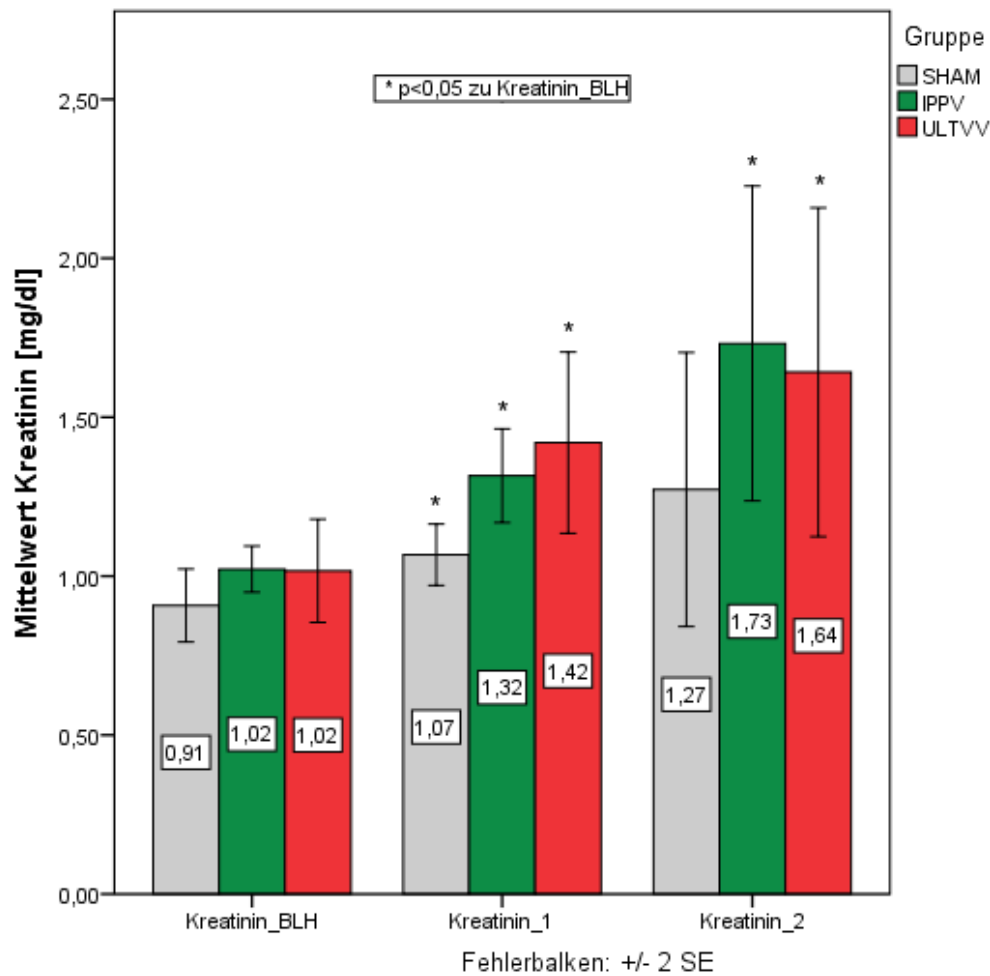


Abbildung 4 Anstieg des Kreatinins über die Zeit mit der Angabe von zwei Standardfehlern.

Für IPPV und ULTVV zeigt sich ein signifikanter Anstieg von BLH zu beiden Messzeitpunkten post ROSC, hingegen für SHAM nur für den ersten Messzeitpunkt.

In der grafischen Darstellung des Serumkreatinin-Verlaufs kann eine zunächst stärkere Steigung für ULTVV beschrieben werden, die jedoch durch einen späteren Anstieg bei IPPV überschritten wird. (siehe Abbildung 5)

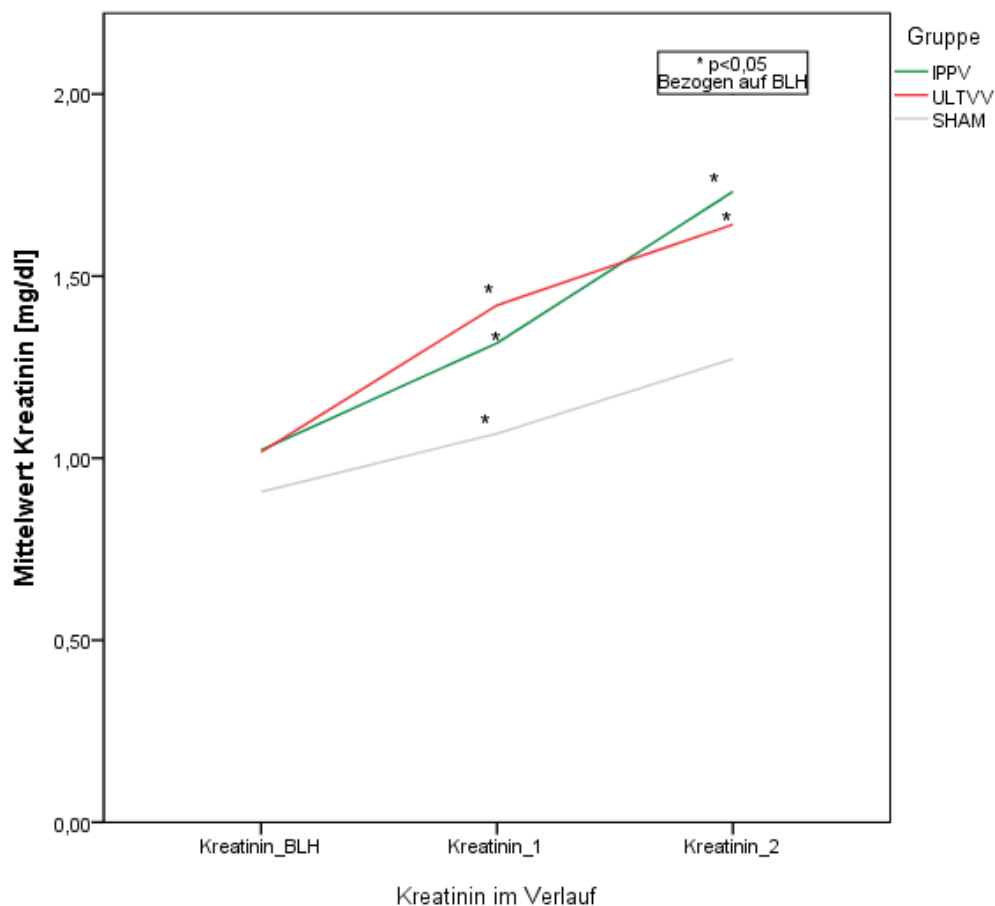


Abbildung 5 Verlauf des Serumkreatinins

Sowohl für die Interventionsgruppen ULTVV und IPPV als auch die Kontrollgruppe SHAM zeigen sich ein signifikanter Anstieg des Serumkreatinins zum ersten Messzeitpunkt. Zum zweiten Messzeitpunkt sinkt das Kreatinin für ULTVV wiederum signifikant, wobei IPPV einen weiteren signifikanten Anstieg im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt zeigt. SHAM kann keinen weiteren Anstieg verzeichnen

Im t-Test für unabhängige Stichproben kann Kreatinin\_1 als punktuell ausgewerteter Parameter im Gruppenvergleich für IPPV zu ULTVV keinen signifikanten Unterschied finden.

Gleiches gilt für den Vergleich von ULTVV zu SHAM, sodass der gefundene Anstieg des Kreatinins zum ersten Messzeitpunkt nicht signifikant im Gruppenvergleich ist. Lediglich im Vergleich von IPPV zu SHAM ist der Mittelwertsunterschied und somit der Anstieg des Kreatinin\_1 für IPPV deutlicher als für SHAM ( $t=2,6$ ;  $p=0,03$ ; SE 0,09). (siehe Abbildung 6)

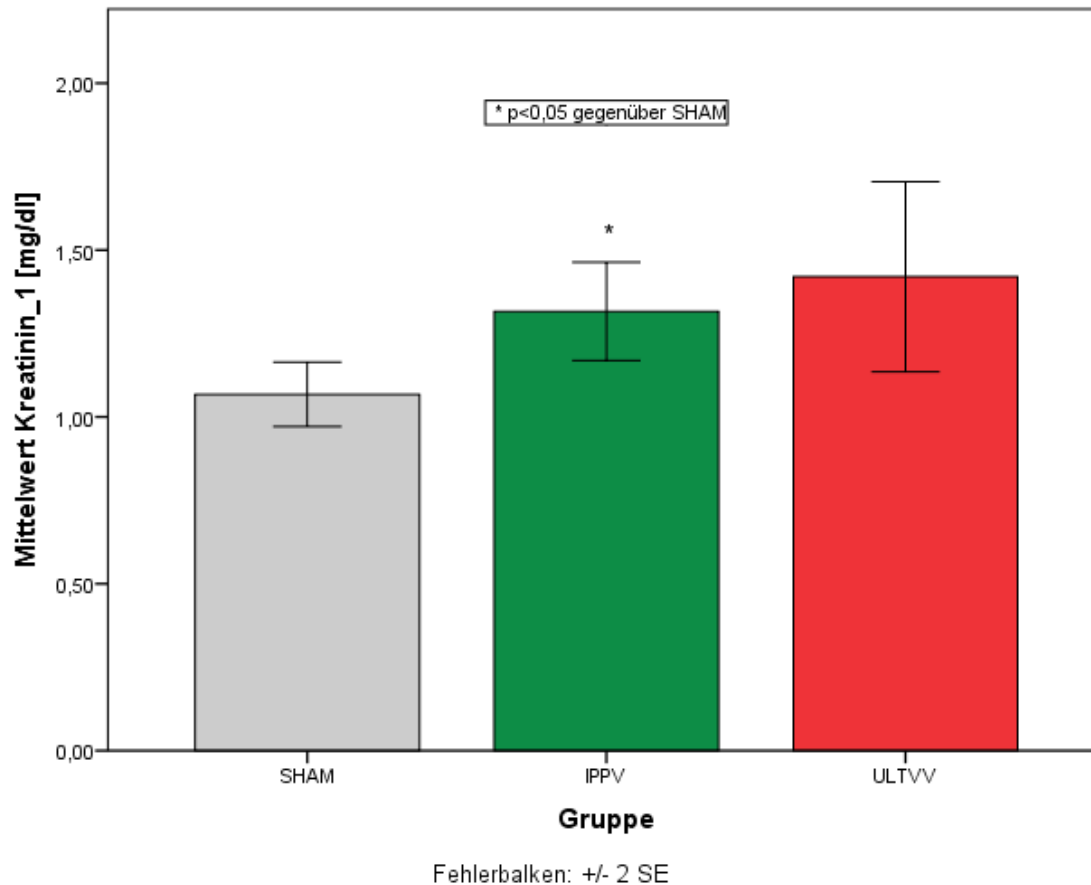


Abbildung 6 Punktvergleich der Kreatinin\_1 Auswertung zwischen den Beatmungsgruppen

Lediglich IPPV zeigt einen signifikant größeren Mittelwert für diesen Messzeitpunkt

Bei Auswertung des solitären Kreatinin\_2 Werts im Gruppenvergleich kann gleichermaßen für IPPV zu ULTVV kein signifikanter Mittelwertsunterschied festgestellt werden, ebenso wenig für IPPV zu SHAM und für ULTVV zu SHAM.

Die Auswertung der Harnstoff Daten ergaben folgende Ergebnisse pro Gruppe.

IPPV verzeichnet keine signifikante Erhöhung des Harnstoffs von BLH zum ersten Messzeitpunkt ( $t=-1,68$ ;  $p=0,17$ ; SEM 1,07), jedoch war die Steigerung des Wertes von BLH zum zweiten Messzeitpunkt signifikant ( $t=-2,82$ ;  $p=0,048$ ; SEM=3,12), genauso wie der Anstieg von Harnstoff\_1 zu Harnstoff\_2 ( $t=-2,8$ ;  $p=0,048$ ; SEM=2,5).

Im Gegensatz dazu stellte sich die Zunahme des Harnstoffs für ULTVV mit folgenden Ergebnissen dar.

Der Vergleich von Harnstoff\_BLH zu Harnstoff\_1 kann einen signifikanten Anstieg des Wertes detektieren ( $t=-4,84$ ;  $p=0,005$ ; SEM=0,79).



Harnstoff\_2 zeigt sich ebenfalls als signifikant größer zum BLH ( $t=3,37$ ;  $p=0,02$ ;  $SEM=2,9$ ) (siehe Abbildung 7)

Für den Gruppenvergleich von IPPV zu ULTVV unter Betrachtung des Harnstoff\_1 Wertes, kann ein höherer Wert für ULTVV als für IPPV festgestellt werden, jedoch ohne Signifikanz ( $t=-1,9$ ;  $p=0,1$ ;  $SE=1,64$ ).

Auch die Kontrollgruppe SHAM hat hier im Mittel höhere Harnstoff Werte zum ersten Messzeitpunkt, wiederum ohne statistische Signifikanz ( $t=-1,18$ ;  $p=0,28$ ;  $SE=2,5$ ).

Im Vergleich der Mittelwerte des Harnstoff\_2 ergeben sich für ULTVV verglichen mit IPPV nicht signifikant höhere Harnstoffwerte ( $t=-0,7$ ;  $p=0,53$ ;  $SE=2,8$ ), was ebenso für ULTVV und den Vergleich zur Kontrollgruppe SHAM gilt ( $t=1,12$ ;  $p=0,29$ ;  $SE=2,8$ ). IPPV zeigt ebenso höhere Werte gegenüber SHAM, welche wiederum nicht signifikant sind ( $t=0,47$ ;  $p=0,65$ ;  $SE=2,75$ ).

Für die Auswertung der SHAM-Gruppe im Bereich des Harnstoffs kann für keinen Messzeitpunkt eine signifikante Steigerung zu BLH detektiert werden, wenn auch insgesamt eine Zunahme der absoluten Werte vorliegt. Diese hat die deutlichste Ausprägung für ULTVV-Tiere mit  $9,67 \frac{mg}{dl}$  Anstieg, gefolgt von IPPV mit  $8,8 \frac{mg}{dl}$  und SHAM mit  $3,5 \frac{mg}{dl}$ .

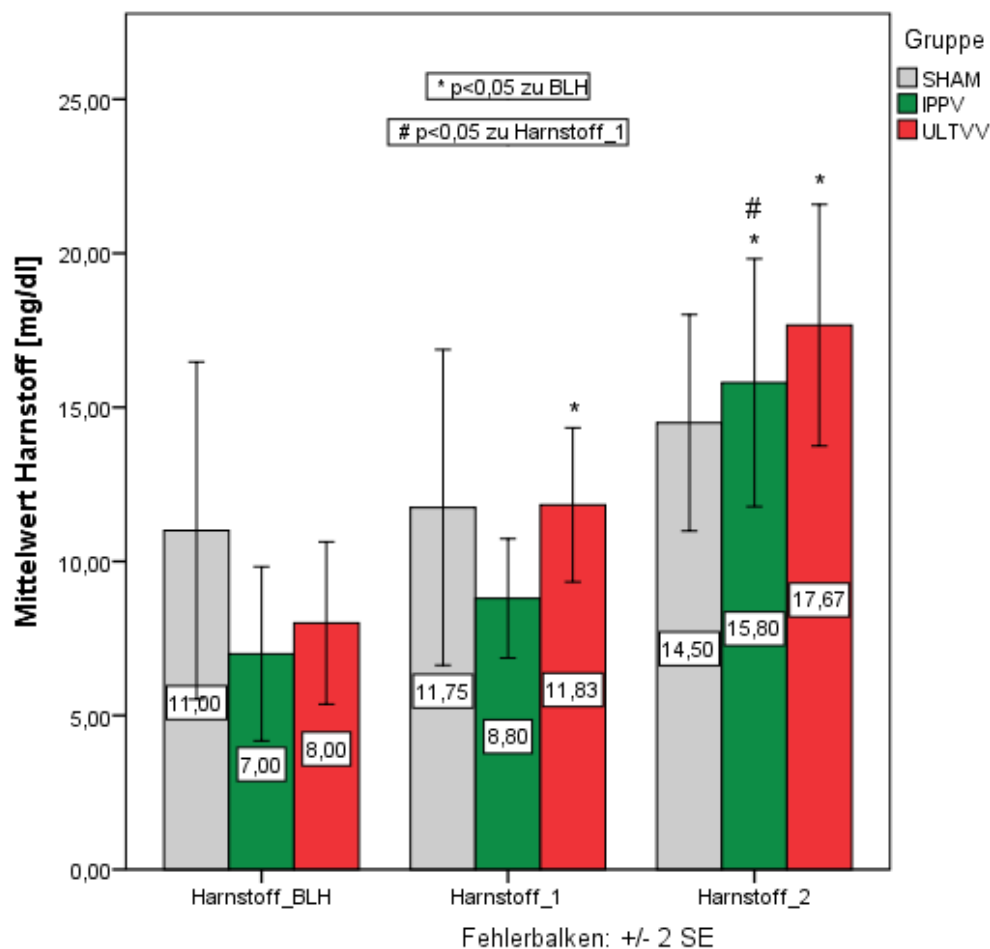


Abbildung 7 Anstieg des Harnstoffs im zeitlichen Verlauf

In allen drei Gruppen erfolgt ein Anstieg des Harnstoffs, der für IPPV zum zweiten Messzeitpunkt sowohl für BLH als auch Harnstoff\_1 signifikant ist. Für ULTVV sind sowohl der Anstieg zum ersten als auch zum zweiten Messzeitpunkt gegenüber BLH signifikant.

Für die Kreatinin-Clearance als dritten direkten Nierenfunktionsparameter können folgende Ergebnisse verzeichnet werden.

ULTVV kann gegenüber IPPV eine höhere Clearance nachweisen, die keine Signifikanz zeigt ( $T=-0,67$ ;  $p=0,5$ ;  $SE=20,18$ ).

Beide Interventionsgruppen haben im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch niedrigere Werte, von denen SHAM gegenüber IPPV statistisch signifikant ist ( $t=-7,0$ ;  $p<0,001$ ;  $SE=8,5$ ). (siehe Abbildung 8)

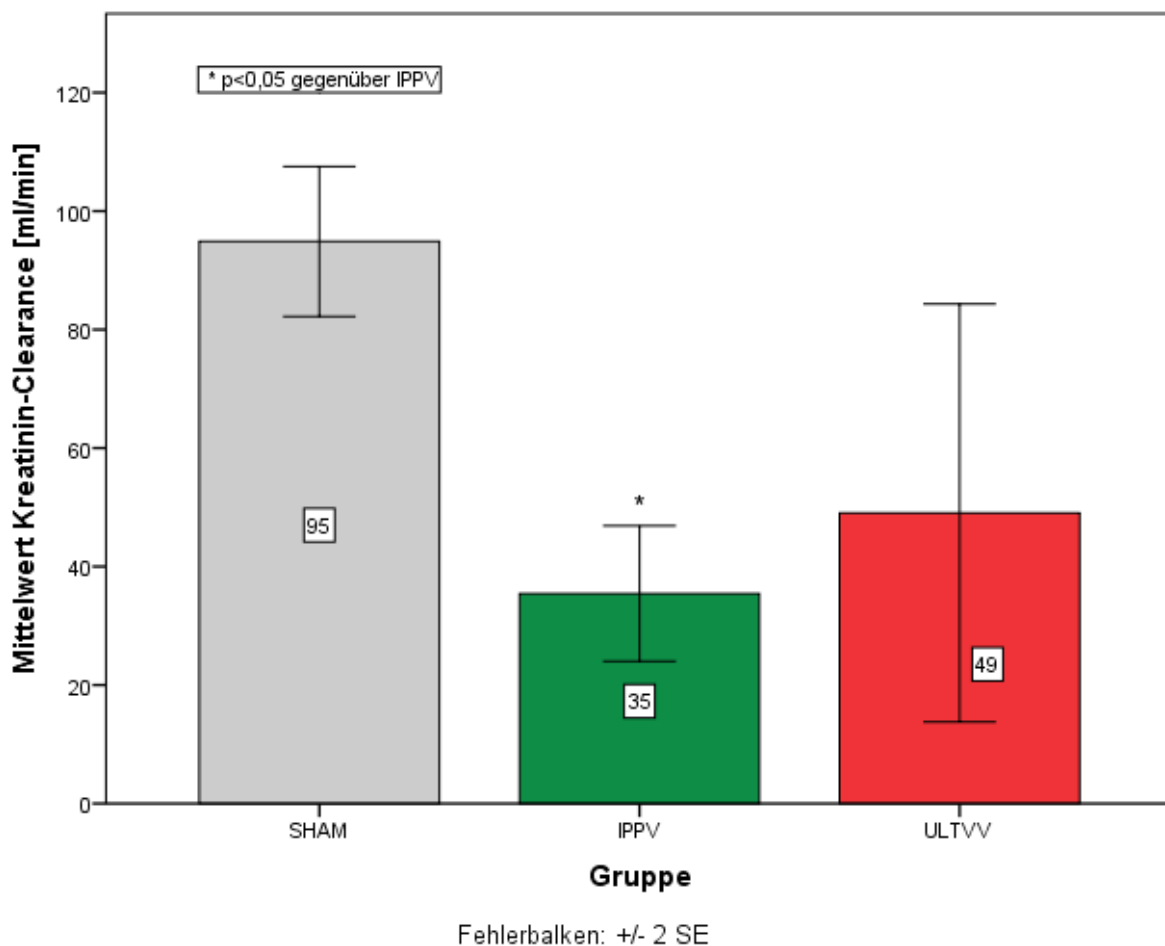


Abbildung 8 Kreatinin Clearance der Interventions- und Kontrollgruppe In beiden Interventionsgruppen zeigen sich geringere Werte als gegenüber der Kontrollgruppe, wobei IPPV die geringste, signifikante Clearance zeigt.

Auch die Betrachtung des ausgeschiedenen Harnzeitvolumens findet Betrachtung. Im Gruppenvergleich von IPPV zu ULTVV kann für IPPV ein geringeres Volumen festgehalten werden ( $T=-0,65$ ;  $p=0,53$ ;  $SE\ 607,55$ ). Für beide Interventionsgruppen ergibt sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe mittels t-Test jedoch ein höheres ausgeschiedenes Volumen (ULTVV/SHAM:  $t=0,8$ ;  $p=0,45$ ;  $SE=547,1$  – IPPV/SHAM:  $t=0,57$ ;  $p=0,96$ ;  $SE=663,45$ ).

Alle Ergebnisse dieser Auswertung haben keine statistische Signifikanz.

Sowohl Serumkreatinin als auch Harnzeitvolumen stellen anhand der KDIGO Kriterien Parameter dar, die für die Einteilung des AKI genutzt werden und die älteren RIFLE und AKIN-Stadien vereint. (siehe Anhang 2)

In dieser Studie wurde der Urin nicht stundenweise bilanziert, sondern für einen Gesamtzeitraum von ca. 15 Stunden ermittelt, sodass eine genaue Einteilung in die KDIGO Kriterien nicht sicher erfolgen kann. Legt man jedoch den Anstieg des

Serumkreatinins für die Versuchsdauer als alleiniges Kriterium zugrunde (siehe Tabelle 11), so zeigen sich für die Interventionsgruppen folgende Ergebnisse.

IPPV kann mit je zwei Tieren für Stadium I und II des AKI eingeteilt werden, ein Tier zeigt keinen ausreichenden Anstieg des Serumkreatinins für den Nachweis einer Nierenfunktionsstörung. ULTVV kann mit vier Tieren im Stadium I und nur einem Tier in Stadium II, sowie einem Tier ohne relevante Funktionseinschränkung ein besseres Ergebnis erzielen. Die Kontrollgruppe verzeichnet zwei Tiere ohne Einschränkung, sowie zwei Tiere mit Stadium I.

*Tabelle 11 Theoretische Einteilung des AKI anhand der KDIGO Kriterien ohne Berücksichtigung des ausgeschiedenen Volumens*

	<b>IPPV</b>	<b>ULTVV</b>	<b>SHAM</b>
<b>Stadium I</b>	2	4	2
<b>Stadium II</b>	2	1	0
<b>Stadium III</b>	0	0	0
<b>Keine Funktionsstörung</b>	1	1	2

*ULTVV zeigt die geringste Gesamtschädigung, jedoch finden sich auch in der Kontrollgruppe anhand des Serumkreatinins festgestellte beginnende AKI*

## 4.2. Histopathologische Schädigung

Grundlage für die Betrachtung des histopathologischen Schadens bildet der EGTI-Score, der vier Bereiche abbildet und nach folgenden Merkmalen Punkte vergibt:

*Tabelle 12 EGTI Score Punktvergabe*

Area	Damage	Score
<b>tubular</b>	no damage	0
	loss of Brush Border in less than 25% of tubular cells	1
	integrity of basal membrane	
	loss of BB in more than 25% of tubular cells	2
	thickened basal membrane	
	(plus) Inflammation, cast formation, necrosis up to 60% of tubular cells	3
	(plus) Necrosis in more than 60% of tubular cells	4
<b>endothelial</b>	no damage	0
	endothelial swelling	1
	endothelial disruption	2
	endothelial loss	3
<b>glomerular</b>	no damage	0
	thickening of Bowman capsule	1
	retraction of glomerular tuft	2
	glomerular fibrosis	3
<b>tubulo/interstitial</b>	no damage	0
	inflammation, haemorrhage in less than 25% of tissue	1
	(plus) necrosis in less than 25% of tissue	2
	necrosis up to 60%	3
	necrosis more than 60%	4

Für die Auswertung des EGTI-Scores ergaben sich für den Grad der endothelialen, tubulären, glomerulären und interstitiellen Schädigung folgende Beobachtungen.

Die endotheliale Schädigung kann für ULTVV sowohl gegenüber SHAM als auch gegenüber IPPV mit höheren Scores bewertet werden, wobei lediglich im Vergleich zur Kontrollgruppe statistische Signifikanz herrscht ( $t=2,82$ ;  $p=0,02$ ;  $SE=0,21$ ). Ebenso, wenn auch nicht signifikant, sind die erzielten Scores für IPPV zu SHAM größer ( $t=1,83$ ;  $p=0,11$ ;  $SE=0,27$ ).

In der glomerulären Addition kann ein ähnliches Bild gefunden werden. IPPV und ULTVV weisen gegenüber SHAM jeweils größere Schäden in der Kumulation auf, wenn auch für

keine der beiden Interventionsgruppen signifikant (IPPV:  $t=1,44$ ;  $p=0,2$ ;  $SE=0,42$  - ULTVV:  $t=2,16$ ;  $p=0,06$ ;  $SE=0,31$ ). Im direkten Vergleich der Interventionsgruppen IPPV zu ULTVV kann ebenfalls für ULTVV ein höherer Score ermittelt werden, wiederum ohne statistische Signifikanz ( $t=-0,16$ ;  $p=0,88$ ;  $SE=0,43$ ).

Die tubuläre Schädigung anhand des EGTI-Scores zeigt für jede Gruppe eine Verdickung der Basalmembran (siehe Abbildung 9), sodass alle Mittelwerte identisch sind und folglich eine statistische Auswertung mittels T-Test nicht durchgeführt werden kann.

Tubulo-interstitiell werden insbesondere für SHAM-Tiere höhere Scores mit Inflamationszeichen erzielt. (siehe Abbildung 10)

So zeigt SHAM sowohl gegenüber IPPV als auch gegenüber ULTVV einen ausgeprägteren Schaden, ohne statistische Signifikanz (IPPV:  $T=-0,36$ ;  $p=0,73$ ;  $SE=0,28$  – ULTVV:  $T=-0,15$ ;  $p=0,89$ ;  $SE=0,28$ ). Vergleicht man direkt IPPV zu ULTVV, ist der Score im Mittel für ULTVV höher als für IPPV, jedoch wiederum ohne signifikanten Unterschied ( $T=-0,26$ ;  $p=0,8$ ;  $SE=0,23$ ).

Eine Übersicht über die erhobenen Scores zeigt die Abbildung 11.

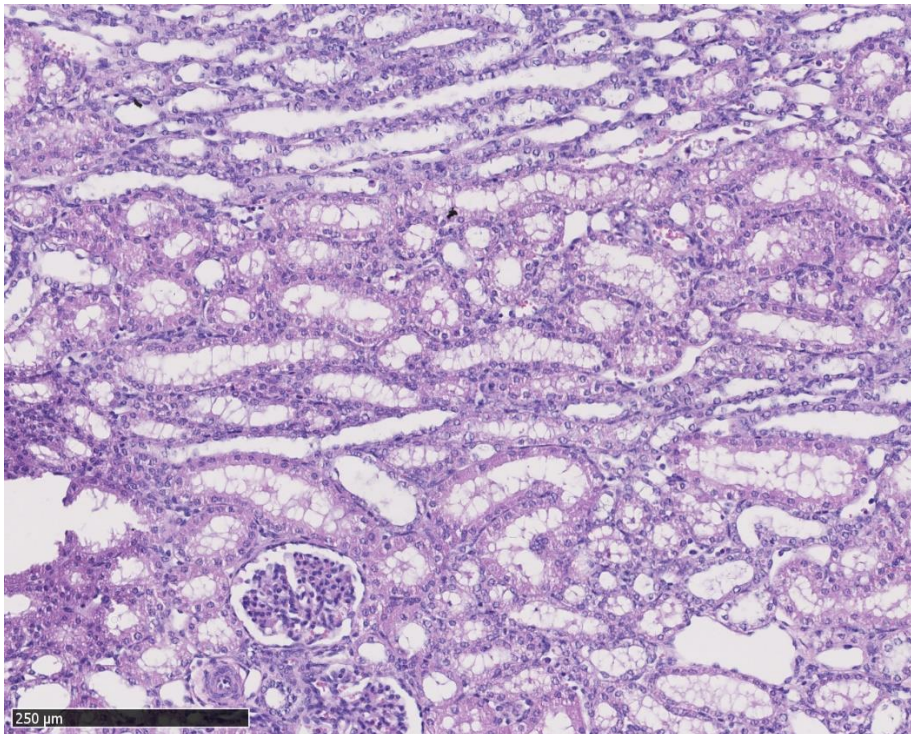


Abbildung 9 Tubular Damage Score 2b

*Verdickung der Basalmembran und Verlust des Bürstensaums in bis zu 25% der tubulären Zellen in IPPV 8*

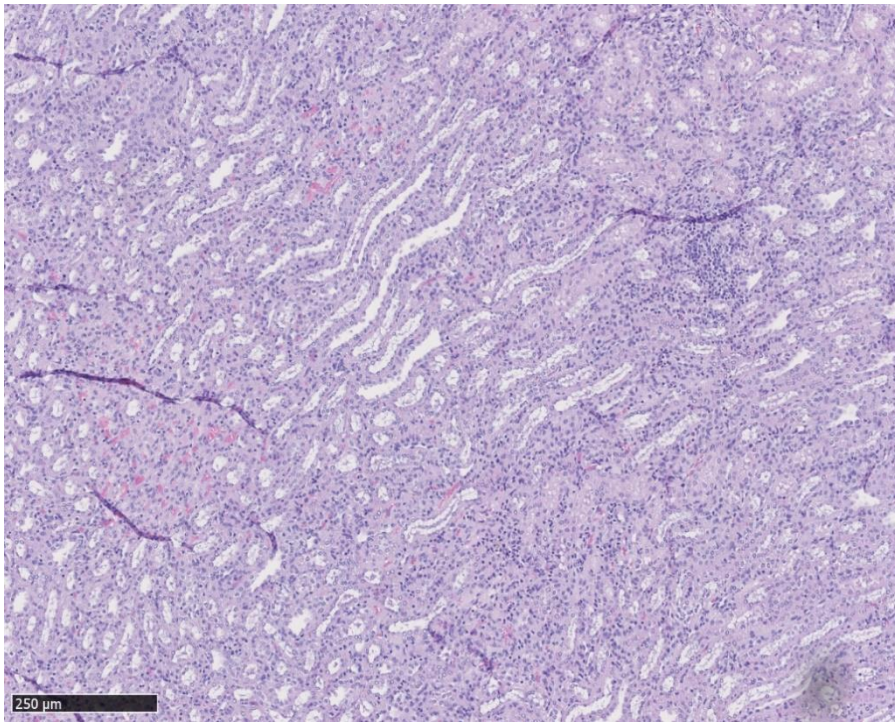


Abbildung 10 Tubulointerstitial Damage Score 1c Hämorrhagie und Inflammation in SHAM

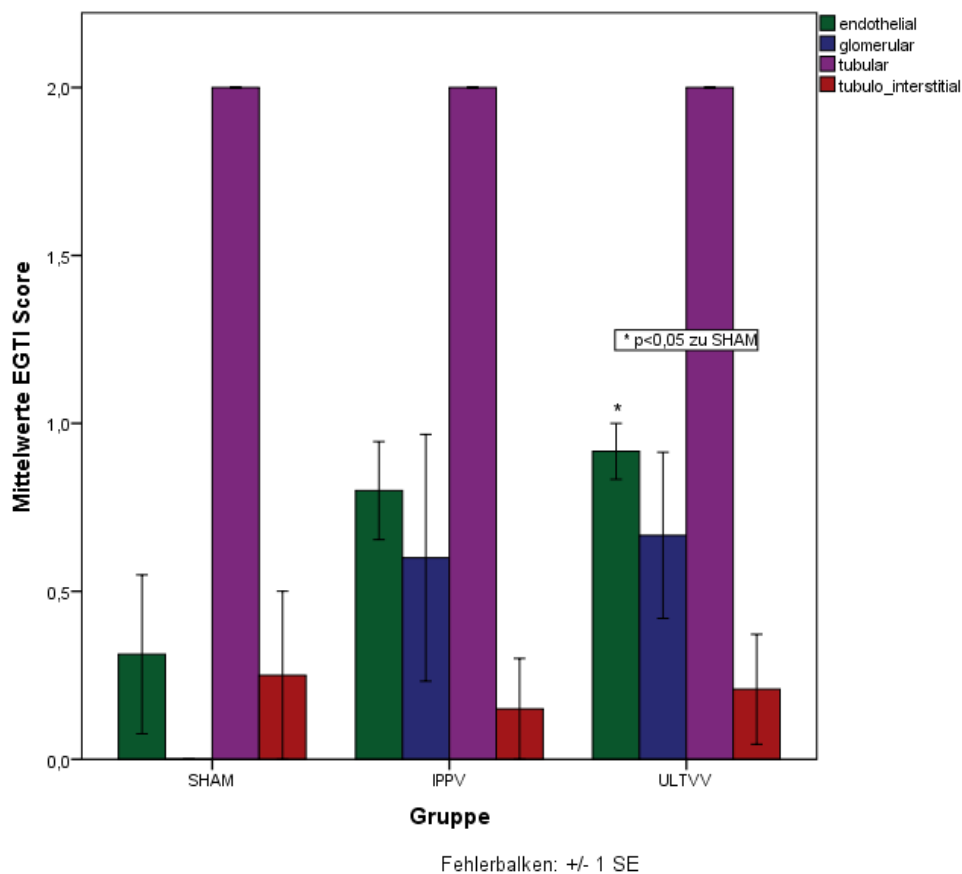


Abbildung 11 EGTI-Auswertung solitär für endotheliale, glomeruläre, tubuläre und tubulo-interstitielle Schädigung

Besonders prägnant sind die nachweisbaren endothelialen, tubulären und tubulo-interstitiellen Beeinträchtigungen der Kontrollgruppe. Lediglich ULTVV zeigt einen signifikant höheren endothelialen Score gegenüber SHAM.

*Beide Interventionsgruppen übersteigen mit Ausnahme der tubulären und tubulointerstitiellen Abschnitte den SHAM-Score.*

Da der EGTI nicht nur einzelnen Aussagen über die Schädigung im Bereich bestimmter funktioneller Nierenabschnitte zulässt, sondern auch eine Summierung und somit eine Gesamtabstufung der Schädigung möglich ist, wird diese auch untersucht.

IPPV und ULTVV können hier gegenüber SHAM statistisch signifikant höhere summierte EGTI-Scores erzielen. (IPPV:  $t=2,69$ ;  $p=0,03$ ;  $SE=0,09$  – ULTVV:  $t=2,32$ ;  $p=0,048$ ;  $SE=0,13$ ). Im direkten Vergleich von IPPV zu ULTVV ist der Score für ULTVV im Mittel höher, jedoch ohne signifikant zu sein ( $t=-0,49$ ;  $p=0,62$ ;  $SE=0,12$ ).

### **4.3. Hämodynamik**

Für die Auswertung der Daten des MAD wird zunächst pro Gruppe die Entwicklung des mittleren MAD post-ROSC in Bezug zum erhobenen BLH gesetzt.

IPPV hat nach erfolgreicher Reanimation im Durchschnitt geringere MAD-Werte als zum Zeitpunkt BLH, ohne statistisch signifikant zu sein ( $t=0,38$ ;  $p=0,72$ ).

Ebenso verhält es sich für die Entwicklung des MAD der Gruppe ULTVV, jedoch sind hier die erhaltenen MAD-Werte nach Reanimation deutlich niedriger und auch statistisch signifikant ( $t=3,4$ ;  $p=0,02$ ).

Lediglich die Kontrollgruppe SHAM kann im zeitlichen Verlauf einen Anstieg des MAD verzeichnen, welche nicht signifikant ist ( $t=-0,35$ ;  $p=0,75$ ). (siehe Abbildung 12)

Im absoluten Vergleich sinken die Mittelwerte des MAD von Gruppe IPPV um 1,3mmHg, von Gruppe ULTVV um 8,0mmHg und für SHAM erfolgt ein Anstieg um 2mmHg.



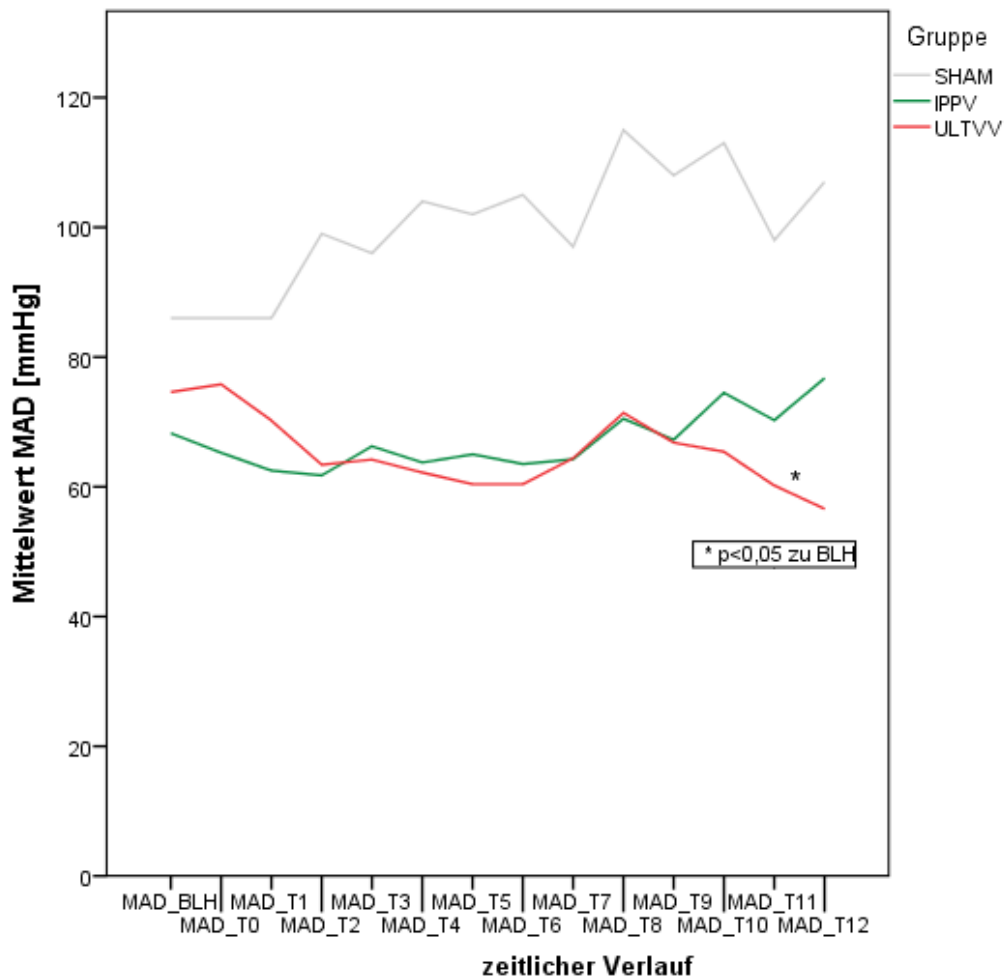


Abbildung 12 MAD im zeitlichen Verlauf

Gegenüber SHAM zeigen beide Interventionsgruppen einen abnehmenden MAD

Im Vergleich der Interventionsgruppen untereinander, sowie zur Kontrollgruppe SHAM ergeben sich folgende Ergebnisse.

IPPV hat im Vergleich zu ULTVV einen höheren MAD in der Beobachtung post-ROSC ( $t=0,37$ ;  $p=0,72$ ). Gegenüber SHAM sind die Werte von IPPV geringer ( $t=-2,0$ ;  $p=0,82$ ).

Gleiches gilt für ULTVV gegenüber SHAM ( $t=-2,3$ ;  $p=0,52$ ).

Alle Ergebnisse dieser Auswertung zeigen keine statistische Signifikanz.

Da der MAD in früheren Studien in Bezug zum Serumkreatinin gesetzt werden konnte, wurde die Auswertung des MAD im Folgenden um die Kreatinin-Werte erweitert.

Es zeigt sich für IPPV und ULTVV eine negative Korrelation von Kreatinin<sub>1</sub> zu MAD, die für ULTVV signifikant ist ( $-0,813$ ;  $p=0,49$ ). (siehe Abbildung 13)

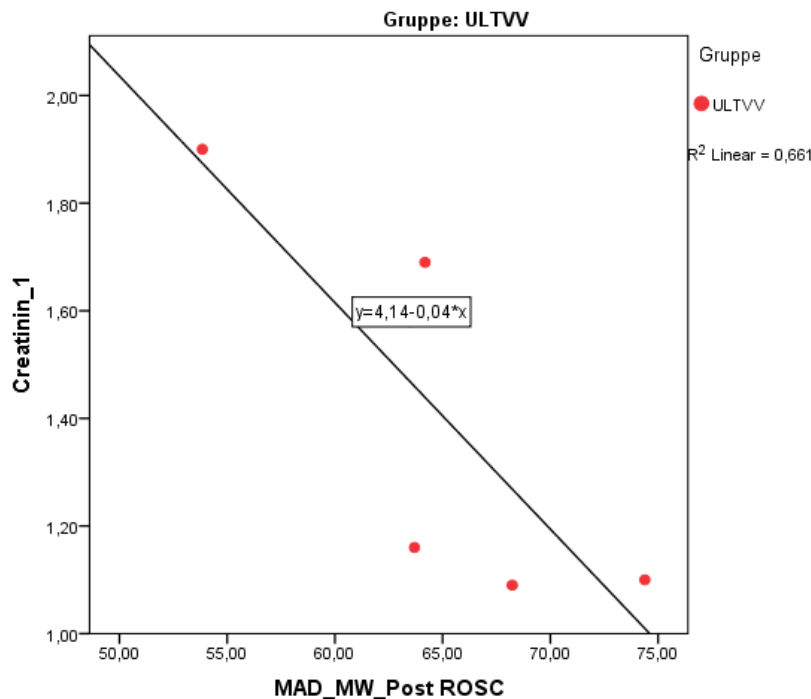


Abbildung 13 Negative Korrelation des MAD zu Kreatinin\_1

Signifikante negative Korrelation des MAD post-ROSC zu Kreatinin\_1 in der Gruppe ULTVV

Während des Experiments sollte der MAD mittels Noradrenalingabe auf durchschnittlich 55 mmHg gehalten werden. Fraglich ist hier eine Korrelation zwischen Schädigung der Funktion der Niere sowie angewandeter Arterienoldosis.

Der Vergleich der mittleren Arterienolgaben nach ROSC kann für IPPV eine negative Korrelation zu Kreatinin\_1 ca. 5 Stunden nach ROSC (-0,46, p=0,44) nachweisen, welche nicht signifikant ist und sich bei ULTVV nicht finden lässt.

Für Kreatinin\_2 ca. 22 Stunden nach ROSC lassen sich für IPPV wiederum eine nicht signifikante, negative Korrelation zur Arterienolgabe finden (-0,67; p=0,22).

Im Gegensatz dazu kann für ULTVV und SHAM die Höhe der Arterienoldosis, welche im Mittel nach Erreichen des ROSC verabreicht wurde, positiv zum erhobenen Kreatininwert korreliert werden. Die Korrelation ist für ULTVV signifikant (ULTVV: 0,96, p=0,02 – SHAM: 0,97, p=0,3).

Neben dem MAD konnten frühere Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen zentralvenösem Druck und Schädigung der Niere feststellen, daher wurde auch diese Entwicklung in dieser Studie betrachtet.

Wiederum wird der Anstieg im Durchschnitt pro Gruppe betrachtet und im Anschluss die Gruppenverläufe miteinander verglichen, wobei der Vergleich zwischen ZVD\_B LH und ZVD\_MW\_post\_ROSC stattfindet.

Im Durchschnitt stieg für IPPV und ULTVV der ZVD um 0,4mmHg bzw. 0,35mmHg, wobei er in der Kontrollgruppe um 1,14mmHg sinkt.

Statistisch signifikant ist diese Dynamik für keine Gruppe.

Der Gruppenvergleich kann für IPPV und ULTVV gegenüber SHAM erhöhte ZVD-Werte dokumentieren, welche nur für ULTVV statistisch signifikant sind ( $t=3,1$   $p=0,015$ ). Ebenfalls zeigte die Interventionsgruppe ULTVV gegenüber IPPV höhere ZVD-Werte, die jedoch keine Signifikanz haben ( $t=-0,16$   $p=0,88$ ).

Deskriptiv kann wiederum die im Mittel höheren ZVD-Werte der Interventionsgruppen im Vergleich zu SHAM verdeutlicht werden. (siehe Abbildung 14)

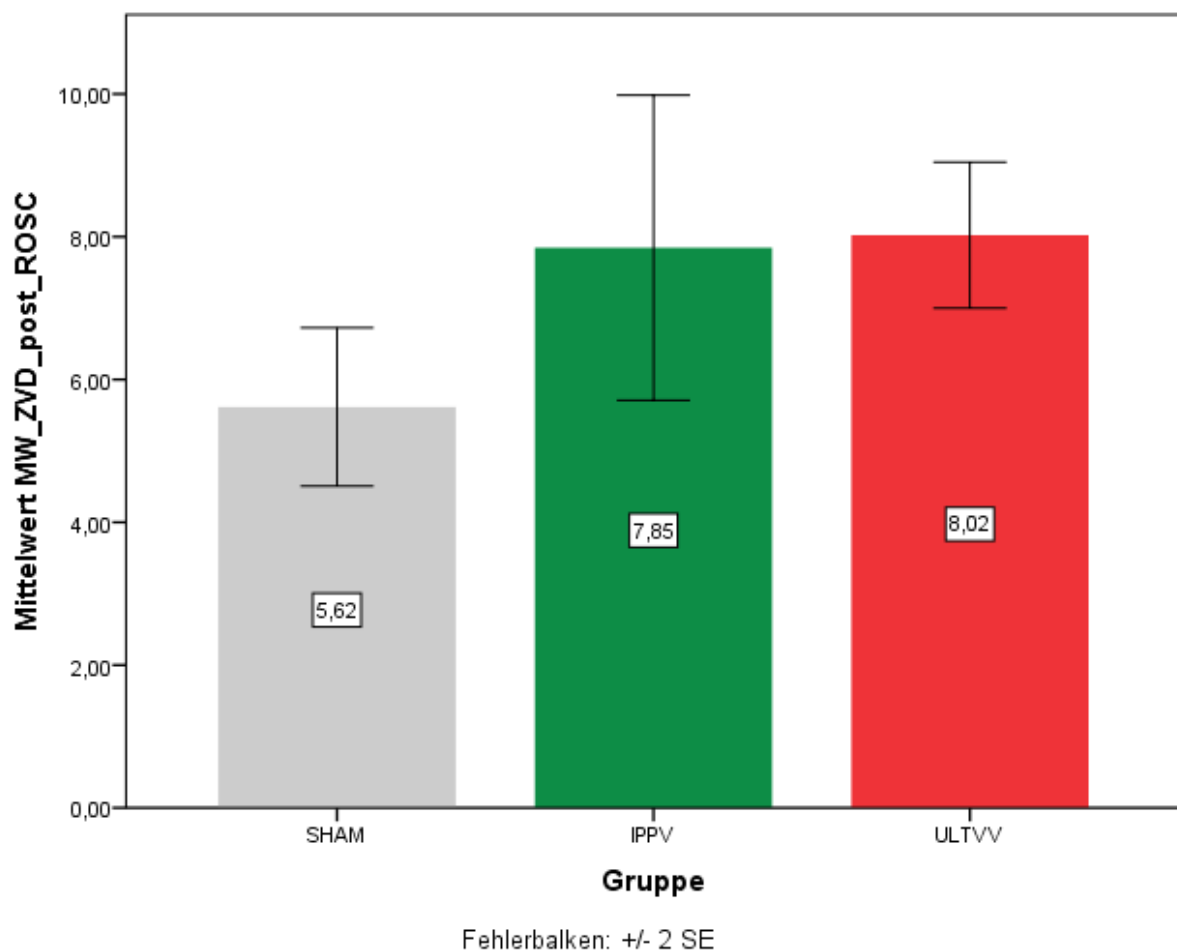


Abbildung 14 Vergleich der Mittelwerte des ZVD post-ROSC zwischen den Versuchsgruppen

Beide Interventionsgruppen zeigen einen erhöhten ZVD im Mittel, besonders für IPPV findet sich eine große Streuung der erfassten Werte.

Die Auswertung des Laktats zeigt bei den Vergleichen von IPPV und ULTVV zur Kontrollgruppe SHAM ähnliche Ergebnisse.

Die Interventionsgruppen haben jeweils höhere Laktatwerte, jedoch stellt sich nur IPPV als signifikant heraus ( $t=5,5$   $p=0,01$ ). Im direkten Vergleich der Interventionsgruppen zueinander, zeigt die ULTVV Gruppe die höheren Laktatwerte an, ohne statistische Signifikanz zu erreichen ( $t=-0,49$   $p=0,7$ ). (siehe Abbildung 15)

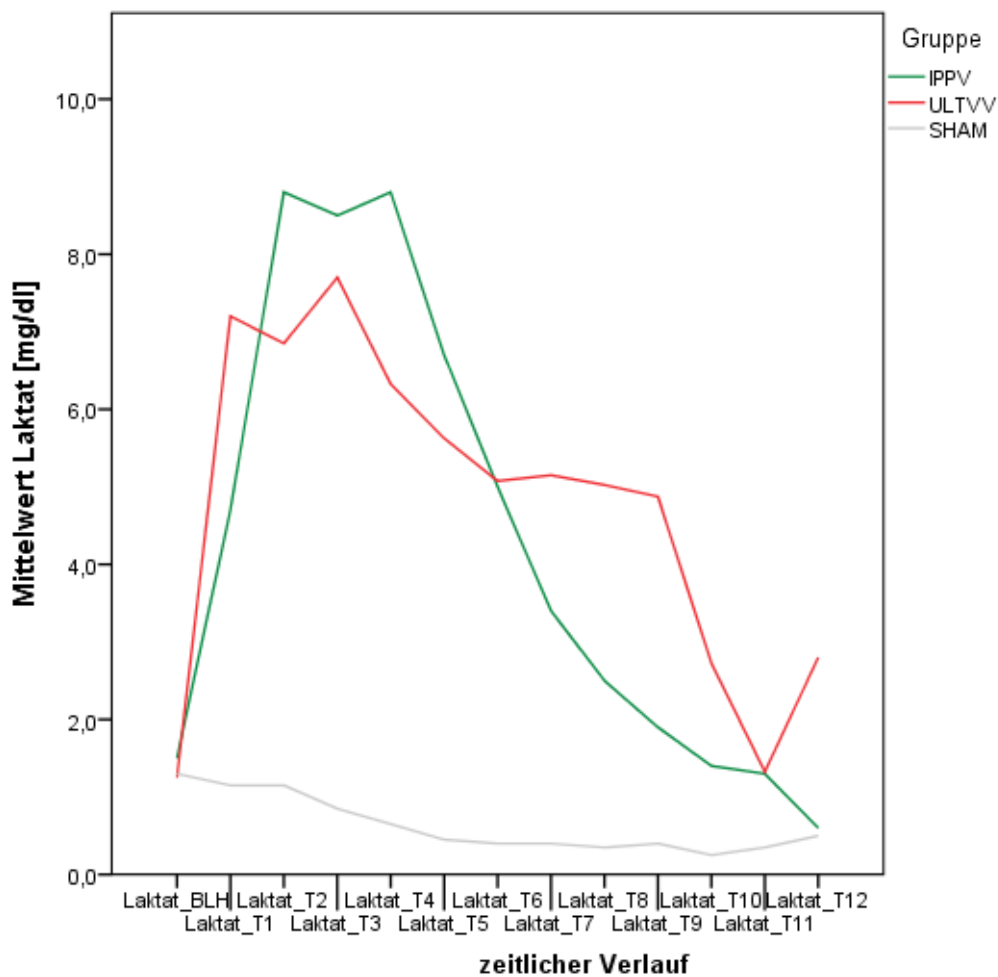


Abbildung 15 Laktat im zeitlichen Verlauf

Beide Interventionsgruppen zeigen einen initial deutlichen Anstieg des Laktats, wobei IPPV absolut höher ansteigt als ULTVV.

## 5. Diskussion

Die oben präsentierten Ergebnisse können im Kontext der Fragestellung, ob verschiedene Beatmungsvolumina während der Reanimation einen Einfluss auf die Endorganschädigung der Niere haben, in mehrere Aspekte eingeteilt werden.

In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse können zunächst für beide Interventionsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe und zueinander folgende Aussagen getroffen werden.

Sowohl IPPV als auch ULTVV zeigen anhand der Retentionswerte eine Schädigung der Nierenfunktion mit signifikantem Anstieg des Serumkreatinins, des Harnstoffs und einem Abfall der Kreatinin-Clearance. Für ULTVV kann Harnstoff zu beiden Messzeitpunkten signifikant höher ermittelt werden, sodass diese Kumulation der harnpflichtigen Substanzen und somit der Verlust der Nierenfunktion ausgeprägter zu sein scheint.

Neben der Messung harnpflichtiger Substanzen, kann ebenfalls für beide Interventionsgruppen die Kreatinin-Clearance als eingeschränkt festgehalten werden, jedoch nimmt sie in geringerem Maße für ULTVV als für IPPV ab, sodass hier die glomeruläre Filtrationsrate für ULTVV weniger kompromittiert wird als bei IPPV. Kongruent dazu sinkt das Harnzeitvolumen deutlicher für IPPV als für ULTVV, wobei ULTVV die größte Ausscheidung auch im Vergleich zur Kontrollgruppe hat.

In der Betrachtung der Ergebnisse anhand der KDIGO Kriterien scheint die Gruppe ULTVV insgesamt im Vergleich zu IPPV eine geringere Reduktion der Nierenfunktion erhalten zu haben, was die Beobachtungen der Kreatinin-Clearance und des Harnzeitvolumens unterstützen.

Die histopathologische Auswertung kann ebenso wie die Retentionsparameter für beide Interventionsgruppen ein deutlicheres Defizit anhand des EGTI-Scores, sowohl einzeln betrachtet als auch summiert, im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen.

Auffällig ist, dass entgegen der gezeigten Retentionsparameter IPPV hier den geringeren Score verzeichnet.

Insbesondere müssen die Ergebnisse der Kontrollgruppe mitbetrachtet werden, da tubulo-interstitiell hohe Scores zu verzeichnen sind, die auch deutlich die Scores der Interventionsgruppen übersteigen. Außerdem kann für die tubuläre Schädigung kein Unterschied zwischen den Interventionsgruppen und gegenüber SHAM beobachtet werden.

Besonders Harnstoff ist im tubulären Abschnitt abhängig von der GFR auf die Funktion dieses Bereichs angewiesen, sodass sich die Frage stellt, weshalb laborchemisch Harnstoff signifikante Unterschiede aufweist, die kein histopathologisches Korrelat zeigen.

Diese beschriebene Diskrepanz zwischen Histopathologie und klinischer Einschätzung der Nierenfunktionsstörung muss durch die weiteren beschriebenen Ergebnisse ergänzt werden.

In der Auswertung der Hämodynamik zeigen sich für beide Interventionsgruppen ein sinkender MAD post-ROSC, welcher durch Burstein bereits mit einer höheren Mortalität assoziiert war. Die IPPV-Gruppe zeigt hier einen geringeren Abfall des MAD gegenüber ULTVV, sodass von einer geringeren Mortalität in dieser Beatmungsgruppe ausgegangen werden könnte (Burstein et al., 2020). Auch kann die negative Korrelation des MAD und des Serumkreatinins bestätigt werden, die für ULTVV auch signifikant ist, sodass neben der erhöhten Mortalität auch eine schlechtere Nierenfunktion erwartet werden kann.

Kongruent zur Kreislaufinsuffizienz und verminderten Perfusion kann die Betrachtung des Laktats, als Marker einer Gewebshypoxie, eine deutlichere Hypoxie in den Interventionsgruppen zeigen, wobei ULTVV einen niedrigeren initialen Wert aufweist. Die Laktat-Auswertung kann in der Betrachtung früherer Studienergebnisse zeigen, dass das früh ansteigende Laktat mit der Nierenfunktion korreliert. Laut Sandroni ist der initiale Anstieg des Laktats ein Prädiktor für eine persistierende Nierenfunktionsstörung (Sandroni et al., 2016). Da IPPV hier den höchsten und schnellsten Anstieg des Laktats verzeichnet, kann dies ein Zeichen für eine ausgeprägtere Hypoxie und somit ausgeprägtere Minderperfusion der Niere im zeitlichen Verlauf der Reanimation sein.

In der abschließenden Beurteilung der Ergebnisse muss anhand der klinisch nachweislich am besten mit Nierenfunktionsstörungen korrelierenden Retentionswerten die Aussage getroffen werden, dass ULTVV eine geringere Reduktion der Nierenfunktion aufweist.

Diese Beobachtung ist nicht eindeutig kongruent mit den weiterhin gefundenen Ergebnissen aus histopathologischer und hämodynamischer Diagnostik.

Zur Einschätzung der Bedeutung dieser Diskrepanz ist besonders die Betrachtung von Limitationen der vorliegenden Studie relevant, die im Verlauf erörtert und diskutiert werden sollen.

Auffallend in der Auswertung ist die Tatsache, dass alle drei Gruppen einen Anstieg des Serumkreatinins über die Zeit verzeichnen, wobei die Steigerung des Wertes in der SHAM-Gruppe womöglich auf andere Ursachen als auf eine strukturelle Schädigung zurückzuführen sein kann.

Laut Uchino gibt es zwei mögliche Ursachen, die zu einer Azotämie, also der Ansammlung harnpflichtiger Substanzen im Blut führen können. So lässt sich im Fall einer akuten tubulären Nekrose ein struktureller, nicht reversibler Schaden erkennen, dem ein prärenales Nierenversagen durch eine funktionelle Reduktion gegenübersteht (Uchino, 2010).

Diese funktionelle Einschränkung der Nierenfunktion ist reversibel. Da auch im klinischen Setting bei beginnendem Nierenversagen selten Biopsien durchgeführt werden, ist nicht bekannt, ob es sich bei auftretendem Anstieg des Serumkreatinins um eine tatsächliche Schädigung der Glomeruli und des Tubulussystems handelt.

Die Einschätzung des Anstiegs des Serumkreatinins in der SHAM-Gruppe ist daher durch die Vielzahl möglicher Ursachen, die trotz nicht stattgehabter Reanimation vorliegen können, schwierig. So kann insbesondere ein Flüssigkeitsverlust oder Volumenverlust im Rahmen des Beobachtungszeitraums ein Nierenversagen auf funktioneller Ebene induzieren. Es ist möglich, dass es sich bei SHAM-Tieren folglich um den Beginn eines prärenales Nierenversagen handelt, da die Regulation des Blutvolumens für eine optimale Perfusion der Niere durch externe Faktoren wie den Einsatz von Volumensubstitution, kreislaufwirksame Medikamente wie Fentanyl oder Vasopressoren, sowie die externe Zufuhr von Wärme beeinflusst wird.

Inwieweit diese Überlegung die Ergebnisse der SHAM-Gruppe erklären ist jedoch fraglich, da die gleiche Argumentation auch für die Tiere der Interventionsgruppe gilt. Jedoch könnten durch eine Vermeidung dieses per se bestehenden prärenales Nierenversagens der Kontrollgruppe aussagekräftigere Ergebnisse erhoben werden.

Um den Anstieg des Serumkreatinins besonders in der Kontrollgruppe bewerten zu können, fehlen Studien, die den Einfluss genannter Faktoren auf die Nierenfunktion, insbesondere mit der Differenzierung zwischen funktioneller und struktureller Dysfunktion, betrachten. Anhand der vorliegenden Daten kann jedoch durch die statistische Signifikanz gegenüber der Kontrollgruppe die Relevanz des Anstiegs

bestätigt werden. Ein womöglich struktureller Defekt kann mittels hier erhobenen EGTI nicht eindeutig erklärt werden.

Diese beiden Ursachen der Nierenfunktionseinschränkung erschweren es, die Daten der Kontrollgruppe gegenüber der Interventionsgruppen, die zu testen waren, auszuwerten, da bereits bei SHAM-Tieren laborchemisch eine Funktionsstörung nachgewiesen werden konnte, ohne eindeutiges experimentelles Korrelat. Die gefundene Signifikanz des solitär betrachteten Kreatinins, stellt jedoch eine Grundlage für die weiteren Untersuchungen, sodass diese Limitation keinen relevanten Einfluss auf die Fragestellung hat. Vielmehr muss diese Differenzierung durch weitere Studien genauer untersucht werden.

In der Dynamik des Serumkreatinins zeigt sich nach 12 Stunden, dass das Serumkreatinin der ULTVV Gruppe von der IPPV-Gruppe überstiegen wird. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die Anreicherung toxischer Sauerstoffradikale und Zytokine sein, die erst im zeitlichen Verlauf zu einer Zunahme der Dysfunktion führen könnte.

Da für ULTVV bereits eine verringerte absolute Zunahme der Steigerung des Serumkreatinins vorliegt, ist es möglich, dass ein längerer Beobachtungszeitraum für ULTVV und IPPV eine zuverlässigere Prognose zulassen könnte und eine Ergänzung zu den KDIGO-Kriterien darstellen könnte, denn womöglich treten hier erst im Verlauf Mittelwertsunterschiede auf.

Der beobachtete Abfall des Serumkreatinins um  $>0,2 \frac{mg}{dl}$  stellt sich laut Hasper et al. als Prädiktor für ein positives Outcome heraus, sodass ULTVV eine bessere Prognose bezüglich auftretendem AKI zeigt. Da für IPPV weiterhin ein Anstieg auch nach dem ersten Messzeitpunkt erfolgt, kann dies als ein Prädiktor für ein schlechteres Outcome angenommen werden (Hasper et al., 2009).

Wichtig in der Einschätzung des Serumkreatinins und des Harnstoffs ist die Tatsache, dass beide Marker wenig sensitiv sind. So beginnt der Anstieg des Serumkreatinins erst nach Verlust von ca. 50% und Harnstoff von ca. 75% der Nierenfunktion. Folglich muss bei der Beurteilung der Ergebnisse die Kreatinin-Clearance als bessere Annäherung an die tatsächliche GFR hinzugezogen werden.

Eine weitere Limitation findet sich in der Untersuchung der Kreatinin-Clearance als Marker der Nierenfunktion, da kein einheitlicher Referenzwert für Schweine ermittelt werden konnte.



Annäherungsweise werden die Referenzwerte an die Gruppe der SHAM-Tiere angepasst, was jedoch aufgrund der oben genannten Limitation der laborchemischen Nierenfunktionsstörung keine saubere Methode ist.

Da die Kreatinin-Clearance über den Sammelurin und die Zeit, sowie das Serumkreatinin bestimmt wird, ergeben sich praktische Abweichungen im Experiment.

Mehrmals konnte ein Blasenkatheter nicht suffizient etabliert werden, sodass es zu Abweichungen in Sammelzeit und Sammelmenge kam, welches eine der größten Fehlerquelle in der Berechnung der endogenen Kreatinin-Clearance darstellt.

Da die Clearance diese Verfälschungen bis zu gewissen Grenzen berücksichtigen kann, handelt es sich dennoch um den wichtigsten Parameter in der Bestimmung der GFR.

Es ergibt sich jedoch die Problematik, dass die Kreatinin-Clearance besonders abhängig vom Wasserhaushalt ist. Während der Nachbeobachtung der Tiere wurden nicht standardisierte Entscheidungen bezüglich der Volumentherapie getroffen, daher kann nicht von einer einheitlichen Anpassung des Wasser- und Elektrolythaushaltes ausgegangen werden, sodass eine weitere Limitation dieses Parameters besteht.

Die Kreatinin-Clearance bestätigt dennoch die Tendenz, dass die ULTVV-Interventionsgruppe eine weniger ausgeprägte Reduktion der Nierenfunktion aufweist.

Alle genannten Variablen sind mit unterschiedlicher Gewichtung zu betrachten. Die Kreatinin-Clearance stellt bis dato eine wichtige Größe in der Abschätzung der Nierenfunktion dar, da sie in vielen Grenzen die GFR hinreichend widerspiegelt. Bei der vorliegenden Fragestellung ergibt sich jedoch die Tatsache, dass die Clearance einen tubulären Schaden nicht abbilden kann, wodurch womöglich die Schädigung der Niere unterschätzt wird, da insbesondere tubuläre Nekrosen einen wichtigen Anteil der Nierenfunktionsstörung ausmachen und nicht nur die hier betrachteten Glomeruli.

Zur Einordnung dieser nicht statistisch signifikanten Retentionsparameter kann der EGTI-Score nur begrenzt hinzugezogen werden. Dies wird zum einen durch die geringe Anzahl an Tieren pro Gruppe, aber auch durch die Fehlerquellen, die bei der Organentnahme zu finden sind, begünstigt.

Die Organentnahme fand standardisiert, jedoch durch verschiedene Untersucher statt, sodass eine weitere Variable die Qualität der präparierten Organe beeinflusst hat.

Der Faktor Zeit in der Einlagerung der Organe in Formalin spielt ebenfalls eine Rolle, da einige Organe bis zu 10 Monate und andere nur knapp 4 Wochen konserviert wurden. Während der Entnahme konnte es durch Quetschung zusätzlich zu einer Schädigung kommen.

Legt man die Studie von Fu et al. zugrunde, so müsste ein tubulärer Schaden in den Tieren mit größtem Nierenfunktionsverlust zu finden sein, was nicht bestätigt wird, da alle Versuchsgruppen die gemittelte gleiche Schadensausprägung im Bereich des Tubulus besitzen (Fu et al., 2019).

Ebenso wie für RIFLE und AKIN-Kriterien gilt auch für den EGTI-Score, die nicht validierte Anwendbarkeit auf ein Tiermodell, sodass auch hier keine solitäre Betrachtung des Scores stattfinden darf.

In der vorliegenden Untersuchung wurden keine Zytokine und Ansammlungen innerhalb des Nierenparenchyms bestimmt, wobei diese Parameter dazu beitragen können, die histopathologischen Auffälligkeiten einzuordnen.

Burne-Taney zeigte diesbezüglich eine Korrelation der Zytokinansammlung mit dem histologischen Ergebnis (Burne-Taney et al., 2003). Es wäre möglich, dass trotz geringer Beobachtungsdauer eine deutlichere Ansammlung für die Tiere zu finden wäre, die auch im längeren Verlauf eine ausgeprägtere Schädigung des Organs erfahren würden.

Hierbei könnte eine weitere Einschätzung über den MAD erreicht werden, da dieser negativ mit der Zytokinausschüttung korreliert (Douzinas et al., 2008).

In den aktuellen Studien konnte eine negative Korrelation des Serumkreatinins und dem MAD bestätigt werden (Sandroni et al., 2016), welche auch in diesem Setting gefunden wird.

Ein wichtiger Aspekt in der Auswertung dieser Ergebnisse besteht darin, dass der MAD durch externe Faktoren beeinflusst wurde.

Fraglich ist, ob die Beatmungsform hier die unabhängige Variable darstellt. Die Notwendigkeit Arterenol zu applizieren, um den Kreislaufschock nach Reanimation zu regulieren, könnte die Nierenfunktion per se beeinflusst haben.

Den Einfluss von Norepinephrin als Teilwirkstoff des Arterenols untersuchte eine Studie von Faivre et al., in der bestätigt werden konnte, dass Norepinephrin die medulläre Durchblutung der Niere verbessern kann (Faivre et al., 2005).

Auch waren ein MAD von 60-75mmHg notwendig, um eine Verbesserung der GFR zu beobachten, insbesondere bei Patienten mit Kreislaufschock durch Vasodilatation im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe (Redfors et al., 2011).

Gegebenenfalls war die Zielsetzung des minimalen MAD von 55mmHg zu gering, um die Nierenfunktion nach Reanimation zu verbessern und aufrechtzuerhalten, auch wenn dieser im Mittel immer erreicht wurde. Diese Überlegung kann durch Burstein unterstützt werden, der eine negative Korrelation eines MAD unter 65mmHg und der Mortalität bei Patienten mit kardiogenem Schock, welcher sich besonders nach Reanimation zeigt, finden konnte (Burstein et al., 2020). Jedoch konnten auch deutlich höhere MAD im Mittel erzielt werden, was mit einem höheren Arrhythmierisiko im Rahmen der Arterienapplikation verbunden ist. Gegebenenfalls muss hier eine exaktere Einstellung des MAD angestrebt werden.

Da während des Beobachtungszeitraums zeitweise Arrhythmien auftraten, kann eine kurzzeitige Minderperfusion in Grenzen ursächlich für eine schlechtere Nierenfunktion gewesen sein. Da diese kurzzeitig auftretenden Arrhythmien nicht dokumentiert wurden, können sie nicht in Hinblick auf mögliche Relevanz bezüglich der Hämodynamik und damit verbundenen Perfusion ausgewertet werden.

Wiederum limitierend ist das nicht standardisierte Vorgehen bei Korrektur des MAD durch immer unterschiedlich Betreuer, wodurch eine weitere Variable in der Auswertung der applizierten Arterienoldosis und des MAD entsteht.

Für den ZVD konnte durch eine Studie 2009 beobachtet werden, dass eine Erhöhung mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und Mortalität in Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen einhergeht.(Damman et al., 2009)

Auch die Ergebnisse von Li et al sprechen dafür, dass eine venöse Obstruktion, z.B. im Rahmen einer venösen Stauung, einen deutlicheren Effekt auf die Ausbildung eines AKI hat.(Li et al., 2012) Wie sich hier die Beatmung durch minimales Tidalvolumen auf den ZVD auswirkt, konnte bislang in keiner Studie gesichert werden.

Jedoch konnte bei Patienten im Rahmen eines Herzversagens durch Uthoff et al. eine Verbindung eines niedrigen ZVD und systolischen Blutdrucks mit einer niedrigeren GFR in Verbindung gebracht werden.(Uthoff et al., 2011)

Über die Relevanz des ZVD für die renale Funktion kann folglich noch keine abschließende Aussage getroffen werden.

Besonders durch Sato et al. wurden kombinierte Herzkreislaufparameter wie z.B. MPP als relevanter Parameter in der Einschätzung eines AKI postuliert. Eine Verbesserung der Einordnung der Nierenfunktion unter Berücksichtigung des Herzkreislaufsystems und

der Perfusion, kann durch das Hinzuziehen von Parametern wie DAP und dem Berechnen des MPP erfolgen.

Besonders DAP und ein nicht erhöhter ZVD konnten protektiv wirken, sodass die Etablierung weiterer Messwerte eine sinnvolle Ergänzung bieten könnte.

Eine große zu berücksichtigende Schwierigkeit der jetzigen Literatur liegt darin, dass kaum eine einheitliche Beurteilung im Sinne allgemeingültiger Kriterien für eine akute Niereninsuffizienz stattfindet. Den größten Konsens über die Einschätzung gibt es jedoch anhand der AKIN-Kriterien, welche den absoluten Anstieg des Serumkreatinins, den relativen Anstieg des Serumkreatinins zur Baseline und eine Oligurie über 6 Stunden beinhalten.

Besonders die Beobachtung, dass neben dem Serumkreatinin auch die Urinausscheidung als Parameter sowohl zur Einordnung des Nierenversagens als auch zur Vermeidung einer Unterschätzung des Schadens relevant ist, zeigt die Notwendigkeit kombinierter Kriterien, um ein AKI sinnvoll klassifizieren zu können (Wlodzimirow et al., 2012).

Die Validität der Kriterien konnte durch Huber et al. bestätigt werden, sodass eine Konkordanz zwischen sowohl genutzten RIFLE als auch AKIN-Kriterien besteht (Huber et al., 2018), weshalb die modifizierten KDIGO-Kriterien für die Auswertung dieser Daten Verwendung fanden.

Diese Konkordanz besteht jedoch nur für humane Nieren und wurde noch nicht im Tiermodell überprüft. Somit ist auch die theoretische Einordnung und Klassifikation des Nierenversagens der vorliegenden Studie nur als Behelfsgröße möglich und sollte nicht ohne Betrachtung von an Tiermodellen überprüfter Parameter diskutiert werden.

Eine Limitation der Studie erschließt sich außerdem durch den Einsatz eines Flimmerkatheters, um die Reanimationspflichtigkeit herzustellen. Dadurch entsteht durchgängig ein Kammerflimmern, welches in der Literatur mit einem geringeren Risiko eines AKI assoziiert wird. Dieser prognostisch günstige Zustand könnte in diesem Studiendesign das Risiko und somit das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung reduzieren.

Durch die Untersuchung nicht defibrillierbarer Rhythmen könnte eine bessere Aussagekraft erzeugt werden, da diese solitär mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Beeinträchtigung der Nierenfunktion einhergehen.

Obwohl die Tiere in der Versuchsvorbereitung zum Zweck der Entnahme weiterer Perfusions- und Ventilationsproben der Lunge mithilfe von inerten Gasen voll heparinisiert wurden, kann die Gerinnung ein weiterer limitierender Faktor in der Auswertung der Daten sein.

Da die Gerinnung in den folgenden Untersuchungen nicht mehr kontrolliert wurde, besteht die Frage, ob es möglicherweise zu thromboembolischen Ereignissen während des Beobachtungszeitraums gekommen sein kann.

Laut Adrie et al. kommt es durch die generalisierte Entzündung zu Dysfunktion und einhergehender Erhöhung der Gerinnungsneigung (Adrie et al., 2005). Diese könnte Einfluss auf das Nierenparenchym nehmen, welches nicht für die EGTI-Auswertung histologisch erfasst wurde. Daher könnten weitere Gründe für die Reduktion der Nierenfunktion in Insult-ähnlichen Ereignissen zu finden sein.

Die beobachteten Veränderungen von Retentionswerten und histopathologischer Schädigung zeigen sich kaum kongruent, sodass der Einfluss der Autoregulation eine entscheidende Position in der Beurteilung der Ergebnisse sein könnte. Die Tatsache, dass eine strukturelle Schädigung mittels EGTI-Scores und eine funktionelle Schädigung mittels Retentionsparametern und Hämodynamik nicht sicher belegt werden können, spricht für den Einfluss einer anderen Größe, die zwischen wiederhergestellter Herzkreislauffunktion und lokaler Perfusion der Niere stehen könnte.

Die Frage, ob und wie der Autoregulationsmechanismus geschädigt wurde und wie dieser Defekt die Perfusion und Funktion der Niere nach ROSC beeinflusst, wird in keiner Studie aktuell erläutert. Es ist somit fraglich, ob eine Veränderung der Beatmungsform und die Folge der Nierenfunktionseinschränkung ausgewertet werden kann, wenn es nur ein lückenhaftes Wissen, um die Auswirkung der alleinigen Ischämie auf die Niere und ihre Reaktion auf diese gibt.

Ein wichtiger Parameter, der bis heute nicht exakt abgebildet werden kann, ist die tatsächliche renale Durchblutung. Diese sollte vorzugsweise invasiv abgeleitet werden, sodass die Erfassung unabhängig von systemischer vorliegender Hämodynamik und anderen Faktoren durchgeführt werden kann. Dabei könnten auch hinsichtlich der Autoregulation in Bezug auf die systemische Dynamik Daten erfasst werden, die dann eine Basis für die Beurteilung anderer Faktoren wie unter anderem der Beatmung bilden können.

## 6. Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, den Einfluss der Beatmungsformen IPPV und ULTVV auf die Endorganschädigung der Niere nach Reanimation zu untersuchen. Eine Vielzahl an Variablen musste hierbei berücksichtigt werden, wobei zusammenfassend eine eindeutige Aussage über einen möglichen Vorteil der ULTVV Beatmung nicht getroffen werden kann.

Im Rahmen der präsentierten Ergebnisse kann eine Differenzierung zwischen verändertem Outcome der IPPV und ULTVV-Beatmung nicht sicher geleistet werden, da der Nachbeobachtungszeitraum kurz und die Anzahl der eingeschlossenen Tiere dieser Studie zu gering war, um signifikante und eindeutig kongruente Ergebnisse zu erzielen. Die Tendenz zeigt jedoch, dass eine Beatmung mittels sehr niedrigem Tidalvolumen in einigen aussagekräftigen Parametern vorteilhaft gegenüber der momentan durchgeführte IPPV-Beatmung sein könnten. Diese Parameter schließen das Serumkreatinin, die Kreatinin-Clearance, sowie das Laktat mit ein, da hier die Ausprägung der Abweichungen von der Kontrollgruppe geringer war als für IPPV und konkordant zu bereits bestehenden Studien, die die Entwicklung eines AKI betrachten.

Für die Zukunft sollte versucht werden, die Auswirkung der Ischämie auf die Autoregulation der Niere zu erschließen, um so einen Effekt der Beatmung und resultierend auch der Hämodynamik des Herzkreislaufsystems auf die Funktion der Niere bei Reanimation zu erfassen. Insbesondere für die Endorganschädigung der Niere sind hier allgemeine Effekte der Beatmung unter ULTVV zu erheben, die unter anderem den ZVD aber auch kombinierte hämodynamische Parameter, sowie die lokal abgeleitete renale Perfusion betrachten sollten.

## 7. Literaturverzeichnis

- ADAMS, P. L., ADAMS, F. F., BELL, P. D. & NAVAR, L. G. 1980. Impaired renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure. *Kidney Int*, 18, 68-76.
- ADEVA-ANDANY, M., LOPEZ-OJEN, M., FUNCASTA-CALDERON, R., AMENEIROS-RODRIGUEZ, E., DONAPETRY-GARCIA, C., VILA-ALTESOR, M. & RODRIGUEZ-SEIJAS, J. 2014. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*, 17, 76-100.
- ADRIE, C., ADIB-CONQUY, M., LAURENT, I., MONCHI, M., VINSONNEAU, C., FITTING, C., FRAISSE, F., DINH-XUAN, A. T., CARLI, P., SPAULDING, C., DHAINAUT, J. F. & CAVAILLON, J. M. 2002. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation*, 106, 562-8.
- ADRIE, C., MONCHI, M., LAURENT, I., UM, S., YAN, S. B., THUONG, M., CARIOU, A., CHARPENTIER, J. & DHAINAUT, J. F. 2005. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol*, 46, 21-8.
- BRO-JEPPESEN, J., JOHANSSON, P. I., KJAERGAARD, J., WANSCHER, M., OSTROWSKI, S. R., BJERRE, M. & HASSAGER, C. 2017. Level of systemic inflammation and endothelial injury is associated with cardiovascular dysfunction and vasopressor support in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*, 121, 179-186.
- BROWER, R. G., MATTHAY, M. A., MORRIS, A., SCHOENFELD, D., THOMPSON, B. T. & WHEELER, A. 2000. 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*, 342, 1301-8.
- BURNE-TANEY, M. J., KOFLER, J., YOKOTA, N., WEISFELDT, M., TRAYSTMAN, R. J. & RABB, H. 2003. Acute renal failure after whole body ischemia is characterized by inflammation and T cell-mediated injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 285, F87-94.
- BURSTEIN, B., TABI, M., BARSNESS, G. W., BELL, M. R., KASHANI, K. & JENTZER, J. C. 2020. Association between mean arterial pressure during the first 24 hours and hospital mortality in patients with cardiogenic shock. *Crit Care*, 24, 513.
- CHANDRA, N. C. 1993. Mechanisms of blood flow during CPR. *Ann Emerg Med*, 22, 281-8.
- CHARBONNEY, E., GRIECO, D. L., CORDIOLI, R. L., BADAT, B., SAVARY, D., RICHARD, J. M. & GROUP, C. 2019. Ventilation During Cardiopulmonary Resuscitation: What Have We Learned From Models? *Respir Care*, 64, 1132-1138.
- CHUA, H. R., GLASSFORD, N. & BELLOMO, R. 2012. Acute kidney injury after cardiac arrest. *Resuscitation*, 83, 721-7.
- CUPPLES, W. A. & BRAAM, B. 2007. Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol*, 292, F1105-23.
- DAMMAN, K., VAN DEURSEN, V. M., NAVIS, G., VOORS, A. A., VAN VELDHUISEN, D. J. & HILLEGE, H. L. 2009. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 53, 582-588.
- DEAKIN, C. D., O'NEILL, J. F. & TABOR, T. 2007. Does compression-only cardiopulmonary resuscitation generate adequate passive ventilation during cardiac arrest? *Resuscitation*, 75, 53-9.
- DELL'ANNA, A. M., SANDRONI, C., LAMANNA, I., BELLONI, I., DONADELLO, K., CRETEUR, J., VINCENT, J. L. & TACCONE, F. S. 2017. Prognostic implications

- of blood lactate concentrations after cardiac arrest: a retrospective study. *Ann Intensive Care*, 7, 101.
- DOMANOVITS, H., SCHILLINGER, M., MULLNER, M., THOENNISSSEN, J., STERZ, F., ZEINER, A. & DRUML, W. 2001. Acute renal failure after successful cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*, 27, 1194-9.
- DOUZINAS, E. E., ANDRIANAKIS, I., LIVADITI, O., PANERIS, P., TASOULIS, M., PELEKANOU, A., BETROSIAN, A. & GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. 2008. The level of hypotension during hemorrhagic shock is a major determinant of the post-resuscitation systemic inflammatory response: an experimental study. *BMC Physiol*, 8, 15.
- ELTZSCHIG, H. K. & COLLARD, C. D. 2004. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull*, 70, 71-86.
- ELTZSCHIG, H. K. & ECKLE, T. 2011. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med*, 17, 1391-401.
- FAIVRE, V., KASKOS, H., CALLEBERT, J., LOSSER, M. R., MILLIEZ, P., BONNIN, P., PAYEN, D. & MEBAZAA, A. 2005. Cardiac and renal effects of levosimendan, arginine vasopressin, and norepinephrine in lipopolysaccharide-treated rabbits. *Anesthesiology*, 103, 514-21.
- FERGUSON, N. D., FAN, E., CAMPOROTA, L., ANTONELLI, M., ANZUETO, A., BEALE, R., BROCHARD, L., BROWER, R., ESTEBAN, A., GATTINONI, L., RHODES, A., SLUTSKY, A. S., VINCENT, J. L., RUBENFELD, G. D., THOMPSON, B. T. & RANIERI, V. M. 2012. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*, 38, 1573-82.
- FU, Z. Y., WU, Z. J., ZHENG, J. H., QIN, T., YANG, Y. G. & CHEN, M. H. 2019. The incidence of acute kidney injury following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in a rat model. *Ren Fail*, 41, 278-283.
- GRASNER, J. T., WNENT, J., HERLITZ, J., PERKINS, G. D., LEFERING, R., TJELMELAND, I., KOSTER, R. W., MASTERSON, S., ROSSELL-ORTIZ, F., MAURER, H., BOTTIGER, B. W., MOERTL, M., MOLS, P., ALIHODZIC, H., HADZIBEGOVIĆ, I., IOANNIDES, M., TRUHLAR, A., WISSENBERG, M., SALO, A., ESCUTNAIRE, J., NIKOLAOU, N., NAGY, E., JONSSON, B. S., WRIGHT, P., SEMERARO, F., CLARENS, C., BEESEMS, S., CEBULA, G., CORREIA, V. H., CIMPOESU, D., RAFFAY, V., TRENKLER, S., MARKOTA, A., STROMSOE, A., BURKART, R., BOOTH, S. & BOSSAERT, L. 2020. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation*, 148, 218-226.
- GUAN, Z., GOBE, G., WILLGOSS, D. & ENDRE, Z. H. 2006. Renal endothelial dysfunction and impaired autoregulation after ischemia-reperfusion injury result from excess nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol*, 291, F619-28.
- HASPER, D., VON HAEHLING, S., STORM, C., JORRES, A. & SCHEFOLD, J. C. 2009. Changes in serum creatinine in the first 24 hours after cardiac arrest indicate prognosis: an observational cohort study. *Crit Care*, 13, R168.
- HODGKIN, B. C., LAMBREW, C. T., LAWRENCE, F. H., 3RD & ANGELAKOS, E. T. 1980. Effects of PEEP and of increased frequency of ventilation during CPR. *Crit Care Med*, 8, 123-6.
- HUBER, W., SCHNEIDER, J., LAHMER, T., KUCHLE, C., JUNGWIRTH, B., SCHMID, R. M. & SCHMID, S. 2018. Validation of RIFLE, AKIN, and a modified AKIN definition ("backward classification") of acute kidney injury in a general ICU: Analysis of a 1-year period. *Medicine (Baltimore)*, 97, e12465.
- KRAFT, W. & DUERR, U. M. 2013. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*, Schattauer.



- LEGRAND, M., DUPUIS, C., SIMON, C., GAYAT, E., MATEO, J., LUKASZEWICZ, A. C. & PAYEN, D. 2013. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care*, 17, R278.
- LI, X., LIU, M., BEDJA, D., THOBURN, C., GABRIELSON, K., RACUSEN, L. & RABB, H. 2012. Acute renal venous obstruction is more detrimental to the kidney than arterial occlusion: implication for murine models of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 302, F519-25.
- MONGARDON, N., DUMAS, F., RICOME, S., GRIMALDI, D., HISSEM, T., PENE, F. & CARIOU, A. 2011. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care*, 1, 45.
- MONSIEURS, K. G., NOLAN, J. P., BOSSAERT, L., GREIF, R., MACONOCHIE, I. K., NIKOLAOS, PERKINS, G. D., SOAR, J., TRUHLÁŘ, A., WYLLIE, J., ZIDEMAN, D. A., KHALIFA, G. E., ALFONZO, A., ARNTZ, H.-E., ASKITOPOULOU, H., BELLOU, A., BEYGUI, F., BIARENT, D., BINGHAM, R., BIERENS, J., BÖTTIGER, B. W., BRATTEBO, G., BRUGGER, H., BURINENBERG, A. C., CARLI, P., CASSAN, P., CASTRÉN, M., CHALKIAS, A. F., CONAGHAN, P., DEAKIN, C. D., GRÄSNER, J. T., GREIF, R., HAFNER, C. M., HANDLEY, A. J., HAYWOOD, K. L., HUNYADI-ANTICEVIC, S., KOSTER, R. W., LIPPERT, A., LOCKEY, D. J., LOCKEY, A. S., LOTT, C., MEYRAN, D., OLASVEENGEN, T., PAAL, P., PELLIS, T., RAJKA, T., RAFFAY, V., RISTAGNO, G., RODRIGUEZ-NUNEZ, A., ROEHR, C. C., RÜDIGER, M., SANDRONI, C., SCHUNDER-TAZBER, S., SINGLETARY, E. M., SKRIFVAR, M. B., SMITH, G. B., SMYTH, M. A., THIES, K.-C., TREVISANUTO, D., VANDERKERCKHOVE, P. G., VAN DE VOORDE, P., SUNDE, K., URLESBERGER, B., WENZEL, V., XANTHOS, T. & ZIDEMAN, D. A. 2015. *Reanimation 2015-Leitlinien kompakt*, Ulm, 2015 Deutscher Rat für Wiederbelebung - German resuscitation Council e.V.
- O'DONNELL, M. P., BURNE, M., DANIELS, F. & RABB, H. 2002. Utility and limitations of serum creatinine as a measure of renal function in experimental renal ischemia-reperfusion injury. *Transplantation*, 73, 1841-4.
- PERKINS, G. D., GRAESNER, J. T., SEMERARO, F., OLASVEENGEN, T., SOAR, J., LOTT, C., VAN DE VOORDE, P., MADAR, J., ZIDEMAN, D., MENTZELOPOULOS, S., BOSSAERT, L., GREIF, R., MONSIEURS, K., SVAVARSDÓTTIR, H. & NOLAN, J. P. 2021. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. *Resuscitation*, 161, 1-60.
- POST, E. H. & VINCENT, J. L. 2018. Renal autoregulation and blood pressure management in circulatory shock. *Crit Care*, 22, 81.
- REDFORS, B., BRAGADOTTIR, G., SELLGREN, J., SWARD, K. & RICKSTEN, S. E. 2011. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med*, 37, 60-7.
- ROMAN-POGNOUZ, E., ELMER, J., RITTENBERGER, J. C., GUYETTE, F. X., BERLOT, G., DE ROSA, S., PERATONER, A., DE ARROYABE, B. M. L., LUCANGELO, U. & CALLAWAY, C. W. 2019. Markers of cardiogenic shock predict persistent acute kidney injury after out of hospital cardiac arrest. *Heart Lung*, 48, 126-130.
- RUEMMLER, R., ZIEBART, A., MOELLMANN, C., GARCIA-BARDON, A., KAMUF, J., KUROPKA, F., DUENGES, B. & HARTMANN, E. K. 2018. Ultra-low tidal volume ventilation-A novel and effective ventilation strategy during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*, 132, 56-62.
- SAITO, S., UCHINO, S., TAKINAMI, M., UEZONO, S. & BELLOMO, R. 2016. Postoperative blood pressure deficit and acute kidney injury progression in vasopressor-dependent cardiovascular surgery patients. *Crit Care*, 20, 74.

- SANDRONI, C., DELL'ANNA, A. M., TUJJAR, O., GERI, G., CARIOU, A. & TACCONE, F. S. 2016. Acute kidney injury after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Minerva Anesthesiol*, 82, 989-99.
- SCHNEIDER, A., ALBERTSMEIER, M., BOTTIGER, B. W. & TESCHENDORF, P. 2012. [Post-resuscitation syndrome. Role of inflammation after cardiac arrest]. *Anaesthesist*, 61, 424-36.
- UCHINO, S. 2010. *The Meaning of Transient Azotemia*.
- UTHOFF, H., BREIDTHARDT, T., KLIMA, T., ASCHWANDEN, M., ARENJA, N., SOCRATES, T., HEINISCH, C., NOVEANU, M., FRISCHKNECHT, B., BAUMANN, U., JAEGER, K. A. & MUELLER, C. 2011. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*, 13, 432-9.
- WLODZIMIROW, K. A., ABU-HANNA, A., SLABBEKOORN, M., CHAMULEAU, R. A., SCHULTZ, M. J. & BOUMAN, C. S. 2012. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*, 16, R200.

## 8. Anhang

### Anhang 1 Hematoxylin-Eisen Färbung der Präparate

#### Schnittpräparate:

Entparaffiniert auf unbeschichteten Objektträgern

#### Ablauf:

Bäder von rechts nach links

Reagenz	Zeit		
Xylol	50 sec.	Aqua dest.	50 sec.
Xylol	50 sec.	Hämalaun nach Gill 4%	50 sec.
Xylol	50 sec.	Hämalaun nach Gill 4%	50 sec.
Xylol	50 sec.	Hämalaun nach Gill 4%	50 sec.
Xylol	50 sec.	Hämalaun Wasser	50 sec.
Xylol	50 sec.	Leitungswasser	50 sec.
Xylol	50 sec.	Leitungswasser	50 sec.
Xylol	50 sec.	Leitungswasser	50 sec.
Xylol	50 sec.	Eosin + Essigsäure	50 sec.
Isopropanol 100 %	50 sec.	Eosin + Essigsäure	50 sec.
Isopropanol 100 %	50 sec.	Isopropanol 70 %	50 sec.
Isopropanol 100 %	50 sec.	Isopropanol 96 %	50 sec.
Isopropanol 96 %	50 sec.	Isopropanol 100 %	50 sec.
Isopropanol 96 %	50 sec.	Isopropanol 100 %	50 sec.
Isopropanol 70 %	50 sec.	Isopropanol 100 %	50 sec.
Isopropanol 70 %	50 sec.	Xylol	50 sek
		Xylol	50 sek

Färbelösungen (Hämalaun und Eosin) im Automaten wechseln: Die jeweils erste Küvette wird erneuert und an die letzte Färbeposition gesetzt, wobei die anderen Küvetten damit eine Position nach vorne rücken. Die Dokumentation erfolgt auf einem Formblatt (Anlage 2). Das Formblatt wird im Journallabor archiviert.

Färbeergebnis:

Kerne	blau
Zytoplasma, Bindegewebsfasern	rot
Erythrozyten	rot-orange

Gebrauchslösungen:

Eosin:

(für ca. 1000 Objektträger)

11 g Eosin auf 1000 ml Aqua dest. rühren und erhitzen bis gelöst, pro 100ml Eosin 1 Tropfen 96%ige Essigsäure zusetzen

Hämalaun nach Gill:

1. Tag

Ethylenglycol        250ml

Aluminiumsulfat    42g

Haematoxylin        4g

In ca. 600ml Aqua destillata lösen, gut schütteln

2. Tag

Citronensäure        1,3g

Zusetzen und gut schütteln

3. Tag

Natriumjodat        0,6g

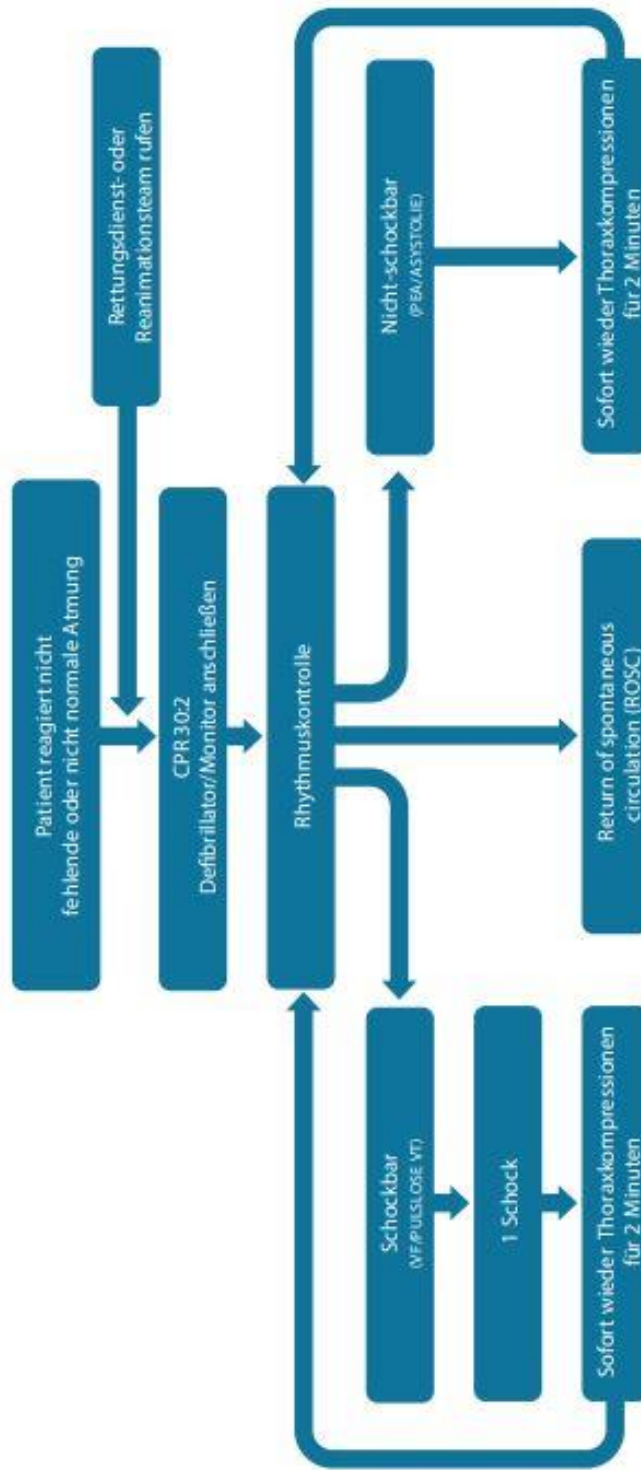
Alles auf 1l auffüllen und gut mischen

Mindestens 4 Monate haltbar (bei Raumtemperatur)

## **Anhang 2 KDIGO Klassifikation des AKI**

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	<0.3 ml/kg/h for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours

# ERWEITERTE REANIMATIONSMASSNAHMEN



**Hochwertige Thoraxkompressionen und**

- Sauerstoffgabe
- Kapnografie
- Kontinuierliche Thoraxkompressionen wenn der Atemweg gesichert ist
- Minimale Unterbrechungen der Thoraxkompression
- IV- oder IO-Zugang
- Adrenalin alle 3-5 Minuten
- Amiodaron nach 3 Defibrillationsversuchen
- Erkennen und Behandeln reversibler Ursachen

**Erkennen und Behandeln reversibler Ursachen**

- Hypoxie
- Hypovolämie
- Hypo-/Hyperkalemie metabolisch
- Hypo-/Hyperthermie
- Herzbeuteltamponade
- Intoxikation
- Thrombose, koronar oder pulmonal
- Spannungspneumothorax
- Eventuell Sonographie zum Erkennen reversibler Ursachen einsetzen

**Eventuell**

- Koronarangiografie und PCI
- Mechanische Reanimation für Patienten ins port/Therapie
- Extrakorporale CPR

**Nach ROSC**

- Nach ABCDE vorgehen
- Zielwert SpO<sub>2</sub> 94-98% und normaler PaCO<sub>2</sub>
- 12-Kanal-EKG
- Erkennen und Behandeln der Ursache
- Targeted temperature management

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn \_\_\_\_\_ aus der Klinik für Anästhesiologie für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Durchführung und für die hervorragende Betreuung während der gesamten Zeit. Die stetige Erreichbarkeit und Kompetenz haben großen Anteil an dieser Arbeit.

Bei Herrn \_\_\_\_\_ bedanke ich mich herzlich für die Erstellung des Gutachtens meiner Promotion und freue mich auf künftige Zusammenarbeit.

Meinen Kommilitonen

\_\_\_\_\_ danke ich für die stets lustige und intensive Zeit im Labor, die ich in guter Erinnerung behalten werde.

Besonders erwähnen möchte ich Frau \_\_\_\_\_, die mich im Rahmen der Arbeit nicht nur fachlich im Versuchslabor, sondern auch durch ihre lieben Worte und produktiven Gespräche unterstützt und beeinflusst hat.

Ebenfalls danken möchte ich Frau \_\_\_\_\_ und Frau \_\_\_\_\_ aus dem Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz, die mir in der Auswertung der histologischen Schnitte mit ihrem fundierten Wissen zur Seite standen.

Nicht zuletzt danke ich meinem Bruder \_\_\_\_\_ für die fundamentale Unterstützung in IT-Fragen und für die Ordnung, welche er in mein Chaos gebracht hat. Zuletzt gilt mein größter Dank meinem Partner \_\_\_\_\_, der mir während des gesamten Studiums den Rücken freigehalten und die Freude bewahrt hat, sodass ich jederzeit mein Bestes geben konnte. Ohne dich wäre das alles nicht möglich.

## Tabellarischer Lebenslauf



