

**Einfluss einer pharmakologischen Postkonditionierung
auf die myokardiale Dysfunktion nach Reanimation
am Schweinemodell**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Christina Müller geb. Both

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere, Chirurgie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuerin: Prof. Dr. med. vet. Sabine Tacke

und

aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie,
Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie
des Universitätsklinikums Würzburg

Betreuer: Prof. Dr. med. Patrick Meybohm

**Einfluss einer pharmakologischen Postkonditionierung
auf die myokardiale Dysfunktion nach Reanimation
am Schweinmodell**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig- Universität Gießen

eingereicht von
Christina Müller geb. Both
Tierärztin aus Lübeck

Gießen 2021

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. Stefan Arnhold

Gutachter:

Prof. Dr. Sabine Tacke

Prof. Dr. Patrick Meybohm

Prof. Dr. Joachim Geyer

Tag der Disputation: 17. Februar 2022

Meiner Familie
besonders
meinem Mann

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungen	VI
Originalarbeiten	IX
1 Einleitung	1
2 Hypothese und Fragestellung	4
3 Literaturübersicht	5
3.1 Postreanimationssyndrom	5
3.1.1 Systemische Antwort, Ischämie- und Reperfusionsschäden.....	6
3.1.2 Zerebrale Schäden.....	8
3.1.3 Myokardiale Dysfunktion	9
3.1.4 Multiorganversagen.....	11
3.2 Aktuelle Therapiestrategien in der Postreanimationsphase.....	11
3.2.1 Allgemeine Therapie-Empfehlungen	12
3.2.2 Early goal-directed therapy	14
3.2.3 Milde therapeutische Hypothermie.....	15
3.3 Pharmakologische Postkonditionierung mit Sevofluran	16
3.3.1 Ischämische und pharmakologische Präkonditionierung	16
3.3.2 Mechanismus der pharmakologischen Präkonditionierung	17
3.3.3 Pharmakologische Postkonditionierung mit Sevofluran	19

4	Material und Methoden	23
4.1	Tierversuchsantrag	23
4.2	Versuchstiere	23
4.3	Prämedikation	23
4.4	Narkose	23
4.5	Instrumentierung	24
4.5.1	Monitoring	24
4.5.2	Blutentnahme und -untersuchung	24
4.5.3	Transösophageale Echokardiographie	25
4.5.4	Transpulmonale Thermodilution mittels PiCCO- Monitor	27
4.6	Reanimationsversuch	29
4.7	Therapiegruppen	30
4.8	Überwachungsphase	30
4.9	Versuchsprotokoll	31
4.9.1	Datenerfassung	31
4.9.2	Messzeitpunkte der Parameter	31
4.10	Statistische Auswertung und graphische Darstellung	32
5	Ergebnisse	34
5.1	Reanimationsphase	34
5.1.1	Dauer der Reanimation	34
5.1.2	Katecholaminverbrauch	34
5.1.3	Defibrillationen – Anzahl und Gesamtenergie	34
5.1.4	Koronarer Perfusionsdruck	34
5.1.5	Blutgasanalyse	34
5.1.6	Überlebensrate (i) direkt nach ROSC und (ii) 24h nach ROSC	36
5.2	Postreanimationsphase	36
5.2.1	Blutwerte	36
5.2.2	Blutgasanalyse	37
5.2.3	Allgemeine Hämodynamik	39
5.2.4	Transösophageale Echokardiographie	41
5.2.5	Transpulmonale Thermodilution	43

6	Diskussion.....	46
6.1	Ursachen vom Herz-Kreislauf-Stillstand	46
6.2	Einflussfaktoren primär erfolgreicher Reanimation	47
6.3	Therapiestrategien primär erfolgreicher Reanimation.....	48
6.4	Probleme in der Postreanimationsphase	49
6.5	Die Herzfunktion in der Postreanimationsphase	52
6.6	Einfluss von Sevofluran auf die Herzfunktion	55
6.7	Klinische Schlussfolgerung.....	58
6.8	Limitationen	58
7	Zusammenfassung	60
8	Summary	63
	Literaturverzeichnis	66

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Überleben nach einem plötzlichen Herz-Kreislauf-Stillstand	2
Abb. 2: Aktivierung des Komplement-Systems	6
Abb. 3: Ursache und Folgen von SIRS	8
Abb. 4: Myokardiale Dysfunktion	10
Abb. 5: Intensivierte Insulin-Therapie	13
Abb. 6: Therapeutische Hypothermie	15
Abb. 7: Mechanismus der Präkonditionierung	19
Abb. 8: Zwei-Kammer-Blick nach Simpson	25
Abb. 9: Transösophag. Vier-Kammer-Blick	25
Abb. 10: Berechnung des MPI bzw. Tei-Index	26
Abb. 11: Thermodilutionskurve	27
Abb. 12: GEDV	29
Abb. 13: Zeitstrahl Versuchsprotokoll	32
Abb. 14: Verlauf der Troponin- Konzentration	36
Abb. 15: Verlauf der Basenabweichung	38
Abb. 16: Verlauf der Laktat-Konzentration	39
Abb. 17: Verlauf der LVEF	41
Abb. 18: Verlauf der E/A-Quotienten	42
Abb. 19: Verlauf des MPI	42
Abb. 20: Verlauf der HZV	43
Abb. 21: Verlauf der GEF	44
Abb. 22: Verlauf der CFI	45

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Arterielle Blutgasanalyse während der Reanimation	35
Tab. 2: LDH und Blutgasanalyse in der Postreanimationsphase.....	38
Tab. 3: Allgemeine Hämodynamik in der Postreanimationsphase.....	40

Abkürzungen

Abb.	-	Abbildung
AHA	-	American Heart Association
AP _{diast}	-	diastolischer arterieller Blutdruck
ATP	-	Adenosintriphosphat
BE	-	Base Excess/ Basenabweichung
BGA	-	Blutgasanalyse
BL	-	Baseline
CFI	-	kardialer Funktionsindex
CO	-	cardiac output
COPD	-	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPP	-	coronary perfusion pressure/ koronarer Perfusionsdruck
CPR	-	kardiopulmonale Reanimation
cTnT	-	kardiales Troponin T
DIC	-	disseminierte intravasale Gerinnung
E/A - Verhältnis	-	E für early, A für atrial (spät) Darstellung der Flussgeschwindigkeit im Herzen
EDV	-	enddiastolisches Volumen
EKG	-	Elektrokardiographie
ERC	-	European Resuscitation Council
ESV	-	endsystolisches Volumen
ET	-	Ejektionszeit
etCO ₂	-	endtidale Kohlenstoffdioxid-Konzentration
GEDV	-	globales enddiastolisches Volumen
GEF	-	globale Auswurffraktion
HACA	-	hypothermia after cardiac arrest/ Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand
HF	-	Herzfrequenz
HKS	-	Herz-Kreislauf-Stillstand
HZV	-	Herzzeitvolumen

Abkürzungen

I.U.	-	International Unit/ Internationale Einheit
ICT	-	isovolumetrische Kontraktionszeit
IL	-	Interleukin
ILCOR	-	International Liaison Committee on Resuscitation
IRT	-	isovolumetrische Relaxationszeit
ITBV	-	intrathorakales Blutvolumen
K ⁺ _{ATP} -Kanäle	-	ATP-sensitive Kalium-Kanäle
kg KM	-	Kilogramm Körpermasse
LDH	-	Laktatdehydrogenase
LVEF	-	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAC	-	minimale alveoläre Konzentration
MAP	-	mittlerer arterieller Druck
mmHg	-	Millimeter Quecksilbersäule/ Maßeinheit des Blutdrucks
mmol/l	-	Millimol pro Liter
MPI	-	Myocardial Performance Index/ Tei-Index
NT-proBNP	-	N-terminal pro brain natriuretic peptide
NOS	-	Stickstoffmonoxid-Synthase
p _a CO ₂	-	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
p _a O ₂	-	Sauerstoffpartialdruck
PBV	-	pulmonales Blutvolumen
PiCCO	-	Pulse Contour Cardiac Output/ Pulskontur-Herzeitvolumen
PKC	-	Proteinkinase C
ROS	-	reaktive Sauerstoffverbindungen (Radikale)
ROSC	-	Return Of Spontaneous Circulation/ Wiederherstellung von stabilen Kreislaufverhältnissen
SD	-	Standardabweichung
SEVO	-	Sevofluran
SIRS	-	systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SpO ₂	-	Sauerstoffsättigung
SV	-	Schlagvolumen
T	-	Temperatur

Abkürzungen

t[s]	-	Zeit in Sekunden
Tab.	-	Tabelle
Tb	-	Bluttemperatur
TEE	-	transösophageale Echokardiographie
Ti	-	Injektattemperatur
TIVA	-	total-intravenöse Anästhesie
TNF- α	-	Tumor-Nekrose-Faktor α
U/l	-	Einheit (Unit) pro Liter
VF	-	ventricular fibrillation/ Kammerflimmern
Vi	-	Injektatvolumen
Vol%	-	Volumenprozent
vs.	-	versus
WHO	-	World Health Organisation/ Welt-Gesundheits-Organisation
z.B.	-	zum Beispiel
ZNS	-	zentrales Nervensystem
ZVD	-	zentraler Venendruck
ZVK	-	zentraler Venenkatheter

Originalarbeiten

1. Meybohm P, Gruenewald M, Albrecht M, **Müller C**, Zitta K, Foesel N, Maracke M, Tacke S, Schrezenmeir J, Scholz J, Bein B: Pharmacological postconditioning with sevoflurane after cardiopulmonary resuscitation reduces myocardial dysfunction. *Crit Care* 2011,15:R241

1 Einleitung

Jährlich sterben in Deutschland rund 940.000 Menschen. In etwa zwei Dritteln der Todesfälle liegt eine Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems zu Grunde, welches somit in Deutschland die häufigste Todesursache ist (*Statistisches Bundesamt, 2020¹*). Das größte Problem stellt der plötzlich eintretende Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb des Krankenhauses dar, den 36 bis 128 von 100.000 Einwohnern erleiden (*de Vreede-Swagemakers et al., 1997²*). In 79,1% der Fälle liegt eine medizinische Ursache vor, dies umfasst kardiale sowie respiratorische Ursachen (*Seewald et al., 2020³*). Obwohl die stete Verbesserung der Reanimationsmaßnahmen durch Umsetzung internationaler Leitlinien und eine verbesserte Ausbildung des medizinischen Personals zur Standardisierung der kardiopulmonalen Reanimation geführt haben, stellt die hohe Mortalität von Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand weiterhin eine große medizinische Herausforderung dar: 30 bis 45% der Patienten können zwar erfolgreich reanimiert werden, doch nur 10 bis 30% werden lebend aus dem Krankenhaus wieder entlassen (*de Vreede-Swagemakers, et al., 1997²; Seewald et al., 2020³, Nishiuchi et al., 2008⁴*). Die 30-Tage-Überlebensrate beträgt nur zwischen 7,3% (*Hollenberg et al., 2008⁵*) und 19,6% (*Nishiuchi et al., 2008⁴*), das 1-Jahr-Überleben liegt sogar bei nur 8% (*Pleskot et al., 2009⁶*) (Abb.1).

Ursachen für die geringen Überlebenschancen trotz erfolgreicher Wiederbelebung sind die häufig auftretenden Komplikationen kurz nach Wiederherstellung von stabilen Kreislaufverhältnissen (ROSC, Return Of Spontaneous Circulation) in Form eines Postreanimationssyndroms: Aus der systemischen Antwort auf eine globale Ischämie und Reperfusion resultiert häufig eine myokardiale und neuronale Schädigung. Nur 26 – 28 % der Patienten werden mit einem guten neurologischen Überleben entlassen (*Seewald et al., 2020³*).



Abb. 1: Überleben nach einem plötzlichen Herz-Kreislauf-Stillstand

Nur ein kleiner Anteil der Patienten, die einen Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb eines Krankenhauses erleiden, erreichen lebend das Krankenhaus. Von diesen versterben wiederum viele innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Ereignis.
(Modifiziert nach *Nishiuchi et al.*, 2008⁴)

Es gibt verschiedene Therapiestrategien, die in der Postreanimationsphase dem Postreanimationssyndrom entgegenwirken und so zu einer besseren Überlebensrate führen sollen, wie zum Beispiel die Early goal-directed therapy oder die Therapie der milden Hypothermie. Eine weitere Strategie ist die Postkonditionierung mittels volatiler Anästhetika. Ein Schutz der Herzfunktion mittels pharmakologischer Präkonditionierung mit volatilen Anästhetika ist unlängst am isolierten Herz, im Langendorff-Modell (*Zaugg et al.*, 2002⁴⁰) und während Bypass-Operationen (*Julier et al.*, 2003⁴¹) bewiesen. Eine pharmakologische Postkonditionierung bei künstlich ausgelöstem Herzinfarkt im Tiermodell (*Feng et al.*, 2006⁴⁹; *Schlack und Preckel*, 1998⁵⁰) und bei einer temporären Ischämie während Herz-Operationen (*De Hert et al.*, 2004⁶⁰; *Bein et al.*, 2005⁶¹) ist ebenfalls untersucht worden und zeigte bereits protektive Effekte auf die Herzfunktion. Die Auswirkungen der Postkonditionierung mittels volatiler Anästhetika in der Phase nach einem spontanen Herz-Kreislauf-Stillstand ist bisher weder im Tiermodell noch am Patienten ausreichend untersucht.

Einleitung

Daher beschäftigt sich die nachfolgende Arbeit mit dem Einfluss von Sevofluran als pharmakologische Postkonditionierung auf die Herzfunktion nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand an einem Schweinemodell.

2 Hypothese und Fragestellung

Die Hypothese der vorliegenden Arbeit ist, dass die zeitnahe Applikation des volatilen Anästhetikums Sevofluran als sogenannte pharmakologische Postkonditionierung in der Postreanimationsphase nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand den myokardialen Endorganschaden reduziert und die Herzfunktion somit positiv beeinflusst.

Mit dieser Arbeit sollen im Detail folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie verhält sich die Herzfunktion in der initialen Postreanimationsphase?
- Wie verändern sich insbesondere die Werte der Parameter der Serumproben (cTnT, LDH), der Blutgase und der Hämodynamik?
- Wie verändern sich die Parameter der transösophagealen Echokardiographie (LVEF, E/A Verhältnis, MPI) und der transpulmonalen Thermodilution (HZV, GEF, CFI)?
- Wie verhält sich die Herzfunktion 24 Stunden nach Reanimation?
- Wie verändern sich insbesondere die Werte der Parameter der Serumproben, der Blutgase und der Hämodynamik?
- Wie verändern sich insbesondere die Parameter der transösophagealen Echokardiographie und der transpulmonalen Thermodilution?
- Welchen Einfluss hat Sevofluran als pharmakologische Postkonditionierung auf die Herzfunktion in der Postreanimationsphase?
- Welche Parameter der Serumproben, der Blutgase und der Hämodynamik zeigen signifikante Veränderungen unter dem Einfluss von Sevofluran?
- Wie beeinflusst Sevofluran insbesondere die Parameter der transösophagealen Echokardiographie und der transpulmonalen Thermodilution?

3 Literaturübersicht

3.1 Postreanimationssyndrom

Nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand (HKS) mit erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation (CPR, cardiopulmonary resuscitation) kommt es nach Wiederherstellung von stabilen Kreislaufverhältnissen (ROSC) häufig zu einem sogenannten Postreanimationssyndrom.

Geprägt wurde der Begriff vor circa 50 Jahren von *Vladimir Negovsky* (1988⁷). Sie postulierten, dass nicht alleine die Hypoxie Ursache des Postreanimationssyndroms sein könne, da diese zum Tode, aber nicht zu den Symptomen der „neuen Krankheit“ führe. Vielmehr sei der Strom „toxischen Blutes“ für die Schäden verantwortlich (*Safar J*, 2001⁸).

Heute ist bekannt, dass durch eine lokale Ischämie und nachfolgender Reperfusion vor allem Gewebe mit einem hohen Sauerstoffgehalt geschädigt werden (*International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR, Neumar et al.*, 2008⁹). Es entstehen Schäden der vitalen Organstrukturen, aber auch spezielle Ischämie- und Reperfusionsschäden, die dem „toxischen Blut“ von damals gleichzusetzen sind. Das Postreanimationssyndrom ist somit mit einem hypovolämischen, kardiogenen und/oder vasodilatatorischen Schock verbunden (*Neumar et al.*, 2008⁹).

Die Pathophysiologie des Postreanimationssyndroms weist im Wesentlichen drei Aspekte auf:

1. die systemische Antwort auf die globale Ischämie/Reperfusion,
2. die zerebralen Schäden nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand und
3. die gestörte Myokardfunktion.

Da die genannten drei pathophysiologischen Erscheinungen wichtige Faktoren für die Mortalität in der Postreanimationsphase sind, soll auf sie in der vorliegenden Literaturübersicht detailliert eingegangen werden. Ursache für einen Todesfall in den ersten 3 Tagen ist das kardiovaskuläre Versagen, während die zerebralen Schäden für spätere Todesfälle verantwortlich sind und somit die Mehrheit der Todesfälle ausmachen (*Lemiale et al.*, 2013¹⁰).

3.1.1 Systemische Antwort, Ischämie- und Reperfusionsschäden

Abhängig von der Dauer und Schwere der Ischämie und Reperfusion kommt es bedingt durch multifokale Hypoxie zur Aktivierung der Blutgerinnung, Mikrozirkulationsstörungen und einer frühen körpereigenen systemischen Entzündungsreaktion mit Aktivierung von Leukozyten und dem Komplementsystem mit vermehrter Zytokinfreisetzung.

Bedingt durch die ausgelöste Hypoxie werden die Endothelzellen aktiviert und aktivieren ihrerseits im Gegensatz zur normalen Einleitung der Blutgerinnung proinflammatorische Prozesse, welche eine Adhäsion von Leukozyten an das Endothel bewirken. Gleichzeitig exprimieren die Zellen Thrombin, wodurch es zu Mikrothromben in den Gefäßen kommt. Die Bildung von Antithrombin (Protein C und S) ist hingegen gehemmt. Es entsteht somit keine körpereigene Fibrinolyse (*Böttiger et al.*, 1995¹¹).

Neben der Aktivierung des Endothels wird das Komplement-System nach einer Ischämie nicht über den klassischen Weg mittels einer Antigen-Antikörper-Reaktion ausgelöst, sondern über den alternativen Weg mittels der Aktivierung von C3b (Abb.2).

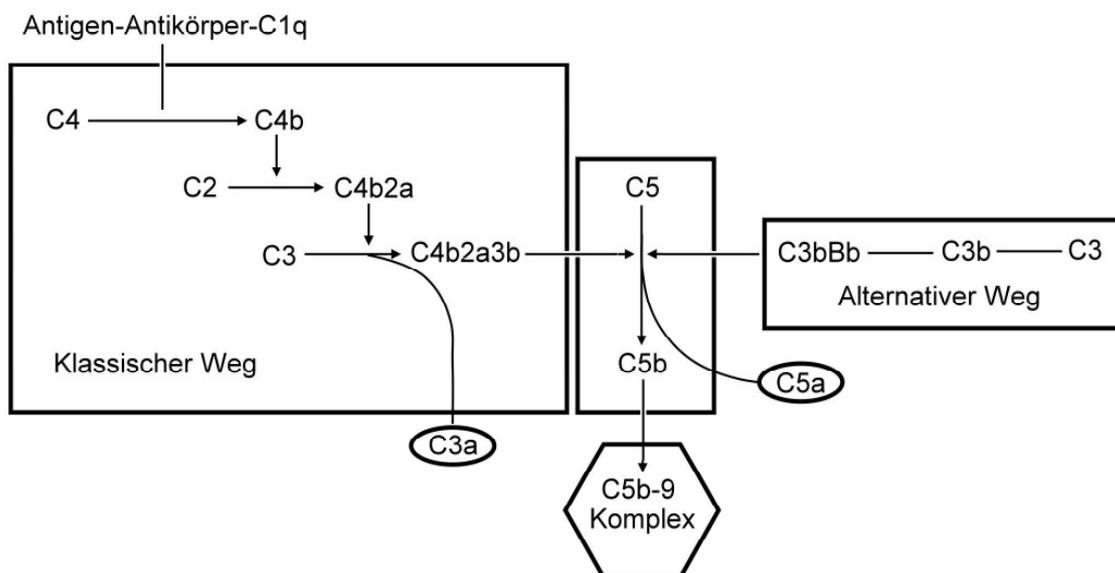


Abb. 2: Aktivierung des Komplement-Systems

Nach einer Ischämie wird das Komplement-System nicht über den klassischen, sondern über den alternativen Weg mittels C3 und C5 aktiviert.
(Modifiziert nach *Boyle et al.*, 1997¹²)

Die Nebenprodukte der Aktivierung des C5b-9-Komplexes ziehen eine Freisetzung von C3a- und C5a-Komponenten in die Blutzirkulation nach sich und mit denen eine Leukozyten-Aktivierung (Monozyten, neutrophile Granulozyten, Mastzellen) und eine vermehrte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , IL-1 β und IL-6. Diese wiederum binden an spezifische Rezeptoren am bereits aktivierten Endothel (*Boyle et al.*, 1997¹²). Es kommt zu progressiver Apoptose, Hypertrophie und Kontraktionsschäden des Myokards und zu inflammatorischer Signaltransduktion (*Nian et al.*, 2004¹³).

Leukozyten und Zytokine richten Schäden in Form von

- (i) Freisetzung von freien Radikalen,
- (ii) Degranulation von Elastase und Proteasen und
- (iii) Freisetzung von Thrombozyten-aktivierenden Faktoren an.

Freie Radikale aktivieren wiederum das Komplement-System und aktivieren die Endothelzellen zur Bindung mit neutrophilen Granulozyten (*Frangogiannis et al.*, 2002¹⁴). Durch deren Akkumulation entsteht eine Kapillarverstopfung, eine Vasokonstriktion und damit bedingt eine verminderte Blutströmung in diesem Areal („no-reflow-phenomenon“).

Die endotheliale Dysfunktion persistiert 48 Stunden, ist aber 72 Stunden nach der Ischämie fast vollständig wiederhergestellt (*Vinten-Johansen et al.*, 2004¹⁵).

Diese systemische Antwort auf die Ischämie und die Reperfusion wird als „systemisches inflammatorisches Response-Syndrom“ (SIRS) bezeichnet (Abb.3).

Die Symptome des SIRS sind unspezifisch und beinhalten bei fehlendem Keimnachweis

1. Hyper- oder Hypothermie
2. Tachykardie
3. Tachypnoe oder Hyperventilation und
4. eine deutliche Leukozytose bzw. Leukopenie (*Bone RC*, 1996¹⁶).

Organische Dysfunktionen als Folgen des SIRS treten besonders am zentralen Nervensystem (Verwirrtheit, Desorientiertheit, Lethargie und Krämpfe), am Respirationstrakt (Hyperventilation, respiratorische Alkalose, Lungenödem, Lungenfunktionsstörungen, Bronchokonstriktion) und am Gastrointestinaltrakt

(verminderte Motilität, Hyperbilirubinämie, Lebernekrose, Hypoglykämie) auf. Weiter kann es zu einer Anämie, Thrombozytopenie oder Nierenfunktionsstörungen und einer metabolischen Azidose kommen.

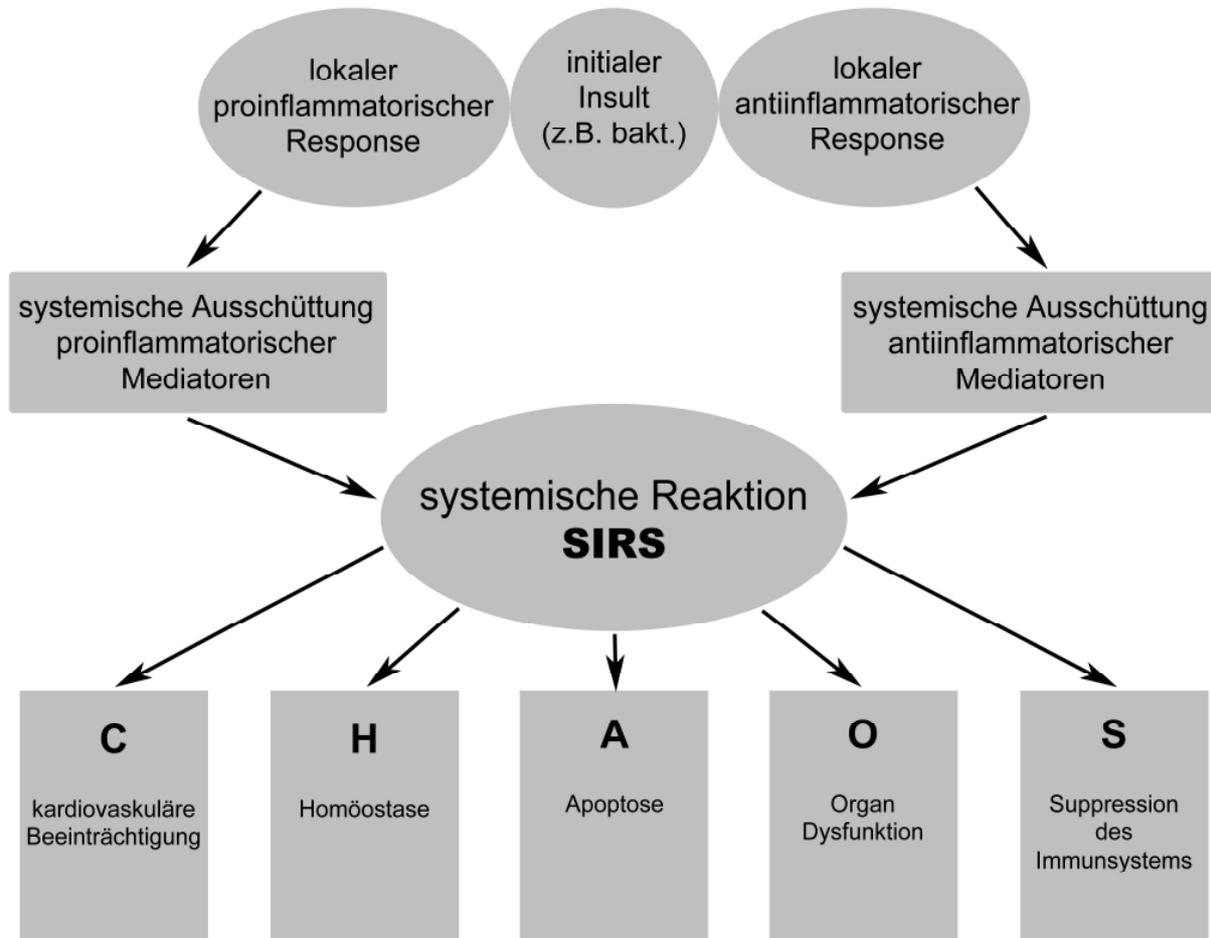


Abb. 3: Ursache und Folgen von SIRS

Bedingt durch die Ausschüttung von proinflammatorischen und antiinflammatorischen Mediatoren kommt es zum SIRS (systemisches inflammatorisches Response-Syndrom) mit nachfolgenden schweren systemischen und organischen Dysfunktionen. (Modifiziert nach *Bone RC*, 1996¹⁶)

3.1.2 Zerebrale Schäden

Die limitierte Toleranz des zentralen Nervensystems von circa drei Minuten gegenüber Hypoxie kann während des Herz-Kreislauf-Stillstandes schwerwiegende Schäden am Gehirn verursachen. Zudem hält die Ischämiephase im Stromgebiet der Hirnarterien häufig länger an als die Zeit des eigentlichen Herz-Kreislauf-Stillstands, da es durch eine Störung der zerebralen Mikrozirkulation zu einem gesteigerten intrakraniellen Druck und somit lokal zu einer Hyperämie, zu Hirnödemen und

Reperfusionsschäden kommt (Neumar RW, et al., 2008⁹). Über eine Aktivierung von Stickstoffmonoxid (Wong CH und Crack PJ, 2008¹⁷) führen Ischämie und Reperfusion zu einer gestörten Membranfunktion der Gehirnzellen und somit zur Nekrose und Apoptose der einzelnen Hirnzellen. Weitere Faktoren, die auch in der späteren Postreanimationsphase eine Rolle spielen, sind Hypertension, Hypoxämie, beeinträchtigte cerebrovaskuläre Autoregulation und Hyperglykämie. Klinisch manifestieren sich die Hirnschäden in einem schlechten neurologischen Outcome der Patienten, der durch neurokognitive Defizite, Krämpfe, Koma bis hin zu Hirntod gekennzeichnet sein kann (Neumar RW, et al., 2008⁹).

Lemiale et al. (2007¹⁸ und 2013¹⁰) fanden heraus, dass die Hirnschäden sich innerhalb der ersten 72 Stunden manifestieren, ursächliche Faktoren liegen in der präklinischen Versorgung. Sie beeinflussen die Morbidität und Mortalität. 12% der Patienten wiesen Kriterien eines Hirntodes auf. Dies erlaubt ein geringes zeitliches Fenster, innerhalb dessen durch geeignete Therapiestrategien positiv Einfluss auf die weitere Entwicklung der Hirnschädigung genommen werden kann und so entscheidende Schädigungsprozesse verlangsamt oder sogar aufgehalten werden können.

3.1.3 Myokardiale Dysfunktion

Bedingt durch koronare Mikrozirkulationsstörungen und eine frühe körpereigene systemische Entzündungsreaktion nach ROSC (siehe 3.1.1) wird der koronare Blutfluss reduziert, wodurch die Versorgung des Herzens mit Sauerstoff und Nährstoffen nicht mehr gewährleistet ist. Infolgedessen fällt die Energieproduktion in den Mitochondrien ab und führt zu einer Veränderung der Zusammensetzung von intrazellulären Stoffen: Die zytosolischen Konzentrationen von Natrium (Na^+) und Calcium (Ca^{2+}) steigen, wohingegen der pH-Wert fällt und die Konzentrationen von Kalium (K^+) und Magnesium (Mg^{2+}) steigen. Dadurch werden die Membranen der Mitochondrien phosphoryliert und Zellen depolarisieren unter Verlust von Energie (ATP) (Ferrari R et al., 1997¹⁹). Es kommt zum myokardialen Ödem und zur Schädigung der Herzmuskelzelle bis hin zur Zellnekrose und Apoptose (Suleimann et al., 2001²⁰). Durch die intrazelluläre Azidose kommt es zu einem anaeroben Metabolismus: Laktat wird vermehrt gebildet, wodurch die Kontraktilität des Herzmuskels herabgesetzt wird.

In der Postreanimationsphase äußert sich die myokardiale Dysfunktion demnach in einer Tachykardie, ventrikulären Dilatation, Abnahme des ventrikulären Füllungsdrucks, des Herzindex und der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion. Echokardiographisch wird dies durch die Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und des Herzzeitvolumens und einer Hypotension (mittlerer arterieller Druck - MAP < 75 mmHg) deutlich (Neumar et al., 2008⁹, Ayman et al., 2005²¹) (Abb.4).

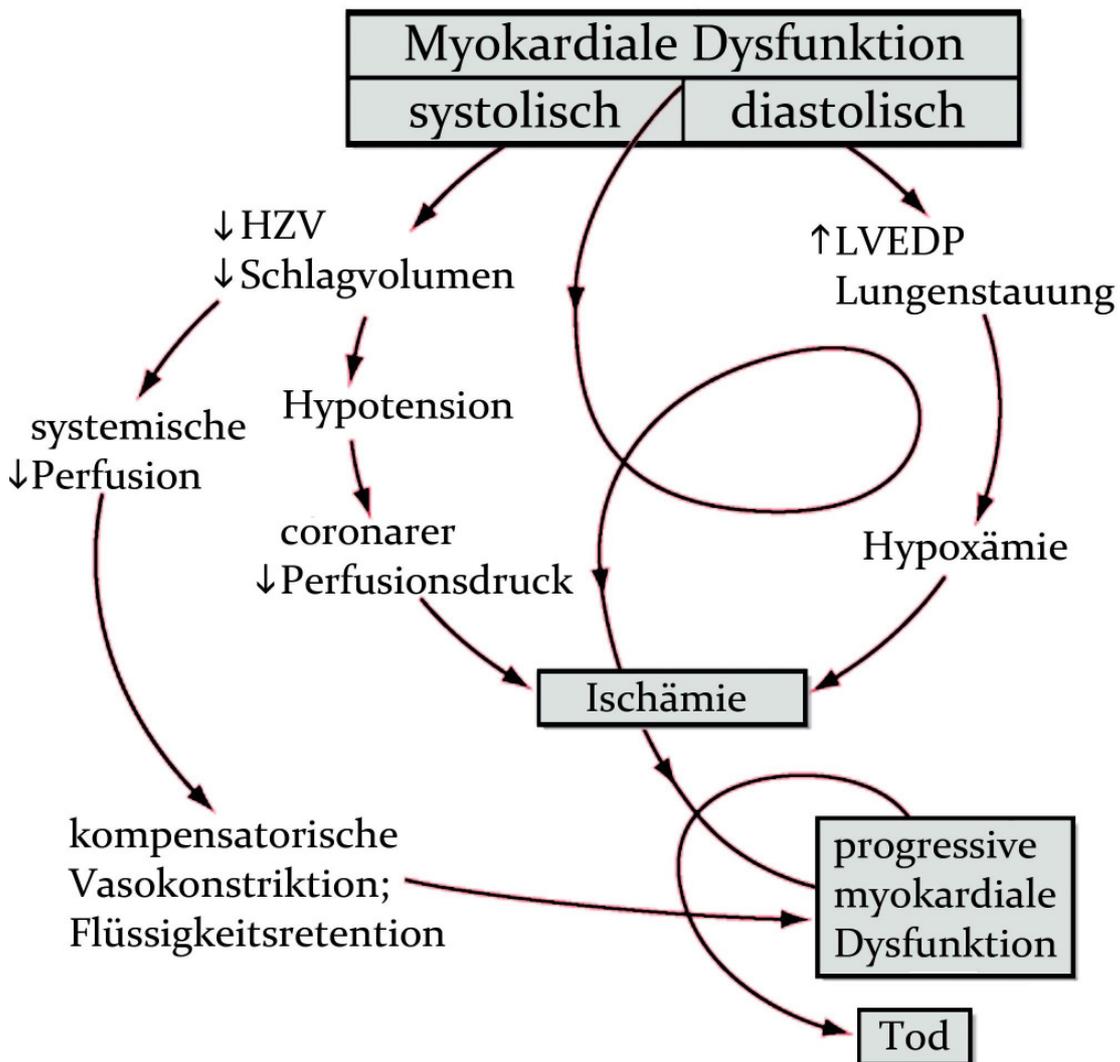


Abb. 4: Myokardiale Dysfunktion

Durch eine intrazelluläre Azidose äußert sich die myokardiale Dysfunktion in einer Veränderung der linksventrikulären systolischen und diastolischen Herzfunktion und kann schließlich zum Tode führen.

HZV = Herzzeitvolumen; LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck
(Modifiziert nach Hollenberg et al., 1999²⁴)

Der koronare Blutfluss ist dabei nicht reduziert, daher wird dieses Phänomen von *Braunwald und Kloner* (1982)²² als „betäubtes Herz“ („stunned myocardium“) bezeichnet. Auch nach *Kern et al.* (1996)²³ schließt eine Myokardlähmung eine linksventrikuläre Dysfunktion nach Rückkehr des normalen Blutflusses mit ein, was eine akute, aber reversible myokardiale Dysfunktion beschreibt.

Pathophysiologisch sind für diese myokardiale Dysfunktion zwei Hauptfaktoren ursächlich: zum einen die Ischämie- und Reperfusionsschäden, wie bereits beschrieben, und zum anderen die Reanimationsmaßnahmen an sich. In Bezug auf Letzteres sind vor allem die folgenden Teilaspekte zu nennen:

1. Kompressionen des Thorax während der Herzdruckmassage,
2. die Dauer der Kompressionen,
3. die kumulative Defibrillationsenergie und
4. die während der Reanimation verabreichten Katecholamine.

3.1.4 Multiorganversagen

Multiorganversagen ist die häufigste Todesursache bei kritisch kranken Patienten. Es resultiert aus Ischämie und Reperfusionsschäden vom Gastrointestinaltrakt, der Leber oder der Muskulatur. Pathologische Erkrankungen wie akute Herzerkrankungen (Koronarverschluss, Myokardinfarkt), Lungenerkrankungen (Asthma, COPD), Infektionen (Sepsis, Pneumonie) oder Thromboembolien können teilweise selbst Auslöser des HKS sein oder tragen zu einem Multiorganversagen bei. Innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach der vorangegangenen Ischämie kann es zu Lungeninsuffizienz kommen, welche hepatische, renale, gastrointestinale, myokardiale und ZNS-Dysfunktionen nach sich zieht (*Neumar et al.*, 2008⁹).

3.2 Aktuelle Therapiestrategien in der Postreanimationsphase

Nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand müssen Patienten während der Postreanimationsphase intensiv im Krankenhaus überwacht werden, da das Postreanimationssyndrom ein schlechtes Langzeitüberleben mit sich bringt. Dabei besteht jedoch ein großes Problem darin, dass viele verschiedene Ansätze zur Behandlung und Kontrolle des Postreanimationssyndroms vorhanden sind, aber kein allgemeines Konzept zur Verfügung steht (*Langhelle et al.*, 2003²⁵).

3.2.1 Allgemeine Therapie-Empfehlungen

Das *ILCOR* empfiehlt ein Therapie-Protokoll für jeden Patienten, um die Überwachung und Behandlung so optimal wie möglich zu gestalten. Dazu gehört ein generelles intensivmedizinisches Monitoring mit einem zentralen Venenkatheter, Sauerstoffsättigung über einen Pulsoxymeter, EKG-Aufzeichnung, Temperaturkontrolle, Urinausscheidung und Bestimmung der Blutgase, des Serum-Laktats, der Blutglukose, der Elektrolyte und weiterführender Blutwerte. Hinzufügend können Echokardiographie, Röntgen und die Computertomographie eingesetzt werden, um nicht nur die Folgen, sondern auch die Ursachen des HKS zu erfassen, zu diagnostizieren und zu therapieren (*Neumar et al., 2008⁹; Schneider und Böttiger, 2007²⁶*).

Die Kontrolle der Oxygenierung und Ventilation dient der Regulierung der Sauerstoffsättigung zwischen 94 und 98% mit Hilfe der Pulsoxymetrie und wenn möglich der Blutgasanalyse, um einer Hypoxie und Hyerkapnie aber auch einer Hypoxämie entgegenzuwirken. Bei Patienten mit eingeschränkter zerebraler Funktion sollte eine endotracheale Beatmung unter Sedation erwogen werden (*Nolan et al., 2015²⁷*).

Revaskularisierung mittels Fibrinolyse und koronaren Interventionen sind Therapiemaßnahmen im Falle eines Myokardinfarktes oder eines akuten Koronarsyndroms (*Neumar et al., 2008⁹; Schneider und Böttiger, 2007²⁶*). *Werling et al. (2007²⁷)* zufolge, die Therapiemaßnahmen und Outcome von Patienten nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand im Universitätshospital von Göteborg untersuchten, profitieren viele Patienten von einer frühen Koronarangiographie. In den ERC Leitlinien von 2015 (*Nolan et al., 2015²⁸*) wird verstärkt darauf hingewiesen, dass eine notfallmäßige Koronarangiographie nach ROSC bei allen Patienten zu erwägen ist, bei denen sehr wahrscheinlich eine koronare Ursache den Herz-Kreislauf-Stillstand ausgelöst hat. Gestützt wird die Empfehlung auf einer Metaanalyse, nach der 59 - 71 % der Fälle eines Herz-Kreislauf-Stillstandes außerhalb des Krankenhauses eine akute Koronararterienläsion aufweisen (*Larsen, 2012²⁹*). Ebenfalls betont die European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (*Noc et al., 2014³⁰*), dass eine Koronarangiographie bei allen Patienten nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand sofort erfolgen sollte, bei denen eine ST-Hebung im EKG sichtbar ist. Bei Patienten ohne deutliche Hinweise auf eine kardiale

Ursache sollte die Angiographie innerhalb der ersten zwei Stunden erfolgen, vor allem bei einem Vorliegen einer hämodynamischen Instabilität.

Häufig kommt es im Rahmen eines Postreanimationssyndroms zur Ausbildung einer Hyperglykämie und damit zu einer erhöhten Mortalität sowie einer Beeinträchtigung der neurologischen Funktion. *Van den Berghe et al.*³¹ führten 2001 eine randomisierte Studie durch, bei der 1548 Patienten einer chirurgischen Intensivstation entweder eine intensive Insulin-Therapie erhielten, bei der eine dauerhafte Blutglukose-Konzentration von 80 bis 110 mg/dl angestrebt wurde, oder sie erhielten eine konventionelle Therapie mit Insulin-Infusionen ab einer Blutglukose-Konzentration von 215 mg/dl, um die Konzentration auf 180 bis 200 mg/dl zu erniedrigen. Eine intensive Insulin-Therapie, um die Blutglukose-Konzentration auf einen Wert unter oder gleich 110 mg/dl zu halten, reduziert nach dieser Studie sichtlich die Mortalität und Morbidität der Patienten (Abb.5).

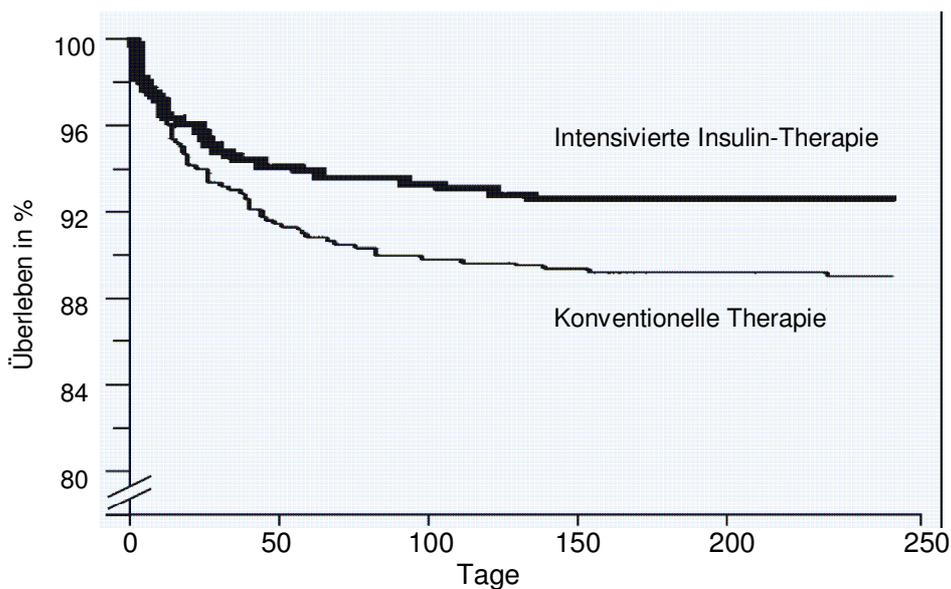


Abb. 5: Intensivierte Insulin-Therapie

Bei Patienten mit intensiver Therapie wurde der Blutglukose-Spiegel mittels Infusion auf 80 bis 110 mg/dl eingestellt, bei Patienten mit konventioneller Therapie auf 180 bis 200 mg/dl. (Modifiziert nach *Van den Berghe et al.*³¹)

Die gleiche Studie führten *Van den Berghe et al.* 2006³² auf einer internistischen Intensivstation durch und erzielten dort die gleichen Erfolge hinsichtlich der Morbidität der Patienten. Im Gegensatz zur intensiven Insulin-Therapie bevorzugten *Müllner et al.* (2008³³) nicht die strikte Normoglykämie, sondern zeigten mit ihrer Arbeit, dass auch Blutglukose-Konzentrationen von 116 bis 143 mg/dl mit einem

guten neurologischen Outcome der Patienten nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand einhergehen. In Verbindung mit einer therapeutischen Hypothermie wurde gezeigt, dass eine hohe Blutglukose-Konzentration mit einem schlechten Outcome verbunden ist, ebenso wie eine starke Variation dieser (*Daviaud et al.*, 2014³⁴). Um diese Erkenntnisse in der Praxis umsetzen zu können, erschufen *Krinsley et al.*³⁵ 2004 ein Glukose-Management-Protokoll, welches laut seiner Studie die Mortalität im Krankenhaus um 34% reduziert und eine 40 bis 50%ige Reduzierung von organischen Dysfunktionen hervorruft. Dieses Protokoll ist leicht in der Anwendung, kann vom Krankenhauspersonal, insbesondere vom Pflegepersonal bedient werden und zielt darauf ab, die Blutglukose-Konzentration unter 140 mg/dl zu halten. Liegt die Blutglukose-Konzentration eines Patienten über 140 mg/dl, zieht dies eine Behandlung mit Insulin und anschließend eine intensivere Überwachung nach sich. Erreicht die Konzentration einen Wert über 200 mg/dl, erhält der Patient eine kontinuierliche intravenöse Insulin-Infusion. *Krinsley et al.* empfehlen, solch ein Protokoll in die Standard-Behandlung von kritisch kranken Patienten mit aufzunehmen.

3.2.2 Early goal-directed therapy

Ein weiteres Therapieziel bei Patienten mit einem Herz-Kreislauf-Stillstand ist eine frühe hämodynamische Optimierung („early goal“) wie es bei einer Sepsis empfohlen wird. Sie beinhaltet, dass so früh wie möglich mit dem Monitoring und der Therapie begonnen werden soll, um folgende Ziele innerhalb von wenigen Stunden zu erreichen (*Neumar et al.*, 2008⁹, *Nolan et al.*, 2014²⁸):

- zentraler Venendruck (ZVD) von 8 bis 12 mmHg,
- mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) von 65 bis 90 mmHg,
- zentralvenöse Sauerstoffsättigung über 70 %,
- Hämatokrit über 30% oder Hämoglobin über 8 g/dl,
- Laktat \leq 2 mmol/l,
- ausreichende Urinproduktion von 1 ml/kg/h und
- Kaliumspiegel zwischen 4,0 und 4,5 mmol/l.

Aus ihr resultiert die Regulierung der Inflammation und die Reduktion der organischen Dysfunktion: zum Beispiel ist die Einstellung des Blutdrucks mit einem guten neurologischen Outcome assoziiert, eine relative Nebenniereninsuffizienz wird kontrolliert und der geregelte Kaliumspiegel verhindert ventrikuläre Arrhythmien

(Nolan *et al.*, 2014²⁸). Wie bereits beschrieben, hat das Postreanimationssyndrom sehr viel Ähnlichkeit mit dem Bild einer Sepsis, ist aber weitergehend umfangreicher, sodass allein eine „early goal-directed therapy“ beim Postreanimationssyndrom unzureichend ist (Neumar *et al.*, 2008⁹). Es ist nicht mit Sicherheit erwiesen, dass dieser Therapieansatz einen Einfluss auf das Outcome besitzt (Nolan *et al.*, 2014²⁸).

3.2.3 Milde therapeutische Hypothermie

Die Hypothermie ist die einzige Therapie, die nachweislich einen wesentlichen Einfluss auf das Langzeitüberleben nach einem HKS der Patienten hat (Neumar *et al.*, 2008⁹). 2002 erschienen im „*The New England Journal of Medicine*“ zwei große Studien über den Einsatz der milden Hypothermie und ihre Auswirkung auf das neurologische Outcome: Die *HACA (hypothermia after cardiac arrest) study group*³⁶ therapierte 137 Patienten mit einem durch Kammerflimmern bedingten Herz-Kreislauf-Stillstand mit einer Hypothermie zwischen 32 und 34°C in einem Zeitraum von 24 Stunden. Sie zeigte, dass 55% der Patienten mit Hypothermie sechs Monate später ein besseres neurologisches Outcome hatten als Patienten mit Normothermie (39%) (Abb.6).

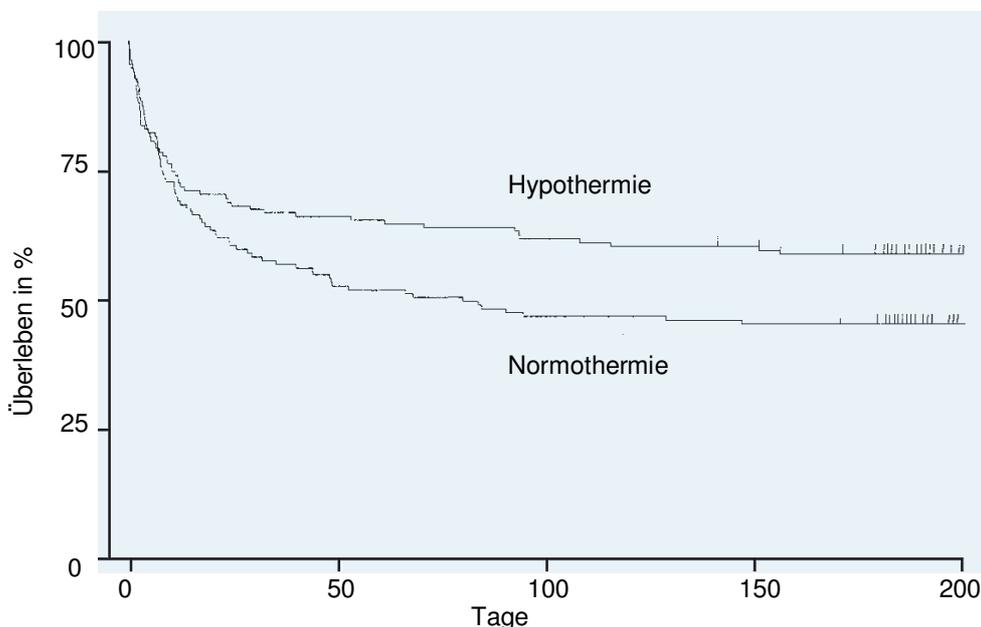


Abb. 6: Therapeutische Hypothermie

137 von 275 Patienten nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand wurden für 24 Stunden auf 32-34°C gekühlt. Nach 200 Tagen lag die Überlebensrate der Gruppe Hypothermie bei 55%. (Modifiziert nach *The HACA study group*³⁶)

*Bernard et al.*³⁷ therapierten 77 komatöse Patienten mit einer Hypothermie von 33°C über einen Zeitraum von 12 Stunden mit dem Ergebnis einer neuroprotektiven Wirkung der milden Hypothermie. *Peter J. Safar*³⁸, benannt als der „Vater der modernen Reanimationsforschung“, verfasste ein Editorial in Bezug auf diese beiden Publikationen und empfahl darin die Therapie mit milder Hypothermie nach erfolgreicher Wiederbelebung „so früh wie möglich und mindestens 12 Stunden“.

Die Auswirkungen der milden Hypothermie auf die myokardiale Dysfunktion nach Reanimation haben *Meybohm et al.* (2009³⁹) in einer Studie veröffentlicht. 30 Schweine wurden nach einer Koronarischämie über einen Zeitraum von 12 Stunden einer Normo- oder Hypothermie mit einer Körpertemperatur von 33°C ausgesetzt. Die myokardiale Funktion wurde mittels zellulärer und molekularer Analysen bestimmt. Die Hypothermie reduzierte die Apoptose-Rate und die Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen und erniedrigte somit die Schädigung und Dysfunktion des Myokards.

Das *ILCOR* (*Deakin et al.*, 2010⁴⁰) und der *ERC* (*Nolan et al.*, 2015²⁸) empfiehlt bei bewusstlosen erwachsenen Patienten nach einem HKS eine milde Hypothermie von 32 – 36°C für 24 Stunden. Zur Induktion der Hypothermie kann ein endovaskulärer Kühlkatheter in der Vena femoralis oder eine Infusion von 4°C kalter Ringer-Laktat-Lösung in einer Dosierung von 20 bis 30 ml/h über einen Zeitraum von ein bis drei Stunden eingesetzt werden. Die Aufrechterhaltung erfolgt bei der Infusionsmethode über eine Oberflächenkühlung oder weitere Infusionen. Die Körpertemperatur wird hierbei über einen Blasen- oder Pulmonalkatheter überwacht. Bei Einsatz eines Kühlkatheters erfolgt die Aufrechterhaltung und Temperaturüberwachung über eine eigene Mess- und Regeltechnik, die eine hohe Konstanz der Zieltemperatur ermöglicht. Die Wiedererwärmung erfolgt nach 24 Stunden, sie sollte passiv und langsam mit einer Wiedererwärmungsrate von 0,25 bis 0,5°C pro Stunde erfolgen.

3.3 Pharmakologische Postkonditionierung mit Sevofluran

3.3.1 Ischämische und pharmakologische Präkonditionierung

*Murry et al.*⁴¹ konnten 1986 als erste zeigen, dass nach mehreren, nur wenige Minuten dauernden Phasen der Ischämie und Reperfusion vor einer länger

andauernden Ischämie die Infarktgröße kleiner war als die Infarktgröße nach einer Ischämie ohne die vorangegangenen Ischämie- und Reperfusionphasen. Bis heute ist bekannt, dass diese ischämische Präkonditionierung nicht nur die Infarktgröße reduziert, sondern auch die postischämische myokardiale Dysfunktion und Arrhythmien mindert (*Zaugg et al.*, 2003⁴²).

Dass volatile Anästhetika, insbesondere Isofluran, denselben Effekt aufweisen wie die ischämische Präkonditionierung, beschrieben 1997 zwei unabhängige Gruppen um *Cason*⁴³ und *Kersten*⁴⁴. Sie beschrieben den Effekt als „Nachahmung der Präkonditionierung“ und zeigten gleichzeitig die komplexen Signalwege des Mechanismus auf. Bis heute ist bekannt, dass die meisten volatilen Anästhetika eine Präkonditionierung hervorrufen oder verbessern können (*Zaugg et al.*, 2002⁴⁵).

In einer *in vivo* Studie an Hunden (*Toller et al.*, 1999⁴⁶) wurde gezeigt, dass Sevofluran als Präkonditionierung die Infarktgröße am Myokard reduziert. In einer doppel-blinden Studie an Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterzogen, konnten *Julier et al.* (2003)⁴⁷ zeigen, dass, gemessen an biochemischen Markern, Sevofluran als Präkonditionierung die myokardiale und renale Funktion schützt. Ebenso fanden *Lorsomradee et al.* (2006)⁴⁸ heraus, dass die Präkonditionierung mit Sevofluran vor herzchirurgischen Eingriffen mit signifikant niedrigeren hepatischen Markern einhergeht und somit die Leber vor Schäden bewahrt.

Der Schutz der Präkonditionierung tritt ein, wenn die Präkonditionierung mindestens 2-5 Minuten anhält (*Van Winkle et al.*, 1991⁴⁹), wobei schon eine geringe Dosis von 0,25 MAC (minimale alveoläre Konzentration) des Anästhetikums ausreicht, um das Myokard vor einem Herzinfarkt zu konditionieren (*Kehl et al.*, 2002⁵⁰). Nach einer kurzen Memory-Phase von 10- 30 Minuten, die definiert ist als die Zeit zwischen der Präkonditionierung bzw. des Abflutens des Anästhetikums und dem eintretenden Ereignis am Myokard, tritt der myokardiale Schutz ein und hält die ersten zwei bis drei Stunden an (frühe Präkonditionierung). Zusätzlich erfolgt ein Schutz nach 24 Stunden und hält bis zu 72 Stunden an (*Kehl et al.*, 2005⁵¹). Diese späte Präkonditionierung bietet vor allem einen Schutz vor dem Phänomen des „stunning heart“ (*Zaugg et al.*, 2003⁴²).

3.3.2 Mechanismus der pharmakologischen Präkonditionierung

Der zelluläre Mechanismus der Präkonditionierung besteht in der Ausschüttung freier Radikale (ROS) durch die Aufnahme von volatilen Anästhetika. Diese entstehen vor

allem durch subletal oxidativen Stress und aktivieren wiederum die Phospholipase C und die ϵ -Isoform der Proteinkinase C (PKC). Durch Phosphorylierung und Translokation aktiviert dieses Enzym die ATP-sensitiven Kalium-Kanäle (K^+_{ATP} -Kanäle) des Sarcolemms und der Mitochondrien - die End-Effektoren der Präkonditionierung (Abb.7). Die mitochondrialen K^+_{ATP} -Kanäle regulieren den mitochondrialen Volumenstatus, das Membranpotential, die Bildung von freien Radikalen und die Energieproduktion. Durch die Aktivierung öffnen sich die Kalium-Kanäle, Kalium strömt ein und die Synthese von ATP wird verlangsamt. Gleichzeitig wird die mitochondriale Membran depolarisiert, wodurch der Calcium-Einstrom reduziert und der cytosolische Calcium-Überschuss während der Ischämie- und Reperfusionphase vermindert wird. Die Zelle gerät in einen Status, der für Ischämie- und Reperfusionsschäden resistent ist (Zaugg *et al.*, 2002⁵², Obal *et al.*, 2004⁵³). Die volatilen Anästhetika zeigen ihre kardioprotektive Wirkung demnach in einer Abnahme des Energiebedarfs und dadurch in einer besseren Erhaltung lebenswichtiger energieverbrauchender Prozesse in der Zelle (Kehl *et al.*, 2005⁵⁰). Für das Öffnen der Kalzium-Kanäle sind verschiedene Mechanismen gefunden worden, doch ist immer noch unklar, welcher Mechanismus vorrangig bei der Präkonditionierung eine Rolle spielt.

Nicht nur auf der Zellebene, sondern auch am Endothel greifen volatile Anästhetika in den Mechanismus des Postreanimationssyndroms ein. Isofluran und Sevofluran hindern neutrophile Granulozyten an einer Adhäsion an das Endothel und damit an einer Freisetzung proinflammatorischer Prozesse (Kowalski *et al.*, 1997⁵⁴; Hu *et al.*, 2003⁵⁵). Gleichzeitig wird angenommen, dass dadurch die Akkumulation der neutrophilen Granulozyten und die damit einhergehende Kapillarverstopfung und ihre Folgen verhindert werden und somit der koronare Blutfluss verbessert wird (Hu *et al.*, 2003⁵⁵).

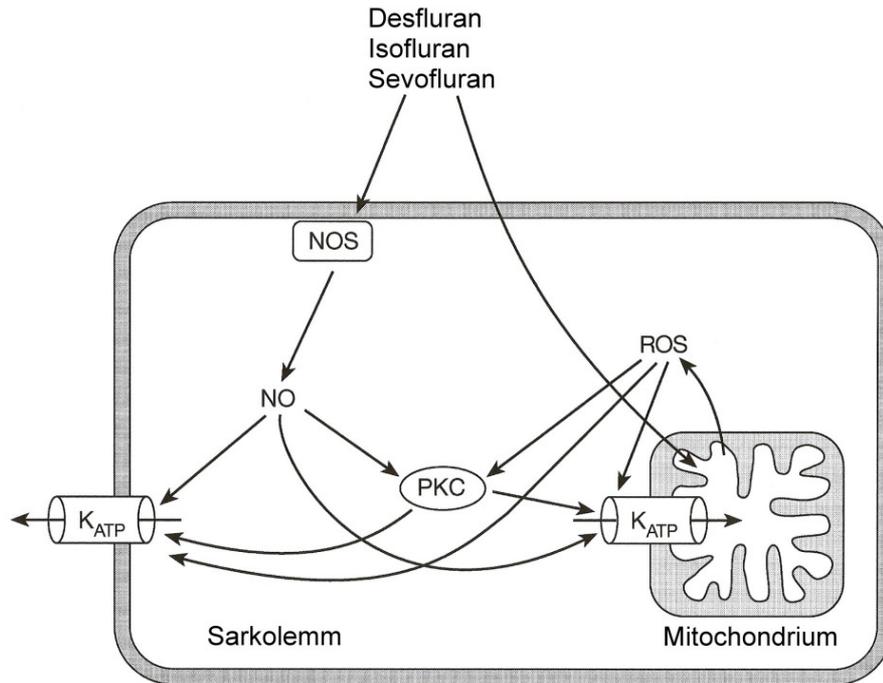


Abb. 7: Mechanismus der Präkonditionierung

Sevofluran aktiviert die K^+ _{ATP}-Kanäle der Mitochondrien über die Ausschüttung freier Radikale und die Phosphorylierung der Phospholipase C. Die ATP-Synthese wird verlangsamt und der Calcium-Einstrom reduziert.

(Modifiziert nach Zaugg *et al.* 2003⁴²)

3.3.3 Pharmakologische Postkonditionierung mit Sevofluran

Ebenso wie der Mechanismus der pharmakologischen Präkonditionierung ist auch der Mechanismus der pharmakologischen Postkonditionierung noch nicht gänzlich geklärt. *Obal et al.* (2005⁵⁶) sprechen nicht nur den mitochondrialen K^+ _{ATP}-Kanälen bei der Prä- und Postkonditionierung eine entscheidende Rolle zu, sondern verweisen auch auf weitere Möglichkeiten wie zum Beispiel die Aktivierung verschiedener Proteinkinasen. *Deyhimy et al.* (2007⁵⁷) zeigten an einem Langendorff-Modell, dass eine Postkonditionierung mit Sevofluran die mitochondriale Funktion und somit die ATP-Produktion im gleichen Maße schützt wie die Präkonditionierung.

In tierexperimentellen Ansätzen konnte gezeigt werden, dass die Applikation von volatilen Anästhetika vor und/oder nach einer regionalen myokardialen Ischämie protektive Effekte für die Herzfunktion bewirkt (*Feng et al.*, 2006⁵⁸; *Schlack und Preckel*, 1998⁵⁹). In Versuchen am isoliert schlagenden Herz im Langendorff-Modell (*Yao et al.*, 2009⁶⁰) zeigte sich, dass Sevofluran vor Ischämie- und Reperfusionsschäden schützen kann: Es mindert die Infarktgröße, reduziert die

Laktatdehydrogenase und myokardiale Creatinkinase und fördert die Herzfunktion. Die Studie von *Zhang et al. (2009)*⁶¹ zeigt, dass eine Postkonditionierung mit Sevofluran nach einem persistierenden, durch Reperfusion induzierten Kammerflimmern stark antiarrhythmische Effekte besitzt. Isolierte Herzen von Ratten wurden mittels des Langendorff-Modells einer 40-minütigen globalen Ischämie und Reperfusion ausgesetzt. Herzen mit persistierendem Kammerflimmern wurden in eine Kontroll- und eine Sevofluran-Gruppe unterteilt. In der Zusammenfassung konvertierte Sevofluran als Postkonditionierung die arrhythmischen Herzen in einen geregelten Rhythmus, während die Herzen in der Kontroll-Gruppe bis zum Ende der Experimente keinen regelmäßigen Herzrhythmus aufzeigten.

In einem *in vivo* Maus-Modell zeigte sich, dass eine pharmakologische Prä- und/oder Postkonditionierung mit Isofluran, Sevofluran und Desfluran die gleichen positiven Effekte auf die Herzfunktion aufweist wie die ischämische Prä- und/oder Postkonditionierung (*Redel et al., 2009*⁶²). *Preckel und Schlack (1998)*⁶³ zeigten an einem *in situ* Kaninchen-Herz mit regionalem Koronarverschluss, dass eine Postkonditionierung mit Sevofluran in der frühen Reperfusionsphase die Hämodynamik positiv verändert und die Infarktgröße vermindert und somit das Herz vor Reperfusionsschäden schützt. An Modellen der isolierten kardialen, renalen und hepatischen Ischämie konnte für Sevofluran eine Reduktion des Reperfusionsschadens der einzelnen Organe über eine reduzierte Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine und gesteigerter anti-inflammatorischer Signalwege nachgewiesen werden (*Zhao und Vinten-Johansen, 2006*⁶⁴; *Lee et al. 2004*⁶⁵). Auch *Meybohm et al. (2009)*³⁹ wiesen in einer Kombination aus der Therapie mit milder Hypothermie und einer Postkonditionierung mit Sevofluran einen reduzierten Myokardschaden durch eine Reduktion anti-inflammatorischer Prozesse nach.

Kombiniert man die Postkonditionierung mit der Präkonditionierung, wirkt sie unterstützend. Dieses Phänomen basiert auf der Erkenntnis, dass auch die Postkonditionierung den Mechanismus über die K^+ _{ATP}-Kanäle aktiviert (*Obal et al., 2005*⁵⁶). *Deyhimy et al. (2007)*⁵⁷ erkannten diesen Zusammenhang ebenfalls, konnten jedoch keine statistische Signifikanz nachweisen: Die Präkonditionierung in Verbindung mit der Postkonditionierung ergebe keine erhebliche Verbesserung. Der Unterschied beider Studien besteht darin, dass es sich bei dem einen um einen *in vivo*- (*Obal et al.*) und bei dem anderen um einen *in vitro*- Versuch (*Deyhimy et al.*) handelt.

Es gibt mehrere Studien, die eine Applikation von Sevofluran peri-operativ bei herzchirurgischen Eingriffen bei Menschen untersucht haben. *De Hert et al.* (2002⁶⁶, 2004⁶⁷) fanden heraus, dass durch eine Applikation von Sevofluran an Patienten während einer koronaren Bypass-Operation in den ersten 36 Stunden deutlich weniger Myokardschäden auftreten und die postoperative Regeneration der Herzfunktion schneller erreicht wird. In einer Studie über den peri-operativen Einsatz von Sevofluran bei Patienten mit minimal-invasivem Coronararterien-Bypass (*Bein et al.*, 2005⁶⁸) wurden die gleichen protektiven Effekte auf die myokardiale Funktion nachgewiesen. In einer randomisierten prospektiven Studie (*Zhang et al.*, 2017⁶⁹) mit älteren Patienten mit coronaren Herzerkrankungen, die einen nicht-herzchirurgischen Eingriff bekamen, gab es gemessen an Troponin I und BNP keine signifikanten Vorteile bei der Anästhesie von Sevofluran im Vergleich zur TIVA, allerdings war während der OP selber eine bessere hämodynamische Stabilität gegeben.

Studien über eine reine Postkonditionierung mittels volatiler Anästhetika beim Menschen sind schwierig zu gestalten. Eine Pilot-Studie mit herzchirurgischen Patienten, die nach der OP auf der Intensivstation mit Sevofluran eine Postkonditionierung erhielten, weist positive Effekte von Sevofluran anhand des NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide) auf, allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen der Sevofluran- und der Kontroll-Gruppe hinsichtlich der Troponin T- und myokardialen Creatinkinase-Werte (*Röhm et al.*, 2009⁷⁰). Eine randomisiert kontrollierte Studie zeigte hingegen signifikant niedrigere Troponin T – Werte in der Sevofluran-Gruppe im Vergleich zur TIVA- Gruppe bei Patienten, die nach einem Herzklappen-Eingriff vier Stunden nach der Operation eine Postkonditionierung mit Sevofluran oder Propofol erhielten (*Steurer et al.*, 2012⁷¹).

Studien über den Einsatz von volatilen Anästhetika in der Phase nach einem spontanen Herz-Kreislauf-Stillstand und dessen potentiell protektiven Effekt auf das Myokard sind anhand zweier Tiermodelle aufgezeigt: In einer Studie an Ratten wurde gezeigt, dass Sevofluran nach einem induzierten Kammerflimmern das myokardiale Überleben 24 Stunden nach ROSC verbessert. Das zeigte sich an einer Studie von *Knapp et al.* (2013⁷²), die bei Ratten verschiedene Dosen von Sevofluran nach einem elektrisch induzierten Kammerflimmern 5 Minuten vor CRP, während CRP oder nach CRP einsetzten. Eine ähnliche Studie anästhesierte Schweine mit Isofluran, löste Kammerflimmern aus, liess dieses 15 Minuten unbehandelt und verabreichte dann

Literaturübersicht

während der ersten drei Minuten von CRP 2 % Sevofluran. Nach ROSC erhielten die Tiere wieder Isofluran und wurden nach 15 Minuten euthanasiert (*Riess et al., 2014*⁷³). Auch hierbei wurde gezeigt, dass Sevofluran die myokardiale Dysfunktion nach Reanimation verbessert und die mitochondriale Funktion schützt.

4 Material und Methoden

4.1 Tierversuchsantrag

Die Tierversuche wurden nach Genehmigung des Tierversuchsantrages durch das Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume des Landes Schleswig-Holstein gemäß § 8 Abs.1 des Tierschutzgesetzes in der Fassung vom 25. April 2006 in Kiel unter dem Aktenzeichen V312-72241.121-39 durchgeführt.

4.2 Versuchstiere

Für die Versuchsreihe standen 22 adulte Göttinger Miniaturschweine im Alter von 2 – 5 Jahren mit einem Gewicht von 30 – 60 kg KM zur Verfügung. Die Tiere wurden auf der Versuchsstation Schädtkbek des Max Rubner-Instituts, Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung des Bundesforschungsinstituts für Ernährung und Lebensmittel, Standort Kiel gehalten.

4.3 Prämedikation

Eine halbe Stunde vor Einleitung der Narkose erhielten die Tiere im Stall eine sedative Prämedikation intramuskulär mit 4 mg/kg Azaperon (Stresnil®, Janssen, Belgien), 0,1 mg/kg Atropin (Atropinsulfat, B.BRAUN, Melsungen AG) und 10 mg/kg Ketamin (Ketanest® S, Pfizer Pharma GmbH).

4.4 Narkose

In eine der Ohrrendvenen (Vena auricularis lateralis) wurde den Tieren eine Venenverweilkanüle (20G) gelegt und über diese 2-3 mg/kg Propofol (Propofol-® Lipuro 2%, B.BRAUN, Melsungen AG) und 10 µg Sufentanil (Sufenta® mite 10, Janssen- Cilag, Belgien) injiziert. Anschließend erfolgte die endotracheale Intubation und kontrollierte Beatmung mit 30% Sauerstoff. Danach wurden die Tiere in Rückenlage auf dem Operationstisch gelagert und durch Mullbinden an allen vier Extremitäten fixiert. Die Schweine erhielten mittels eines Cephalosporin (Cefuroxim 750, Fa. Brahms Arzneimittel GmbH, Wiesbaden) intravenös eine Antibiotikaphylaxe. Aufrechterhalten wurde die Narkose mit einer Dauerinfusion

von 1-2 mg/kg/h Propofol und 10 µg/h Sufentanil als total-intravenöse Anästhesie (TIVA).

4.5 Instrumentierung

4.5.1 Monitoring

Die klinische Überwachung der Narkose beinhaltete die kontinuierliche Ableitung und Überwachung von EKG, Blutdruck, Blutgasen, endexpiratorischem Kohlenstoffdioxid, Atemminutenvolumen, Beatmungsdruck und Temperatur sowie die klinische Beobachtung.

Die Atemfrequenz und die endexpiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration wurden mit Hilfe der Kapnographie aufgezeichnet. Die arterielle Sauerstoffsättigung des Hämoglobins wurde nicht-invasiv durch Pulsoxymetrie am Schwanz des Tiers kontinuierlich gemessen und überwacht.

Mittels transkutaner Punktionstechnik nach Seldinger wurde in die rechte Vena jugularis interna ein zentraler Venenkatheter (ZVK) und in die rechte Arteria femoralis ein arterieller Thermodilutionskatheter (Pulsioncath, Fa. Pulsion Medical Systems, München) zur Messung der transpulmonalen Thermodilution mittels PiCCO-Monitor (Fa. Pulsion Medical Systems, München) eingeführt.

4.5.2 Blutentnahme und -untersuchung

Zu festgelegten Messzeitpunkten (siehe 4.9.2) wurden bei allen Schweinen arterielle Blutproben entnommen. Aus dem Serum des Blutes wurden kardiales Troponin T (cTnT) und das Enzym Laktatdehydrogenase (LDH) labordiagnostisch untersucht.

Für die Blutgasanalysen wurden alle Blutproben anaerob mit heparinisierten Einmalspritzen entnommen und anschließend zum Durchmischen von Blut und Heparin geschwenkt. Für die weiteren Blutproben wurden Lithium-Heparin-Blutröhrchen verwendet. Nach der Entnahme wurden die Proben zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bei -20°C gelagert und anschließend labordiagnostisch untersucht.

Bei der arteriellen Blutgasanalyse (BGA) wurden folgende Parameter bestimmt: der Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2), der Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO_2), der pH-Wert, das Laktat und die Basenabweichung (Base Excess, BE).

4.5.3 Transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) stellt ein semi-invasives diagnostisches Verfahren zur Beurteilung der Herzfunktion dar. Mittels Ultraschall (Vivid-i, GE Healthcare, Deutschland) ist es möglich, das Herz in verschiedenen Schnittbildern anatomisch darzustellen. Durch Anwendung des Ultraschall-Doppler-Prinzips gelingt es darüber hinaus, die Blutflüsse im Herzen und in den großen intrathorakalen Gefäßen quantitativ zu erfassen. Bei Verwendung einer multiplanen Sonde ist es möglich, für die verschiedenen transversalen Schnittführungen eine korrespondierende longitudinale Schnittführung anzugeben.

4.5.3.1 LVEF

Das Schlagvolumen (SV) ist das Blutvolumen, welches während der Systole in die Aorta gepumpt wird. Der prozentuale Anteil des Schlagvolumens am linksventrikulären enddiastolischen Ventrikelvolumen wird als linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bezeichnet. Mittels des apikalen Zwei-Kammer-Blicks (Abb. 8) und der Methode nach Simpson (biplane Scheibchensummationsmethode) lassen sich sowohl das enddiastolische (EDV) als auch das endsystolische Volumen (ESV) und entsprechend die Ejektionsfraktion berechnen:

$$\text{LVEF (\%)} = \frac{\text{EDV} - \text{ESV}}{\text{EDV} \times 100}$$

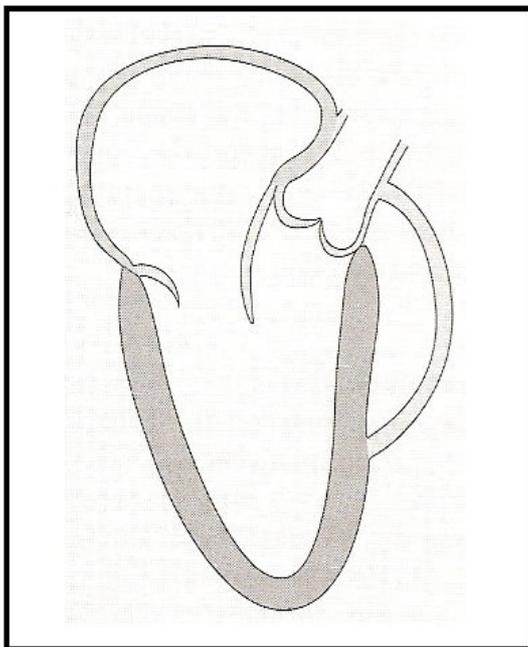


Abb. 8: Zwei-Kammer-Blick nach Simpson

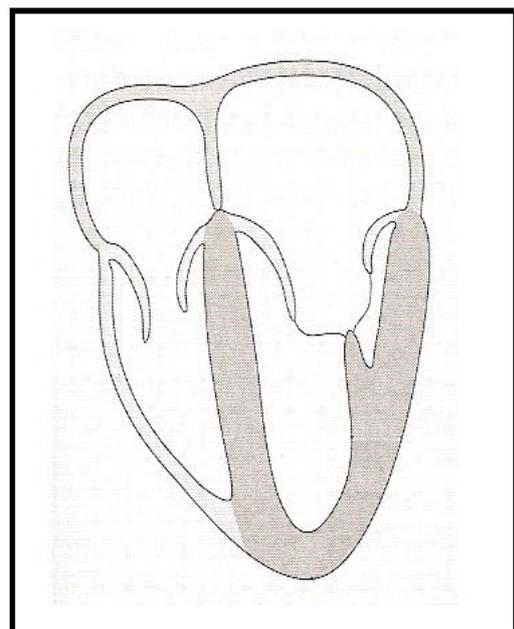


Abb. 9: Transösophag. Vier-Kammer-Blick

(Transösophageale Echokardiographie, Greim CA, Roewer N, Thieme Verlag, 2007, S. 83)

4.5.3.2 E/A-Quotient

Mit Hilfe des Vier-Kammer-Blickes (Abb.9) und dem Doppler-Verfahren wurde die Flussgeschwindigkeit durch die Mitralklappe dargestellt. Die frühe diastolische (E-Welle, E für „early“) und die späte vorhofkontraktionsbedingte linksventrikuläre Füllungsphase (A-Welle, A für „atrial“) wurden bestimmt und deren Flussgeschwindigkeitsmaxima als **E/A-Quotient** berechnet.

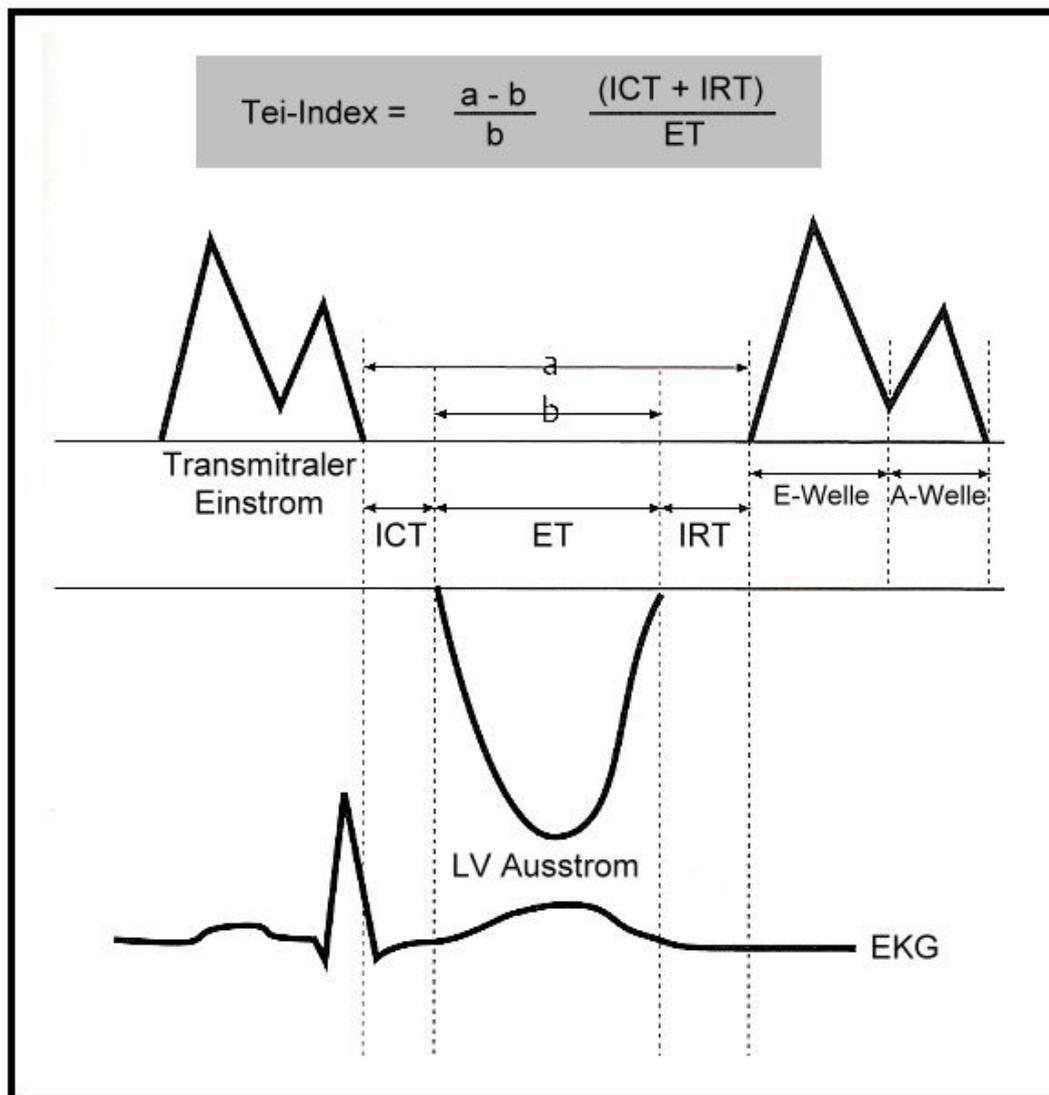


Abb. 10: Berechnung des MPI bzw. Tei-Index

Der Myocardial Performance Index (MPI) setzt die Summe aus der isovolumetrischen Kontraktionszeit (ICT) und der Relaxationszeit (IRT) ins Verhältnis zur Ejektionszeit (ET) und ist somit ein myokardialer Funktionsparameter.

(Modifiziert nach Transösophageale Echokardiographie, Greim CA, Roewer N, Thieme Verlag, 2007, S. 87)

4.5.3.3 MPI

Der Myocardial Performance Index (MPI), auch Tei-Index genannt (*Tei C*, 1995⁷⁴), ist ein myokardialer Funktionsparameter, der aus dem transmitralen Doppler-Flussprofil ermittelt wird. Gemessen werden die isovolumetrische Kontraktions- und Relaxationszeit (ICT= isovolumetric contraction time; IRT= isovolumetric relaxation time) sowie die linksventrikuläre Ejektionszeit (ET= ejection time). Der MPI (Abb. 10) berechnet sich dann wie folgt:

$$\text{MPI} = \frac{(\text{ICT} + \text{IRT})}{\text{ET}}$$

4.5.4 Transpulmonale Thermodilution mittels PiCCO-Monitor

Bei dem PiCCO*Plus*- Monitorsystem (Pulskontur-Herzeitvolumen) handelt es sich um ein medizintechnisches Gerät, das zur hämodynamischen Überwachung sowohl bei operativen als auch intensivmedizinischen Patienten breite Anwendung findet. Zur Durchführung der transpulmonalen Thermodilutionsmessung wird ein definiertes Volumen (10 ml) einer kalten (<8°C) Kochsalzlösung schnell zentralvenös injiziert. Ein Thermistor in der Spitze des arteriellen Katheters misst hierbei die Temperaturveränderungen stromabwärts (Thermodilutionskurve) (Abb.11).

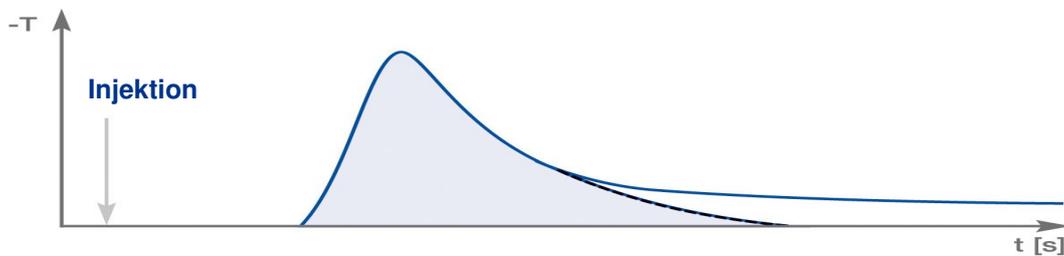


Abb. 11: Thermodilutionskurve

Mithilfe eines definierten Volumens stellt die Thermodilutionskurve die Temperaturveränderung im Verhältnis zur Zeit dar. Die transpulmonale Thermodilution wird anhand der Fläche unterhalb dieser Thermodilutionskurve gemessen.

(www.pulsion.com, Fa. Pulsion Medical Systems, München)

Mittels der Thermodilutionstechnik können folgende Parameter berechnet werden:

4.5.4.1 HZV

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist das Blutvolumen, das vom linken Ventrikel pro Zeiteinheit in das arterielle Gefäßsystem gepumpt wird. Das entspricht dem Produkt aus dem mittleren Schlagvolumen pro Minute (SV) und der Herzfrequenz (HF):

$$\text{HZV} = \text{SV} \times \text{HF}$$

Mit Hilfe des modifizierten Steward-Hamilton-Algorithmus wird das Herzzeitvolumen aus der Fläche unter der Thermodilutionskurve wie folgt berechnet:

$$\text{HZV} = \frac{(\text{Tb} - \text{Ti}) \times \text{Vi} \times \text{K}}{\int \Delta \text{Tb} \times dt}$$

Tb =	Bluttemperatur
Ti =	Injektattemperatur
Vi =	Injektatvolumen
$\int \Delta \text{Tb} \times dt =$	Fläche unter der Thermodilutionskurve
K =	Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat

4.5.4.2 GEDV

Das globale enddiastolische Volumen (GEDV) ist die Differenz zwischen dem intrathorakalen (ITBV) und dem pulmonalen (PBV) Blutvolumen und gibt das gesamte in allen vier Herzkammern befindliche Blutvolumen an. Es handelt sich hierbei um einen volumetrischen Parameter, der Auskunft über den Füllungszustand des Herzens und damit der kardialen Vorlast gibt.

$$\text{GEDV} = \text{ITBV} - \text{PBV} \quad (\text{Abb.12})$$

4.5.4.3 GEF

Die globale Auswurfraction (GEF) ist ein Parameter für die gesamte myokardiale Kontraktilität und ist der Quotient aus dem vierfachen Schlagvolumen (SV) und dem globalen enddiastolischen Volumen (GEDV).

$$\text{GEF} = 4 \times \text{SV} / \text{GEDV}$$

4.5.4.4 CFI

Der kardiale Funktionsindex (CFI) ist ebenso wie die globale Auswurfraction ein Parameter für die gesamte myokardiale Kontraktilität. Er ist der Quotient aus dem ausgeworfenen Herzzeitvolumen (HZV) und dem globalen enddiastolischen Volumen (GEDV):

$$\text{CFI} = \text{HZV} / \text{GEDV}$$

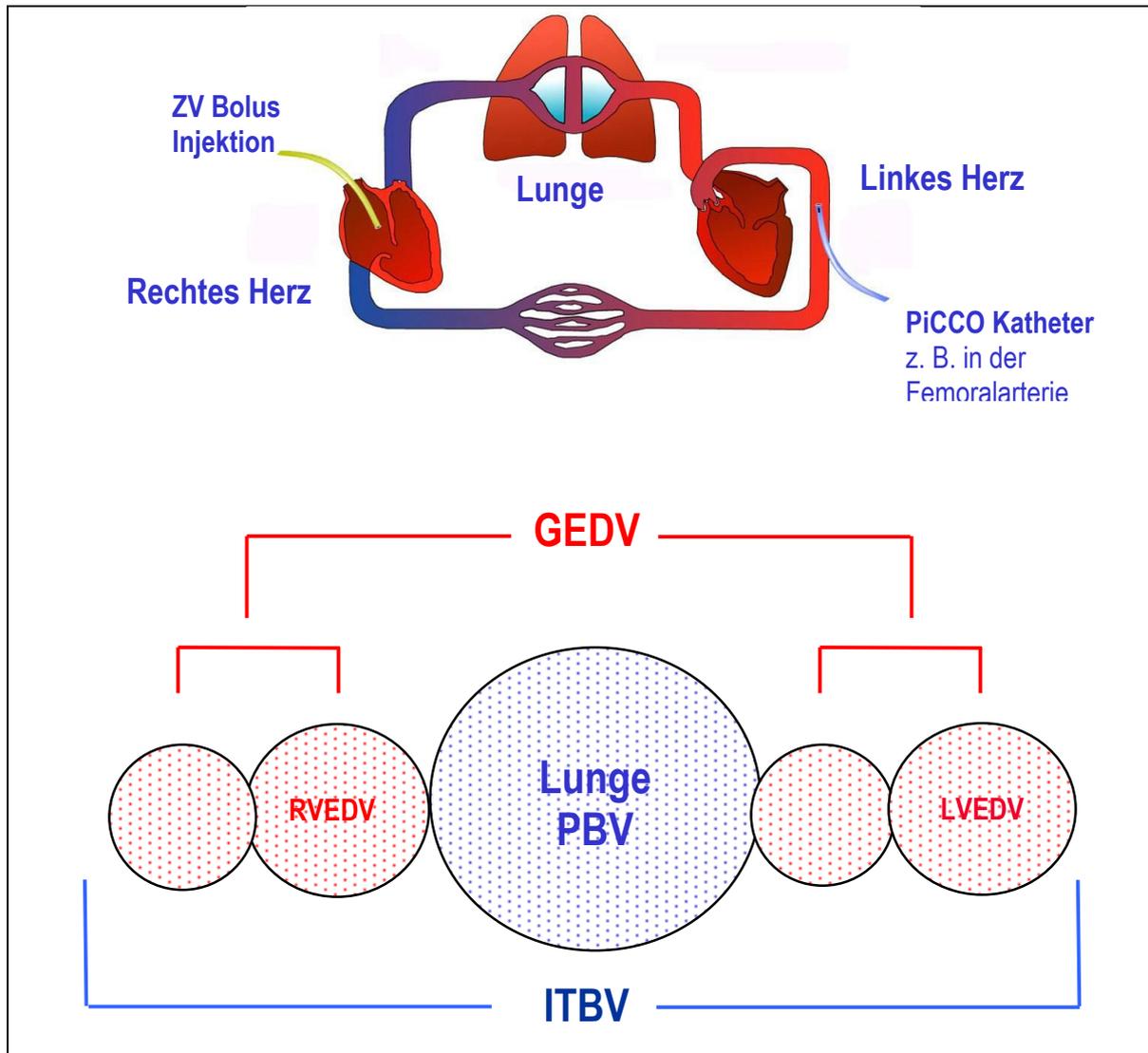


Abb. 12: GEDV

Das globale enddiastolische Volumen ist die Summe des Blutvolumens der vier Herzkammern. Es ist die Differenz zwischen dem intrathorakalen (ITBV) und dem pulmonalen (PBV) Volumen. (www.pulsion.com, Fa. Pulsion Medical Systems, München)

4.6 Reanimationsversuch

Bei stabilen Parametern wurde nach Dokumentation der Ausgangswerte die Narkosetiefe reduziert und eine suffiziente Spontanatmung des Schweins abgewartet. Mittels eines transvenösen Stimulationskatheters im rechten Ventrikel wurde anschließend über einen kurzen Wechselstromimpuls (5- 10 Volt) Kammerflimmern (VF= ventricular fibrillation) erzeugt. Nach 8 Minuten unbehandeltem VF wurden entsprechend den damals gültigen AHA (American Heart Association)- Richtlinien (*Nolan et al., 2005⁷⁵*) bei allen Tieren zunächst Basismaßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation und anschließend erweiterte

Maßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation durchgeführt. Währenddessen erhielten die Tiere alle zwei Minuten abwechselnd 0,5 mg Adrenalin (Suprarenin®, Sanofi- Aventis GmbH, Deutschland) und 10 I.U. Arginin- Vasopressin (Vasopressin®, American Regent Inc, USA). Nach vier Minuten manueller externer Herz-Druck-Massage mit einer Druckfrequenz von 100/min wurde mit einer Energie von 4 J/kg bisphasisch defibrilliert (M-Serie Defibrillator, Zoll Medical Corporation, Chelmsford, USA). Anschließend wurde im Zwei-Minuten-Intervall mit 4 J/kg die Defibrillation bei persistierendem VF wiederholt. Nach jeder Defibrillation wurde ohne weitere Unterbrechung wieder mit der Herz-Druck-Massage begonnen. Die Reanimationsmaßnahmen wurden bis zum Erreichen von stabilen Herz-Kreislauf-Verhältnissen (ROSC) fortgeführt oder spätestens nach 20 Minuten frustraner Reanimationsmaßnahmen abgebrochen.

4.7 Therapiegruppen

Mittels der Briefumschlagmethode wurden zu Beginn des Versuchsprojektes 22 Tiere randomisiert zwei Therapiegruppen innerhalb der Postreanimationsphase zugeteilt:

Gruppe 1 (TIVA) wurde mittels TIVA weiter anästhesiert (Propofol + 10 µg/h Sufentanil).

Gruppe 2 (SEVO) erhielt während der Reperfusionphase 1,0 MAC Sevofluran (2,0 Vol% endtidal) und 10 µg/h Sufentanil.

4.8 Überwachungsphase

Die Schweine wurden nach erfolgreicher Wiederherstellung des Herz-Kreislaufsystems über fünf Stunden in Narkose intensivmedizinisch überwacht. Bei suffizienter Spontanatmung wurden die Tiere dann extubiert und wach in den Stall zurückgelegt. Nach 24 Stunden fand zunächst am wachen Tier eine neurologische Beurteilung statt. Nach erneuter Narkoseeinleitung wurden anschließend die hämodynamischen Variablen bestimmt und das Tier tierschutzgerecht mit einem Bolus von Propofol, Sufentanil und Kaliumchlorid getötet.

4.9 Versuchsprotokoll

4.9.1 Datenerfassung

Im Anästhesieprotokoll wurden Tiernummer, Körpermasse, Art der Anästhesie, der Katecholaminverbrauch während der Reanimation, die Anzahl und Gesamtenergie (Joule) der Defibrillationen, die Dauer der Reanimation und die Überlebensrate (i) direkt nach ROSC und (ii) 24 Stunden nach ROSC erfasst.

4.9.2 Messzeitpunkte der Parameter

Die Messung der in 4.5.2 beschriebenen Parameter der Serumproben und Blutgase, der allgemeinen Hämodynamik – der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), die Herzfrequenz (HF), das Herzzeitvolumen (HZV), die endtidale Kohlenstoffdioxid-Konzentration (etCO₂), die Sauerstoffsättigung (SpO₂) und der zentrale Venendruck (ZVD) – sowie die in 4.5.3 und 4.5.4 beschriebenen Parameter der transösophagealen Echokardiographie und der transpulmonalen Thermodilution wurden zu festgelegten Zeitpunkten durchgeführt. Die erste Messung erfolgte vor Induktion des Kammerflimmerns (BL =Baseline) bei stabilen Kreislaufverhältnissen. Während der Reanimation (5 und 8 min CPR) wurde der koronare Perfusionsdruck (CPP=coronary perfusion pressure) als die Differenz zwischen dem diastolischen arteriellen Blutdruck (AP_{diast}) und dem diastolischen zentralen Venendruck (ZVD_{diast}) berechnet ($CPP = AP_{diast} - ZVD_{diast}$). Die Messung der Blutgase wurde während der Reanimation (5 min CPR) und des Kammerflimmerns (7 min VF) durchgeführt. Die weiteren Messungen wurden jeweils 30 Minuten (nur BGA), eine (1h), zwei (2h), drei (3h), vier (4h) und 24 Stunden (24h) nach ROSC durchgeführt (Abb.13).

Material und Methode

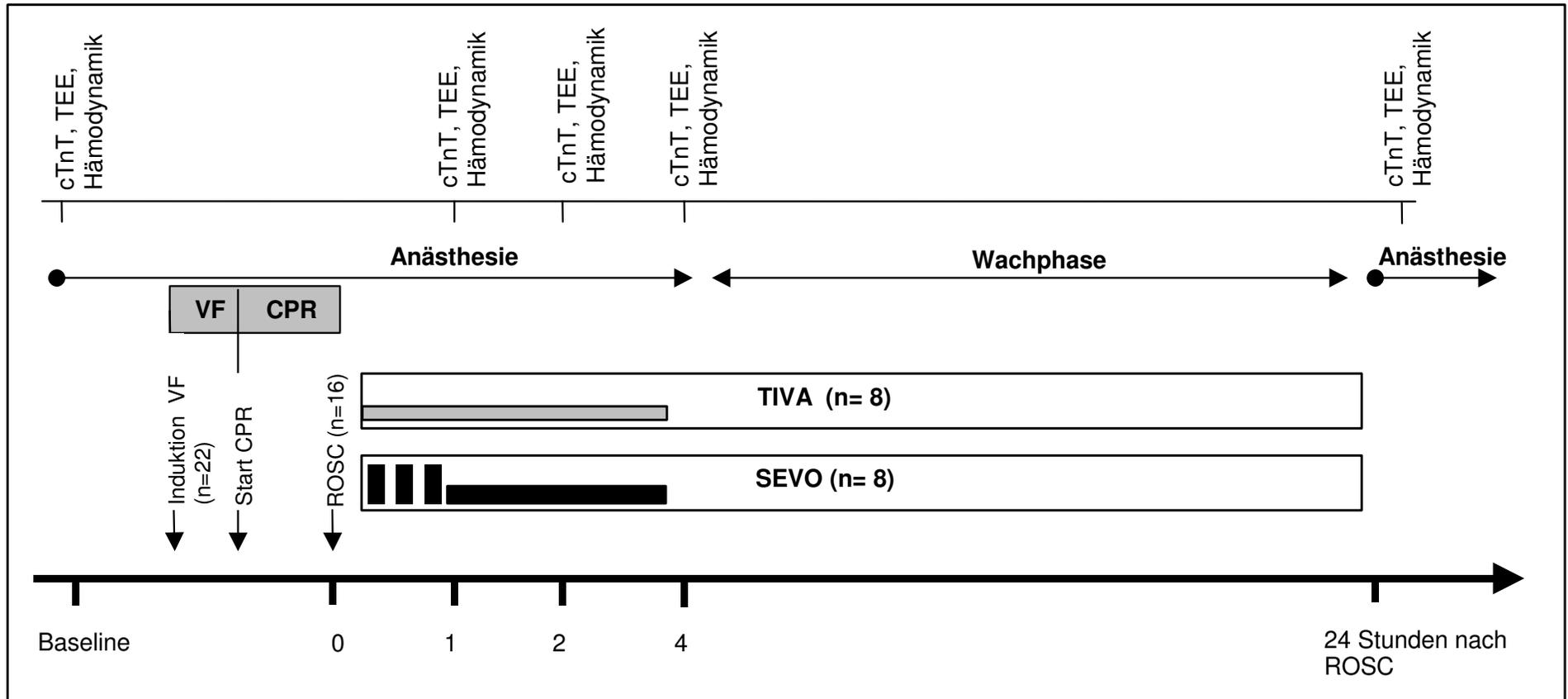


Abb. 13: Zeitstrahl Versuchsprotokoll

Dargestellt ist der Versuchsverlauf mit der Induktion des VF (8 min), dem Start der CPR und den Messzeitpunkten der Parameter während ROSC sowie den Anästhesie- und Wachphasen der beiden Gruppen TIVA und SEVO.

(cTnT = cardiales Troponin, TEE = transösophageale Echokardiographie, VF = Kammerflimmern, CPR = kardiopulmonäre Reanimation, ROSC = Return Of Spontaneous Circulation, TIVA = total-intravenöse Anästhesie, SEVO = Sevofluran)

4.10 Statistische Auswertung und graphische Darstellung

Die gemessenen Parameter wurden zu den einzelnen Messzeitpunkten mit Hilfe des Programms GraphPad Prism 4 (USA) statistisch ausgewertet und in Tabellenform (Mittelwert \pm Standardabweichung (SD)) oder graphisch als Scatter-plot dargestellt. Zunächst wurden die Daten der einzelnen Gruppen (TIVA und SEVO) mittels der t-test- und one-way ANOVA-Methode als gepaarte, nicht-parametrische Werte erhoben. In einem zweiten Schritt wurden diese dann mittels der t-test- und two-way ANOVA-Methode als ungepaarte, nicht-parametrische Werte einander gegenübergestellt und analysiert. Dabei wurde das Signifikanzniveau auf $P \leq 0,05$ festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Reanimationsphase

5.1.1 Dauer der Reanimation

Die Reanimation dauerte in der TIVA-Gruppe 7 ± 2 Minuten und in der SEVO-Gruppe 7 ± 3 Minuten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant.

5.1.2 Katecholaminverbrauch

Der Katecholaminverbrauch in der TIVA-Gruppe lag bei 29 ± 11 I.U. Vasopressin und 1 ± 1 mg Adrenalin, der Verbrauch der SEVO-Gruppe lag bei 26 ± 17 I.U. Vasopressin und 1 ± 1 mg Adrenalin. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant.

5.1.3 Defibrillationen – Anzahl und Gesamtenergie

Während der Reanimation wurde in der TIVA-Gruppe durchschnittlich 4 ± 2 Male mit einer Gesamtenergie von 527 ± 230 Joule defibrilliert. In der SEVO-Gruppe wurde durchschnittlich 3 ± 2 Male mit einer Gesamtenergie von 528 ± 457 Joule defibrilliert. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant.

5.1.4 Koronarer Perfusionsdruck

Der Koronare Perfusionsdruck war 5 Minuten nach Reanimationsbeginn in beiden Gruppen signifikant niedriger im Vergleich zur Baseline (TIVA: 14 ± 3 mmHg, SEVO: 15 ± 4 mmHg). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant.

5.1.5 Blutgasanalyse

Die Werte aus der Blutgasanalyse sind in Tabelle 1 dargestellt.

In beiden Gruppen sank der Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) im Vergleich zur Baseline (TIVA: 181 ± 135 mmHg, SEVO: 113 ± 24 mmHg) während des Kammerflimmerns gleichermaßen signifikant ab und stieg fünf Minuten nach Reanimationsbeginn im Vergleich zur Baseline signifikant wieder an. Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied.

Ergebnisse

Der Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($p_a\text{CO}_2$) fiel in beiden Gruppen während des Kammerflimmerns im Vergleich zur Baseline (44/45 mmHg) signifikant ab und blieb während der Reanimation (33 mmHg) gleichermaßen niedrig. Zwischen den beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Der pH- Wert stieg in beiden Gruppen im Vergleich zur Baseline (TIVA: $7,44 \pm 0,06$, SEVO: $7,43 \pm 0,08$) signifikant auf $7,64 \pm 0,1$ in der TIVA-Gruppe und auf $7,58 \pm 0,1$ in der SEVO-Gruppe an, fiel fünf Minuten nach Reanimationsbeginn aber wieder auf Baseline-Werte ab und zeigte somit keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Der Laktat- Wert veränderte sich in beiden Gruppen während des Kammerflimmerns im Vergleich zur Baseline (TIVA: $1,9 \pm 1,6$ mg/dl, SEVO: $1,6 \pm 0,6$ mg/dl) nicht, stieg jedoch fünf Minuten nach Reanimationsbeginn signifikant auf $4,6 \pm 1,4/ 4,6 \pm 0,9$ mg/dl in beiden Gruppen an. Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Die Basenabweichung sank in beiden Gruppen im Vergleich zur Baseline (TIVA: $4,6 \pm 2,9$; SEVO: $5,4 \pm 2,6$) gleichermaßen erst fünf Minuten nach Reanimationsbeginn signifikant auf $-2,1 \pm 2,9/2,6$ in beiden Gruppen ab. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht.

Tab. 1: Arterielle Blutgasanalyse während der Reanimation

	BL	VF	5 Min CPR
$p_a\text{O}_2$ (mmHg)			
TIVA	181 ± 135	$122 \pm 113^*$	$311 \pm 137^*$
SEVO	113 ± 24	$93 \pm 24^*$	$233 \pm 131^*$
$p_a\text{CO}_2$ (mmHg)			
TIVA	44 ± 7	$28 \pm 11^*$	33 ± 11
SEVO	45 ± 6	$32 \pm 13^*$	33 ± 10
pH			
TIVA	$7,44 \pm 0,06$	$7,64 \pm 0,10^*$	$7,45 \pm 0,13$
SEVO	$7,43 \pm 0,08$	$7,58 \pm 0,10^*$	$7,44 \pm 0,05$
Laktat (mg/dl)			
TIVA	$1,9 \pm 1,6$	$1,9 \pm 0,9$	$4,6 \pm 1,4^*$
SEVO	$1,6 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,9^*$
Basenabweichung			
TIVA	$4,6 \pm 2,9$	$6,0 \pm 2,8^*$	$-2,1 \pm 2,9^*$
SEVO	$5,4 \pm 2,6$	$6,2 \pm 1,9$	$-2,1 \pm 2,6^*$

Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung der Blutgase $p_a\text{O}_2$ und $p_a\text{CO}_2$, des pH-Wertes, von Laktat und der Basenabweichung der TIVA- und SEVO- Gruppen zur Baseline, 7 Minuten nach Induktion des Kammerflimmerns (VF) und 5 Minuten nach Reanimationsbeginn. * P < 0,05 vs. BL

5.1.6 Überlebensrate (i) direkt nach ROSC und (ii) 24h nach ROSC

Von den insgesamt 22 Göttinger Miniaturschweinen überlebten 16 Schweine die Reanimation (Überlebensrate 77 %), davon 8 in der TIVA-Gruppe (81 %) und 8 in der SEVO-Gruppe (81 %). Ein Schwein aus der TIVA-Gruppe überlebte 24 Stunden nach ROSC nicht (Überlebensrate 75 %).

5.2 Postreanimationsphase

5.2.1 Blutwerte

5.2.1.1 Troponin T (cTnT)

In beiden Gruppen stieg die TnT-Serumkonzentration im Vergleich zur Baseline (0,01 µg/l) signifikant an ($P < 0,01$). In der TIVA- Gruppe war die maximale TnT-Konzentration von $0,32 \pm 0,29$ µg/l tendenziell höher als die maximale TnT-Konzentration von $0,17 \pm 0,11$ µg/l in der SEVO-Gruppe. Dieser Unterschied war vier Stunden nach ROSC statistisch signifikant (Abb.14).

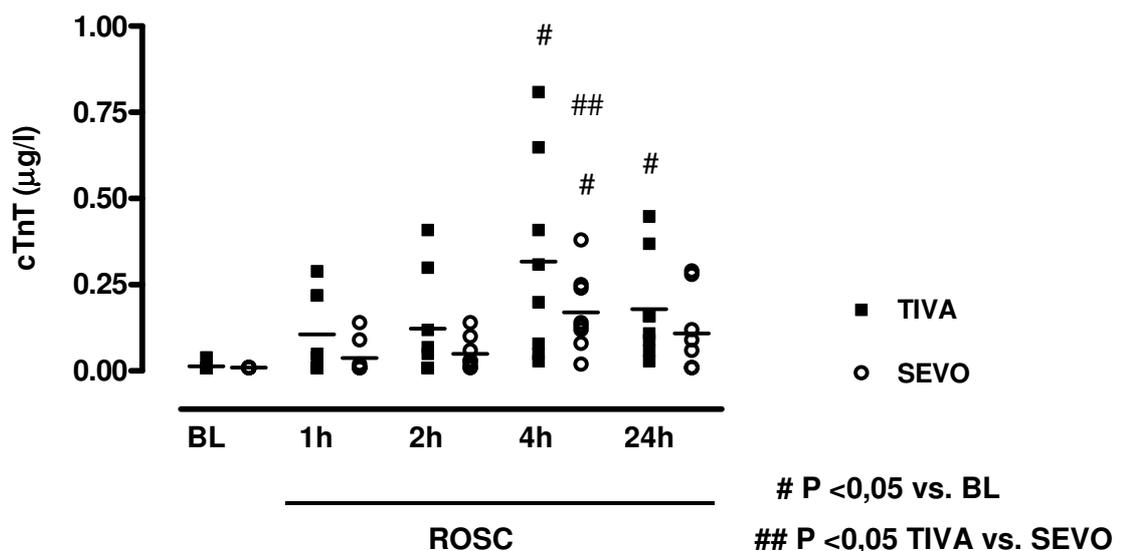


Abb. 14: Verlauf der Troponin- Konzentration

Angegeben sind die cTnT-Serumspiegel der einzelnen Tiere mit den dazugehörigen Mittelwerten der Gruppen TIVA (■) und SEVO (○) zu den Zeitpunkten Baseline (BL), eine (1h), zwei (2h), vier (4h) und 24 Stunden (24h) nach ROSC.

5.2.1.2 Laktatdehydrogenase

In beiden Gruppen stieg die LDH-Serumkonzentration im Vergleich zur Baseline (TIVA: 404 ± 135 U/l; SEVO: 457 ± 130 U/l) erst 24 Stunden nach ROSC signifikant an ($P < 0,01$). In der TIVA-Gruppe lag die LDH-Serumkonzentration 24 Stunden nach ROSC bei 3106 ± 2951 U/l, die LDH-Serumkonzentration der SEVO-Gruppe lag dagegen mit 2098 ± 1819 U/l tendenziell niedriger. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Tab. 2).

5.2.2 Blutgasanalyse

Die Werte der Blutgasanalyse in der Postreanimationsphase sind in Tabelle 2 dargestellt.

In beiden Gruppen stieg der p_aO_2 eine Stunde nach ROSC im Vergleich zur Baseline deutlich, aber nicht signifikant an und blieb in der gesamten Postreanimationsphase gleichermaßen hoch. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht.

Der p_aCO_2 war im Vergleich zur Baseline in beiden Gruppen in der gesamten Reanimationsphase gleichbleibend bei 44 bis 47 mmHg. Zwischen beiden Gruppen bestand kein Unterschied.

Der pH- Wert sank in beiden Gruppen im Vergleich zur Baseline (TIVA: $7,44 \pm 0,06$, SEVO: $7,43 \pm 0,08$) eine Stunde nach ROSC auf $7,26 \pm 0,04$ in der TIVA-Gruppe und auf $7,29 \pm 0,05$ in der SEVO-Gruppe und blieb in der gesamten Postreanimationsphase gleichermaßen niedrig. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht.

Ergebnisse

Tab. 2: LDH und Blutgasanalyse in der Postreanimationsphase

	BL	1h	2h	4h	24h
LDH					
TIVA	404 ± 135	423 ± 114	468 ± 189	606 ± 338	3106 ± 2951*
SEVO	457 ± 130	446 ± 127	472 ± 165	631 ± 348	2098 ± 1819*
p_aO₂					
TIVA	181 ± 135	304 ± 139	279 ± 87	241 ± 114	X
SEVO	113 ± 24	208 ± 66	176 ± 38	170 ± 24	X
p_aCO₂					
TIVA	44 ± 7	47 ± 5	46 ± 3	47 ± 9	X
SEVO	45 ± 6	48 ± 6	46 ± 5	45 ± 6	X
pH					
TIVA	7,44 ± 0,06	7,26 ± 0,04	7,26 ± 0,06	7,28 ± 0,10	X
SEVO	7,43 ± 0,08	7,29 ± 0,05	7,29 ± 0,08	7,35 ± 0,07	X

Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung der LDH- Serumkonzentration, der Blutgase p_aO₂ (mmHg) und p_aCO₂ (mmHg) und des pH-Wertes der TIVA- und SEVO-Gruppen zur Baseline (BL), eine (1h), zwei (2h), vier (4h) und 24 Stunden (24h) nach ROSC. *P < 0,05 vs. BL X = keine Analysen

5.2.2.1 Basenabweichung

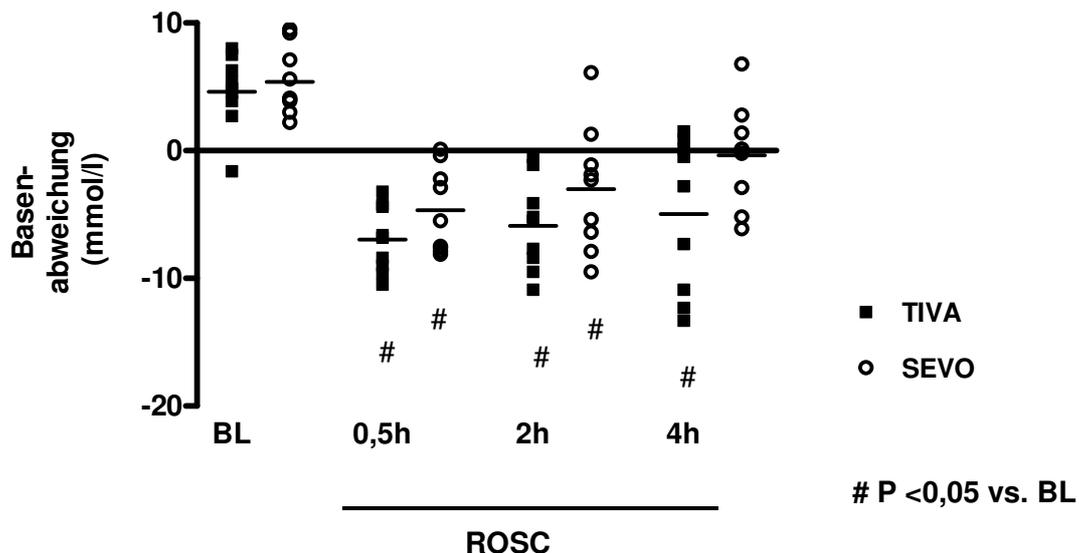


Abb. 15: Verlauf der Basenabweichung

Angegeben sind die Basenabweichungen der einzelnen Tiere mit den dazugehörigen Mittelwerten der Gruppen TIVA (■) und SEVO (○) zu den Zeitpunkten Baseline (BL), 30 Minuten (0,5h), zwei (2h) und vier Stunden (4h) nach ROSC.

Ergebnisse

Die Basenabweichung beider Gruppen sank im Vergleich zur Baseline (TIVA: $4,6 \pm 2,9$ mmol/l; SEVO: $5,4 \pm 2,6$ mmol/l) statistisch signifikant ($P < 0,001$) ab. In der TIVA-Gruppe war die minimale Basenabweichung von $-7,0 \pm 2,6$ tendenziell niedriger als die minimale Basenabweichung von $-4,7 \pm 3,3$ in der SEVO-Gruppe. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Abb. 15).

5.2.2.2 Laktat

In beiden Gruppen stieg die Laktat-Konzentration im Vergleich zur Baseline (TIVA: $1,9 \pm 1,6$ mg/dl; SEVO: $1,6 \pm 0,6$ mg/dl) signifikant an ($P < 0,001$). In der TIVA-Gruppe war die maximale Laktat-Konzentration von $9,2 \pm 3,0$ mg/dl tendenziell höher als die maximale Laktat-Konzentration von $7,6 \pm 2,6$ mg/dl in der SEVO-Gruppe. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Abb. 16).

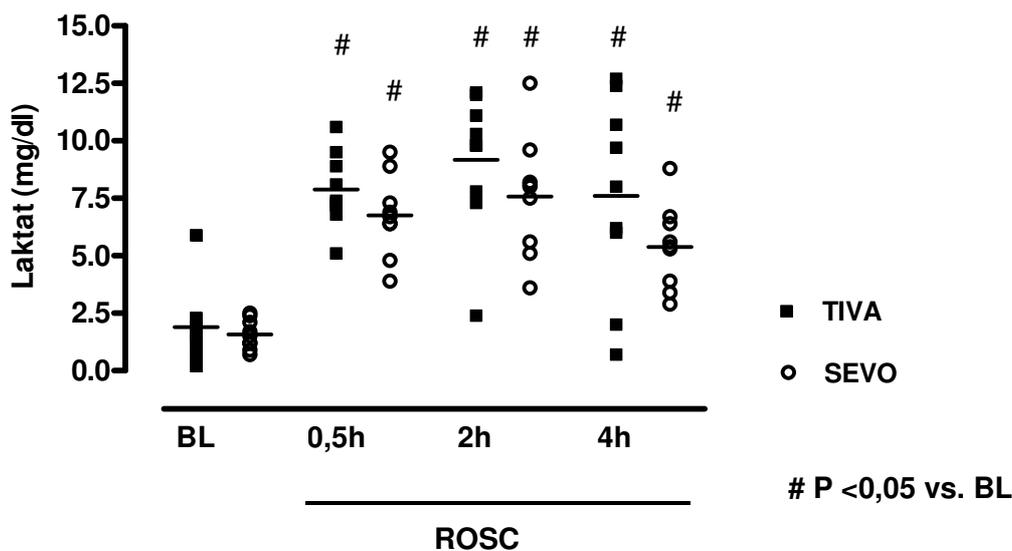


Abb. 16: Verlauf der Laktat-Konzentration

Angegeben sind die Laktat-Konzentrationen der einzelnen Tiere mit den dazugehörigen Mittelwerten der Gruppen TIVA (■) und SEVO (○) zu den Zeitpunkten Baseline (BL), 30 Minuten (0,5h), zwei (2h) und vier Stunden (4h) nach ROSC.

5.2.3 Allgemeine Hämodynamik

Die Werte der allgemeinen Hämodynamik sind in Tabelle 3 dargestellt.

In beiden Gruppen änderte sich der mittlere arterielle Druck (MAP) im Vergleich zur Baseline (TIVA: 88 ± 33 , SEVO: 71 ± 14 mmHg) nicht signifikant. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Ergebnisse

Die Herzfrequenz (HF) zeigte in beiden Gruppen im Vergleich zur Baseline (TIVA: 57 ± 11 /min, SEVO: 65 ± 11 /min) einen nicht signifikanten Anstieg. Die maximale HF von 116 ± 26 /min in der TIVA-Gruppe war nicht signifikant höher als die maximale HF von 108 ± 11 /min in der SEVO-Gruppe.

Der SpO₂ beider Gruppen änderte sich im Vergleich zur Baseline (TIVA: 99 ± 1 %, SEVO: 97 ± 2 %) nicht signifikant. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der TIVA- und der SEVO-Gruppe.

In beiden Gruppen änderte sich die endtidale Kohlenstoffdioxid-Konzentration (etCO₂) im Vergleich zur Baseline (TIVA: 38 ± 5 mmHg, SEVO: 36 ± 3 mmHg) nicht signifikant. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der TIVA- und der SEVO-Gruppe.

In beiden Gruppen lag der zentrale Venendruck (ZVD) im Bereich von 5 bis 6 mmHg und änderte sich im Vergleich zur Baseline (TIVA: 4 ± 3 mmHg, SEVO: 4 ± 2 mmHg) statistisch nicht signifikant. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Tab. 3: Allgemeine Hämodynamik in der Postreanimationsphase

	BL	1h	2h	3h	4h	24h
MAP						
TIVA	88 ± 33	82 ± 8	78 ± 17	81 ± 18	76 ± 16	65 ± 9
SEVO	71 ± 14	74 ± 19	81 ± 13	78 ± 10	74 ± 13	70 ± 8
HF						
TIVA	57 ± 11	116 ± 26	95 ± 19	92 ± 19	97 ± 21	75 ± 13
SEVO	65 ± 11	108 ± 11	108 ± 12	105 ± 10	101 ± 19	69 ± 13
SpO₂						
TIVA	99 ± 1	97 ± 3	98 ± 2	98 ± 3	98 ± 2	98 ± 2
SEVO	97 ± 2	97 ± 2	98 ± 1	99 ± 1	98 ± 2	97 ± 2
etCO₂						
TIVA	38 ± 5	38 ± 2	36 ± 3	37 ± 3	36 ± 4	38 ± 2
SEVO	36 ± 3	40 ± 4	$41 \pm 5^*$	38 ± 1	37 ± 3	40 ± 3
ZVD						
TIVA	4 ± 3	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 4	6 ± 4	6 ± 5
SEVO	4 ± 2	5 ± 3	5 ± 2	5 ± 3	5 ± 3	5 ± 2

Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP, mmHg), der Herzfrequenz (HF, 1/min), der Sauerstoffsättigung (SpO₂, %), des endtidalen Kohlenstoffdioxid- Konzentration (etCO₂, mmHg) und des zentralen Venendrucks (ZVD, mmHg) der TIVA- und SEVO-Gruppe zur Baseline, eine (1h), zwei (2h), drei (3h), vier (4h) und 24 Stunden (24h) nach ROSC.

5.2.4 Transösophageale Echokardiographie

5.2.4.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

In der TIVA-Gruppe fiel die LVEF eine Stunde nach ROSC im Vergleich zur Baseline (68 ± 11 %) signifikant auf 50 ± 8 % ab ($P < 0,05$) und blieb vergleichsweise niedrig. In der SEVO-Gruppe änderte sich die LVEF im Vergleich zur Baseline (64 ± 8 %) nicht signifikant. Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant (Abb.17).

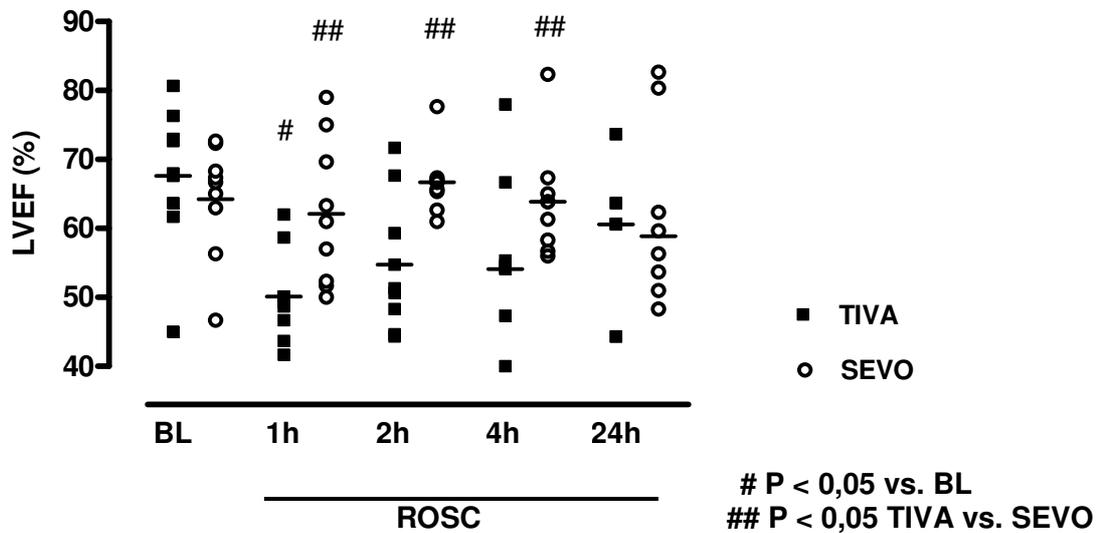


Abb. 17: Verlauf der LVEF

Angegeben sind die Einzelwerte der Tiere mit den dazugehörigen Mittelwerten für LVEF der Gruppen TIVA (■) und SEVO (○) zu den Zeitpunkten Baseline (BL), eine (1h), zwei (2h), vier (4h) und 24 Stunden (24h) nach ROSC.

5.2.4.2 E/A-Quotient

In der TIVA-Gruppe fiel der E/A-Quotient eine Stunde nach ROSC im Vergleich zur Baseline (1,35) statistisch signifikant auf 1,05 ab ($P < 0,05$) und blieb bis vier Stunden nach ROSC vergleichsweise niedrig. In der SEVO- Gruppe änderte sich der E/A-Quotient im Vergleich zur Baseline (1,215) nicht signifikant. Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant (Abb. 18).

Ergebnisse

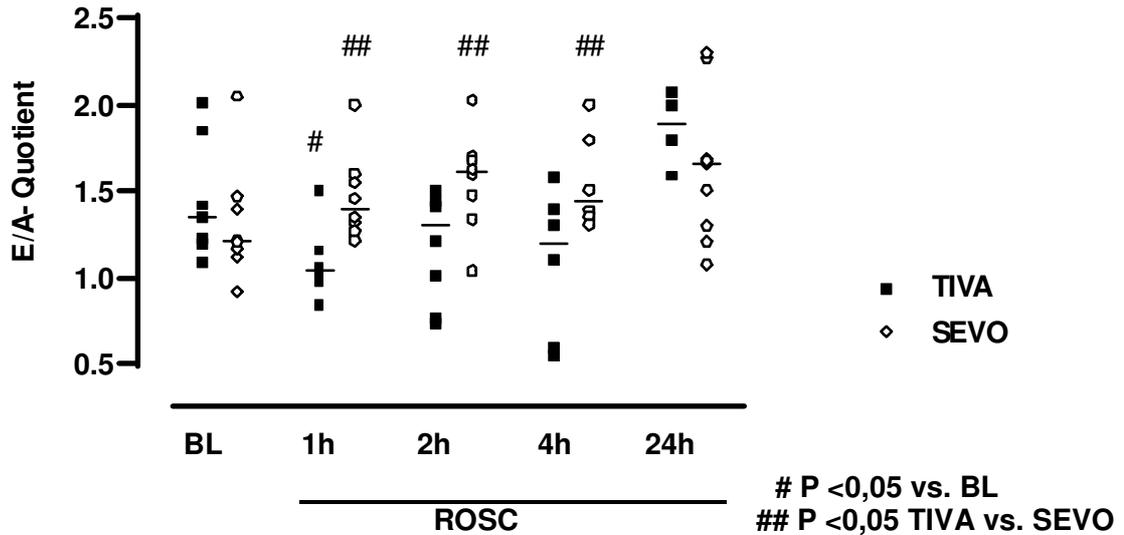


Abb. 18: Verlauf der E/A-Quotienten

Angegeben sind die E/A- Quotienten der einzelnen Tiere mit den dazugehörigen Mittelwerten der Gruppen TIVA (■) und SEVO (◇) zu den Zeitpunkten Baseline (BL), eine (1h), zwei (2h), vier (4h) und 24 Stunden (24h) nach ROSC.

5.2.4.3 Myocardial Performance Index (MPI)

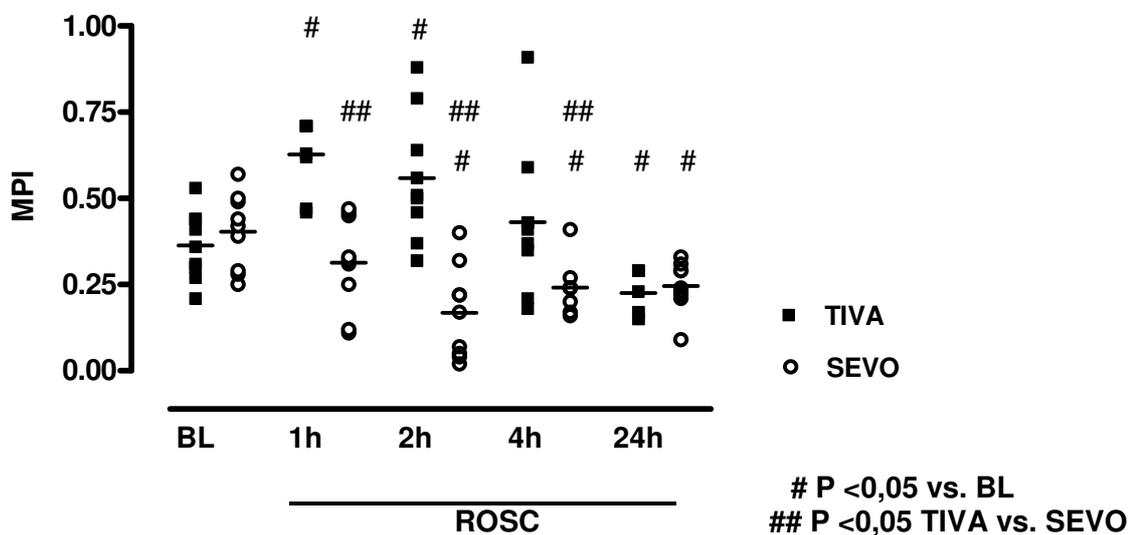


Abb. 19: Verlauf des MPI

Angegeben sind die Einzelwerte der Tiere mit den dazugehörigen Mittelwerten für den MPI der Gruppen TIVA (■) und SEVO (○) zu den Zeitpunkten Baseline (BL), eine (1h), zwei (2h), vier (4h) und 24 Stunden (24h) nach ROSC.

Ergebnisse

In der TIVA-Gruppe stieg der MPI eine Stunde nach ROSC im Vergleich zur Baseline ($0,36 \pm 0,11$) signifikant auf $0,71 \pm 0,34$ an ($P < 0,01$). In der SEVO-Gruppe hingegen fiel der MPI eine Stunde nach ROSC im Vergleich zur Baseline ($0,4 \pm 0,11$) signifikant auf $0,17 \pm 0,14$ ab ($P < 0,01$). Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant ($P < 0,001$) (Abb.19).

5.2.5 Transpulmonale Thermodilution

5.2.5.1 Herzzeitvolumen (HZV)

In beiden Gruppen stieg das HZV im Vergleich zur Baseline (TIVA: $3,5 \pm 0,7$ l/min, SEVO: $3,3 \pm 0,8$ l/min) signifikant an ($P < 0,01$). In der TIVA-Gruppe war der Maximalwert von $4,5 \pm 2,1$ l/min tendenziell niedriger als der Maximalwert von $5,5 \pm 1,1$ l/min der SEVO-Gruppe. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Abb. 20).

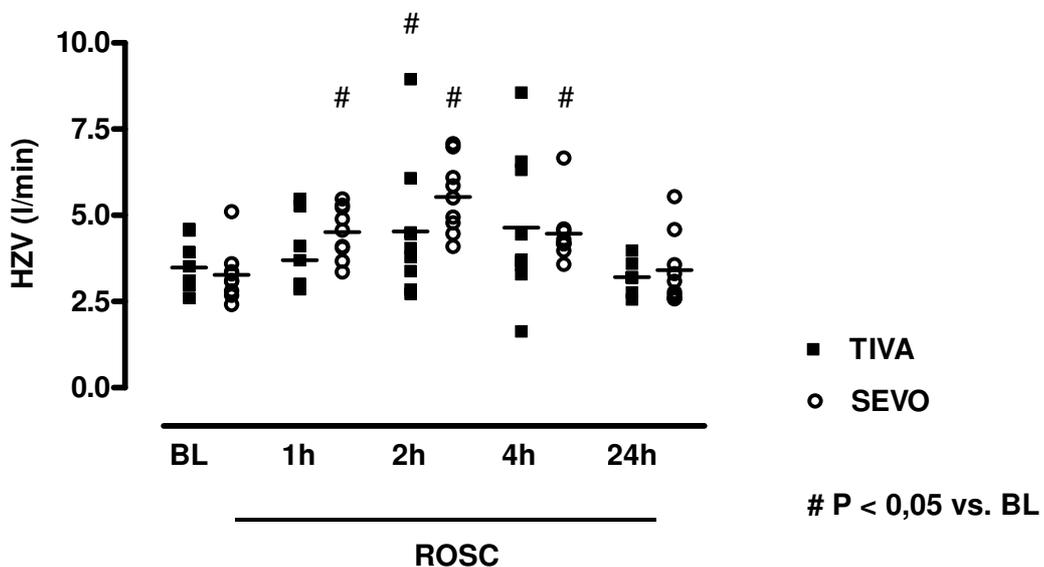


Abb. 20: Verlauf der HZV

Angegeben sind die HZV der einzelnen Tiere mit den dazugehörigen Mittelwerten der Gruppen TIVA (■) und SEVO (○) zu den Zeitpunkten Baseline (BL), eine (1h), zwei (2h), vier (4h) und 24 Stunden (24h) nach ROSC.

5.2.5.2 Globale Ejektionsfraktion (GEF)

In beiden Gruppen fiel die GEF im Vergleich zur Baseline (TIVA: 47 ± 5 %; SEVO: 46 ± 4 %) signifikant ab ($P < 0,01$). Die GEF der TIVA-Gruppe (33 ± 4 %) war in der gesamten Postreanimationsphase statistisch signifikant niedriger ($P < 0,05$) als die GEF der SEVO-Gruppe (38 ± 5 %) (Abb. 21).

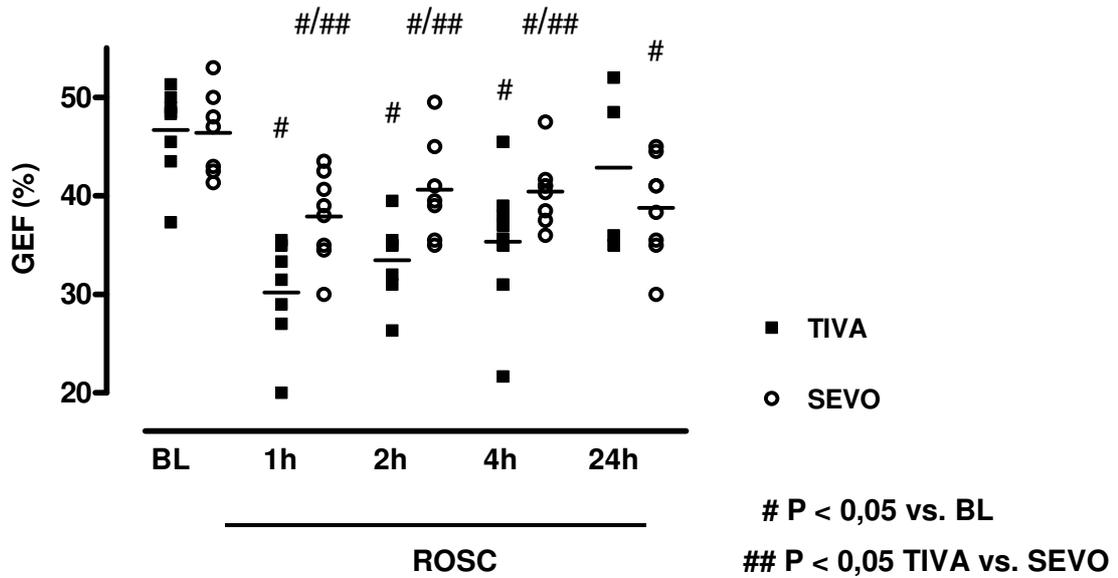


Abb. 21: Verlauf der GEF

Angegeben sind die GEF der einzelnen Tiere mit den dazugehörigen Mittelwerten der Gruppen TIVA (■) und SEVO (○) zu den Zeitpunkten Baseline (BL), eine (1h), zwei (2h), vier (4h) und 24 Stunden (24h) nach ROSC.

5.2.5.3 Cardial Function Index (CFI)

In beiden Gruppen stieg der CFI im Vergleich zur Baseline (beide: 8 ± 1) signifikant an ($P < 0,05$). In der TIVA-Gruppe war der höchste CFI mit 10 ± 3 niedriger als der höchste CFI der SEVO-Gruppe (12 ± 1). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($P < 0,01$) (Abb. 22).

Ergebnisse

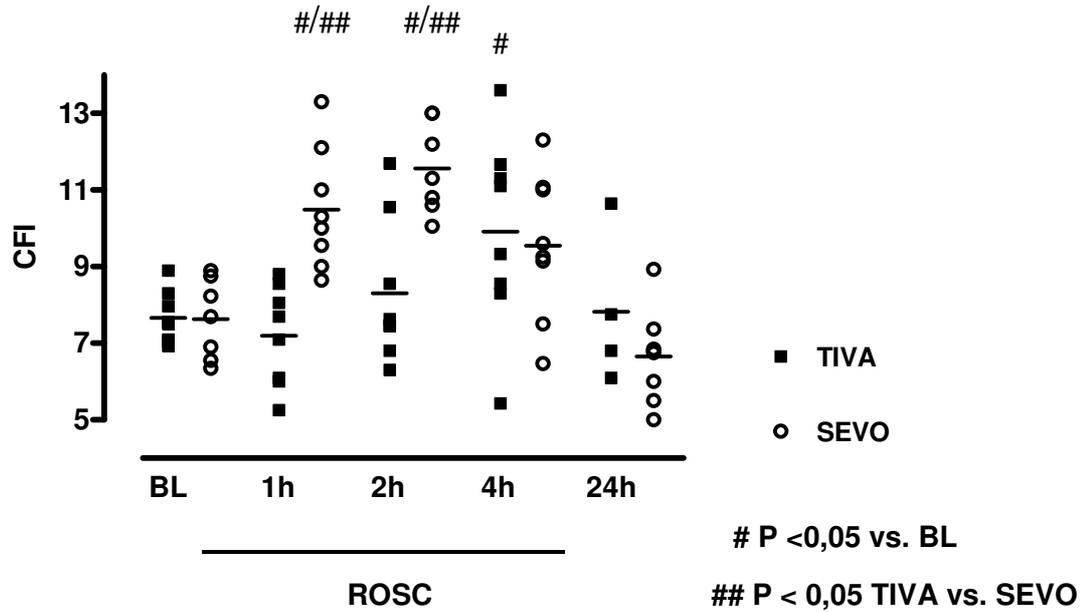


Abb. 22: Verlauf der CFI

Angegeben sind die CFI der einzelnen Tiere mit den dazugehörigen Mittelwerten der Gruppen TIVA (■) und SEVO (○) zu den Zeitpunkten Baseline (BL), eine (1h), zwei (2h), vier (4h) und 24 Stunden (24h) nach ROSC.

6 Diskussion

Der Versuchsaufbau der vorliegenden Arbeit wurde so gewählt, dass die Zeitabstände zwischen dem Auslösen des Kammerflimmerns und der anschließenden Reanimation und Defibrillation den Zeitabständen ähneln, die bei einem plötzlich auftretenden Herz-Kreislauf-Stillstand eines Patienten beobachtet werden. Im folgenden Verlauf werden daher im Einzelnen die Ursachen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes, Einflussfaktoren und Therapiestrategien primär erfolgreicher Reanimation näher beleuchtet.

6.1 Ursachen vom Herz-Kreislauf-Stillstand

Nach einer Studie von *Pell et al.* (2003⁷⁶) ist die häufigste außerklinische Ursache eines Herz-Kreislauf-Stillstandes in über 80% der Fälle eine kardiale Erkrankung (Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung, koronare Herzkrankheit, Herzklappenerkrankung, Myokarditis, Perikardtamponade oder Kammerflimmern). Andere Ursachen wie respiratorische Erkrankungen (4%, schwerer Bronchospasmus, schwere Pneumonie, Pneumothorax, Lungenembolie, Lungenödem), Erkrankungen des Gehirns (Schlaganfall (2%), Epilepsie) oder hämodynamische Veränderungen (hypovolämischer Schock, Embolie, anaphylaktischer Schock, Medikamentenüberdosierung) nehmen nur 9% der Fälle ein. Äußere Ursachen wie Unfälle (2%), Ersticken (2%), Vergiftungen (2%), Ertrinken, Suizide oder Stromunfälle haben einen Anteil zusammen von ebenfalls 9%. Diese Verteilung hat sich bis heute nicht verändert (*Seewald et al.*, 2020³).

Liegen bereits vorangegangene Herzinfarkte vor, kommt es im Falle eines Herz-Kreislauf-Stillstandes in 80% der Fälle zu einer ventrikulären Tachykardie oder Kammerflimmern, ausgelöst durch eine akute Koronarischämie. Auch Elektrolytverschiebungen durch eingenommene kardiovaskulär wirksame Medikamente können eine Tachykardie und folgend einen Herz-Kreislauf-Stillstand auslösen. Eine große Rolle spielen hierbei Kaliumverschiebungen. Thromboembolien sind die dritte große Gruppe von Auslösern, die einen Herz-Kreislauf-Stillstand bei Patienten mit bereits bestehendem Herzfehler bedingen können (*Luu et al.*, 2000⁷⁷).

6.2 Einflussfaktoren primär erfolgreicher Reanimation

Trotz des Wissens, dass eine Reanimation per se mit einer schlechten Überlebensrate von mal gerade 3 bis 10% verbunden ist (*Trappe et al.*, 2005⁷⁸, *Bunch et al.*, 2003⁷⁹), gibt es einige Faktoren, die die Überlebensrate verbessern können.

Das Alter ist kein unabhängiger Faktor, steht aber in Verbindung mit der allgemeinen Gesundheit vor einem Herz-Kreislauf-Stillstand (*Böttiger, et al.*, 1999⁸⁰). Laut dem Deutschen Reanimationsregister (*Seewald et al.*, 2020³) liegt das Durchschnittsalter bei Patienten, die einen Herz-Kreislauf-Stillstand erleiden, bei 66,8 Jahren. Dabei sind Männer mit 67,9% deutlich häufiger betroffen als Frauen (32,1 %). Bekannte Erkrankungen wie ein bestehender Herzschaden, Krebs-Erkrankungen und weitere gesundheitliche Beschwerden vermindern die Überlebensrate bei einem plötzlich auftretenden Herz-Kreislauf-Stillstand.

80% der Herz-Kreislauf-Stillstände ereignen sich zu Hause, was die Überlebensrate enorm verschlechtert, da jeder zweite nicht unmittelbar von einem Familienmitglied beobachtet wird und daher oft nicht sofort Hilfe geleistet werden kann. Dies passt entsprechend zu einer Erfolgsrate von nur 12%. Demgegenüber erhöht sich die Chance einer erfolgreichen Reanimation auf 20%, wenn der HKS außerhalb des Hauses geschieht (*de Vreede-Swagemakers et al.*, 1997²).

In enger Verbindung damit steht der Beobachtungsstatus: 40% erleiden einen unbeobachteten Herz-Kreislauf-Stillstand, davon 91,7% zu Hause. Die Überlebensraten von unbeobachteten Herz-Kreislauf-Stillständen sind 0,6% zu Hause und 0% in der Öffentlichkeit. Bei Patienten, die zu Hause einen HKS erleiden, sind es meist Familienmitglieder oder Freunde, die den HKS beobachten. Außerhalb des Hauses - auf der Straße und an öffentlichen Orten - verläuft ein HKS meist beobachtet von einer Vielzahl von Passanten. Wie bereits erwähnt, erhöht sich die Überlebensrate in solch einem beobachteten Fall (*de Vreede-Swagemakers et al.*, 1997²).

Nach einer Studie von *Roth et al.* (1984⁸¹) liegt die Überlebensrate deutlich höher (15,3%), wenn im Gegensatz zu Patienten mit Asystolie, AV-Blocks oder Bradykardie (3,4%) ein initialer Rhythmus wie Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardie vorhanden ist. *Böttiger et al.* (1999⁸⁰) kamen zu demselben Ergebnis und geben die Überlebensrate von Patienten mit Kammerflimmern oder ventrikulärer Tachykardie mit 34%, die der Patienten mit unregelmäßigen Rhythmen mit 3,6% an.

Schon 1979 suchten *Eisenberg, Bergner und Hallstrom*⁸² Faktoren einer erfolgreichen Reanimation. Zu den wichtigsten zählen die Zeit bis zu einer erfolgten ersten Reanimation und die Zeit bis zu „definitive care“, definiert als professionelle Hilfe mit Defibrillation, Intubation und Notfallmedikation. Erfolgt innerhalb von 4 Minuten eine Reanimation, dabei ist es nicht von großer Bedeutung, ob ein Laie oder ein ausgebildeter Helfer die Reanimation vornimmt, kann bei 40% der Patienten wieder ein normaler Herzrhythmus hergestellt werden. Von Vorteil für die Überlebensrate ist es weiterhin, wenn innerhalb von weiteren 4 Minuten die Reanimation von professionellen Fachkräften übernommen wird und weiterführende Maßnahmen eingeleitet werden (*Roth et al.*, 1984⁸¹; *Böttiger et al.*, 1999⁸⁰; *Perkins et al.*, 2015⁸³).

In diesem Zusammenhang erhöht eine Defibrillation vor allem die Langzeit-Überlebensrate enorm, wenn diese so schnell wie möglich nach Einsetzen des Kammerflimmerns erfolgt (*Herlitz et al.*, 1999⁸⁴; *Perkins et al.*, 2015⁸³). Nach *Bunch et al.* (2003⁷⁹) liegt die Überlebensrate nach 5 Jahren bei 79% und die Patienten erfreuen sich einer fast normalen Lebensqualität mit Wiederaufnahme des alten Berufes.

Die „German Resuscitation Registry Study Group“ (*Gräsner et al.*, 2011⁸⁵) fasst in dem RACA score (ROSC after cardiac arrest Score) Faktoren primär erfolgreicher Reanimation zusammen, um die Überlebenschance eines Patienten nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb des Krankenhauses abschätzen zu können. Dabei soll der Score helfen, die Überlebensrate der Patienten zu verbessern, indem verschiedene Therapiestrategien verglichen und angewendet werden können.

6.3 Therapiestrategien primär erfolgreicher Reanimation

Die wichtigsten Faktoren für eine erfolgreiche Reanimation sind von dem European Resuscitation Council (*Monsieurs et al.*, 2015⁸⁶) in einer Überlebenskette - *Chain of survival* - dargestellt. Diese Kette besteht aus vier Ringen: der frühe Notruf, die frühe Reanimation, die frühe Defibrillation und die frühe Postreanimationsversorgung.

Um diese Faktoren zu verbessern und die Zeiten bis zur definitiven Hilfe so kurz wie möglich zu halten, werden immer mehr Maßnahmen getroffen. Ein wichtiger Bereich ist die Anleitung und Verbesserung der Ersten Hilfe und die Bedienung von externen automatischen Defibrillatoren durch Laien, da sich in einigen Studien zeigte, dass auch eine Laienreanimation oder die Bedienung eines Defibrillators durch einen

Laien mit einer Steigerung der Überlebensrate einhergeht, dass dieser Bereich jedoch gleichzeitig der unsicherste, schlecht zu kontrollierendste Faktor ist (*Herlitz et al.*, 1999⁸⁴; *Trappe et al.*, 2005⁷⁸). Daher wurde zusätzlich in Rettungsleitstellen die Anleitung der kardiopulmonalen Reanimation (CPR) per Telefon verfeinert (*Herlitz et al.*, 1999⁸⁴).

Zusätzlich werden die Leitlinien zur CPR, das heißt die Empfehlungen zur Behandlung eines Herz-Kreislauf-Stillstandes, regelmäßig von der American Heart Association (AHA) und dem European Resuscitation Council (ERC) überarbeitet. Ein wesentliches Ziel ist es, dem Ersthelfer beim Erkennen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes und bei den wichtigsten Schritten einer kardiopulmonalen Reanimation zu helfen.

6.4 Probleme in der Postreanimationsphase

Die größten Probleme entstehen nach einer initial erfolgreichen Reanimation in der unmittelbaren Postreanimationsphase. Bedingt durch eine lokale Ischämie und nachfolgende Reperfusion werden vor allem Gewebe mit einem hohen Sauerstoffbedarf geschädigt. Es kommt in Form von zerebralen und myokardialen Dysfunktionen zu einem Postreanimationssyndrom. Gleichzeitig zieht die systemische Antwort auf die Ischämie und Reperfusion in Form eines SIRS Schäden der vitalen Organstrukturen nach sich. Neben einem hypovolämischen, kardiogenen und/ oder vasodilatatorischen Schock (*Neumar et al.*, 2008⁹) kann es zu organischen Dysfunktionen bis hin zum Multiorganversagen kommen.

Bedingt durch eine geringe Toleranz des Gehirns gegenüber Hypoxie kann es durch eine Störung der zerebralen Mikrozirkulation zu einem gesteigerten intrakraniellen Druck und somit lokal zu einer Hyperämie, zu Hirnödemen und Reperfusionsschäden kommen (*Neumar et al.*, 2008⁹). Durch eine Aktivierung von Stickstoffmonoxid (*Wong et al.*, 2008¹⁷) führen zerebrale Ischämie und Reperfusion zu einer gestörten Membranfunktion der Gehirnzellen und somit zur Nekrose und Apoptose der einzelnen Hirnzellen.

Eine myokardiale Dysfunktion entsteht durch koronare Mikrozirkulationsstörungen und Verminderung der Energieproduktion der myokardialen Mitochondrien. Es kommt zum myokardialen Ödem und zur Schädigung der Herzmuskelzelle bis hin zur Zellnekrose und Apoptose (*Suleimann et al.*, 2001²⁰). Durch die intrazelluläre Azidose kommt es zu einem anaeroben Metabolismus, das heißt, Laktat wird

vermehrt gebildet, wodurch die Kontraktilität des Herzmuskels herabgesetzt wird. Die myokardiale Dysfunktion ist meistens kurzlebig. Die Erholungszeit dauert 24 bis 72 Stunden, in einigen Fällen wurde beschrieben, dass es aber auch bis zu Monaten dauern kann, bis eine vollständige Wiederherstellung erreicht ist (*Neumar et al.*, 2008⁹).

Tang et al. (1993)⁸⁷ zeigten anhand eines Langendorff-Modells mit Rattenherzen, dass die myokardiale Dysfunktion unmittelbar nach kardiopulmonaler Reanimation progressiv verläuft. Die Rattenherzen zeigten schon nach zwei Minuten nach erfolgreicher Reanimation einen reduzierten linksventrikulären systolischen Druck in Verbindung mit einem enormen Abfall der Compliance und Relaxation. An einem Hundemodell zur Reanimation (*Cerchiari et al.*, 1993⁸⁸) wurde gezeigt, dass das Herzzeitvolumen nach der Reanimation reduziert ist. Erfolgte die Reanimation erst nach 12 Minuten Kammerflimmern, persistierte diese Dysfunktion mit Arrhythmien für mindestens 12 Stunden.

An einem Schweinemodell von *Kern et al.* (1996)²³ mit 28 Schweinen wurde durch invasive und nicht-invasive Methoden die ventrikuläre Funktion nach Reanimation beurteilt: die systolische und diastolische myokardiale Dysfunktion zeigte sich schon 10 bis 15 Minuten nach erfolgreicher Reanimation und erreichte ihr Maximum zwei bis fünf Stunden nach ROSC, verbesserte sich innerhalb von 24 Stunden und normalisierte sich 48 Stunden nach ROSC. Auch *Gazmuri et al.* (1996)⁸⁹ zeigten anhand eines Tierversuchs an Schweinen, dass nach einem elektronisch induzierten Kammerflimmern und folgender erfolgreicher Reanimation die ventrikuläre Kontraktion innerhalb der ersten sechs Stunden vermindert ist. *Klouche et al.* (2002)⁹⁰ untersuchten anhand von transösophagealer Echokardiographie die Abhängigkeit der myokardialen Dysfunktion von der Zeit zwischen dem Herz-Kreislauf-Stillstand und der Reanimation. Ab einem Einsetzen der Reanimation über sieben Minuten reduzierten sich demnach der Blutfluss und Perfusionsdruck so stark, dass eine effiziente Regenerierung der Herzfunktion nicht gegeben ist.

Laurent et al. (2002)⁹¹ fanden bei Überlebenden eines Herz-Kreislauf-Stillstandes einige Stunden nach ROSC eine hämodynamische Instabilität, die eine myokardiale Dysfunktion nach sich zog. Diese war in den meisten Fällen innerhalb von 24 Stunden reversibel. Bei 14 Patienten resultierte aus dieser myokardialen Dysfunktion ein Multiorganversagen. Ebenso berichteten *Kern et al.* (2002)⁹² in einem Case

Report von einer gesunden, jungen Schwangeren ohne bekannte abnormale myokardiale Funktion, die nach einem Kaiserschnitt einen Herz-Kreislauf-Stillstand erlitt, reanimiert wurde und nachgewiesene linksventrikuläre Funktionsstörungen aufwies. Diese Dysfunktion normalisierte sich innerhalb von drei Tagen und die Frau erholte sich vollständig.

Um dem Postreanimationssyndrom und seinen Folgen entgegenzuwirken, gibt es neben den allgemeinen Therapieempfehlungen verschiedene Ansätze zur Stabilisierung des Kreislaufs und zur Reduktion des neurologischen und myokardialen Schadens.

Nach erfolgreicher Reanimation muss der Patient intensiv überwacht werden. In diesem Zusammenhang empfiehlt das ILCOR (*Neumar et al., 2008⁹*) für jeden Patienten ein Therapie-Protokoll, um die Überwachung und Behandlung so optimal wie möglich zu gestalten. Dazu gehört ein generelles intensivmedizinisches Monitoring mit einem zentralen Venenkatheter, Sauerstoffsättigung über einen Pulsoxymeter, EKG-Aufzeichnung, Temperaturkontrolle, Urinausscheidung und Bestimmung der Blutgase, des Serum-Laktats, der Blutglukose, der Elektrolyte und der weiterführenden Blutwerte.

Bei der Überwachung des Blutzuckerspiegels ist damit eine eventuelle Insulintherapie verbunden. *Müllner et al.³³* zeigten, dass eine Überwachung der Blutglukose-Konzentration zwischen 116 bis 143 mg/dl mit einem guten neurologischen Outcome der Patienten nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand einhergeht.

Nach den ERC- Leitlinien (*Nolan et al., 2015²⁸*) sollte bei allen Patienten nach ROSC eine notfallmäßige Koronarangiographie in Erwägung gezogen werden, bei denen sehr wahrscheinlich eine koronare Ursache den Herz-Kreislauf-Stillstand ausgelöst hat. Ebenso sollten weiterführende Untersuchungen mittels CT oder MRT erfolgen, um die möglichen Ursachen zu detektieren.

Bei komatösen Patienten wird zur Verringerung der Schäden an Herz und Gehirn innerhalb der ersten 24 Stunden eine milde Hypothermie (32-34 °C) initiiert (*Neumar et al., 2008⁹*). Die Hypothermie reduziert die Apoptose-Rate und die Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen und verringert somit die Schädigung und Dysfunktion des Myokards (*Meybohm et al., 2009³⁹*).

6.5 Die Herzfunktion in der Postreanimationsphase

Die kardiale Troponin T (cTnT)- Konzentration als biochemischer Marker für Myokardschäden stieg in der vorliegenden Untersuchung am Schweinemodell innerhalb einer Stunde nach ROSC an und blieb auch nach 24 Stunden erhöht. Die Daten entsprechen den Beobachtungen von *Müllner et al.* (1996⁹³, 1998⁹⁴) und *Ohman et al.* (1996)⁹⁵ hinsichtlich eines myokardialen Schadens. *Müllner et al.*⁹³ fanden heraus, dass das kardiale Troponin T im Vergleich zur Creatinkinase hoch sensitiv (96%) und spezifisch (80%) zur Diagnose von Myokardschäden nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand und Reanimation genutzt werden kann. cTnT ist bei Patienten ohne myokardialen Schaden nicht erhöht, steigt aber nach entstandenem Schaden schnell innerhalb einer Stunde an und erreicht innerhalb von drei bis vier Stunden 50 % Sensitivität (*Ohman et al.*, 1996⁹⁵). Im klinischen Alltag bleiben die cTnT-Werte in der Regel vier bis fünf Tage danach erhöht.

Erhöhte Laktat-Werte treten aufgrund der globalen Ischämie nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand schon früh nach ROSC auf. In Verbindung mit den erhöhten LDH-Werten kann von einer Gewebe- bzw. Organschädigung ausgegangen werden, da eine Erhöhung der LDH ein übermäßiges Zugrundegehen von Zellen und ein Austreten von intrazellulären Bestandteilen (u.a. LDH) in erhöhter Konzentration in die Zirkulation beschreibt (*Kliegel et al.*, 2004⁹⁶).

Die LVEF ist ein echokardiographischer Parameter, der routinemäßig zur Bestimmung der systolischen Linksherzfunktion eingesetzt wird. Der in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene Abfall der LVEF in der unmittelbaren Postreanimationsphase schon eine Stunde nach ROSC wird durch die Ergebnisse von *Tang et al.* (1993)⁸⁷ bestätigt. An einem Langendorff-Modell mit isolierten Rattenherzen wurden nach vierminütigem Kammerflimmern und anschließenden fünf Minuten CPR schon zwei Minuten nach erfolgreicher Reanimation erniedrigte linksventrikuläre systolische Drücke in Verbindung mit einem enormen Abfall der Compliance und Relaxation beobachtet. Weitere Studien von *Gazmuri et al.* (1996)⁸⁹ zeigten ähnliche Ergebnisse. Die ventrikuläre Kontraktilität, das Schlagvolumen und die LVEF waren nach erfolgreicher Reanimation nach Kammerflimmern innerhalb der ersten sechs Stunden nach ROSC erniedrigt. An einem Schweinemodell von *Kern et al.* (1996)²³ mit 28 Schweinen zeigte sich durch invasive und nicht-invasive Methoden ein Abfall der LVEF schon 30 Minuten nach ROSC, die maximale

Dysfunktion wurde nach sechs Stunden erreicht. Teilweise erholten sich die Werte schon 24 Stunden nach ROSC, eine vollständige Regeneration wurde nach 48 Stunden beobachtet. In dem bereits erwähnten Case Report von *Kern et al. (2002)*⁹² über eine gesunde, junge Schwangere ohne bekannte abnormale myokardiale Funktion, die nach einem Kaiserschnitt einen Herz-Kreislauf-Stillstand erlitt, reduzierte sich die LVEF auf 35%, die Herzfunktion normalisierte sich drei Tage später wieder. *Laurent et al. (2000)*⁹⁷ führten eine klinische Studie durch und fand bei 49% der Patienten, die erfolgreich nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand reanimiert wurden, eine myokardiale Dysfunktion in Form von niedriger LVEF. 72 Stunden später waren diese Schäden noch reversibel, auch wenn 14 Patienten aufgrund von Schockgeschehen und Multiorganversagen verstarben.

Über den E/A-Quotienten gibt es geteilte Meinungen. In dieser Arbeit sank der E/A-Quotient innerhalb einer Stunde nach ROSC signifikant ab. Die Arbeit von *Bein et al. (2005)*⁶⁸ über den Einsatz von Sevofluran und Propofol während Bypass-Operationen an Patienten bestätigt das Absinken des E/A-Quotienten während der akuten Myokardischämie. Nach Ergebnissen von *Tsai et al. (2008)*⁹⁸, der anhand von Echokardiographie verschiedene Ansätze der Hypothermie miteinander verglich, blieb der E/A-Quotient in allen Gruppen durchgehend stabil. In Verbindung mit den anderen Werten der Echokardiographie scheinen die erniedrigten Werte des E/A-Quotienten in der vorliegenden Arbeit trotzdem eine diastolische Dysfunktion zu bestätigen.

*Tei et al. (1995)*⁷⁴ führten den Tei-Index bzw. MPI ein, um zu zeigen, dass eine Kombination aus systolischen und diastolischen Parametern mehr Aussagekraft über die Herzfunktion besitzt als die systolischen oder diastolischen Parameter alleine. *Xu et al. (2007)*⁹⁹ haben am Schweinmodell nach elektrisch und ischämisch induziertem Herz-Kreislauf-Stillstand gezeigt, dass der MPI für die Beurteilung der linksventrikulären Funktion ein sensitiverer und präziserer Parameter ist als die LVEF, da der MPI unabhängig von der Herzfrequenz und dem Blutdruck berechnet wird. Während die LVEF keinerlei Unterschiede aufwies, zeigte der MPI eine schwerere Dysfunktion der Herzen nach ischämischem Kammerflimmern als nach elektrisch induziertem. Weiter zeigten *Tei et al. (1996)*¹⁰⁰, dass der MPI sogar für eine Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion benutzt werden kann, auch dabei unabhängig von der Herzfrequenz oder dem rechtsventrikulären Druck. Mit einer Grenze von $>0,47$ haben *Bruch et al. (2000)*¹⁰¹ anhand einer Studie mit

Intensivpatienten mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 82% einen Herzschaden definiert und somit den MPI als sensitiven und reproduzierbaren Indikator für die globale Herzfunktion beschrieben. *Ärnlöv et al. (2004)*¹⁰² verglichen in einer Studie mit 552 älteren Patienten die echokardiographischen Parameter für die Herzfunktion und kam zu dem Ergebnis, dass der MPI im Vergleich zu anderen systolischen und diastolischen Parametern wirklich ein klinisch relevanter Indikator für die Herzfunktion zu sein scheint und man damit das Risiko einer Herzerkrankung frühzeitig anzeigen könnte. In der vorliegenden Arbeit stieg der MPI in der Kontrollgruppe innerhalb der ersten Stunde auf 0,71 an, sank aber 24 Stunden nach ROSC wieder auf die Werte der Baseline ab. Dies untermauert im Hinblick auf vorangegangene Studien die Reversibilität der Herzdysfunktion nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand und somit den Begriff des „stunned myocardium“ (*Braunwald und Kloner, 1982*²²; *Kern et al., 1996*²³).

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist seit Jahrzehnten ein wichtiger Parameter für die Beurteilung der Herzfunktion. Früher wurde das HZV mittels Thermodilutionstechnik mit Hilfe eines Pulmonalkatheters bestimmt, heute wird überwiegend die transpulmonale Thermodilution mittels PiCCO-Monitor als weniger invasive Methode verwendet (z.B. *Hüter et al., 2004, Friedman et al., 2002, Bein et al., 2007; Goedje et al., 1999 + 2002; Della Rocca et al., 2002 + 2003; Rodig et al., 1999; Buhre et al., 1999*). In den Studien von *Kern et al. (1996)*²³ und *Cerchiari et al. (1993)*⁸⁸ an gesunden Schweinen bzw. Hunden wurde ein Herz-Kreislauf-Stillstand ausgelöst und anschließend eine kardiopulmonale Reanimation durchgeführt. In beiden Studien fiel das HZV signifikant ab. In der Studie von *Cerchiari et al.* hielt die Reduktion bis zwölf Stunden nach CPR an und ging mit schweren Arrhythmien einher. *Kern et al.* konnten zeigen, dass nach 24 Stunden eine partielle Wiederherstellung erfolgte und nach 48 Stunden eine vollkommene Erholung des HZV beobachtet wurde.

Über die beiden Parameter GEF und CFI berichten nur wenige Studien. *Wisner-Euteneier et al. (1994)*¹⁰³ verglichen den CFI mittels transpulmonaler Thermodilution mit der linksventrikulären maximalen Druck-Anstiegsgeschwindigkeit. Hier wurde der CFI als guter Indikator für die Herz-Leistung, als leicht zu bestimmen und als unabhängig vom intrathorakalen Druck beschrieben. In einer ähnlichen Studie an Schweinen kamen *Wisner-Euteneier et al. (1994)*¹⁰⁴ zu den Ergebnissen, dass der

CFI hoch-sensitiv ist, um zwischen Volumen-Variationen und Kontraktilität zu unterscheiden. *Cottis, Magee und Higgins* (2003¹⁰⁵) verglichen ebenfalls drei Methoden miteinander: den Pulmonalkatheter, den ösophagealen Doppler und PiCCO. Sie berufen sich auf *Wisner-Euteneier et al.*¹⁰⁴ und schreiben gleichfalls, dass der Parameter ein hohes Potential hat, ein routinemäßiger Parameter für die Herzfunktion zu werden. *Combes et al.* (2004¹⁰⁶) benutzten in ihrer Studie an Patienten auf der Intensivstation neben der transösophagealen Echokardiographie die beiden Parameter CFI und GEF, um sie für die Diagnostik und Therapie einer hämodynamischen Instabilität, septischen Schocks und Multiorganversagen zu nutzen. Ein niedriger GEF oder CFI liefert demzufolge lediglich Hinweise auf eine myokardiale Dysfunktion, aber keine genaue Diagnose. Es sollte daher anhand einer nachstehenden Echokardiographie zwischen einer linksventrikulären und rechtsventrikulären Dysfunktion unterschieden werden. Zur weiteren Beobachtung der Veränderungen sind die Parameter hingegen gut geeignet. Im Gegensatz dazu benutzten *Lopez-Herce et al.* (2009¹⁰⁷) die Thermodilution, um die Herzfunktion von Kindern zu überwachen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der CFI bei Kindern mit einer Kardiomyopathie höher war als bei Erwachsenen. In einer Studie an Ratten, bei denen ein elektrisch induziertes Kammerflimmern ausgelöst wurde (*Knapp et al.*, 2013⁷²), war in beiden Gruppen die GEF eine Stunde nach ROSC erniedrigt und blieb auch in der Kontroll-Gruppe im weiteren Verlauf über 24 Stunden niedriger im Vergleich zur Baseline.

Die Ergebnisse der TIVA-Gruppe in der vorliegenden Studie zeigen zum einen, dass die GEF gesunken ist und sich somit nach *Combes et al.* (2004)¹⁰⁶ und nach *Knapp et al.* (2013⁷²) in das Bild der myokardialen Dysfunktion einfügt. Zum anderen zeigen die Ergebnisse einen Anstieg der CFI-Werte, was im Kontrast zu der Studie von *Combes et al.*¹⁰⁶ steht, aber mit den Ergebnissen von *Lopez-Herce et al.*¹⁰⁷ übereinstimmt.

6.6 Einfluss von Sevofluran auf die Herzfunktion

Die aktuelle Arbeit zeigt, dass Sevofluran als pharmakologische Postkonditionierung tendenziell einen Herzschaden reduziert und signifikant die Herzfunktion verbessert. Statistisch signifikant sind die verbesserten Werte der linksventrikulären Pumpfunktion anhand der transösophagealen Echokardiographie und der transpulmonalen Thermodilution. Troponin T, Laktat und Laktatdehydrogenase sind

die wichtigsten biochemische Marker zur Diagnose von Myokardschäden und Prognosestellung für die Überlebensrate (Müllner et al., 1996⁹³). Laktat und Laktatdehydrogenase sind zwar tendenziell niedriger als in der TIVA-Gruppe, aber mit keiner statistischen Signifikanz belegt, wohingegen Troponin T nach vier Stunden einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur TIVA- Gruppe aufweist.

Zhang et al. (2009⁶¹) zeigten an isolierten Rattenherzen im Langendorff-Modell, dass Sevofluran als Postkonditionierung antiarrhythmische Effekte besitzt. Rattenherzen, die nach einer globalen Ischämie und Reperfusion ein Kammerflimmern aufwiesen, wurden durch Sevofluran wieder in einen regulären Rhythmus überführt, während die Kontrollgruppe bis zum Ende keinen geregelten Rhythmus aufwies. Weitere Studien an isolierten Rattenherzen zeigten in Übereinstimmung mit dieser Studie, dass volatile Anästhetika wie Isofluran (Feng et al., 2006⁵⁸) und Sevofluran (Yao et al., 2009⁶⁰) als Postkonditionierung die Infarktgröße verringern und vor Ischämie- und Reperfusionsschäden schützen, indem die Ausschüttung von LDH reduziert wird. An Modellen der isolierten kardialen, renalen und hepatischen Ischämie konnte für Sevofluran eine Reduktion des Reperfusionsschadens der einzelnen Organe über eine reduzierte Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine und gesteigerter anti-inflammatorischer Signalwege nachgewiesen werden (Zhao ZQ, Vinten-Johansen, 2006⁶⁴; Lee et al., 2004⁶⁵; Preckel und Schlack, 1998⁶³).

Einer Pilot-Studie an Patienten zufolge, die sich einer herz-chirurgischen Operation unterzogen, ergaben bei Einsatz von Sevofluran als Postkonditionierung positive Effekte auf die Herzfunktion (Röhm et al., 2009⁷⁰): Sevofluran führte zu niedrigeren NT-proBNP-Werten. In einigen Studien wurde nachgewiesen, dass eine Applikation von Sevofluran nach Bypass-Operationen keine signifikanten Unterschiede für die Blut-Konzentrationen von Troponin I, Troponin T und der myokardialen Creatinkinase ergibt (de Hert et al., 2004⁶⁶; Röhm et al., 2009⁷⁰). Im Gegensatz dazu erhielt Sevofluran in mehreren Studien im Vergleich zu Propofol die myokardiale Funktion während Bypass-Operationen an Koronargefäßen (Bein et al., 2005⁶⁸; de Hert et al., 2002⁶⁶), als Postkonditionierung nach Herzklappenoperationen (Steurer et al., 2012⁷¹) und nach nicht-herzchirurgischen Eingriffen (Zhang et al. 2017⁶⁹) aufrecht und führte zu niedrigeren Troponin I- und Troponin T- Werten in der Sevofluran-Gruppe als in der Propofol-Gruppe. Dies entspricht den Ergebnissen dieser Arbeit.

Die statistisch signifikanten Veränderungen der linksventrikulären Funktion zeigen in der vorliegenden Untersuchung Übereinstimmungen mit der Studie von Bein et al.

(2005)⁶⁸. Hierbei wurden Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterzogen, mit Hilfe der TEE überwacht. Während in der Propofol-Gruppe der E/A-Quotient absank und der MPI anstieg, gab es in der Sevofluran-Gruppe keine Unterschiede zur Baseline, im Vergleich zur Propofol-Gruppe war dieser Unterschied signifikant. In der vorliegenden Studie sind genau die gleichen Ergebnisse sichtbar: In der TIVA-Gruppe sank der E/A-Quotient ab und der MPI stieg an, während in der SEVO-Gruppe der E/A-Quotient zur Baseline annähernd gleichblieb und der MPI anstieg. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren ebenfalls signifikant.

Das in dieser Arbeit mittels transpulmonaler Thermodilution gemessene Herzzeitvolumen ist in der SEVO-Gruppe zwar tendenziell größer als in der TIVA-Gruppe, zeigt aber keine statistische Signifikanz. In Studien nach *Oguchi et al.* (1995)¹⁰⁸ und nach *Preckel und Schlack et al.* (1998)⁶³ wurden zum einen Rattenherzen im Langendorff-Modell und zum anderen Kaninchen *in vivo* nach einer ausgelösten Ischämie mit verschiedenen volatilen Anästhetika wie Enfluran, Isofluran, Sevofluran und Halotan oder Desfluran begast. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie nahm hier das HZV im Vergleich zur Kontroll-Gruppe signifikant ab. Auch die Studie von *de Hert et al.* (2002)⁶⁶, in der Patienten während einer Bypass-Operation Sevofluran erhielten, steht im Widerspruch zu dieser Studie, da sich das HZV der Sevofluran-Gruppe gleichbleibend zur Baseline verhielt. Nur eine Studie von *de Hert et al.* (2004)⁶⁷ an Patienten mit Bypass-Operationen weist die ähnliche Ergebnisse wie diese Arbeit auf. Das HZV der Sevofluran-Gruppe steigt tendenziell an. Der auslösende Aspekt ist hierbei die Technik der HZV-Messungen. *De Hert et al.* verwendeten als einzige ebenfalls die Thermodilution, während *Oguchi et al.* und *Preckel und Schlack et al.* das HZV aus dem Schlagvolumen und der Herzfrequenz berechneten.

Nimmt man die Annahme von *Combes et al.* (2004)¹⁰⁶, dass ein niedriger GEF eine myokardiale Dysfunktion beschreibt, kann man aus den Ergebnissen dieser Studie schlussfolgern, dass Sevofluran die GEF signifikant verbessert und somit der myokardialen Dysfunktion entgegenwirkt. Diese Ergebnisse passen zur Studie von *Knapp et al.* (2013⁷²), in der bei Ratten nach einem elektrisch induzierten Kammerflimmern Sevofluran 5 Minuten vor, während oder nach CRP verabreicht wurde und sich im Gegenteil zur Kontroll-Gruppe die GEF eine Stunde nach ROSC signifikant verbesserte und 24 Stunden nach ROSC vollständig erholte.

Der Anstieg der CFI-Werte in dieser Studie steht im Kontrast zu den Ergebnissen von *Combes et al.* (2004¹⁰⁶), stimmt aber mit der Studie von *Lopez-Herce et al.* (2009¹⁰⁷) überein. Die Schweine dieser Studie sind vielleicht aufgrund ihres Alters von zwei bis fünf Jahren besser mit Kindern zu vergleichen als mit herzkranken Erwachsenen.

6.7 Klinische Schlussfolgerung

Auch wenn nicht alle Ergebnisse eine statistische Signifikanz im Gruppenvergleich aufweisen, zeigt sich dennoch, dass Sevofluran als pharmakologische Postkonditionierung zu einer signifikanten Verbesserung der myokardialen Dysfunktion in der Postreanimationsphase nach einem spontan ausgelöstem Herz-Kreislauf-Stillstand beiträgt und somit eine attraktive Möglichkeit sein könnte, im praktischen Klinik-Alltag den Endorganschaden zu reduzieren und so das Überleben von Patienten mit einem plötzlichen Herz-Kreislauf-Stillstand zu verbessern. Sevofluran sollte in der frühen Postreanimationsphase eingesetzt werden, sobald stabile Kreislaufverhältnisse wiederhergestellt wurden.

Zusätzlich zeigt sich in dieser Arbeit, dass die Messung des MPI mittels der transösophageale Echokardiographie und die Messungen mittels transpulmonaler Thermodilution die Herzfunktion sensitiv und genau darstellen können.

6.8 Limitationen

Ein limitierender Faktor ist die geringe Anzahl der Versuchstiere, jedoch besteht kein Grund zur Annahme, dass erneute Versuche mit dem gleichen Modellaufbau bessere, insbesondere statistisch signifikantere Ergebnisse liefern würden. Dies steht vor allem in keinem Verhältnis zum tierschutzrechtlichen Aspekt.

Da die Versuchstiere junge Schweine mit gesunden Herzen waren und dies nicht dem Herzen älterer Menschen entspricht, die vor allem von einem Herz-Kreislauf-Stillstand betroffen sind, würden weitere Versuche an Tieren mit vorgeschädigten Herzen mögliche andere Ergebnisse liefern können.

Ein wichtiger Aspekt ist die fehlende Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Die in dieser Arbeit aufgeführten publizierten Studien zeigen die Wirkung von Sevofluran nach künstlich ausgelöster Ischämie oder perioperativ während Herz-Operationen. Das Herz verliert dabei keinesfalls seine Schlagfunktion, während Vergleichsdaten mit dem Einsatz von Sevofluran nach einem spontanen Herz-Kreislauf-Stillstand

fehlen. Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen somit für sich und haben ihre ganz eigene Aussagekraft.

Um die Denkansätze dieser Arbeit weiter zu verfolgen, wäre zu überlegen, die Therapie nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand und anschließend erfolgreicher Reanimation um die milde Hypothermie zu ergänzen, wie es in vielen Krankenhäusern schon standardmäßig erfolgt, um die gemeinsame Wirkung von milder Hypothermie und volatilen Anästhetika zu beurteilen. Interessant wären anschließend weiterführende Versuche mit dem Einsatz von Sevofluran als Postkonditionierung zu unterschiedlichen Zeitpunkten, zum Beispiel 10, 30 und 60 Minuten nach ROSC, um zu erkennen, bis wann der Einsatz von volatilen Anästhetika effektiv ist. Gleichfalls wären Studien empfehlenswert, die nicht nur das 24-Stunden-Überleben messen, sondern vor allem das Langzeit-Überleben der Patienten analysieren.

7 Zusammenfassung

Bis heute stellt der plötzlich eintretende Herz-Kreislauf-Stillstand (HKS) außerhalb des Krankenhauses eine große medizinische Herausforderung dar. Nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation (CPR) und Wiederherstellung von stabilen Kreislaufverhältnissen (ROSC) beeinflusst vor allem das Postreanimationssyndrom die Überlebensrate der Patienten.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Therapiestrategie der pharmakologischen Postkonditionierung mittels Sevofluran. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass volatile Anästhetika sowohl als Präkonditionierung an Tiermodellen und bei Menschen während Bypass-Operationen, als auch als Postkonditionierung bei künstlich ausgelösten Herzinfarkten im Tiermodell protektive Effekte für die Herzfunktion haben. Ziel dieser Arbeit war es somit, das volatile Anästhetikum Sevofluran als pharmakologische Postkonditionierung in der Postreanimationsphase nach erfolgreicher Reanimation nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand einzusetzen, um den myokardialen Endorganschaden zu reduzieren, die Herzfunktion zu stärken und somit zu einem besseren Überleben beizutragen.

Die Untersuchungen erfolgten an 22 adulten Göttinger Miniaturschweinen. Einer Prämedikation intramuskulär mit Azaperon, Atropin und Ketamin folgte eine Narkose intravenös mit Propofol und Sufentanil. Nach endotrachealer Intubation und kontrollierter Beatmung mit Sauerstoff wurden die Tiere in Rückenlage auf dem Operationstisch gelagert. Aufrechterhalten wurde die Narkose mit einer Dauerinfusion von Propofol und Sufentanil als total-intravenöse Anästhesie (TIVA). Mittels transkutaner Punktionsstechnik nach Seldinger wurde ein zentraler Venenkatheter (ZVK) und ein arterieller Thermodilutionskatheter eingeführt. Die Narkoseüberwachung wurde regelmäßig aufgezeichnet und zu festgelegten Messzeitpunkten wurde bei allen Schweinen arterielle Blutproben genommen (unter anderem kardiales Troponin T (cTnT), Laktatdehydrogenase (LDH), Laktat und Basenabweichung (BE)). Zusätzlich wurde mittels der transösophagealen Echokardiographie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der E/A-Quotient und der Myocardial Performance Index (MPI), und mittels der transpulmonalen Thermodilution mithilfe des PiCCO-Monitors das Herzzeitvolumen (HZV), das globale

Zusammenfassung

enddiastolische Volumen (GEDV), die globale Auswurfraction (GEF) und der kardiale Funktionsindex (CFI) gemessen.

Bei allen Schweinen wurde mittels eines transvenösen Stimulationskatheters im rechten Ventrikel Kammerflimmern (VF) ausgelöst, nach 8 Minuten wurden Basismaßnahmen und erweiterte Maßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation durchgeführt. Währenddessen erhielten die Tiere abwechselnd Adrenalin und Arginin-Vasopressin. Nach manueller externer Herz-Druck-Massage über vier Minuten erfolgten im Zwei-Minuten-Intervall die Defibrillation. Die Reanimationsmaßnahmen wurden bis zum Erreichen von stabilen Herz-Kreislauf-Verhältnissen (ROSC) fortgeführt oder spätestens nach 20 Minuten erfolgloser Reanimation abgebrochen. Der Versuchsaufbau wurde so gewählt, dass die Zeitabstände zwischen dem Auslösen des Kammerflimmerns und der anschließenden Reanimation und Defibrillation den Zeitabständen ähneln, die bei einem plötzlich auftretenden Herz-Kreislauf-Stillstand eines Patienten außerhalb eines Krankenhauses beobachtet werden.

Die Versuchstiere wurden für die Postreanimationsphase in zwei Gruppen unterteilt. Die TIVA-Gruppe erhielt weiterhin eine total-intravenöse Anästhesie mit Propofol und Sufentanil während die SEVO-Gruppe mittels Sevofluran und Sufentanil anästhesiert wurde. Die Schweine wurden nach erfolgreicher Wiederherstellung des Herz-Kreislaufsystems über fünf Stunden in Narkose intensivmedizinisch überwacht und anschließend im wachen Zustand in den Stall zurückgebracht. Nach 24 Stunden fand zunächst am wachen Tier eine neurologische Beurteilung statt. Nach erneuter Narkoseeinleitung wurden anschließend die hämodynamischen Variablen bestimmt und das Tier tierschutzgerecht mit einem Bolus von Propofol, Sufentanil und Kaliumchlorid getötet.

Die Blutkonzentrationen vom kardialen Troponin T, der LDH und des Laktats stiegen nach ROSC im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant an, wobei die Werte der SEVO-Gruppe im Vergleich zur TIVA-Gruppe tendenziell niedriger blieben, Troponin T wies hier vier Stunden nach ROSC eine statistische Signifikanz auf. Die Werte der Basenabweichung fielen nach ROSC in beiden Gruppen im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant ab, wobei die Werte der SEVO-Gruppe tendenziell höher blieben. Die übrigen Blutwerte der allgemeinen Hämodynamik und der arteriellen Blutgasanalyse wiesen keine Unterschiede auf. Statistische Signifikanz zwischen

Zusammenfassung

beiden Gruppen zeigte sich bei den Parametern der transösophagealen Echokardiographie und der transpulmonalen Thermodilution. Die LVEF und der E/A-Quotient blieben in der SEVO-Gruppe im Vergleich zur Baseline stabil, während die Werte der TIVA-Gruppe signifikant abfielen. Der MPI der SEVO-Gruppe fiel im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant ab, der MPI der TIVA-Gruppe stieg signifikant an. Die GEF beider Gruppen sank, der CFI beider Gruppen stieg signifikant im Vergleich zur Baseline. Bei beiden Parametern waren die Werte der SEVO-Gruppe statistisch signifikant höher als die Werte der TIVA-Gruppe. Das HZV beider Gruppen stieg im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant an, wobei das HZV der SEVO-Gruppe lediglich tendenziell höher war als in der TIVA-Gruppe.

In der Postreanimationsphase wurde ein definitiver myokardialer Schaden deutlich. Nicht nur die wichtigsten biochemischen Marker für eine Gewebe- bzw. Organschädigung (cTNT, Laktat, LDH), sondern besonders die Parameter für die systolische und diastolische Herzfunktion (LVEF, E/A-Quotient, MPI, HZV, GEF, CFI) lieferten eindeutige Ergebnisse.

Im Vergleich zur TIVA schaffte es Sevofluran, die Parameter für die Herzfunktion statistisch signifikant zu verbessern und die biochemischen Marker für die Organschädigung tendenziell zu erniedrigen. Schon nach 24 Stunden wurde eine Reversibilität der Herzfunktion beobachtet.

Die Übereinstimmung der Ergebnisse mit ähnlichen Studien zeigt, dass Sevofluran als pharmakologische Postkonditionierung nach einem spontanen Herz-Kreislauf-Stillstand den myokardialen Endorganschaden reduzieren, die Herzfunktion stärken und somit zu einem besseren Überleben beitragen könnte.

8 Summary

Until now the sudden out-of-hospital cardiac arrest poses a challenge to the medical support. After successful cardiopulmonary resuscitation (CPR) and return of spontaneous circulation (ROSC) the so called “post-resuscitation disease” impacts the outcome of the patients.

This study examines the pharmacological postconditioning with sevoflurane in the post-resuscitation period. In previous studies volatile anaesthetics has been shown to have potential cardioprotective properties when used both on preconditioning in animal models or cardio-pulmonary bypass surgery and on postconditioning in animal models with myocardial ischemia. The aim of this study was to evaluate that the volatile anaesthetic sevoflurane on pharmacological postconditioning reduces the myocardial dysfunction in the post-resuscitation period after sudden cardiac arrest and therefore contributes to a better outcome.

Twenty-two adult Goettinger miniature pigs were premedicated by intramuscular injection of azaperone, atropine and ketamine. The anaesthesia was completed by vein injection of propofol and sufentanil. After endotracheal intubation and monitored ventilation the pigs were placed on the operation table in dorsal position. Total intravenous anaesthesia (TIVA) was maintained by continuous infusion of propofol and sufentanil. A saline filled central venous catheter and a thermistor-tipped catheter for arterial thermodilution were inserted. Anaesthesia was monitored continuously as well as arterial blood samples were determined regularly (amongst others cardiac troponin T, lactate dehydrogenase (LDH), lactate and base excess). The thermistor-tipped catheter was connected to the PiCCO system and measured the cardiac output (CO), the global enddiastolic volume (GEDV), the global ejection fraction (GEF) and the cardiac function index (CFI) by using transpulmonary thermodilution. In addition, using the transoesophageal echocardiography the left ventricle ejection fraction (LVEF), the E/A ratio and the myocardial performance index (MPI) were obtained.

Ventricular fibrillation was electrically induced by an alternating current catheter that was advanced into the right ventricle. After eight minutes non-intervention interval of untreated ventricular fibrillation, basic life support and advanced cardiac life support

Summary

of cardiopulmonary resuscitation (CPR) were performed. Meanwhile the pigs received epinephrine and vasopressin alternating. External manual chest compressions were simulated for four minutes following defibrillation attempt in a time interval of two minutes. CPR was terminated when return of spontaneous circulation (ROSC) was achieved or when resuscitation remained unsuccessful after 20 minutes. The experimental setting was based on the time interval found on a sudden out-of-hospital cardiac arrest in humans.

The pigs were randomised in two groups in the post-resuscitation period. The TIVA-group received a total intravenous anaesthesia of propofol and sufentanil while the SEVO-group received sevoflurane and sufentanil. Five hours after ROSC, the pigs were weaned from ventilation and returned to their cages. Twenty-four hours after ROSC the animals were again anaesthetized, the hemodynamic and echocardiographic data were measured and the pigs were finally killed by an overdose of propofol, sufentanil and potassium chloride.

After ROSC the serum levels of cardiac troponin T, LDH and lactate raised significantly in comparison to baseline, whereas animals treated with sevoflurane had lower peaks by trend compared with the TIVA-group. The serum levels of the base excess decreased significantly after ROSC, but the data of the SEVO-group tended to be higher than the data of the TIVA-group. Further variables of systemic haemodynamics and gas exchange did not differ significantly. Analysis of echocardiographic and thermodilution revealed statistical significance comparing both groups. Data of LVEF and E/A ratio of the SEVO-group did not differ compared to baseline, whereas the decrease in the TIVA-group was significant. The MPI of the SEVO-group decreased while the MPI of the TIVA-group increased significantly in comparison to baseline. The GEF of both groups decreased, the CFI of both groups increased significantly compared to baseline. Both data showed significantly lower peaks in animals treated with TIVA than in those treated with sevoflurane. In both groups CO raised significantly in comparison to baseline, the data of the SEVO-group only tended to be higher than the data of the TIVA-group.

Myocardial dysfunction was presented in the post-resuscitation period. The most important biochemical markers of organ damage (cTnT, LDH, lactate) and the

Summary

parameters of systolic and diastolic heart dysfunction (LVEF, E/A ratio, MPI, CO, GEF, CFI) showed definite results.

In comparison to TIVA sevoflurane enhanced significantly the data of heart function and decreased by tend the biochemical markers of organ damage. Twenty-four hours after ROSC reversibility of the heart function was observed.

In accordance with similar studies sevoflurane on pharmacological postconditioning after sudden cardiac arrest may reduce the myocardial dysfunction, sustain the heart function and therefore contribute to a better clinical outcome.

Literaturverzeichnis

- 1 Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, www.destatis.de
- 2 de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-5
- 3 Seewald S, Ristau P, Fischer M, Gräsner JT, Brenner S, Wnent J, Bein B & die teilnehmenden Kliniken am Deutschen Reanimationsregister. (2020). Öffentlicher Jahresbericht 2019 des Deutschen reanimationsregisters: Cardiac Arrest Center 2019. www.reanimationsregister.de/berichte.html
- 4 Nishiuchi T, Hayashino Y, Fukuhara S, Iwami T, Hayashi Y, Hiraide A, Ikeuchi H, Yukioka H, Matsuoka T: Survival rate and factors associated with 1-month survival of witnessed out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin with ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia: the Utstein Osaka project. *Resuscitation* 2008;78:307–313
- 5 Hollenberg J, Herlitz J, Lindqvist J, Riva G, Bohm K, Rosenqvist M, Svensson L: Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew–witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2008;118:389–396
- 6 Pleskot M, Hazukova R, Stritecka H, Cermakova E, Pudil R: Long-term prognosis after out-of-hospital cardiac arrest with/without ST elevation myocardial infarction. *Resuscitation* 2009;80:795–804
- 7 Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 1988;16:942-946
- 8 Safar P: Vladimir A Negovsky, the father of reanimatology. *Resuscitation* 2001;49:223-229
- 9 Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome. Epidemiology, Pathophysiology, Treatment and Prognostication. *Circulation* 2008;118:2452-2483
- 10 Lemiale V, Dumas F, Mongardon N et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 2013;39:1972–1980

- 11 Böttiger et al. Activation of Blood Coagulation After Cardiac Arrest Is Not Balanced Adequately by Activation of Endogenous Fibrinolysis. *Circulation* 1995;92:2572-2578
- 12 Boyle EM, et al. Endothelial Cell Injury in Cardiovascular Surgery: The Systemic Inflammatory Response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:277-284
- 13 Nian M, Lee P, Khaper N and Liu P. Inflammatory Cytokines and Postmyocardial Infarction Remodeling. *Circ. Res.* 2004;94:1543-1553
- 14 Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. Review: The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovascular Research* 2002;53:31–47
- 15 Vinten-Johansen J et al. Review: Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovascular Research* 2004;61:481–497
- 16 Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24:1125-28
- 17 Wong CH, Crack PJ: Modulation of neuro-inflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury. *Current Medicinal Chemistry*, 2008;15:1-12
- 18 Lemiale V, et al. Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post- resuscitation syndrome. *Resuscitation* 2008;76(1):17-24
- 19 Ferrari R, et al. Metabolic changes in stunning and hibernation. *Circulation* 1997;96(11):4065-4082
- 20 Suleiman MS, Halestrap AP, Griffiths EJ. Mitochondria: a target for myocardial protection. *Pharmacol Ther.* 2001;89:29–46
- 21 Ayman A. El-Menyar. The Resuscitation Outcome. *Chest* 2005;128:2835-2846
- 22 Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66(6):1146-1149
- 23 Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, et al. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest : an example of global myocardial stunning. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996;28:232–240
- 24 Hollenberg SM, Kawinsky CJ, Parrillo JE. Review: Cardiogenic Shock. *Ann Intern Med.* 1999;131:47-59
- 25 Langhelle A, Nolan J, Herlitz J, et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting and conducting research on post-resuscitation care : The Utstein style. *Resuscitation* 2005;66:271-283

- 26 Schneider A, Popp E, Böttiger BW. Postreanimationstherapie-
Therapiekonzepte und Prognosestellung. *Anästhesiol Intensivmed
Schmerztherapie* 2007;6:408-414
- 27 Werling M, Thorén A.-B., Axelsson C, Herlitz J. Treatment and outcome in
post- resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest when a modern
therapeutic approach was introduced. *Resuscitation*. 2007;73:40-45
- 28 Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moolaert VRM, Deakin C, Böttiger
BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. Postreanimationsbehandlung. Kapitel 5
der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council.
Notfall Rettungsmed 2015;18:904-931
- 29 Larsen JM, Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated
from outof-hospital cardiac arrest- a systematic review and meta-analysis.
Resuscitation 2012;83:1427-1433
- 30 Noc M, Fajadet J, Lassen JF et al. Invasive coronary treatment strategies for
out- of –hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European
association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/ stent for
life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10:31-37
- 31 Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in
critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67
- 32 Van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J
Med* 2006;254(5):449-61
- 33 Müllner M, et al. strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic
management of patients within 12 h after cardiac arrest might not be
necessary. *Resuscitation* 2008;76:314-220
- 34 Daviaud F et al. Blood glucose level and outcome after cardiac arrest: insights
from a large registry in the hypothermia era. *Intensive Care Med* 2014;40:855-
862
- 35 Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the
mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79(8):992-1000
- 36 The hypothermia after cardiac arrest study group. Mild therapeutic
hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J
Med* 2002;346(8):549-556

- 37 Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63
- 38 Safar PJ, Kochanek PM. Editorial: therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346(8):612-613
- 39 Meybohm P, Gruenewald M, Albrecht M, Zacharowski KD, Lucius R, et al. Hypothermia and postconditioning after cardiopulmonary resuscitation reduce cardiac dysfunction by modulating inflammation, apoptosis and remodeling. *PLoS ONE* 2009;4(10):e7588
- 40 Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD. Erweiterte Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene ("advanced life support"). Sektion 4 der Leitlinien zur Reanimation 2010 des European Resuscitation Council. *Notfall Rettungsmed* 2010;13:559-620
- 41 Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-1136
- 42 Zaugg M, et al. Anesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003;91:551-65
- 43 Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997;87:1182-90
- 44 Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997;87:361-70
- 45 Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Garcia C, Schaub MC. Differential effects of anesthetics on mitochondrial KATP channel activity and cardiomyocyte protection. *Anesthesiology* 2002;97:15-23
- 46 Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC: Sevofluran reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 1999;91:1437-46
- 47 Julier K, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery : a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 2003;98:1315-1327

- 48 Lorsomradee S, Cromheecke S, Lorsomradee S, De Hert SG. Effect of sevoflurane on biochemical markers of hepatic and renal dysfunction after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:684-690
- 49 Van Winkle DM, Thornton JD, Downey DM, Downey JM: The natural history of preconditioning: cardioprotection depends on duration of transient ischemia and timeto subsequent ischemia. *Coronary Artery Disease* 1991;2:613-620
- 50 Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, Pagel PS, Wartier DC, Kersten JR: Is isoflurane- induced preconditioning dose related? *Anesthesiology* 2002;96:675-80
- 51 Kehl F, Smul T, Lange M, Redel A, Roewer N: Organprotektion durch volatile Anästhetika. *Anästh Intensivmed* 2005;46:491-507
- 52 Zaugg et al. Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K_{ATP} -Channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 2002;97:4–14
- 53 Obal D, Weber C, Preckel B, Schlack W, et al. Role of protein kinase C- ϵ (PKC ϵ) in isoflurane-induced cardioprotection. *Br J Anesth* 2004;94:166-173
- 54 Kowalski C, Zahler S, Becker BF, Flaucher A, Conzen PF, Gerlach E, Peter K. Halothane, isoflurane and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. *Anesthesiology* 1997;86:188-95
- 55 Hu G, Vasiliauskas T, Salem MR, Rhone DP, Crystal GJ. Neutrophils pretreated with volatile anesthetics lose ability to cause cardiac dysfunction. *Anesthesiology* 2003;98:712-8
- 56 Obal D, Dettwiler S, Favoccia C, Scharbatke H, Preckel B, Schlack W. The influence of mitochondrial K_{ATP} -channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat *in vivo*. *Anesth Analg* 2005;101:1252-1260
- 57 Deyhimy DI, Fleming NW, Brodtkin IG, Liu H. Anesthetic preconditioning combined with postconditioning offers no additional benefit over preconditioning or postconditioning alone. *Anesth Analg* 2007;105:316-24
- 58 Feng et al. Infarct-remodeled Myocardium is receptive to protection by isoflurane postconditioning. *Anesthesiology* 2006;104:1004–1014
- 59 Schlack W, Preckel B, Stunneck D, Thämer V. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anesth* 1998;81:913-919

- 60 Yao YT et al. Sevoflurane postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury: the role of radical oxygen species, extracellular signal-related kinases 1/2 and mitochondrial permeability transition pore. *Mol Biol Rep* 2009;37(5):2439-2446
- 61 Zhang F, Chen G, Chen C, Yan M. Sevoflurane postconditioning converts persistent ventricular fibrillation into regular rhythm. *European Journal of Anaesthesiology* 2009;26(9):766-771
- 62 Redel A, Stumpner J, Tischer-Zeitz T, Lange M, Smul TM, Lotz C, Roewer N, Kehl F. Comparison of isoflurane-, sevoflurane- and desflurane- induced pre- and postconditioning against myocardial infarction in mice *in vivo*. *Exp Biol Med* 2009;234:1186-1191
- 63 Preckel B, Schlack W, Comfère T, Obal D, Barthel H, Thämer V. Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischemia in the rabbit heart *in vivo*. *Br J Anesth* 1998;81:905-912
- 64 Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. Postconditioning: Reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovascular Research* 2006;70:200-211
- 65 Lee HT, et al. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury *in vivo*. *Anesthesiology* 2004;101:1313-1324
- 66 De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockmann BA, Rodrigus IE. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002;97:42-49
- 67 De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004;101:299–310
- 68 Bein B, Renner J, Caliebe D, Scholz J, Paris A, Fraund S, Zaehle W, Tonner PH. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2005;100:610-616
- 69 Zhang Y, Lin W, Shen S, Wang H, Feng X, Sun J. Randomized comparison of sevoflurane versus propofol-remifentanil on the cardioprotective effects in

- elderly patients with coronary heart disease. *BMC Anesthesiology* 2017;17:104
- 70 Röhm K, Mayer J, Boldt J, Suttner S, Piper S. Postconditioning effects following sevoflurane inhalational sedation in the ICU: a pilot study in cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 2009;13:395
- 71 Steurer et al. Late pharmacologic conditioning with volatile anaesthetics after cardiac surgery. *Critical Care* 2012;16:191
- 72 Knapp J, Bergmann G, Bruckner T, Russ N, Böttiger BW, Popp E. Pre- and postconditioning effect of Sevoflurane on myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation in rats. *Resuscitation* 2013;84(10):1450-1455
- 73 Riess et al. Anaesthetic postconditioning at the Initiation of CRP Improves Myocardial and Mitochondrial Function in a Pig Model of Prolonged Untreated Ventricular Fibrillation. *Resuscitation* 2014;85(12):1745-1751
- 74 Tei C. New non- invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995;26;135-136
- 75 Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005;67:39-86
- 76 Pell JP et al. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart* 2003;89:839-842
- 77 Luu M et al. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989;80:1675-1680
- 78 Trappe HJ, Perings C. Prähospitaler Herz-Kreislauf-Stillstand. *Notfall & Hausarztmedizin (Notfallmedizin)* 2005;31:536-541
- 79 Bunch TJ, et al. Long-term outcome of out-of-hospital cardiac arrest after successful early defibrillation. *N Engl J Med* 2003;348:2626-2633
- 80 Böttiger BW, Grabner C, Bauer H, et al. Long term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area. *Heart* 1999;82:674–679
- 81 Roth R. Out-of-hospital cardiac arrest: Factors associated with survival. *Annals of emergency medicine*.1984;13:237-243

- 82 Eisenberg M, Bergner L, Hallstrom A. Parametric programs and out-of-hospital cardiac arrest: I. Factors associated with successful resuscitation. *Am J Pub Health* 1979;69(1):30-38
- 83 Perkins, GD, Handley AJ, Koster RW, Castrén M, Smyth MA, Olasveengen T, Monsieurs KG, Raffay V, Gräsner JT, Wenzel V, Ristagno G, Soar J. Basismaßnahmen zur Wiederbelebung Erwachsener und Verwendung automatisierter externer Defibrillatoren. Kapitel 2 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. *Notfall Rettungsmed* 2015;18:748-769
- 84 Herlitz J et al. Resuscitation in Europe: a tale of five European regions. *Resuscitation* 1999;41:121-131
- 85 Gräsner JT, Meybohm P, Lefering R, Wnent J, Bahr J, Messelken M, Jantzen T, Franz R, Scholz J, Schleppers A, Böttiger BW, Bein B, Fischer M, the German Resuscitation Registry Study Group. ROSC after cardiac arrest – the RACA score to predict outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J* 2011;32(13):1649-1656
- 86 Monsieurs, KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlár A, Wyllie J, Zideman DA, on behalf of the ERC Guidelines 2015 Writing Group. Kurzdarstellung. Kapitel 1 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. *Notfall Rettungsmed* 2015,18:655-747
- 87 Tang W, Weil MH, Sun S, Gazmuri R, Bisera J. Progressive myocardial dysfunction after cardiac resuscitation. *Crit Care Med* 1993;21(7):1046-1050
- 88 Cerchiari EL, et al. Cardiovascular function and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The cardiovascular post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 1993;25(1):9-33
- 89 Gazmuri RJ, Weil MH, Bisera J, Tang W, Fukui M, McKee D. Myocardial dysfunction after successful resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 1996;24:992-1000
- 90 Klouche K, et al. Evolution of the stone heart after prolonged cardiac arrest. *Chest* 2002;122:1006–1011
- 91 Laurent I, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2110–2116

- 92 Kern KB. Postresuscitation. Myocardial dysfunction. *Emergency Cardiovascular Care* 2002;20:89-101
- 93 Müllner M, et al. Creatine kinase-MB and cardiac troponin T to diagnose acute myocardial infarction after cardiopulmonary resuscitation. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28;1220-5
- 94 Müllner M, et al. The influence of chest compression and external defibrillation on the release of creatine kinase-MB and cardiac troponin T in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 1998;38:99-105
- 95 Ohman EM, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:1333-1341
- 96 Kliegel A, Losert H, Sterz F, Holzer M, Zeiner A, Havel C, Laggner A. Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine* 2004;83:274-279
- 97 Laurent I, et al. Transient shock after successful resuscitation: Clinical evidence for post-cardiac arrest myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:399
- 98 Tsai MS, et al. Intra-arrest rapid head cooling improves postresuscitation myocardial function in comparison with delayed postresuscitation surface cooling. *Crit Care Med* 2008;36:434-439
- 99 Xu et al. Myocardial performance index following electrically induced or ischemically induced cardiac arrest. *Resuscitation* 2008;76(1):103-107
- 100 Tei C, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-847
- 101 Bruch C, et al. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1888-1895
- 102 Ärnlov J, Ingelsson E, Risérus U, Andrén B, Lind L. Myocardial performance index, a Doppler-derived index of global left ventricular function, predicts congestive heart failure in elderly men. *Eur Heart J* 2004;25:2220-2225
- 103 Wisner-Euteneier AJ et al. Evaluation of the cardiac function index as a new bedside indicator of cardiac performance. *Intensive Care Med* 1994;20:21
- 104 Wisner-Euteneier AJ et al. Less invasive monitoring of cardiac performance using arterial thermodilution. *Intensive Care Med* 1994;5:28

Literaturverzeichnis

- 105 Cottis R et al. Haemodynamic monitoring with pulse-induced contour cardiac output (PiCCO) in critical care. *Intensive and Critical Care Nursing* 2003;19:301-307
- 106 Combes, et al. Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2004;30:1377-1383
- 107 Lopez-Herce et al. Cardiac output and blood volume parameters using femoral arterial thermodilution. *Pediatrics International* 2009;51:59-65
- 108 Oguchi T, Kashimoto S, Yamaguchi T, Nakamura T, Kumazawa T. Comparative effects of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane on function and metabolism in the ischaemic rat heart. *British Journal of Anaesthesia* 1995;74:569-575

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Christina Müller

Danksagung

Ein großer Dank für die hilfreiche Unterstützung und Geduld geht an Frau Prof. Dr. med. vet. Sabine Tacke und Herrn Prof. Dr. med. Patrick Meybohm, die mir beide das Vertrauen geschenkt haben, diese Arbeit unter ihrer Aufsicht schreiben zu dürfen. Die Betreuung war hervorragend und ich habe mich jederzeit mit Fragen an sie wenden dürfen.

Im Rahmen der praktischen Arbeit und der Auswertung bedanke ich mich neben Prof. Dr. Meybohm auch bei Prof. Dr. Matthias Grünewald und allen mitwirkenden Doktoranden, die neben mir an den Versuchen und der Auswertung beteiligt waren. An dieser Stelle richtet sich mein Dank auch an den Tierschutzbeauftragten und die Mitarbeiter der Tierversuchsstation Schädtebek des Max-Rubner-Instituts.

Desweiteren danke ich meinen ehemaligen Arbeitgebern und späteren Geschäftspartnern Dres. med. vet. Frauke und Hubert Klein und Dr. med. vet. Ulrich Wölk, die mir den nötigen Spielraum geschaffen und mich für die praktische Arbeit ohne zu Zögern von der Arbeit in der Kleintierpraxis freigestellt haben.

Ich danke meiner gesamten Familie für die bedingungslose Liebe, das Verständnis, das tiefe Vertrauen und die immer währende Unterstützung. Die Geduld von allen hat mir die nötige Ruhe gegeben, letztendlich die Doktorarbeit doch noch zu meistern.

Danken möchte ich insbesondere meiner Schwägerin Kristin Bohn, die als Studienrätin im Fachbereich Germanistik und Romanistik meine Grammatik und die Rechtschreibung in dieser Arbeit überprüft und korrigiert hat.

Der allergrößte Dank aber gebührt meiner kleinen Familie und vor allem meinem Ehemann André Müller. Seit nunmehr zwei Jahrzehnten unterstützt er mich und verschafft mir den nötigen Freiraum, den ich für die Arbeit und zuletzt zum Schreiben gebraucht habe. Ohne ihn und meine beiden Töchter wäre das Leben nur halb so schön.