

Diplomarbeit

**Der Einfluss von Adrenalineinsatz auf das Outcome bei
präklinischen Kreislaufstillständen**

eingereicht von

David Hinterplattner

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Ulrike Holzer

und

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Thomas Griesbacher

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.09.2020

David Hinterplattner eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich in meiner Studienzeit und bei der Verfassung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Allen voran möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Ulrike Holzer bedanken, die mir mit fachlicher Expertise, wissenschaftlicher Kompetenz, guten Ratschlägen und viel Hilfsbereitschaft bei jedem Schritt zur Seite stand. Vielen Dank für die Betreuung und das Interesse an meinem Thema.

Mein Dank gilt auch meinem Zweitbetreuer Herrn ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Thomas Griesbacher.

Des Weiteren möchte ich meinen Eltern danken, die mir mit ihrer emotionalen und finanziellen Unterstützung das Studium überhaupt ermöglicht haben. Meine Schwester Barbara war bei der Fertigstellung eine große Hilfe.

Bei meiner Freundin Irma möchte ich mich besonders bedanken.

Danke für eure Unterstützung!

Zusammenfassung

Einleitung: Seit den 1950er-Jahren ist Adrenalin (Epinephrin) ein etablierter Bestandteil in der Behandlung von Herzkreislaufstillständen, obwohl seine Wirksamkeit nicht hinreichend erwiesen ist. Aktuelle Beobachtungsstudien haben zunehmend für Bedenken über die Sicherheit und Effektivität von Epinephrin bei präklinischen Kreislaufstillständen gesorgt. Die Anwendung könnte zu einer Beeinträchtigung des mikrovaskulären zerebralen Blutflusses führen und in weiterer Folge zur Entstehung von Hirnschäden und einem schlechten neurologischen Outcome beitragen.

Methoden: Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit auf Basis einer umfassenden Literaturrecherche der Inhalte der medizinischen Datenbank PubMed und von Google Scholar von Beginn bis Mai 2020 verfasst. Es wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt, in denen die PatientInnen im präklinischen Kreislaufstillstand entweder 1 mg Adrenalin oder ein Placebo erhielten. Zu den untersuchten klinischen Endpunkten zählten das neurologische Outcome, der Anteil der PatientInnen, die grundsätzlich einen Spontankreislauf erreichten und die Überlebensrate zur Krankenhauseinweisung und -entlassung. Die gewonnenen Ergebnisse wurden verglichen und diskutiert. Die Erkenntnisse von relevanten Beobachtungsstudien wurden in die Diskussion eingearbeitet.

Ergebnisse: Zwei randomisierte kontrollierte Doppelblindstudien mit insgesamt 8.534 PatientInnen erfüllten die Einschlusskriterien. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass signifikant mehr PatientInnen der Adrenalingruppe im Gegensatz zur Placebogruppe mit neurologisch gutem Outcome überlebten. Eine schwere neurologische Beeinträchtigung, definiert als CPC 3-4 oder mRS 4-5, war jedoch in der Adrenalingruppe im Gegensatz zur Placebogruppe signifikant häufiger. Zum Zeitpunkt der Krankenhauserkrankung waren in der Interventionsgruppe geringgradig, aber signifikant mehr ProbandInnen am Leben. Wie zu erwarten waren die ROSC- und Überlebensrate zur Krankenhauseinweisung unter der Verwendung von Adrenalin wesentlich höher. In einer Subgruppenanalyse wurde die Wirksamkeit in Abhängigkeit vom initialen Herzrhythmus untersucht. Im Vergleich zum Placebo ist der Effekt der Adrenalingabe bei initial nicht-schockbaren Rhythmen größer als bei schockbaren.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der RCTs zeigten, dass der Einsatz von Adrenalin zwar das Überleben von PatientInnen im OHCA verbessert, jedoch das neurologische Outcome beeinträchtigen könnte. Der reduzierte mikrovaskuläre kortikale Blutfluss könnte für eine

Ausweitung des ischämischen Hirnschadens verantwortlich sein. Da weiterhin anzunehmen ist, dass der Einfluss der Medikamente in der Reanimation auf die Überlebensrate den BLS-Interventionen unterlegen ist, sollte er diese unter keinen Umständen verzögern.

Schlüsselwörter: Adrenalin; Epinephrin; Advanced Life Support; Kreislaufstillstand; Vasopressoren; Neurologisches Outcome

Abstract

Introduction: Since the 1950's epinephrine (adrenaline) has been established in the treatment of cardiac arrest, regardless of the limited evidence regarding its efficacy. Recent observational studies have led to concerns about whether the use of epinephrine is safe and effective in out-of-hospital cardiac arrests. It is possible that the administration of this drug could impair microvascular cerebral blood flow, resulting in brain damage and a reduced favourable neurological outcome.

Methods: A systematic literature review was conducted by searching through the medical literature databases PubMed and Google Scholar from their inception until May 2020. Two randomised controlled studies in which patients either received 1 mg epinephrine or a placebo in out-of-hospital cardiac arrest were analysed. The observed clinical endpoints were neurological outcome, ROSC-rate and rate of survival at hospital admission and discharge. The results obtained through different studies were compared and discussed. Findings of observational studies were also considered in the discussion.

Results: Two randomised controlled double-blinded trials with a total of 8,534 patients were eligible for inclusion. No significant difference was observed in favourable neurological outcome between the epinephrine group and the placebo group. Severe neurological impairment, defined as CPC 3-4 or mRS 4-5, was significantly more likely in patients who received epinephrine. At the time of hospital discharge, the proportion of patients who survived was slightly higher in the epinephrine group, the difference being statistically significant. As expected, the ROSC- and survival rate at admission was remarkably larger if adrenaline had been used. In a subgroup analysis the efficacy of the drug depending on the initial arrest rhythm was compared. Relative to placebo, the effect of adrenaline is greater in patients with initially non-shockable heart rhythms compared to shockable heart rhythms.

Conclusion: Evidence from RCTs suggests that the use of epinephrine improves chance of survival of patients in OHCA. However, adrenaline may impair the neurological outcome due to decreased microvascular cortical blood flow as well as worsening the damage caused by cerebral ischaemia. The impact of treatment including a variety of drugs on survival rate in OHCA is still considered to be inferior to BLS-interventions and should therefore never delay them.

Keywords: Adrenaline; Epinephrine; Advanced life support; Cardiac arrest; Vasopressors;
Neurological outcome

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Herzkreislaufstillstand	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	2
1.1.3 Ursachen und Pathophysiologie	2
1.1.4 Einteilung nach EKG.....	4
1.1.5 Initialer Herzrhythmus im OHCA	5
1.2 Kardiopulmonale Reanimation	6
1.2.1 Allgemeines zur Reanimation	6
1.2.2 Basic Life Support und automatische externe Defibrillation	6
1.2.3 Advanced Life Support.....	9
1.2.4 Medikamente in der Reanimation	13
1.2.5 Die Postreanimationsphase.....	14
1.3 Das vegetative System	17
1.3.1 Aufbau und Anatomie	17
1.3.2 Adrenozeptoren	19
1.3.3 Sympathomimetika.....	21

1.3.4	Adrenalin	22
1.3.5	Adrenalin in der Reanimation.....	26
2	Material und Methoden	27
3	Ergebnisse – Resultate.....	28
3.1	Studienauswahl	28
3.2	Ausgewählte Studien	30
3.2.1	PACA-Trial	31
3.2.2	PARAMEDIC2-Trial	35
3.3	Zusammenfassung der primären Ergebnisse	38
3.3.1	Primärer Endpunkt.....	39
3.3.2	Sekundäre Endpunkte	41
3.4	Die sekundäre Subgruppenanalyse der PACA- und PARAMEDIC2-Studie.....	42
3.4.1	Population.....	43
3.4.2	Ergebnisse.....	43
4	Diskussion	46
4.1	Myokardiale Dysfunktion und Mikrozirkulation.....	46
4.2	Ergebnisse von nicht-randomisierten Studien	47
4.3	Die Unterschiede nach den initialen Herzrhythmen	49
4.4	Die Zeitverzögerung bis zur Adrenalingabe	50
4.5	Die Auswirkungen der Applikationsfrequenz	50
4.6	Conclusio	51
5	Literaturverzeichnis	54

Glossar und Abkürzungen

AED	Automatischer externer Defibrillator
CMP	Cardiomyopathy; Kardiomyopathie
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPC	Cerebral Performance Category
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation; Kardiopulmonale Reanimation
ERC	European Resuscitation Council
EKG	Elektrokardiogramm
HDM	Herzdruckmassage
KI	Konfidenzintervall
mRS	Modified Rankin Scale
OHCA	Out-of-hospital-cardiac-arrest; präklinischer Kreislaufstillstand
pVT	Pulslose ventrikuläre Tachykardie
KHK	Koronare Herzkrankheit
RCT	Randomized controlled trial; randomisierte kontrollierte Studie
ROSC	Return of spontaneous circulation; Rückkehr des Spontankreislaufes
S _p O ₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
UK	United Kingdom; Vereinigtes Königreich
VF	Ventricular fibrillation; Kammerflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Basic Life Support beim Erwachsenen, eigene Abbildung nach ERC (6).....	7
Abbildung 2: Advanced Life Support Algorithmus (Erwachsene), eigene Abbildung nach ERC (6).....	11
Abbildung 3: Strukturformel von Adrenalin (15).....	23
Abbildung 4: Flowchart des Studienauswahlprozesses.....	29
Abbildung 5: OR mit 95 % KI für neurologisch intaktes Überleben zur Krankenhausentlassung ($CPC \leq 2$, $mRS \leq 3$) in der Adrenalin- und Placebogruppe (21,22).	39
Abbildung 6: Gegenüberstellung der neurologisch guten (CPC 1-2, mRS 0-3) und schlechten (CPC 3-4, mRS 4-5) Outcomes zur Krankenhausentlassung aufgeteilt nach Verum- und Placebogruppe (21,22)	40
Abbildung 7: OR mit 95 % KI für die ROSC-Raten in der Verum- und Placebogruppe (21,22)	41
Abbildung 8: OR mit 95 % KI für die Überlebensraten zum Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung in der Adrenalin- und Placebogruppe (21,22).....	42
Abbildung 9: OR mit 95 % KI für die Überlebensrate zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung in der Verum- und Placebogruppe (21,22)	42
Abbildung 10: Überlebende zu Krankenhausentlassung eingeteilt nach neurologischem Outcome und nach initialem Herzrhythmus (24)	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Ursachen von Herzstillständen nach Häufigkeit (3)	3
Tabelle 2: Die Cerebral Performance Category Scale (CPC) (26)	32
Tabelle 3: Endpunkte der PACA-Studie (21)	34
Tabelle 4: Die Modified Rankin Scale (mRS) (27)	35
Tabelle 5: Endpunkte der PARAMEDIC2-Studie (22)	37
Tabelle 6: Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen (21,22)	39
Tabelle 7: Endpunkte der Subgruppenanalyse (24)	44

1 Einleitung

Herz-Kreislaufstillstände gehören zu den anspruchsvollsten notfallmedizinischen Ereignissen mit einer Inzidenz von 84 pro 100.000 Personen und Jahr in Europa. (1) Sie stellen eine große Herausforderung für NotfallmedizinerInnen dar und sind in Therapiestrategien stets Änderungen und neuen Erkenntnissen unterworfen. Schwierige technische und ethische Umstände erschweren die Durchführung von Studien. Trotzdem wird seit Jahren Adrenalin als primäres Medikament in der kardiopulmonalen Reanimation verwendet. Es soll das Wiederauftreten eines Spontankreislaufes (ROSC) begünstigen und somit die Überlebenschancen von PatientInnen verbessern. Lange wurde es als Schlüsselkomponente der Therapie reversibler Kreislaufstillstände angesehen und war aus der Standardreanimation nicht wegzudenken. Die Applikation wurde standardisiert in den allgemein gültigen Reanimationsalgorithmus des European Resuscitation Council (ERC) übernommen und wird seither allgemein empfohlen. Durch Adrenalingabe soll eine nicht defibrillierbare Herzaktion in eine schockbare überführt werden und defibrillierbare, therapieresistente Rhythmen sollen aufrechterhalten werden.

In den letzten Jahren wurde zunehmend Kritik über den unbedachten Einsatz von Adrenalin, besonders in der präklinischen Reanimation, geäußert. Hauptkritikpunkte waren, dass eine eingeschränkte zerebrale Mikrozirkulation, das potenziell arrhythmogene Potential, der erhöhte kardiale Sauerstoffbedarf und die Dysfunktion, die bei der Anwendung von Adrenalin auftreten, in Kauf genommen werden. Studien zufolge könnte das neurologische Langzeit-Outcome insgesamt sogar beeinträchtigt werden. (2)

Die Diplomarbeit soll einen Überblick über die aktuelle Studienlage bezüglich Adrenalineinsatz bei präklinischen Kreislaufstillständen geben, und dabei besonders das neurologische Langzeit-Outcome berücksichtigen.

1.1 Herz-Kreislaufstillstand

1.1.1 Definition

Grundsätzlich werden die Begriffe Herz-Kreislaufstillstand, Herzstillstand oder Kreislaufstillstand synonym verwendet. Man versteht darunter ein Versagen der Pumpfunktion des Herzens mit hämodynamischem Stillstand. Dabei wird eine hyperdynamie von einer hypodynamen Form unterschieden, auf welche später noch eingegangen wird. Klinische Zeichen eines Kreislaufstillstandes sind ein nicht tastbarer

zentraler Puls an der A. carotis communis oder A. femoralis communis, ein Bewusstseinsverlust nach zehn bis 15 Sekunden nach einem Pumpversagen und ein Atemstillstand nach 30-60 Sekunden. Nach zwei Minuten ohne Intervention sind die Pupillen weit und nicht mehr lichtreagibel. (3)

Der plötzliche Herztod nimmt eine Sonderstellung unter den Kreislaufstillständen ein. Er ist die Folge eines abrupten Verlustes der effektiven Zirkulation, die nur durch eine prompte notfallmedizinische Intervention wiederhergestellt werden kann. Er ist eine Ausschlussdiagnose, die nach Ausschluss nicht-kardialer Ursachen gestellt wird, und es kommt zum unerwarteten Tod nach beobachtetem, raschem Kollaps. Die Definition basiert auf der Annahme, dass Arrhythmien meist die Ursache des raschen Verfalls und des zeitnahen Versterbens sind. Ist hingegen eine intrazerebrale Blutung oder eine Aortenruptur mit raschem konsekutivem kardiorespiratorischem Versagen die Ursache, liegt kein plötzlicher Herztod vor. Einem OHCA („out-of-hospital-cardiac-arrest“, präklinischem Kreislaufstillstand) liegt häufig ein plötzlicher Herztod zugrunde. (4)

1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Der plötzliche Herztod und andere Formen von plötzlichen Herzstillständen sind für 15 % aller Todesfälle und 50 % aller kardialen Todesfälle verantwortlich. Etwa zwei Drittel aller plötzlichen Herztode entsprechen der ersten klinischen Manifestation einer zuvor nicht diagnostizierten koronaren Herzkrankheit (KHK). Grundsätzlich sind die OHCA-Raten in Asien geringer als in Europa oder Nordamerika. Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes steigt zusammen mit der Prävalenz der Risikofaktoren und mit dem Alter. (4)

Zu den wichtigsten Risikofaktoren des plötzlichen Herztodes gehören strukturelle Herzerkrankungen, beispielsweise eine Kardiomyopathie, und angeborene Herzrhythmusstörungen wie das Long-QT-Syndrom, das Brugada-Syndrom oder die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie. Eine präexistente koronare Herzkrankheit (KHK) und eine Herzinsuffizienz erhöhen das Risiko deutlich. Auch Bluthochdruck mit linksventrikulärer Hypertrophie, Rauchen, Hypercholesterinämie, das männliche Geschlecht und eine genetische Komponente begünstigen das Auftreten eines Herzstillstandes. (4)

1.1.3 Ursachen und Pathophysiologie

Ein Herzstillstand entwickelt sich aus einem Kreislaufversagen. Das Kreislaufversagen beschreibt eine schwere Hypotonie aufgrund schwerer, akuter Dysfunktion des Herzens

oder der peripheren Gefäße. Ist dieser Zustand nach kurzer Zeit spontan reversibel, wird er als Synkope bezeichnet. Erholt sich die Kreislauffunktion nicht spontan, tritt der Herzstillstand ein. Die Reversibilität dieses Zustandes und der Erfolg von Wiederbelebungsmaßnahmen sind dabei von der Ursache des Kreislaufstillstandes abhängig. Neben dem eigentlichen Auslöser ist auch das Delay zwischen Eintreten des Stillstandes und der Initiation der Therapie ein entscheidender Faktor für den Erfolg der Reanimationsmaßnahmen. (3)

1. Kardial (>90%)	KHK/Herzinfarkt (70%), Kardiomyopathie, hypertensive Herzkrankheit, Myokarditis, Vitien, Ionenkanalerkrankungen, Elektrounfall, Kaliumentgleisung, Azidose, Hypothermie, Perikarderkrankung
2. Zirkulatorisch	Kreislaufschock unterschiedlicher Genese, Lungenembolie
3. Respiratorisch	Hypoxie, Atemwegsverlegung, Aspiration, zentrale Atemstörung, Vergiftung, neuromuskuläre Ursachen, Asphyxie, Spannungspneumothorax...
4. Terminalstadium	Verschiedene nicht therapierbare Erkrankungen

Tabelle 1: Übersicht über die Ursachen von Herzstillständen nach Häufigkeit (3)

90 % aller Fälle liegen kardiale Ursachen zugrunde. Zu diesen zählen hauptsächlich Myokardinfarkte auf Boden einer vorbestehenden koronaren Herzkrankheit (70%), Kardiomyopathien (10%), die hypertensive Herzkrankheit und andere Ursachen. Auch eine Vielzahl an pathophysiologischen Mechanismen kann zum Pumpversagen führen. Transiente Ischämien oder Infarkte führen wegen einer gestörten elektrischen Myokarderregung zu polymorphen ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern. (5) Andere Mechanismen beruhen zum Beispiel auf einer schweren Bradykardie bei einer ischämischen Beeinträchtigung der Schrittmacherzentren oder auf Blockaden in der Erregungsleitung. Es kommt zu langsameren Ersatzrhythmen. Das Herzzeitvolumen fällt ab und der Auswurf wird insuffizient. Massive Myokardinfarkte können eine elektromechanische Dissoziation, also eine pulslose elektrische Aktivität (PEA) ohne kontraktile Herzfunktion, verursachen. Nach einem überlebten Herzinfarkt kommt es zur

Vernarbung des Herzmuskels. Das Narbengewebe kontrahiert weder, noch kann sich die Depolarisationswelle darin ausbreiten. Kommt es zu kreisenden Erregungen um die betroffenen Bezirke kann eine ventrikuläre Tachykardie ausgelöst werden, was eventuell zum Kammerflimmern führen kann. (4)

Seltener tritt ein Herzstillstand wegen zirkulatorischen Versagens ein. Dazu zählen Kreislaufschocks unterschiedlicher Genese und die Lungenembolie. Besteht, wie zum Beispiel beim hypovolämischen Schock, ein absoluter Volumenmangel, kann die Zirkulation aufgrund zu geringer Vorlast und insuffizienten Schlagvolumens nicht aufrechterhalten werden. (3)

Die respiratorische Insuffizienz und die Hypoxie können sekundär ebenso ein Pumpversagen provozieren. Ursachen sind hierbei beispielweise eine Aspiration, eine Atemwegsverlegung, Vergiftungen, neuromuskuläre Ursachen, Störungen der Atemmechanik und vieles mehr. Durch den Sauerstoffmangel kommt es letztendlich zu einer myokardialen Dysfunktion. Neben den genannten Ursachen können auch Terminalstadien verschiedener Erkrankungen über einen Herzstillstand zum Tod führen. (3)

1.1.4 Einteilung nach EKG

Herz-Kreislaufstillstände werden nach der elektrischen Aktivität im Oberflächen-EKG der hypodynamen oder hyperdynamen Form zugeordnet. Diese Einteilung hat in weiterer Folge Auswirkungen auf die Art der Intervention, auf die später im Kapitel „Reanimation“ eingegangen wird. Die Art des Herzrhythmus beim OHCA lässt außerdem wichtige Rückschlüsse auf die potenzielle Ursache und Prognose zu. (3,4)

Der hyperdynamen oder tachysystolischen Herzstillstand macht mit 80 % den überwiegenden Anteil aus. Hier befindet sich das Herz im Zustand des Kammerflimmerns, -flatterns oder in der pulslosen ventrikulären Tachykardie (pVT). Ist der erste diagnostizierte Rhythmus im Rahmen eines OHCA hyperdynamen, ist eine ischämische Ursache des Stillstandes am wahrscheinlichsten. Hier degeneriert eine VT langsam zu einer pulslosen VT und später zu einem Kammerflimmern. Wird der Patientin/dem Patienten in diesem Zustand eine Behandlung vorenthalten oder keine LaiInnenreanimation durchgeführt, geht der Rhythmus fließend in eine hypodynamen Form über. (3,4)

Beim hypodynamen oder asystolischen Herzstillstand (20%) fallen alle Formen des Pumpversagens ohne VT und VF hinein. Dazu gehören die Asystolie und die pulslose

elektrische Aktivität (PEA). Diese wird auch als pulslose elektromechanische Dissoziation, als „weak action“ oder Hyposystolie bezeichnet. Im EKG ist zwar eine Herzaktion erkennbar, jedoch ist mit den Komplexen keine mechanische Herzaktivität verbunden. Man spricht deswegen von einer elektromechanischen Dissoziation. Eine Lungenembolie oder Asphyxie zeigt meist eine PEA als initialen Rhythmus. (3,4)

1.1.5 Initialer Herzrhythmus im OHCA

Die meisten PatientInnen werden aktuell vom Rettungsdienst in einem hypodynamen Rhythmus vorgefunden. Dies beruht höchstwahrscheinlich auf der Tatsache, dass der erste Herzrhythmus, der vom Rettungsdienst erfasst wird, nicht dem initialen Rhythmus kurz nach Kollaps entspricht. Insgesamt werden wenige Stillstände außerhalb von Krankenhäusern beobachtet und die meisten werden nicht sofort entdeckt. In dem oft unbekanntem Delay zwischen Eintritt des Herzstillstandes und Eintreffen des Rettungsdienstes kommt es meist zu einer Verzögerung von mindestens einigen Minuten, bis die ersten Maßnahmen getroffen werden. Ein initial bestehendes Kammerflimmern oder eine Bradykardie können schnell in eine Asystolie degenerieren. Ist der Rhythmus einmal in eine hypodynamische Form übergegangen, ist dies meistens mit einer prolongierten Reanimation und einer schlechteren Prognose verbunden. (4)

Findet der Stillstand in der Öffentlichkeit statt oder ist die Zeit bis zum Eintreffen des Rettungsdienstes besonders kurz, wird häufig eine hyperdynamische Form vorgefunden. Hier ist das Kammerflimmern der häufigste Rhythmus. Die Annahmen beruhen auf Beobachtungen und Fallberichten von PatientInnen unter EKG-Monitoring und Erfahrung von IntensivmedizinerInnen. (4)

1.2 Kardiopulmonale Reanimation

1.2.1 Allgemeines zur Reanimation

Im Rahmen eines Herz-Kreislaufstillstandes ist die kardiopulmonale Reanimation die Therapie der Wahl. Die optimale Zusammenarbeit von ErsthelferInnen, Notruf-BetreiberInnen, Rettungsdiensten und Krankenhäusern gewährleistet die bestmögliche Versorgung der PatientInnen. Das Outcome ist dabei von vielen Faktoren abhängig. Dabei spielen ein möglichst rasches Erkennen des Notfalles, ein sofortiger Notruf, eine suffiziente frühzeitige Herzdruckmassage (HDM), Frühdefibrillation und möglichst geringe Delays eine entscheidende Rolle in der Überlebenskette. Andere Faktoren sind von den Wiederbelebenden nicht beeinflussbar. Zu diesen Prognose-determinierenden Faktoren gehören zum Beispiel die Komorbiditäten der Patientin/des Patienten und die Ursache des Stillstandes. (6)

Die Europäische Gesellschaft für Reanimation (European Resuscitation Council; ERC) veröffentlicht alle fünf Jahre Guidelines zur Behandlung von Herzkreislaufstillständen. Von ihnen wird der aktuelle Forschungsstand evaluiert und neue Empfehlungen in Bereichen der ersten Hilfe, der Notrufabfrage bis hin zur innerklinischen intensivmedizinischen Betreuung werden gegeben und alte revidiert. Die ERC unterscheidet hierbei zwischen dem Basic Life Support, also den Basismaßnahmen, und den für ExpertInnen vorgesehenen erweiterten Maßnahmen, dem Advanced Life Support. (6)

1.2.2 Basic Life Support und automatische externe Defibrillation

Der Basic Life Support (BLS) und die automatische externe Defibrillation (AED) geben Empfehlungen für das Vorgehen bei Erstkontakt mit PatientInnen im Herzstillstand. Der BLS beschreibt die Wiederbelebungsmaßnahmen, die ohne Hilfsmittel mit Ausnahme von Schutzausrüstung wie Einmalhandschuhen durchgeführt werden können. Ist ein LaiInnenendefibrillator vorhanden, sollte dieser auch verwendet werden. Einfache Techniken – wie Manöver zur Freimachung verlegter Atemwege beim Ersticken – werden im BLS auch beschrieben. In diesem Kapitel soll aber nur auf die Erkennung und auf die Sofortmaßnahmen im Fall des Kreislaufstillstandes eingegangen werden. (7)

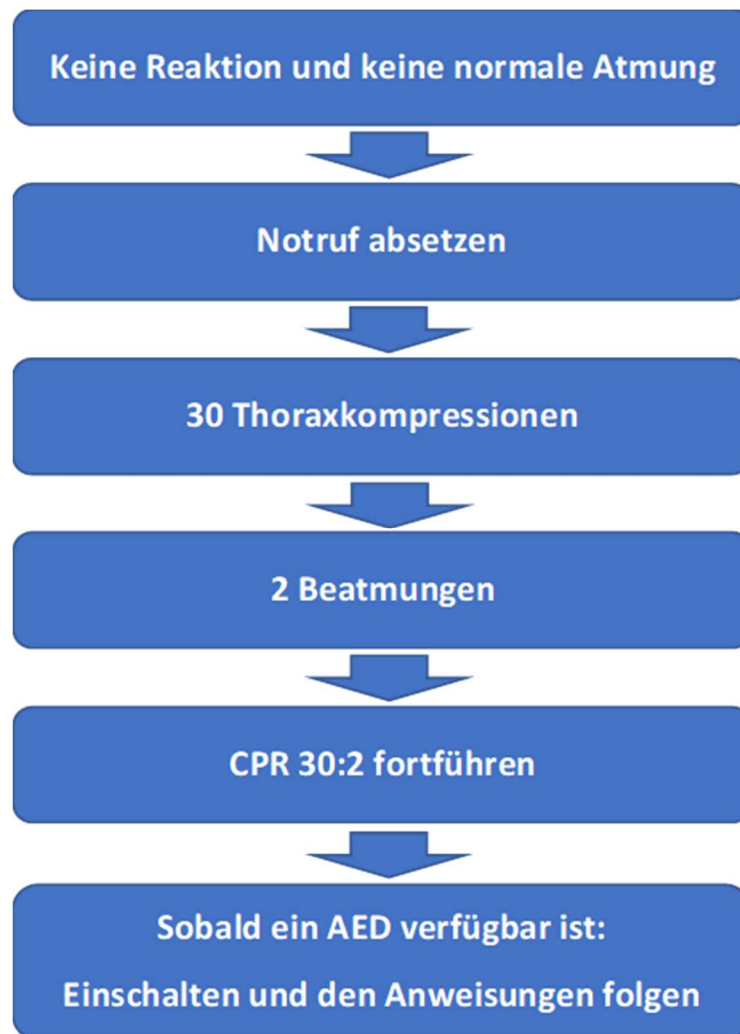


Abbildung 1: Basic Life Support beim Erwachsenen, eigene Abbildung nach ERC (6)

1.2.2.1 Erstkontakt und Maßnahmen

Zu allererst müssen die Anwesenden vor Ort und der/die DisponentIn in einer Rettungsleitstelle den Herzstillstand als solchen erkennen. Bei jeder Person, die nicht ansprechbar ist und nicht normal atmet, sollte von der Disponentin/vom Disponenten und der Ersthelferin/dem Ersthelfer ein Kreislaufstillstand angenommen werden. Problematisch ist hierbei die Schnappatmung oder agonale Atmung, die bei etwa 40 % der PatientInnen auftritt und mit einer normalen Atmung verwechselt werden könnte. Auch epileptische Anfälle können im Rahmen eines Stillstandes auftreten. Auf solche besonderen Situationen muss in Rahmen von Kursen für die Bevölkerung eingegangen werden. Die Rolle der DisponentInnen gewinnt zunehmend an Bedeutung. Studien zeigen, dass eine genaue telefonische Anleitung zur Herzdruckmassage die Rate der LaiInnen-Reanimationen erhöht. (7)

Beim Erstkontakt der Ersthelferin/des Ersthelfers mit einer nicht kontaktierbaren Person soll zuerst um Hilfe gerufen, dann ein Notruf abgesetzt und sichergestellt werden, dass die Anwesenden sich nicht in Gefahr bringen. Als nächstes sollte der/die Betroffene laut angesprochen und sanft an den Schultern geschüttelt werden. Werden keine Lebenszeichen gefunden, werden die Atemwege durch leichtes Überstrecken des Kopfes (Head-Tilt-Chin-Lift-Manöver) geöffnet und die Atmung beurteilt. Kann keine oder keine normale Atmung festgestellt werden, wird mit der Herzdruckmassage begonnen. (7)

1.2.2.2 Herzdruckmassage und Beatmung

Stoppt der Blutfluss, bleibt das Blut in Lungen und im arteriellen System für einige Minuten oxygeniert. Deswegen sollte mit Thoraxkompressionen begonnen und die Ventilation nachgereicht werden. Die Herzdruckmassage ersetzt den Blutfluss bei Pumpversagen des Herzens. Schon nach etwa drei Minuten würden ohne Zirkulation irreversible hypoxische Schäden des Gehirns auftreten. Der Druckpunkt befindet sich auf dem Sternum auf halber Höhe des Brustkorbes. Die Kompressionstiefe soll zwischen fünf und sechs Zentimeter betragen und die Frequenz der Kompressionen soll zwischen 100 und 120/min liegen. Nach jeder Kompression soll eine vollständige Entlastung des Thorax erfolgen. Die Unterbrechungen, wie für die Schockabgabe, sollten so kurz wie möglich gehalten werden und alle zwei Minuten sollte ein Wechsel der HelferInnen erfolgen, um die Qualität der Herzdruckmassage aufrechtzuerhalten. (2,7)

Die Beatmung soll mit einem Tidalvolumen von 500-600ml erfolgen. Das entspricht beim Erwachsenen dem Volumen, bei dem sich der Brustkorb sichtbar hebt. Beatmung und Thoraxkompressionen sollen im BLS in einem Verhältnis von 30:2 erfolgen. Für LaiInnen ohne sonstiges Equipment bietet sich dafür eine Mund-zu-Mund-Beatmung an. (2,7)

1.2.2.3 Automatische externe Defibrillation

In bis zu 76 % der Herzstillstände besteht direkt nach Kollaps eine VT. Dies ergab die Auslesung von aufgezeichneten EKGs von Defibrillatoren die rasch nach einem Stillstand angewendet wurden. Die empfohlene Therapie der VT ist ein sofortiger Beginn der Herzdruckmassage und eine frühestmögliche Defibrillation. Bis professionelle Hilfe nach durchschnittlich sechs bis acht Minuten eintrifft, muss dies durch ErsthelferInnen geschehen. (7)

Automatische externe Defibrillatoren (AED) können sicher und effektiv durch LaiInnen mit minimalem oder keinem Training eingesetzt werden. Sie ermöglichen eine

Defibrillation Minuten vor Eintreffen des Rettungsdienstes. Durch Anweisungen, automatische Rhythmusanalyse und Schockabgabe durch den/die AnwenderIn kann mit kurzen Unterbrechungen die HDM durchgeführt werden. Es wird automatisch alle 2 Minuten eine Rhythmusanalyse durchgeführt und der/die AnwenderIn zu Unterbrechungen angeleitet. Das Gerät gibt dem/der AnwenderIn Anweisungen, bei Lebenszeichen der Patientin/des Patienten im ROSC – also einer normalen Atmung oder Abwehrbewegungen – die Thoraxkompressionen zu beenden. (7)

1.2.3 Advanced Life Support

Maßnahmen des Basic Life Support und Advanced Life Support gehen fließend ineinander über und jede professionelle Anwenderin/jeder professionelle Anwender muss mit BLS beginnen, solange nicht ausreichend Ressourcen vorhanden sind. Sind das nötige Equipment und die personellen Kapazitäten gegeben, kann mit der Maximalversorgung begonnen werden. Die BLS-Basis, wie die richtige und suffiziente Herzdruckmassage ohne wesentliche Unterbrechungen, darf nie unter aufwändigen Maßnahmen des ALS, wie zum Beispiel unter mehrmaligen frustranen Intubationsversuchen, leiden. (2)

Beim Antreffen einer nicht ansprechbaren Person sind die ersten Maßnahmen im ALS dem BLS ident. Zuerst werden Gefahren ausgeschlossen, dann der Notruf abgesetzt und nach Lebenszeichen gesucht. Für Erfahrene eignet sich zusätzlich das Tasten des Pulses an der Karotis. Wird eine Bewusstlosigkeit festgestellt, wird das Notfallteam den/die PatientIn untersuchen, es werden Sauerstoff verabreicht, ggf. die Atmung unterstützt, die Vitalfunktionen via Monitor überwacht, ein peripherer Venenzugang angelegt und dabei zumindest die Sauerstoffsättigung, der Puls, der Blutdruck und ein Rhythmus-EKG erhoben. Beim Atemstillstand mit Puls kann der/die PatientIn unterstützend beatmet werden. Besteht nur der geringste Zweifel daran, dass eine Person einen Puls hat, wird mit der HDM und Beatmung begonnen. (2)

1.2.3.1 Algorithmus und Defibrillation

Der Ablauf des ALS-Reanimationsalgorithmus 2015 differenziert zwischen einem schockbaren und einem nicht-schockbaren Rhythmus. Jeder Zyklus dauert zwei Minuten und ist grundsätzlich gleich aufgebaut. Nach Anbringen der Defibrillationselektroden unter HDM wird der erste Rhythmuscheck durchgeführt und danach alle zwei Minuten wiederholt. Im Rahmen des ALS wird währenddessen versucht die reversiblen Ursachen des Kreislaufstillstandes während der Reanimation zu erkennen und zu behandeln. Zu

Ihnen gehören die „HITS“ (Hypoxie, Intoxikation, Thromboembolie, Spannungspneumothorax) und die „4 Hs“ (Hypoxie, Hypovolämie, Hyper-/Hypokaliämie, Hypo-/Hyperthermie). (2)

Wie in allen Reanimationsalgorithmen muss zuerst der Herzstillstand erkannt, danach um Hilfe gerufen und die Herzdruckmassage begonnen werden. Eine zweite Helferin/ein zweiter Helfer beatmet in einem Verhältnis von 30:2, bis der Defibrillator verfügbar ist. Die Defibrillation hat nach der Herzdruckmassage und vor der Beatmung die zweithöchste Priorität in der Wiederbelebung. Die Elektroden werden ohne Unterbrechung der Thoraxkompressionen geklebt und – sobald möglich – wird, abgesprochen mit dem Team, der Herzrhythmus durch die Sanitäterin/den Sanitäter oder die Ärztin/den Arzt analysiert. Wird bei einem Rhythmuscheck eine VT ohne Puls (pVT) oder Kammerflimmern identifiziert, wird der Schenkel für schockbare Rhythmen abgearbeitet. Als nächstes wird der Defibrillator unter Fortführung der HDM geladen. Ist er bereit für die Schockabgabe, werden die Kompressionen gestoppt und während einer möglichst kurzen Unterbrechung wird die Defibrillation durchgeführt. Es muss sichergestellt werden, dass niemand die Patientin/den Patienten zum Zeitpunkt der Abgabe berührt. Studien haben gezeigt, dass schon eine Verkürzung der Unterbrechung der HDM um wenige Sekunden vor und nach der Schockabgabe die Chance auf eine Rhythmuskonversion erhöhen kann. (2)

Die Defibrillation erfolgt bei einer biphasischen Schockabgabe mit mindestens 150J und soll bei manuellen Geräten bei therapierefraktärem Flimmern oder pVT bis maximal 360J eskaliert werden. Nach Schockabgabe wird sofort die HDM bis zur nächsten Analyse fortgeführt. Sind ausreichend personelle Kapazitäten vorhanden und werden die HDM, die Beatmung und die Defibrillation nicht beeinträchtigt, wird ein Gefäßzugang geschaffen. Wurde bei der zweiten und dritten Rhythmuskontrolle wieder ein schockbarer Rhythmus identifiziert und wurde defibrilliert, kann danach Adrenalin und Amiodaron intravenös oder intraossär verabreicht werden. Werden weitere 2 Schocks abgegeben, kann wieder Adrenalin und Amiodaron zusammen verabreicht werden. Auf die Dosierungen und Details wird später eingegangen. (2)

Kommt es unter EKG-Überwachung und Beobachtung zu einem Kreislaufstillstand, werden bis zu drei schnell aufeinanderfolgende Schocks abgegeben. Nach jedem einzelnen erfolgt eine Rhythmuskontrolle und es wird überprüft, ob ein ROSC eingetreten ist. Wenn nicht, wird der Schenkel für defibrillierbare Rhythmen fortgesetzt. Eine sofortige Defibrillation eines überwachten Kreislaufstillstandes hat hohe Erfolgschancen. (2)

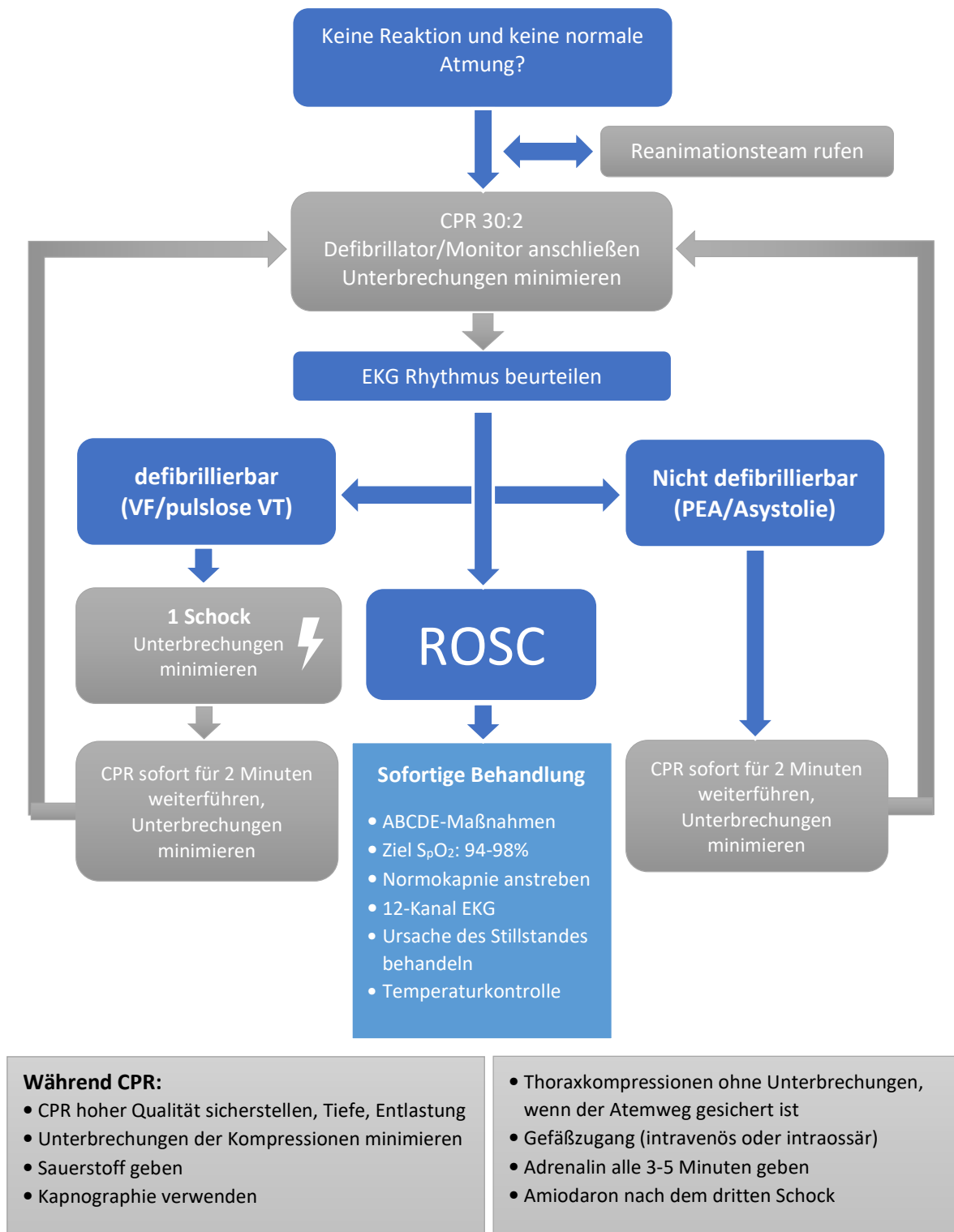


Abbildung 2: Advanced Life Support Algorithmus (Erwachsene), eigene Abbildung nach ERC (6)

Wird im Rahmen der Rhythmusanalyse zu einem beliebigen Zeitpunkt eine pulslose elektrische Aktivität oder eine Asystolie identifiziert, wird der Schenkel für nicht defibrillierbare Rhythmen abgearbeitet. Werden organisierte Komplexe erkannt, muss ein Puls getastet werden. Ist einer tastbar, liegt ein ROSC vor, wenn nicht eine PEA. Bestehen

Zweifel, wird sofort die HDM fortgesetzt. Der Defibrillator wird nicht geladen und die HDM erst wieder in 2 Minuten das nächste Mal unterbrochen. Sobald ein intravenöser oder intraossärer Zugang angelegt wurde, soll Adrenalin alle drei bis fünf Minuten verabreicht werden. Im Falle einer P-Wellen-Asystolie wird mittels externer Schrittmacherstimulation versucht, einen Auswurf zu generieren. Verändert sich der Rhythmus zu einem beliebigen Zeitpunkt zu einem defibrillierbaren, wird in den anderen Schenkel des Algorithmus umgeschwenkt. (2)

1.2.3.2 Atemweg und Beatmung

Die Beatmung soll im ALS zuerst mit dem am besten geeigneten, aber sofort verfügbaren Device mit reinem Sauerstoff erfolgen. Hierfür eignet sich die Maskenbeatmung durch eine oder zwei Personen ergänzt mit einem Oropharyngealtubus. Alternativ kann initial eine supraglottische Atemwegshilfe empfohlen werden. (2)

Die endotracheale Intubation ist der sicherste Schutz vor Aspiration, sollte aber nur von denen angewendet werden, die darin besonders gut trainiert sind. Mehrere Fehlintubationen und lange Unterbrechungen der HDM als Resultat unzureichender Beherrschung des Atemwegsmanagements sind zu vermeiden. Bengner et al. (2018) konnten im AIRWAYS-2-RCT in OHCA keine Überlegenheit der endotrachealen Intubation gegenüber supraglottischen Atemwegshilfen hinsichtlich des funktionellen Outcomes nachweisen. (8) Die Defibrillation darf nie durch die Intubation verzögert werden und die HDM wird von geübten AnwenderInnen während der direkten Laryngoskopie nicht unterbrochen. Erst beim Passieren der Stimmritze mit dem Tubus wird die HDM für maximal fünf Sekunden pausiert. Wird der Reanimationsablauf in irgendeiner Form durch die Intubation gestört, ist eine supraglottische Atemwegsalternative zu bevorzugen. (2)

Eine Kombination von initialer Maskenbeatmung und Intubation – sobald die Bedingungen geschaffen worden sind – stellt für Geübte eine bewährte Option dar. Nach erfolgreicher endotrachealer Intubation kann die HDM ohne eine Unterbrechung der Beatmung fortgeführt werden. Eine zu tiefe Tubuslage und einseitige Belüftung werden durch Auskultation beider Lungen ausgeschlossen. Nach Intubation ist eine Kapnographie zur Lagekontrolle und generell zur Überwachung der Qualität der HDM obligat. Über einen CO₂-Anstieg in der Ausatemluft kann ein ROSC mit hoher Wahrscheinlichkeit detektiert werden. (2)

1.2.4 Medikamente in der Reanimation

Medikamente sind im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation hinter der HDM, der Defibrillation und der Beatmung nachrangig. Insgesamt sind drei Gruppen an Medikamenten bei Herzstillständen von Bedeutung: Vasopressoren, Antiarrhythmika und andere Medikamente.

Unter den Vasopressoren ist Adrenalin das gängigste Medikament. Im Rahmen des ALS wird 1 mg Adrenalin bei nicht-schockbaren Rhythmen so früh wie möglich intravenös appliziert. Wird weiter nicht defibrilliert, wird die Gabe nach den Leitlinien alle drei bis fünf Minuten, also genau alle zwei Zyklen, wiederholt. Dies wird solange fortgeführt, bis ein Spontankreislauf zurückkehrt oder die Reanimation abgebrochen wird. Bei defibrillierbaren Rhythmen wird 1 mg erst nach dem dritten Schock verabreicht und wiederum alle drei bis fünf Minuten erneut gegeben. Generell muss nach Bolusinjektionen der Arm hochgelagert und mit zum Beispiel kristalloider Lösung nachgespült werden. Wird zu irgendeinem Zeitpunkt vermutet, dass der/die PatientIn im ROSC sein könnte, soll Adrenalin vorerst nicht bis zur nächsten Analyse gegeben werden. Ein ROSC kann – wie erwähnt – über einen spontanen Anstieg des endtidalen CO₂ in der Kapnographie erahnt werden. (2)

Vasopressin oder ADH (Antidiuretisches Hormon) wurde als effektiver Vasokonstriktor als Alternative angedacht. Es stimuliert über V1-Rezeptoren die glatte Gefäßmuskulatur zur Kontraktion ohne chronotropen oder inotropen Effekt. Bisher konnte aber noch keine signifikante Überlegenheit gegenüber Adrenalin bewiesen werden. Vasopressin wird nicht allgemein zur Anwendung in der Reanimation empfohlen. (2)

Für Antiarrhythmika ist die Evidenz zur Anwendung im Kreislaufstillstand auch äußerst limitiert. Kein Antiarrhythmikum konnte bisher in Studien einen Überlebensvorteil bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus zeigen. Die Anwendung von Amiodaron ist mit einer höheren Überlebensrate bis zur Ankunft ins Krankenhaus verbunden (44%, vs. 34% der Placebogruppe; p=0.03). (9) Es wirkt membranstabilisierend und antiarrhythmisch. Amiodaron verlängert die Dauer des myokardialen Aktionspotentials und die Refraktärperiode. Die atrioventrikuläre Erregungsüberleitung wird verzögert. Ein leicht negativ inotroper Effekt und eine geringgradige Vasodilatation wurden unter Amiodaron beobachtet. Nach drei nicht erfolgreichen Schocks werden 300 mg Amiodaron intravenös oder intraossär beim therapierefraktären Kammerflimmer und bei der pVT im ALS appliziert. Drei bis fünf Minuten nach erstmaliger Gabe können bei fehlendem Erfolg

weitere 150 mg verabreicht werden. Ist Amiodaron nicht verfügbar, kann Lidocain verabreicht werden. (2)

Bei Hypomagnesiämie kann Magnesium verabreicht werden, Kalzium bei Hyperkaliämie, Hypokalziämie oder Kalziumkanalblockerüberdosierung. Puffer haben sich bei pH-Entgleisungen als sinnvoll erwiesen. (2)

Wird eine Lungenembolie als gegebenenfalls reversible Ursache des Stillstandes angenommen, kann eine Lysetherapie durchgeführt werden, um den Embolus aufzulösen. Eine routinemäßige Anwendung wird nicht empfohlen. (2)

Bei Verdacht auf Hypovolämie kann eine kristalloide Lösung zur Volumensubstitution verabreicht werden. Es kann auch eine 0,9 % Natrium-Chlorid-Infusion infundiert werden. (2)

1.2.5 Die Postreanimationsphase

Erreicht man durch die kardiopulmonale Reanimation einen Spontankreislauf, kommt es nach generalisierter Ischämie zur Reperfusion. In den aktuellen Leitlinien wird besonderer Wert auf die Behandlung von PatientInnen im ROSC gelegt, um einen erneuten Stillstand zu vermeiden. Ein strukturiertes Vorgehen wird empfohlen. Die Postreanimationsphase hat einen signifikanten Einfluss auf das Outcome nach Kreislaufstillständen. (6)

Viele PatientInnen erleiden nach erfolgreicher Wiederbelebung einen Sepsis-ähnlichen Zustand, welcher als Post-Cardiac-Arrest-Syndrom bezeichnet wird. Es kann einen negativen Einfluss auf die durch den Stillstand bedingte Hirnschädigung, die myokardiale Dysfunktion, die systemische Ischämie und die zugrundeliegende Pathologie haben. Die Schwere des Syndroms ist abhängig von der Dauer und der Ursache des Herzstillstandes. (6)

Die Hauptgründe für das Versterben nach überlebtem Kreislaufstillstand sind unterschiedlich. In den ersten drei Tagen der Postreanimationsphase ist das kardiovaskuläre Versagen verantwortlich. In der späteren Phase ist die Hirnschädigung lebenslimitierend. Bei PatientInnen mit schlechter Prognose ist das palliative Einstellen lebenserhaltender Maßnahmen die Haupttodesursache. Die Schwere des Hirnschadens nach ROSC könnte durch Störung der Mikrozirkulation, gestörte Autoregulation, Hypotension, Hyperkapnie, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Hyperoxämie und durch Krampfanfälle beeinflusst werden. (6)

1.2.5.1 Beatmung

Um genannte negative prognostische Faktoren zu vermeiden, sollte die Versorgung von ROSC-PatientInnen optimiert werden. Sowohl Hyperkapnie und Hypoxämie als auch eine Hyperventilation mit Hypokapnie und mit zu hohem Sauerstoffpartialdruck im Blut sind mit einem schlechteren neurologischen Outcome assoziiert. Eine kontrollierte Beatmung ist genau mittels Pulsoxymetrie, endtidaler Kapnographie und Blutgasanalyse zu überwachen und dementsprechend zu optimieren. (6)

1.2.5.2 Kreislauf

Das akute Koronarsyndrom ist eine der häufigsten Ursachen von Herzstillständen. PatientInnen im ROSC profitieren aus diesem Grund von einer raschen koronarangiographischen Untersuchung mit gegebenenfalls stattfindender perkutaner transluminaler Angioplastie. PatientInnen mit ST-Hebungen im EKG oder anderen Hinweisen auf eine kardiale Ursache sollten schnell im Herzkatheterlabor versorgt werden. (6)

Die myokardiale Dysfunktion nach einem ROSC sorgt für hämodynamische Instabilität. Die Schwere der Schädigung des Herzmuskels sollte mittels Echokardiographie quantifiziert werden. Aufgrund der Hypotonie werden häufig Medikamente mit positiv inotroper Wirkung angewendet. Die Dosierung sollte über den mittleren arteriellen Druck, die Herzfrequenz, Harnmengen, Laktatelimination und zentralvenöse Sauerstoffsättigung bestimmt werden. (6)

1.2.5.3 Hirnfunktion

Bei den meisten PatientInnen ist in der Postreanimationsphase die Autoregulation des Blutflusses zum Gehirn gestört. Die Hirndurchblutung hängt im ROSC vom zerebralen Perfusionsdruck und nicht wie sonst von der neuronalen Aktivität ab. Deswegen soll der Blutdruck im für die Patientin/den Patienten gewohnten Bereich gehalten werden. Eine Sedierung ist für 24 Stunden üblich, und zerebrale Krampfanfälle sollten sofort unterbrochen werden, um den Metabolismus des Gehirns nicht zu steigern. (6)

Der pathophysiologische Mechanismus hinter dem hypoxischen Hirnschaden – der Postreanimations-Enzephalopathie – beruht auf mehreren Mechanismen. Einerseits spielt die unmittelbare Ischämie und andererseits die darauffolgende Reperfusion eine Rolle. Die Unterbrechung des Blutflusses während der Phase der Ischämie bewirkt eine zelluläre

Nekrose und resultiert in raschem Zelltod durch eine Membranzerstörung. Der verspätete Untergang der Neuronen könnte durch eine Wirkung der Reperfusion geschehen und präsentiert sich als Autophagozytose oder Apoptose. (6,10)

Kommt es zu einer Unterbrechung des Blutflusses, ist das vorhandene ATP innerhalb von vier Minuten aufgebraucht und führt direkt zu einem Versagen der Natrium-Kalium-Pumpe und der Kalziumpumpe. Dies bewirkt eine Reihe zytotoxischer Prozesse, wie der Lipolyse und der Freisetzung von Glutamat aufgrund der erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration. Im Gegensatz zur fokalen Ischämie betrifft die globale Ischämie im Rahmen des Herzstillstandes eine Schädigung des gesamten Gehirns. Obwohl das ganze Gehirn betroffen ist, sind manche Bereiche empfindlicher auf Einflüsse der globalen Minderperfusion. Der Hippocampus als Empfänger vieler glutamaterger Afferenzen ist hierbei besonders vulnerabel. (6,10)

Die Lipolyse in der akuten Ischämie ist vor allem durch die Aktivierung der Phospholipasen A und C bedingt und bewirkt eine Akkumulation freier Fettsäuren. In der Reperfusionsphase könnte eine rasche Metabolisierung der Fettsäuren eine Freisetzung großer Mengen an freien Radikalen bewirken, die wiederum Zellmembranen über die Peroxidation schädigen und strukturelle Schäden verursachen. Diese Mechanismen treten schon 15 Minuten nach Reperfusion auf und finden über einen Zeitraum von bis zu 72 Stunden statt. Die Ischämie führt zusätzlich zur Entzündung. Es kommt zur Invasion von Mikroglia und zur Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen. Die Zytokine bewirken eine Leukozyteninvasion ins Hirngewebe und eine Störung der Blut-Hirn-Schranke mit der Folge eines interstitiellen Hirnödems. (6,10)

PatientInnen sind nach überlebter Reanimation häufig für 2 Tage hypertherm. Studien zeigten eine Assoziation zwischen Hyperthermie und später schlechtem neurologischen Zustand. Der Effekt ist zwar nicht bewiesen, aber eine temperatursenkende Therapie wird empfohlen. Eine milde Hypothermie könnte nach einer zerebralen Hypoxie und Ischämie neuroprotektiv wirken, indem der Sauerstoffbedarf und die Freisetzung von Sauerstoffradikalen herabgesetzt werden. Die Ausschüttung von Zytokinen und die Störung der Blut-Hirn-Schranke könnte dadurch eingedämmt werden. Für die Praxis bedeutet das, dass PatientInnen, die nach ROSC nicht ansprechbar sind, für mindestens 24 Stunden auf 32-36°C heruntergekühlt werden sollen. (6,10)

Außerdem ist ein hoher Blutzucker in der Postreanimationsphase mit schlechtem neurologischem Outcome assoziiert. Die Blutglucose sollte 180 mg/dl nicht überschreiten und auch eine Hypoglykämie strikt vermieden werden. (6)

1.3 Das vegetative System

Das vegetative Nervensystem innerviert alle Organe – mit Ausnahme der Skelettmuskulatur – und beeinflusst die unwillkürliche Organfunktion. Dauert es beim hormonellen System eine gewisse Zeit, bis die gewünschte Reaktion ausgelöst wird, zeigt das vegetative Nervensystem wesentlich schneller eine Anpassung. So kann beispielweise der Gefäßtonus beim Aufstehen schnell reguliert werden, um ein orthostatisches Kreislaufversagen zu verhindern. Weitere Aufgaben sind homöostatische Regulationen wie die Kontrolle der Hautdurchblutung und Schweißsekretion im Rahmen der Thermoregulation, die Kreislaufreflexe, die intestinalen Reflexe und die Harnblasenfunktion.

Um die Wirkungsweise von Sympathomimetika, insbesondere Adrenalin in der Reanimation, generell besser zu verstehen, wird im Folgenden auf den groben Aufbau und die Funktion des vegetativen Nervensystems mit dem Parasympathikus und Sympathikus eingegangen. (11)

1.3.1 Aufbau und Anatomie

Das vegetative oder autonome Nervensystem wird in einen zentralen und einen autonomen Anteil gegliedert. Das Rückenmark und der Hirnstamm beherbergen den zentralen Teil, der periphere Anteil erreicht über Nerven seine Effektoren. Pharmakologisch lässt sich die zentrale Komponente kaum beeinflussen. Die Peripherie ist mit ihren Rezeptoren ein gut erreichbarer Angriffspunkt verschiedener Arzneimittel. (11)

1.3.1.1 Vegetative Kerngebiete

Zur Vollständigkeit wird hier kurz auf die zentralen Anteile des vegetativen Nervensystems eingegangen. Das Steuerzentrum des Sympathikus befindet sich in der ventrolateralen Medulla oblongata und bewirkt eine gewisse Grundstimulation. Mit dieser wird beispielsweise der Grundtonus der Gefäßmuskulatur generiert. Spinale Afferenzen, Zuströme aus Mechano- und Nozizeptoren und Chemorezeptoren beeinflussen die Aktivität des Steuerzentrums.

Auch die parasympathischen Kerngebiete des N. vagus liegen in der Medulla oblongata, und zwar im Nucleus dorsalis n. vagi und im Nucleus ambiguus. Diese erhalten vor allem von Chemo- und Pressorezeptoren Zuströme. Die Zellkörper des N. oculomotorius, N. facialis und N. glossopharyngeus gehören außerdem zu den parasympathischen Kerngebieten und befinden sich genauso im verlängerten Mark. (11,12)

1.3.1.2 Peripheres vegetatives Nervensystem

Eine funktionell-anatomische Besonderheit des vegetativen Nervensystems ist, dass aus dem ZNS austretende Nervenfasern immer nochmals auf ein Neuron umgeschaltet werden, bevor sie ihr Zielorgan erreichen. Diese Umschaltung der Neurone findet immer in einem peripheren vegetativen Ganglion statt. Vor der Umschaltung werden Nervenzellen als präganglionär, danach als postganglionär bezeichnet. Der Ort der Umschaltung ist beim Sympathikus und Parasympathikus unterschiedlich und wird im Folgenden beschrieben. (11,12)

Die Nervenfasern des Sympathikus entspringen dem Rückenmark, genauer ausschließlich den thorakolumbalen Segmenten Th1 bis L2. Die Umschaltung auf postganglionäre Sympathikusneurone findet in einer paravertebralen Ganglienreihe statt. Zu dieser zählen der sympathische Grenzstrang und die unpaarigen prävertebralen Ganglien. Die postganglionären sympathischen Neurone versorgen die glatte Muskulatur aller Organe, das Herz, endo- und exokrine Drüsen. (11,12)

Der parasympathische Anteil erhält seine Nervenfasern kraniosakral aus Kerngebieten der vier parasympathischen Hirnnerven. Die Organe des kleinen Beckens erhalten ihre parasympathische Innervation aus den ersten vier Sakralsegmenten des Rückenmarks. Die parasympathischen peripheren Ganglien liegen sehr nahe am oder im Zielorgan. Von diesen gehen die postganglionären cholinergen Neurone aus. (11,12)

Eine Sonderstellung nimmt das Nebennierenmark ein, das direkt vom präganglionären Neuron des Sympathikus cholinerg innerviert wird. Die dort ansässigen chromaffinen Zellen können als endokrin wirkendes Ganglion des Sympathikus angesehen werden. Seine Zellen sind postganglionäre Neurone und geben dabei, wie eine endokrine Drüse, direkt Adrenalin und kleine Mengen an Noradrenalin in den Blutkreislauf ab. Beide Katecholamine (siehe Kapitel 1.3.3.1) entfalten auf dem Blutweg ihre Wirkung als zirkulierende Hormone. (11,12)

Neurone des peripheren vegetativen Nervensystems werden außerdem nach ihren freigesetzten Neurotransmittern grundlegend in cholinerge (Acetylcholin) und adrenerge (Noradrenalin) unterschieden. Acetylcholin ist grundsätzlich der Überträgerstoff von Neuronen, die Funktionen des Parasympathikus an Zielorganen auslösen. Cholinerge Neurone finden sich nicht nur im vegetativen Nervensystem, sondern auch zum Beispiel im ZNS oder an der motorischen Endplatte der Motoneurone der Skelettmuskeln. (11,12)

Synapsen des Sympathikus werden als adrenerge Synapsen bezeichnet. Wird bei Erregung nun Noradrenalin freigesetzt, aktivieren diese Neurotransmitter im synaptischen Spalt sogenannte adrenerge Rezeptoren. Auf Details und die Klassen wird später genauer eingegangen. (13)

1.3.2 Adrenozeptoren

Adrenozeptor-Agonisten entfalten ihre Wirkung, indem sie direkt mit dem Adrenozeptor eine Bindung eingehen. Unter adrenergen Rezeptoren oder Adrenozeptoren versteht man G-Protein-gekoppelte Rezeptoren in verschiedenen Plasmamembranen des Körpers. Bindet Adrenalin oder Noradrenalin, kommt es zu einer Konformationsänderung des Moleküls und eine intrazelluläre Signaltransduktionskaskade wird initiiert. Dadurch wird einer von zwei Mechanismen aktiviert. Die erste Möglichkeit ist die Aktivierung oder Hemmung von Schlüsselenzymen, wie zum Beispiel der Adenylatzyklase. Die zweite beeinflusst die Aktivität von Ionenkanälen. Dadurch kann beispielsweise ein Kaliumkanal aktiviert oder ein Kalziumkanal gehemmt werden. (11,14)

Man unterscheidet insgesamt neun verschiedene Subtypen an Adrenozeptoren. Werden sie durch Sympathomimetika aktiviert, bewirken sie dieselben Mechanismen wie die sympathische Innervation. Adrenozeptoren finden sich außerdem auch auf nicht sympathisch innervierten Körperzellen. Blutplättchen exprimieren beispielsweise α_2 -Rezeptoren zur Förderung und β_2 -Rezeptoren zur Hemmung der Aggregation.

Die Organe exprimieren verschiedene Rezeptortypen und diverse Agonisten sprechen die Rezeptoren unterschiedlich an. Auf ihre Verteilung wird im Folgenden eingegangen. (11,14)

1.3.2.1 Herz und Lunge

β -Rezeptoren, und dabei vor allem β_1 -Adrenozeptoren, haben für die Herzfunktion die größte Bedeutung. Eine Stimulation bewirkt eine Erhöhung der Sinusknotenfrequenz

(positiv chronotrop), eine Steigerung der Leitungsgeschwindigkeit im Atrioventrikularknoten (positiv dromotrop), eine erhöhte Kontraktilität des Herzmuskels (positiv inotrop) und eine beschleunigte Erschlaffung desselben (positiv lusitrop). Neben genannten erwünschten Wirkungen kann die Rezeptorstimulation zu heterotoper Erregungsbildung und zu Arrhythmien bis hin zum Kammerflimmern führen. Außerdem besitzt der Herzmuskel auch α_1 -Rezeptoren. Sie bewirken eine gesteigerte Kontraktionskraft, aber keine höhere Frequenz. (14)

In der Lunge finden sich im Bronchialsystem auf der glatten Muskulatur α_1 -Rezeptoren für Bronchokonstriktion und β_2 -Adrenozeptoren mit bronchodilatativer Wirkung. Die Gruppe der β_2 -Sympathomimetika hat sich in der Therapie von Asthma bronchiale und der chronisch obstruktiven Bronchitis als bewährte Arzneimittelgruppe etabliert. (11,14)

1.3.2.2 Kreislauf

Die Wirkung am gesamten Kreislauf setzt sich aus der Rezeptorwirkung am Herzen und der an den Blutgefäßen zusammen. Wie welcher Stoff wirkt, hängt, wie schon erwähnt, auch von der Rezeptorselektivität des Agonisten ab.

Im Gefäßsystem finden sich vor allem α_1 -Rezeptoren und weniger α_2 -Rezeptoren, die eine Konstriktion der Blutgefäße bewirken. Durch Erhöhung des peripheren Widerstandes kommt es so zu einer Blutdrucksteigerung unter Annahme eines konstanten Herzzeitvolumens. Die β_2 -Adrenozeptoren sind bei Aktivierung für den wesentlichen Teil der Vasodilatation verantwortlich. (14)

Direkte Sympathomimetika haben eine gewisse Rezeptorselektivität. So können einige Wirkstoffe wie Noradrenalin über vorwiegende α_1 - und β_1 -Wirkung am Herz stimulierend und in Gefäßen vasokonstriktorisch wirken, andere neben kardialer Stimulation (β_1) eine gleichzeitige Vasodilatation (β_2) auslösen. Reine β -Adrenozeptor-Agonisten bewirken ein Nachlassen des peripheren Widerstandes durch Weitstellung der Widerstandsgefäße und einen Blutdruckabfall trotz Anstieg der Herzfrequenz und gesteigerter Kontraktilität. (14)

1.3.2.3 Stoffwechsel

Zu den Stoffwechselwirkungen der β -adrenergen Stimulation zählen eine Erhöhung der Glykogenolyse in der Leber und im Muskel, der Lipolyse und eine Senkung des Plasmakaliumspiegels. Das Kalium wird über Stimulation der β_2 -Adrenozeptoren über die aktivierte Natrium-Kalium-ATPase in die Zelle verschoben. Dieser Mechanismus ist dafür

verantwortlich, dass Sympathomimetika eine Hypokaliämie als Nebenwirkung verursachen können. (14)

1.3.2.4 Zentralnervensystem

Ist der Agonist in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, kann er im ZNS wirksam werden. Stoffe wie Noradrenalin, Adrenalin und Isoprenalin gelangen beispielsweise nach intravenöser Injektion nicht ins ZNS, einige indirekt wirkende Sympathomimetika jedoch schon. Amphetaminähnliche Substanzen setzen auch im Gehirn Noradrenalin frei. Die Stimulation der zentralen α - und β -Rezeptoren verursacht eine Müdigkeitsunterdrückung, psychische Erregung, eine Appetitminderung und eine Atemstimulation. Die α_2 -selektiven Mimetika bewirken hingegen nur eine Suppression des Sympathikus, eine Steigerung der Aktionspotentialfrequenz des kardialen Vagus, eine Sedierung und eine Analgesie. Sie werden als Antisymphotonika bezeichnet. (14)

1.3.3 Sympathomimetika

Sympathomimetika sind Substanzen, die die Wirkung des Sympathikus imitieren. Prinzipiell werden direkte und indirekte Sympathomimetika unterschieden. Die auch natürlich vorkommenden direkten Sympathomimetika oder Adrenozeptor-Agonisten simulieren die Wirkung des Sympathikus in der Peripherie, indem sie über Rezeptoren eine Wirkung auslösen. Die indirekten Sympathomimetika bewirken eine vermehrte Ausschüttung von Noradrenalin in den synaptischen Spalt und sorgen so für vermehrte Stimulation. (14)

Unter den Adrenozeptor-Agonisten sind zwei große chemische Gruppen zu unterscheiden. Zu ihnen zählen die β -Phenylethyamin-Derivate und die Imidazolin-Derivate. Unter den indirekten Sympathomimetika finden sich auch viele β -Phenylethyamin-Derivate. Pharmakodynamisch lassen sich einige Aussagen von der Struktur der Phenylethylamine ableiten. Eine größere Zahl an OH-Gruppen bedeutet eine höhere Rezeptoraffinität - indirekte Sympathomimetika besitzen immer höchstens eine. Die β -Adrenozeptor-Affinität steigt mit der Größe des Substituenten am Stickstoffmolekül, die α -Adrenozeptor-Affinität sinkt gleichzeitig. (14)

1.3.3.1 Katecholamine

Als Katecholamine bezeichnet man allgemein die Gruppe der biogenen Amine mit einem Dihydroxyphenylrest. Zu ihnen gehören Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin und deren

Derivate. Sie erfüllen eine wichtige Funktion als Neurotransmitter und als zirkulierende Hormone. Noradrenalin ist in den sympathischen Nervenfasern und, neben Adrenalin, im Nebennierenmark vorhanden. Dopamin spielt hingegen unter anderem eine wichtige Rolle als Überträgersubstanz im extrapyramidalen System. Adrenalin ist ein Hormon des Nebennierenmarkes und findet sich verstreut in chromaffinen Zellen diverser Gewebe. (11)

1.3.3.2 Anwendung der Katecholamine

In der Chirurgie haben sich Katecholamine zur Blutstillung bei lokaler Applikation bewährt. Werden sie auf eine blutende Wunde aufgetragen, führen sie zur Konstriktion kleiner Gefäße. Häufig findet sich z.B. Adrenalin als Zusatz von Lokalanästhetika, um die Durchblutung am Injektionsort zu vermindern und damit die schmerzstillende Wirkung zu verlängern. Katecholamine werden außerdem lokal zur Abschwellung von Schleimhäuten verwendet. (11)

In der Notfall- und Intensivmedizin werden Katecholamine aufgrund ihrer Kreislaufwirkung häufig verwendet. Adrenalin und Noradrenalin können durch die Induktion der peripheren Vasokonstriktion einer Gefäßweitstellung im Rahmen eines Kreislaufschocks entgegenwirken. Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit werden solche hochpotenten Medikamente als Dauerinfusion, oder noch besser über Spritzenpumpen verabreicht, um exakte Dosierungen und konstante Blutspiegel zu erreichen. In der Anaphylaxie wirken sie hervorragend gegen die Histamin-induzierte Vasodilatation, Bronchokonstriktion und erhöhte Gefäßpermeabilität. (11)

1.3.4 Adrenalin

Unter Adrenalin oder Epinephrin versteht man – wie schon erwähnt – ein im Nebennierenmark gebildetes Katecholamin. Adrenalin wird aus der Aminosäure Tyrosin über Dopa, Dopamin und schließlich Noradrenalin zu Adrenalin synthetisiert. Gespeichert in Vesikeln wird es auf Acetylcholin-bedingte Depolarisation auf ein Aktionspotential freigesetzt. Die Ausschüttung und Regulation der Synthese werden über den Sympathikus gesteuert. Die Wirkung wird über die schon genannten Adrenozeptoren entfaltet. Nach seiner Freisetzung wird das Adrenalin mit einer Plasmahalbwertszeit von ein bis drei Minuten schnell wieder abgebaut. Enzyme, wie die Monoaminoxidase (MAO) oder die Katechol-O-Methyltransferase (COMT), wandeln es in inaktive Abbauprodukte um. (11,14)

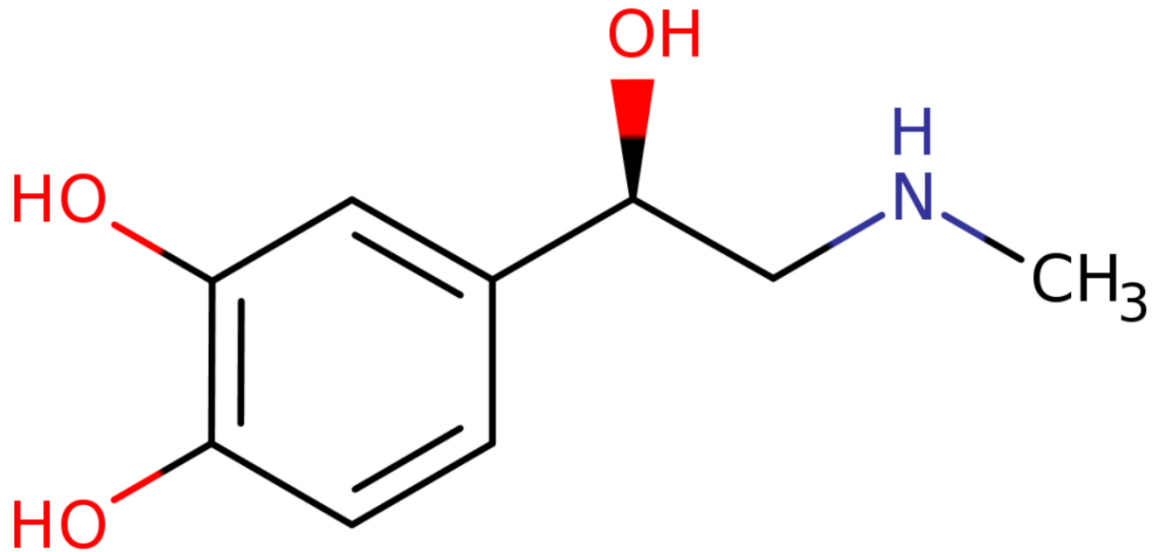


Abbildung 3: Strukturformel von Adrenalin (15)

Anders als Dopamin oder Noradrenalin ist Adrenalin weniger als Neurotransmitter, sondern in seiner Wirkung als zirkulierendes Hormon von Bedeutung. Das Nebennierenmark entspricht einem sympathischen Ganglion und ist Ort der Ausschüttung von Adrenalin in den systemischen Kreislauf. Als wichtiges Stresshormon übernimmt es überlebenswichtige Funktionen, auf die im folgenden Kapitel eingegangen wird. (11,14)

1.3.4.1 Pharmakodynamik

Adrenalin ist ein Agonist am α_1 -, β_1 - und β_2 -Rezeptor. In Blutgefäßen der inneren Organe, Haut und Schleimhaut werden vor allem die α -Rezeptoren aktiviert, wodurch es zur Vasokonstriktion und Minderversorgung kommt. In Skelettmuskeln sind vor allem β_2 -Rezeptoren vorhanden, über welche eine Erweiterung der Gefäße verursacht wird. Die Hirndurchblutung wird aufrechterhalten. Es kommt es zu einer Blutumverteilung in lebensnotwendige Organsysteme. Bei Adrenalinausschüttung durch den Sympathikus kann dadurch bei einer „fight-or-flight“-Reaktion wichtigen Funktionen Vorrang gewährt werden. (14,16)

Bei kleinen und mittleren Dosen von Adrenalin – so wie sie bei der physiologischen Ausschüttung vorkommen – sinkt der periphere Widerstand, weil die β -Wirkung in den Gefäßen überwiegt. Der mittlere arterielle Druck ändert sich nicht wesentlich und der Vagotonus muss nicht, wie beim Noradrenalin, wesentlich gesteigert werden. Deshalb kann die Herzfrequenz, Kontraktilität und das Schlagvolumen über die β_1 -Komponente

erhöht werden. Bei hohen Dosen überwiegt die α -adrenerge Wirkung und der mittlere arterielle Druck steigt an. Die Vasokonstriktion steigert den peripheren Gefäßwiderstand. Die β -Stimulation führt zu einer erhöhten Energiebereitstellung durch Glykogenolyse und Gluconeogenese in Leber und Skelettmuskel. Die Insulinausschüttung wird gehemmt und der Blutzuckerspiegel insgesamt angehoben. (14,16)

1.3.4.2 Pharmakologische Anwendung

Adrenalin wird als Notfallmedikament oder als Zusatz zu Lokalanästhetika zur Verbesserung der lokalen Wirkung eingesetzt. Es kann intramuskulär, intravenös, subkutan, inhalativ, endotracheal, topisch oder intraossär appliziert werden. Es darf auf keinen Fall intraarteriell angewendet werden, da starke Vasospasmen und Nekrosen auftreten können.

In Österreich sind unterschiedliche Arzneispezialitäten mit dem Wirkstoff Adrenalin erhältlich. Injektionslösungen sind als 1:1000 (Suprarenin®) und 1:10000 (L-Adrenalin®) Verdünnungen erhältlich. Für die Selbstapplikation im Falle einer Anaphylaxie sind Autoinjektoren wie der EpiPen Junior 150® oder der EpiPen 300® erhältlich und mittlerweile sehr gebräuchlich. Sie müssen vom Anwender/von der Anwenderin im Notfall am Oberschenkel angesetzt und ausgelöst werden. Eine intramuskuläre Injektion erfolgt dadurch automatisch. (17,18)

Es sei hier kurz erwähnt, dass nachfolgende Angaben, Auflistungen und Dosierungen keinen Anspruch auf Vollständigkeit gewähren. Es soll zum besseren Verständnis ein Überblick über die Anwendung geschaffen werden. Vor jedem Gebrauch muss jede Anwenderin/jeder Anwender sich selbstständig mit der Fachinformationen vertraut machen.

1.3.4.3 Indikationen und Dosierung

Zu den Anwendungsgebieten zählen der Herzkreislaufstillstand, schwere anaphylaktische Reaktionen (Stadium III und IV), der anaphylaktische Schock und der septische Schock bei persistierender Hypovolämie trotz Volumensubstitution. Adrenalin ist außerdem zur lokalen Anwendung zur Gefäßverengung bei Blutungen zugelassen. Zur lokalen Blutstillung eignen sich in Adrenalin getränkte Tupfer. (17,18)

Bei schweren anaphylaktischen Notfällen ist die intramuskuläre Gabe in den M. vastus lateralis zu bevorzugen. Hier eignen sich Dosen von 0,5 mg intramuskulär, die nach 15-20

Minuten wiederholt werden können. Die langsame intravenöse Injektion mit Einzeldosen von 0,1 mg Epinephrin sollte Intensivmedizinerinnen/Intensivmedizinern unter Monitoring vorbehalten sein. Hier eignet sich die Verwendung einer Spritzenpumpe zur Aufrechterhaltung eines konstanten Blutspiegels. Bei Kreislaufinstabilität wird eine Infusionsrate von 0,1-0,3 µg/kg Körpergewicht pro Minute angestrebt. Bei Schwellung der oberen Atemwege kann ein konzentriertes Präparat (z.B. Suprarenin® mit 1 mg/ml) vernebelt werden. (17,18)

Bei der kardiopulmonalen Reanimation wird bei nicht-schockbaren Rhythmen Adrenalin sofort und bei schockbaren nach dem dritten Schock verabreicht. Dabei ist die Verwendung von L-Adrenalin "Fresenius" spritzfertig 2,0 mg Ampullen® und Suprarenin 1 mg/ml Ampullen® gängig. Suprarenin® ist dabei nur in Verdünnung auf 10 ml – entsprechend einer Konzentration von 0,1 mg/ml – zu verabreichen. Die intravenöse Applikation ist zu bevorzugen. Ist diese nicht durchführbar, sollte Adrenalin intraossär verabreicht werden. Die endotracheale Verabreichung ist laut Fachinformation zwar noch zulässig, ist aber aufgrund der Studienlage nicht empfohlen. Am Schweinmodell konnten bei der endotrachealen Applikation sehr variable Blutspiegel und geringe Zuverlässigkeit nachgewiesen werden. (19) Nach intravenöser und intraossärer Gabe muss immer mit einem Bolus von mindestens 20 ml 0,9 %-iger Kochsalzlösung nachgespült werden, um zu gewährleisten, dass der Wirkstoff die zentrale Zirkulation erreicht. (17,18)

1.3.4.4 Kontraindikationen

Gegenanzeigen für die systemische Anwendung von Adrenalin sind die akute Hypertonie, eine Hyperthyreose, ein Phäochromozytom, ein Engwinkelglaukom, ein Prostataadenom mit Restharnbildung, eine paroxysmale Tachykardie, eine hochfrequente absolute Arrhythmie, eine schwere Nierenfunktionsstörung, eine KHK oder eine Myokarderkrankung, sklerotische Gefäßveränderungen und das Cor pulmonale. Im Rahmen der Reanimation oder im anaphylaktischen Notfall gelten keine absoluten Kontraindikationen. (17,18)

1.3.4.5 Nebenwirkungen

Adrenalin kann bei zu rascher Injektion oder zu hoch gewählten Dosen starke Nebenwirkungen verursachen. Auf die schwerwiegenden wird im Folgenden eingegangen. Bei AsthmapatientInnen kann es bei der Anwendung zu Überempfindlichkeitsreaktionen mit Asthmaanfällen und Bewusstseinsstörungen kommen. Ableitbar von der Hauptwirkung

können eine Hyperglykämie, eine metabolische Azidose, eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie ausgelöst werden. Psychiatrische Symptome wie Angst, Halluzinationen und Psychosen werden gehäuft beobachtet. Auch Kopfschmerzen und Krampfanfälle wurden vermehrt in Verbindung mit Adrenalin gebracht. Am Herz können Ischämien mit einer Myokardschädigung, der kardiogener Schock und tachykarde Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern ausgelöst werden. Eine anhaltende Blutgefäßkonstriktion kann periphere Ischämien verursachen und der Blutdruckanstieg das Auftreten von Hirnblutungen und Lungenödemem begünstigen. Die Adrenalinwirkung kann an der Niere zu Oligurie und Anurie führen. (17,18)

1.3.5 Adrenalin in der Reanimation

Adrenalin hat in der Reanimation nach wie vor einen hohen Stellenwert. Tierstudien haben gezeigt, dass die hohen Dosen in der Reanimation die Durchblutung der Skelettmuskulatur, der Leber, der Niere und des Splanchnikusgebietes über die α -Wirkung reduzieren würden. Dafür würde die Perfusion des Gehirns und des Myokards mit erhöhten Chancen einer erfolgreichen Defibrillation verbessert werden. Es kommt sozusagen zu einer Umverteilung des zirkulierenden Blutangebotes auf lebenswichtige Organe. (2,20)

Die β -adrenerge Wirkung am Herzen könnte den myokardialen Sauerstoffbedarf erhöhen, ektope ventrikuläre Arrhythmien – besonders unter Azidosen – und pulmonales arteriovenöses Shunting verursachen. Das Shunting würde wegen mangelnder Oxygenierung des Blutes vermehrt Hypoxien verursachen. Adrenalin könnte nach Anwendung die myokardiale Dysfunktion im ROSC und die Mikrozirkulation verschlechtern. (2,20)

2 Material und Methoden

Die Grundlage dieser Arbeit ist eine umfangreiche Literaturrecherche unter deutsch- und englischsprachigen Veröffentlichungen in den Datenbanken PubMed und Google Scholar über Adrenalin in präklinischen Kreislaufstillständen.

Der Schwerpunkt der Recherche wurde auf das Identifizieren randomisierter kontrollierter Studien gelegt, und dabei sind auch relevante Arbeiten anderen Designs zu dem Thema gefunden worden. Der kontrollierten, nachvollziehbaren Durchführung und dem Einschluss von Langzeitendpunkten wurde besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Die geeigneten Studien wurden daraufhin in ihren Ergebnissen – soweit es nach ihrer Heterogenität möglich ist – zusammengefasst und hinsichtlich ihrer Durchführung, Signifikanz und Aussagekraft beurteilt. Die Ergebnisse wurden mittels geeigneter Darstellungsmethoden aufbereitet, um einen Überblick über die intransparente Studienlandschaft zu bieten.

Die Suche wurde im Detail wie folgt durchgeführt: Über PubMed wurde mit den „Medical Subject Headings“, den sogenannten MeSH-Terms, eine Recherche durchgeführt. Die verwendeten Suchbegriffe waren „Epinephrine“ (MeSH) und „Heart Arrest“ (MeSH) oder „Cardiopulmonary Resuscitation“ (MeSH) mit dem Filter „Randomised Controlled Trial“ (publication type). Es wurde auch im nichtindexierten Bereich mittels des Zusatzes „not Medline“ (sb) nach Freitext gesucht: „Heart Arrest“ (title/abstract), „Cardiac Arrest“ (title/abstract) oder resuscitation (title/abstract) kombiniert mit „Epinephrine“ (title/abstract) oder „Adrenaline“ (title/abstract) und „randomised“ (title/abstract) oder „randomized“ (title/abstract). So konnten ausgeschlossen werden, dass nichtindexierte Publikationen übersehen werden. Im weiteren Verlauf wurden Beobachtungs- und experimentelle Studien zur Ergänzung gesichtet.

Grundpfeiler der Kapitel der Einleitung über die zugrundeliegende Pathophysiologie und die Pharmakologie der Wirkstoffe waren einerseits aktuelle Fachbücher der Pharmakologie, der Pathophysiologie und der Inneren Medizin ergänzt mit relevanten Studien zu den genannten Themen und andererseits auch die Fachinformationen der relevanten Wirkstoffe. Um den Ablauf der kardiopulmonalen Reanimation praxisnahe abbilden zu können, wurden aktuelle Guidelines des ERC herangezogen.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Studienauswahl

In der Analyse wurden in erster Linie zwei randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Auf diese Weise wird ein hoher Evidenzgrad erreicht, andere Einflussfaktoren werden kontrolliert und es ergeben sich möglichst strukturgleiche Gruppen. Der einzige Unterschied sollte die zu untersuchende Intervention sein, um eine objektive Auswertung zu ermöglichen. Eingeschlossen wurden RCTs, die Erwachsene im OHCA untersuchten und vom Rettungsdienstpersonal gemäß anerkannten Behandlungsalgorithmen betreut wurden. PatientInnen, die zum Zeitpunkt der Rekrutierung das 16. Lebensjahr offensichtlich noch nicht abgeschlossen hatten oder in ersichtlicher Weise schwanger waren, sollten ausgeschlossen werden. In der Auswahl der Studien wurde bewusst auf solche, die Kinder einschlossen, verzichtet. An pädiatrischen PatientInnen müssten allein wegen der zu Erwachsenen meist fundamental unterschiedlichen Ursachen von Kreislaufstillständen eigene Analysen durchgeführt werden. Deshalb wurden sie im Rahmen dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Ein weiteres wichtiges Kriterium bestand darin, dass die ausgewählten Studien die Applikation von Adrenalin mit jener von Kochsalz oder einem anderen pharmakologisch unwirksamen Placebo verglichen. Durch den Vergleich mit dem Placebo soll erkannt werden, ob die Adrenalingabe in Standarddosis von 1 mg einen positiven Einfluss auf den weiteren Verlauf hat. Auf die Gabe eines unwirksamen Alternativpräparates sollte keinesfalls verzichtet werden, um – bis auf die untersuchte Intervention – Behandlungsgleichheit der Untersuchungsgruppen zu erreichen. Würde in der Reanimation gänzlich auf die intravenöse Verabreichung von Medikamenten verzichtet, würden andere Einflussfaktoren wie die Zeitersparnis durch Verzicht auf Anlage eines intravenösen Zuganges die Interpretation der Ergebnisse erschweren.

Die ausgewählten Studien sollten definierte Endpunkte beschreiben. Es wurde nach Studien gesucht, in der die ROSC-Raten, das Überleben bis zur Krankenhauseinweisung und bis zur Krankenhauserlassung und das neurologische Langzeit-Outcome zum Zeitpunkt der Krankenhauserlassung erfasst wurden.

Das Ergebnis der Literaturrecherche waren zwei qualitativ hochwertige, randomisierte kontrollierte Studien mit Placebogruppe. (21,22) Da nur die genannten zwei die erwünschten Qualitätskriterien erfüllten, wurde mit Vorsicht zu Studien ein Bezug

hergestellt, die nicht zur Gänze die gewünschten Voraussetzungen erfüllten. Olasveengen et al. veröffentlichte 2009 eine RCT, in der die Verabreichung von Medikamenten in der Reanimation gegen den gänzlichen Vorenthalt von medikamentöser Intervention verglichen wurde. Diese soll auch erwähnt werden, da sie erste Anhaltspunkte zur Adrenalinwirkung – verglichen mit einem Placebo – enthielt und Ausgangspunkt weiterer wichtiger Studien war. (23) Des Weiteren wurde die sekundäre Analyse von Perkins zur PACA- und PARAMEDIC2-Studie mit aussagekräftiger Subgruppenanalyse herangezogen. (24)

Die Ergebnisse von Beobachtungsstudien sollen wegen des geringen Evidenzgrades nur in der Diskussion mit den randomisierten und kontrollierten verglichen werden. Reviews, Kommentare, Tierstudien und andere Übersichtsarbeiten, die keine Originaldaten enthalten, wurden nicht berücksichtigt.

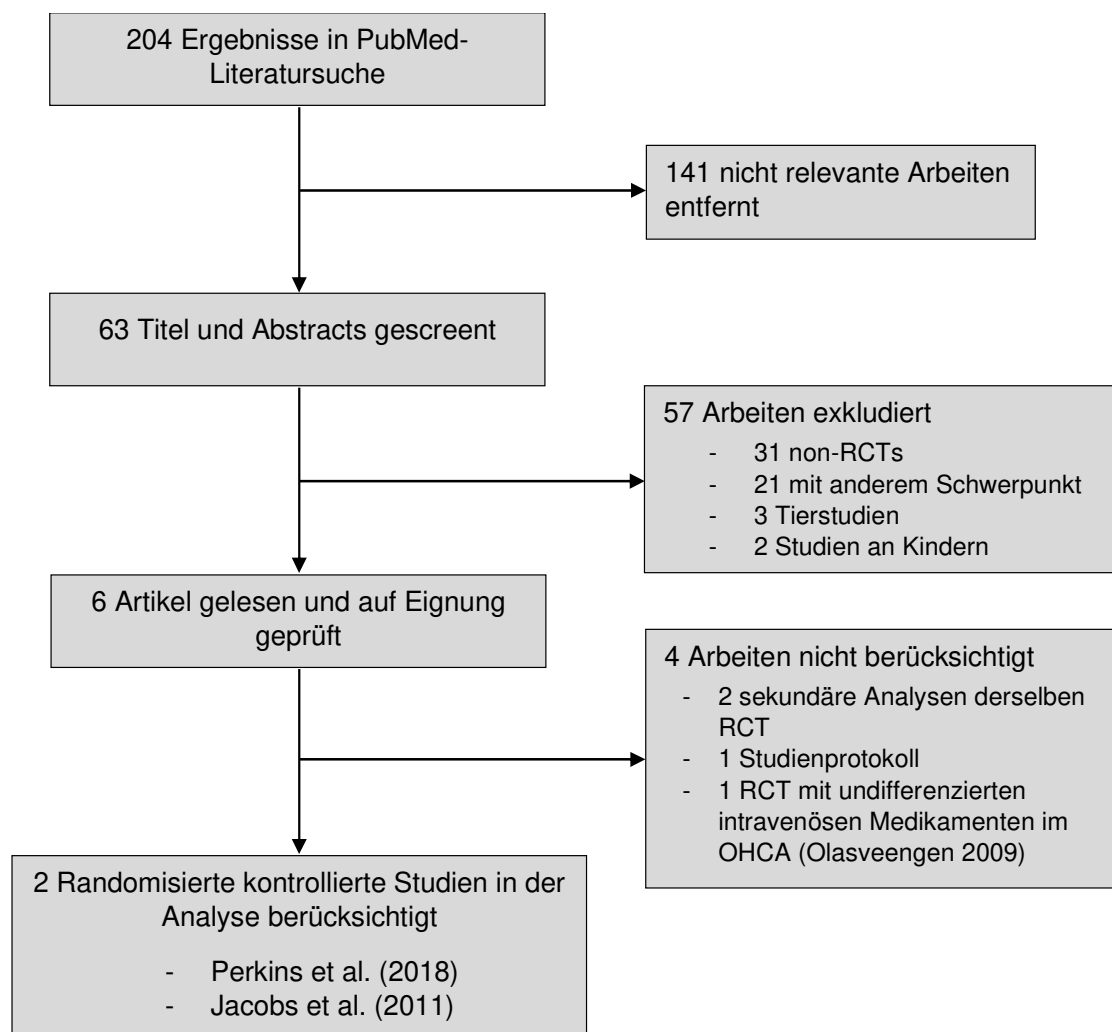


Abbildung 4: Flowchart des Studienauswahlprozesses

3.2 Ausgewählte Studien

Adrenalin wird seit den 1960ern in der präklinischen Reanimation verwendet. Die Wirksamkeit der Anwendung wurde in den folgenden knapp 50 Jahren nicht mittels Studien in einem zuverlässigen Design evaluiert, obwohl schon früh erste Bedenken wegen des Einflusses auf das neurologische Langzeitoutcome geäußert wurden. Diverse Beobachtungsstudien und retrospektive Datenanalysen von reanimierten PatientInnen lieferten zunehmend Anhaltspunkte und sorgten für Diskussionen.

Insgesamt wurden bisher wenige kontrollierte Studien im Rahmen der Reanimation durchgeführt. Zu den erschwerenden Umständen von Studien in der Notfallmedizin gehören ethische Konflikte, die bei Vorenthaltung einer potenziell lebenserhaltenden Therapie aufkommen, die erschwerte Einholung des Einverständnisses von ProbandInnen und der lange Beobachtungszeitraum, um überhaupt Langzeitdaten zu erhalten.

Für Diskussionen sorgte eine große Beobachtungsstudie in Schweden (Holmberg 2002), die Adrenalin als unabhängigen Prädiktor für schlechtes Outcome beschrieb. Von 4566 PatientInnen, die Adrenalin erhielten, waren 156 (3,4%) nach einem Monat am Leben. Von der Gruppe ohne Adrenalin überlebten von 6207 388 (6,3%). Das Studiendesign war allerdings generell sehr anfällig für Fehler. Die Adrenalin-Gruppe zeigte in ihren Charakteristika deutliche Unterschiede zur Gruppe ohne Adrenalin, wie ein längeres Delay zwischen Notruf und Eintreffen der Rettungskräfte, geringere Raten an schockbaren Rhythmen, eine geringere Rate an ErsthelferInnen-CPR und andere. Damit waren in der Adrenalingruppe wesentlich mehr negative Einflussfaktoren auf die Überlebensrate prävalent als in der Vergleichsgruppe. Aufgrund der fehlenden Strukturgleichheit und des Studiendesigns kann den Ergebnissen keine Kausalität zugeordnet werden. Zu viele einflussreiche Confounder und eine fehlende Randomisierung erschwerten die Interpretation, aber die negativen Ergebnisse lieferten umso mehr Grund, ordentliche randomisierte Studien in der Reanimation durchzuführen. (25)

Olasveengen et al. publizierte 2009 die Ergebnisse einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie, in der ALS-Reanimationen mit Anlage eines intravenösen Gefäßzuganges und Medikamentenverabreichung gegen Reanimationen ganz ohne medikamentöse Maßnahmen und ohne Anlegen eines IV-Zuganges gegenübergestellt wurden. Es sind insgesamt 916 PatientInnen randomisiert und 851 in die Untersuchung eingeschlossen worden. Das Ziel der Untersuchung war festzustellen, ob sowohl die Gabe von Medikamenten als auch die Ablenkung von einer suffizienten HDM durch

zeitaufwändige Maßnahmen wie der Schaffung eines intravenösen Zuganges Auswirkungen auf das Outcome haben. Dabei wurde in 79 % Adrenalin, in 46 % Atropin und in 17 % Amiodaron verabreicht – es handelte sich also um ein fundamental anderes Design. Dennoch lieferte die Studie Ergebnisse, die den Ausgangspunkt für weitere Forschung darstellten. Es zeigte sich, dass eine Medikamentenapplikation das kurzzeitige Überleben signifikant verbesserte (40% gegen 25%; OR 1.99; 95% KI 1.48-2.67; P=0,001), jedoch das Überleben bis zur Krankenhausentlassung nicht signifikant erhöht wurde (10,5% gegen 9,2%; OR 1,16; 95% KI 0,74-1,81 P=0,45). (23) Anhand der Resultate konnte nicht nachgewiesen werden, dass Adrenalin das Überleben auf lange Sicht verbessert – eine Verschlechterung blieb dabei auch nicht auszuschließen. Aufgrund der fehlenden Signifikanz, der schweren Zuordenbarkeit, für welche Effekte welches Medikament verantwortlich war, der zu geringen Populationsgröße und der fehlenden Verblindung konnte keine Aussage zur Sicherheit der Adrenalinanwendung in der Reanimation gemacht werden. (23)

Nach langer Planung und mehreren Verhandlungen mit den zuständigen Ethikkommissionen veröffentlichten Jacobs et al. 2011 die erste randomisierte kontrollierte Studie, die Adrenalin gegen ein Placebo im Rahmen von OHCA verglich. Hier zeigten sich wieder große Probleme, genügend PatientInnen zu rekrutieren. Geplant als multizentrische Studie, um statistische Signifikanz mit genügend Fallzahlen zu erreichen, war nach Abspringen von vier Rettungsdienst Anbietern aufgrund ethischer Bedenken nur eine einzige Organisation involviert. (21)

Perkins publizierte 2018 die erste große randomisierte kontrollierte Studie mit 8014 ProbandInnen, an der fünf Rettungsdienst Anbieter des National Health Service (UK) teilnahmen. Sie ist die erste Studie ihrer Art mit adäquater Randomisierung, statistisch aussagekräftiger ProbandInnenzahl und gut dokumentierten Charakteristika der Gruppen, auf die im Folgenden eingegangen wird. (22)

3.2.1 PACA-Trial

Jacobs et al. führten 2011 die erste randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie ihrer Art zu Adrenalin im OHCA als Single-Center-Studie in Westaustralien von August 2006 bis November 2009 durch. Es wurden 601 PatientInnen in die beiden Gruppen eingeteilt, 272 erhielten letztendlich Adrenalin und 262 das Placebo. (21)

Die Betreuung der PatientInnen wurde durch trainierte Paramedics der St John Ambulance Western Australia (SJA-WA), dem einzigen Rettungsdienstanbieter der Region, durchgeführt. Auf diese Weise können alle Notrufe zentral empfangen und alle lokalen Kreislaufstillstände erfasst werden. Bis zum Zeitpunkt der Studiendurchführung wurde von der SJA-WA aufgrund schlechter Evidenzlage zugunsten besserer Reanimationsbedingungen keine Medikation während der Reanimation verabreicht. Im Rahmen der Studie wurde entweder Adrenalin in einer 1:1000 Verdünnung oder ein Placebo gegeben. Jeder Rettungswagen hielt zu jedem Zeitpunkt zwei Ampullen mit 10 mg Adrenalin auf 10 ml oder 10 ml reiner Kochsalzlösung bereit. Für die Anwenderin/den Anwender war es nicht erkenntlich, ob Adrenalin enthalten war oder nicht – die AnwenderInnen waren damit ausreichend verblindet. Wenn die Indikation vorlag, wurde ein Milliliter verabreicht und danach mit 30 ml Kochsalzlösung nachgespült. Die Gabe des Studienpräparates wurde maximal zehn Mal wiederholt. Ein Abbruch wurde nach frühestens 20 Minuten durchgehender Asystolie trotz maximalen Reanimationsbemühungen und optimaler Versorgung durchgeführt. Alle an der Studie teilnehmenden Paramedics wurden in der Anwendung ausführlich geschult. (21)

3.2.1.1 Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die Überlebensrate bis zur Krankenhausentlassung. Sekundäre Endpunkte waren ein präklinischer ROSC, die Überlebensrate und die Cerebral Performance Category (CPC) zur Krankenhauseinweisung. Ein guter neurologischer Zustand wurde als CPC 1 oder 2 definiert. (21)

CPC 1	Gute Hirnfunktion (normales Leben): bei Bewusstsein, wach, arbeitsfähig, eventuell geringgradiges neurologisches oder psychologisches Defizit
CPC 2	Moderate Störung der Gehirnfunktion (körperlich eingeschränkt aber unabhängig): bei Bewusstsein, im täglichen Leben nicht auf Hilfe angewiesen
CPC 3	Schwere Störung der Hirnfunktion (bei Bewusstsein aber körperlich eingeschränkt und betreuungsbedürftig): braucht Hilfe im täglichen Leben, eingeschränkte Kognition
CPC 4	Koma/vegetativer Zustand (ohne Bewusstsein): keine Wahrnehmung der Umgebung, keine Interaktion mit der Umgebung
CPC 5	Hirntod, bestätigt oder Tod nach traditionellen Kriterien

Tabelle 2: Die Cerebral Performance Category Scale (CPC) (26)

Die Cerebral Performance Category (CPC) ist die am häufigsten verwendete Einteilung des neurologischen Zustandes und funktionellen Outcomes nach einer Reanimation. Sie gilt als zuverlässiger Prädiktor des Langzeitüberlebens und eignet sich für die systematische Erfassung und Reanimationsforschung. (21,26)

3.2.1.2 Ein-, Ausschlusskriterien und Randomisierung

Es wurden im PACA-Trial alle OHCA im Zeitraum vom August 2006 bis November 2009 gescreent. Eingeschlossen wurden alle PatientInnen im OHCA jeder Ursache, im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen die Reanimation durch Paramedics begonnen wurde. Die Reanimation wurde gemäß den aktuellen Guidelines des Australian Resuscitation Councils durchgeführt, wonach 1 mg Adrenalin bei Indikation alle drei Minuten verabreicht werden sollte. Die Randomisierung erfolgte zu dem Zeitpunkt, an dem die Indikation zur Verabreichung parenteraler Medikamente gestellt wurde und die Studienampulle ausgewählt wurde. Dies war nach dem dritten Schock oder nach Schaffung eines intravenösen Zuganges bei nicht-schockbaren Rhythmen der Fall. (21)

3.2.1.3 Ergebnisse

Von den insgesamt 4103 gescreenten OHCA wurden nach Exklusion von PatientInnen mit eingetretenen Todeszeichen 2513 inkludiert. Nach weiterem Ausschluss wurden 601 PatientInnen randomisiert, von denen 256 das Placebo und 264 Adrenalin verabreicht wurde. Bei den anderen konnte kein IV-Zugang geschaffen werden oder andere Gründe störten den Studienablauf. Die Auswertung der Daten wurde als Intention-to-treat und per-protocol-Analyse durchgeführt.

Die Baseline-Charakteristika der Gruppen waren ähnlich. Das mittlere Alter betrug in der Placebogruppe $64,9 \pm 17,4$ und in der Adrenalingruppe $64,3 \pm 17,5$ Jahre. Männer sind in beiden Gruppen vorwiegend vertreten (P: 74,8%, A: 71,0%), der initiale Herzrhythmus war beim Placebo in 48,1 % der Fälle schockbar und bei Adrenalin in 43,8 % der Fälle.

In der Adrenalingruppe war die ROSC-Rate im Gegensatz zur Kontrollgruppe (23,5% gegen 8,4%; OR 3,4; 95% KI 1,4-3,6; $p < 0,001$) und die Überlebensrate zum Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung (25,4% gegen 13,0%; OR 2,3; 95% KI 1,4-3,6; $p < 0,001$) signifikant höher. Die Überlebensrate zur Entlassung aus dem Krankenhaus war zwar nicht signifikant höher, aber insgesamt doppelt so groß wie in der Placebogruppe (4,0% gegen

1,9%; OR 2,2; 95% KI 0,7-6,3; p=0,15). Es sei hier angemerkt, dass insgesamt nur 16 PatientInnen bis zur Krankenhausentlassung überlebten. Mit neurologisch gutem Outcome (CPC 1-2) verließen 14 von den 16 PatientInnen das Spital, entsprechend 9 (81,8%) der Überlebenden der Adrenalingruppe und 5 (100%) der Placebogruppe. Von den insgesamt randomisierten wurden in der Adrenalingruppe 11 von 272 (3,3%) und in der Placebogruppe 5 von 262 (1,9%) in neurologisch gutem Zustand aus dem Krankenhaus entlassen (OR 1,76; 95% KI 0,58-5,32). Die zwei PatientInnen mit schlechtem neurologischem Outcome fielen in die Adrenalingruppe. (21)

Jacobs et al. (2011)	
ROSC-Rate	A: 23,5% P:8,4% A: 64/262 P: 22/272
Überlebensrate zum Eintreffen im Krankenhaus	A: 25,4% P:13,0%; OR 2,3 (95% KI 1,4-3,6) A: 69/272 P: 34/262
Überlebensrate zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung	A: 4,0% P: 1,9%; OR 2,2 (95% KI 0,7-6,3) A: 11/272 P: 5/262
Gutes neurologisches Überleben zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung (CPC 1/2)	A: 9/272 (3,3%) P: 5/262 (1,9%) OR 1,76 (95% KI 0,58-5,32)

Tabelle 3: Endpunkte der PACA-Studie (21)

3.2.1.4 Einschränkungen

Die um ein Vielfaches höher geplante ProbandInnenzahl der Studie konnte bei weitem nicht realisiert werden. Obwohl sie als multizentrische Studie geplant worden war, nahm wie schon erwähnt, nur ein einziger Rettungsdienstanbieter an der Studie teil. Bei einigen Fragestellungen konnte dadurch keine statistische Signifikanz erreicht werden. Die Qualität der CPR konnte außerdem nicht erfasst werden und der Einfluss nicht berücksichtigt werden. Der Zeitpunkt der Adrenalingabe wurde im Studienprotokoll, im Gegensatz zu Perkins (22), nicht erfasst. Auch die Teilnahme an der Studie war für die Paramedics freiwillig – nur 40 % der geeigneten PatientInnen wurden so rekrutiert. (21)

3.2.2 PARAMEDIC2-Trial

Perkins et al. veröffentlichten 2018 die PARAMEDIC2-Studie (Prehospital Assessment of the Role of Adrenaline: Measuring the Effectiveness of Drug Administration in Cardiac Arrest) – eine randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde Studie – mit 8014 PatientInnen im Kreislaufstillstand im Vereinigten Königreich. Die Durchführung wurde vom National Health Service Ambulance Service übernommen. Dabei wurde entweder Adrenalin (4015 PatientInnen) oder eine Kochsalzlösung (3999 PatientInnen) injiziert. Abgesehen von der Studienintervention wurde die Reanimation nach den anerkannten Leitlinien aus dem Jahr 2005 durchgeführt. (22)

3.2.2.1 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die Überlebensrate nach 30 Tagen. Sekundäre Outcomes waren die Überlebensrate bis zur Ankunft und zur Entlassung aus dem Krankenhaus, die Rate der PatientInnen mit gutem neurologischem Outcome (≤ 3 nach der modifizierten Rankin-Skala) bei Krankenhausentlassung und nach 3 Monaten und die durchschnittliche Dauer des Krankenhaus- und Intensivaufenthaltes. (22)

mRS 0	Keine Symptome
mRS 1	Keine relevante Beeinträchtigung, Aktivitäten des täglichen Lebens ohne Einschränkungen trotz Symptomen durchführbar
mRS 2	Leichte Beeinträchtigung, benötigt wenig Hilfe im täglichen Leben, arbeitsfähig
mRS 3	Moderate Beeinträchtigung, benötigt etwas Hilfe im täglichen Leben, gehen ohne Hilfe möglich
mRS 4	Höhergradige Beeinträchtigung, gehen ohne Hilfe nicht möglich, benötigt Assistenz bei der Körperpflege
mRS 5	Schwere Beeinträchtigung, Bettlägerigkeit, Inkontinenz, benötigt ständig pflegerische Hilfe
mRS 6	Tod

Tabelle 4: Die Modified Rankin Scale (mRS) (27)

Die Modified Rankin Scale (mRS) diente ursprünglich der Beschreibung der Behinderung von PatientInnen nach einem Schlaganfall und wird mittlerweile generell zur Quantifizierung der neurologischen Beeinträchtigung in klinischen Studien herangezogen. Sie reicht von 0 bis 6 und dient der Beschreibung des Bereiches von völliger Gesundheit bis zum Tod. (22,27)

In Übereinstimmung mit der europäischen Gesetzgebung wurde die Studie ohne eine schriftliche Zustimmung der StudienteilnehmerInnen durchgeführt. Diese wurde im Nachhinein mittels einer Einverständniserklärung durch die Patientin/den Patienten selbst oder eineN RechtsvertreterIn eingeholt. Auf diese Weise konnten Daten auch nach Reanimationen gesammelt werden. (22)

3.2.2.2 Ein-, Ausschlusskriterien und Randomisierung

Erwachsene PatientInnen, die einen prähospitalen Kreislaufstillstand erlitten und durch die Paramedics der NHS, die für die Studie trainiert wurden, eine protokollgemäße ALS-Reanimation erhielten, sind in die Studie eingeschlossen worden. Ausschlusskriterien waren ein Alter von weniger als 16 Jahren, ein Herzstillstand aufgrund einer Anaphylaxie oder Asthma oder die Gabe von Adrenalin vor dem Eintreffen der auf die Studie eingeschulten Paramedics. (22)

Wenn erste Reanimationsbemühungen (HDM und Defibrillation) nicht erfolgreich waren, wurde die Patientin/der Patient mit dem Öffnen des Studien-Medikamentenpaketes zufällig entweder zur Placebo- oder Interventionsgruppe zugeteilt. Die ident aussehenden, aber nummerierten Fertigspritzen enthielten jeweils entweder eine 0,9 %ige Kochsalzlösung oder 1 mg Adrenalin. Die Randomisierungssequenz war computergeneriert und eine Zuteilung auf ein Verhältnis von 1:1 wurde angestrebt. Die Maßnahmen wurden fortgesetzt, bis die Reanimation beendet war, der ROSC eintrat oder der/die PatientIn in einem Spital übergeben wurde. (22)

3.2.2.3 Auswertung und Ergebnisse

Die primäre Auswertung wurde in der modifizierten Intention-to-Treat-Population durchgeführt. Diese Gruppe beinhaltete alle PatientInnen, die randomisiert wurden und entweder das Verum- oder das Placebopräparat erhalten haben. Die Ergebnisse wurden ohne Anpassung an das Alter, an das Geschlecht, an das Intervall zwischen Notruf und Eintreffen der Rettungskräfte, an das Delay bis zum Verabreichen des Studien-Präparates, an die Ursache des Stillstandes, an den initialen Rhythmus oder an durchgeführte LaiInnenreanimation gemittelt. Die Werte der Modified Rankin Scale wurden binär als „gut“ für 0-3 und „schlecht“ für 4-6 erfasst. (22)

Von 10.623 gescreenten PatientInnen wurden nach Vorausscheidung nach Ausschlusskriterien 8103 durch das Öffnen des Studien-Medikamentenpaketes randomisiert. Von den Randomisierten wurde bei 87 im Nachhinein entschieden, dass sie

nicht geeignet waren. Die restlichen 8014 wurden in die Intention-to-Treat-Analyse eingeschlossen. Die Baseline-Charakteristika der Epinephrin- und Placebogruppe waren ähnlich. Das durchschnittliche Alter der StudienteilnehmerInnen betrug im Mittel $69,7 \pm 16,7$ und $69,8 \pm 16,7$, wovon 65,0 % und 64,6 % männlich waren. Die initialen kardialen Rhythmen waren in der Adrenalingruppe zu 19,2 % schockbar, in der Placebogruppe zu 18,7 %. Die Schlüsselintervalle bis zur Versorgung beider Gruppen waren auch vergleichbar. (22)

Die Rate an ROSC war in der Adrenalingruppe – wie zu erwarten – wesentlich höher (1457/4015 (36,3%) gegen 468/3999 (11,7%); OR 4,30 mit 95 % KI 3,83-4,83). Auch die Überlebensrate bis zum Eintreffen im Krankenhaus war in der Verumgruppe signifikant höher (A:23,8%, P:8,0%; nicht adjustierte Odds-Ratio von 3,59 mit einem 95 % KI von 3,14 bis 4,12). Bis zur Krankenhausentlassung schnitt die Adrenalingruppe besser ab (3,2% vs. 2,3%; nicht adjustierte Odds-Ratio von 1,41 mit einem 95 % KI von 1,08 bis 1,86). In der Adrenalingruppe waren nach drei Monaten insgesamt signifikant mehr PatientInnen am Leben (3,0% gegen 2,2%, nicht-adjustierte Odds-Ratio von 1,14 mit einem 95 % KI von 1,07-1,87). (22)

Perkins et al. 2018	
ROSC-Rate	A: 36,3% P: 11,7%; OR 4,30 (95% KI 3,83-4,83) A: 1457/4015 P: 468/3999
Überlebensrate zum Eintreffen im Krankenhaus	A: 23,8% P: 8,0%; OR: 3,59 (95% KI 3,14-4,12) A: 947/3973 P: 319/3982
Überlebensrate zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung	A: 3,2% P: 2,3%; OR 1,41 (95% KI 1,08-1,86) A: 128/4009 P: 91/3995
3 Monate-Überlebensrate	A: 3,0% P: 2,2%; OR: 1,14 (95% KI, 1,07-1,87) A: 121/4009 P: 86/3991
Gutes neurologisches Überleben zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung	A: 2,2% P: 1,9%; OR 1,18 (95% KI, 0,86-1,61) A: 87/4007 P: 74/3994
Gutes neurologisches Überleben nach 3 Monaten	A: 2,1% P: 1,6%; OR 1,31 (95% KI, 0,97-2,01) A: 82/3986 P: 63/3979

Tabelle 5: Endpunkte der PARAMEDIC2-Studie (22)

In der Adrenalingruppe waren 130 PatientInnen (3,2%) nach 30 Tagen am Leben, in der Placebogruppe 94 (2,4%) – entsprechend einer nicht-adjustierten Odds-Ratio von 1,39 (95% KI von 1,06 bis 1,82, $p=0,02$). (22) Die Number-needed-to-Treat um einen Tod zu verhindern beträgt 112 nach 30 Tagen.

Hinsichtlich des guten neurologischen Outcomes war nach 30 Tagen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen erfassbar (A: 2,2%, P: 1,9%, nicht adjustierte Odds-Ratio von 1,18 mit einem 95 % KI von 0,86 bis 1,61). Auch nach 3 Monaten konnte keine Signifikanz erreicht werden (Siehe Tabelle). (22) Eine schwere neurologische Beeinträchtigung ($mRS \geq 4$) war unter den Überlebenden der Adrenalingruppe häufiger (39 von 126 (31,0%) gegen 16 von 90 (17,8%)).

3.2.2.4 Einschränkungen

Verschiedene Faktoren könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Eine frühere Adrenalingabe könnte Auswirkungen auf die Rhythmus-Veränderung haben. In der durchgeführten Studie dauerte es relativ lange (im Mittel 6,6 Minuten) bis zum Eintreffen der Rettung und weitere 13,8 Minuten, bis ein Präparat verabreicht wurde. Die Studiendurchführenden erfassten außerdem nicht den neurologischen Zustand der PatientInnen vor dem Herzstillstand – auch wenn die Zahl der PatientInnen mit schwerer neurologischer Beeinträchtigung vor dem Ereignis als sehr gering anzunehmen war. Es gab außerdem kaum Information über die Qualität der CPR, welche nachgewiesenermaßen das Outcome maßgeblich beeinflusst. (22,28)

3.3 Zusammenfassung der primären Ergebnisse

Die zwei aussagekräftigsten Studien zu dem Thema – Jacobs et al. (21) und Perkins et al. (22) – ähnelten einander sehr in ihrer Durchführung, in ihrer randomisierten und kontrollierten Form, ihrer Auswertung und im Endeffekt auch in ihren Ergebnissen. Die Einschlusskriterien sind vergleichbar, auch wenn Jacobs et al. Stillstände jeglicher Ursache inkludierten und Perkins et al. solche aufgrund von Asphyxie, Anaphylaxie oder Asthma ausschlossen. Die Intervention war bei beiden Studien ident und beide stellten eine strukturgleiche Kontrollgruppe auf. Die Baseline-Charakteristika der Gruppen der beiden Studienpopulationen zeigen keine wesentlichen Unterschiede.

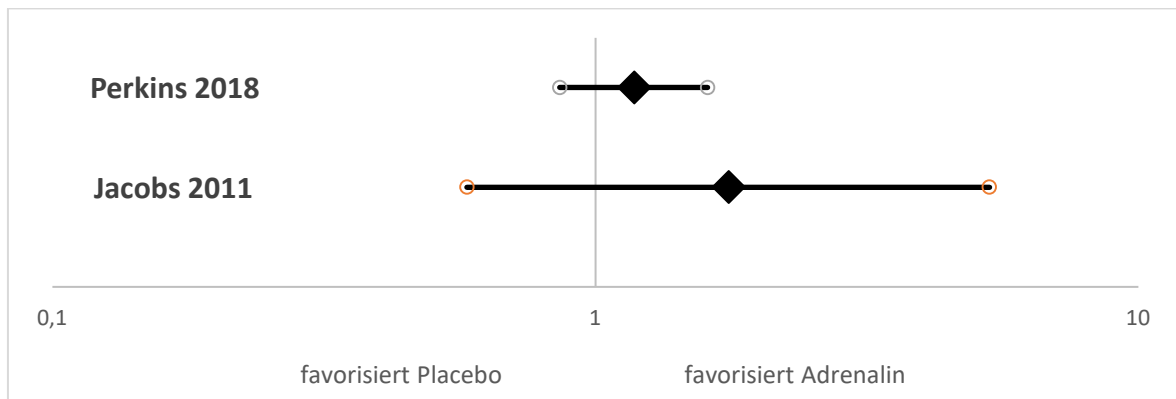
Autor, Jahr	Studienpop.	Einschlusskriterien	Alter	Initialer Rh. schockbar	Beobachteter Stillstand
Jacobs et al., 2011	A: 264 P(0,9%NaCl): 256	OHCA, ≥ 18 Jahre	A: 64,3 \pm 17,5 P: 64,9 \pm 17,4	A: 43,8%. P: 48,1%	A: 53,7% P: 58,0%
Perkins et al., 2018	A: 4015 P (0,9%NaCl): 3999	OHCA, ≥ 16 Jahre, ohne Asthma, Asphyxie, Anaphylaxie	A: 69,7 \pm 16,7 P: 69,8 \pm 16,7	A: 19,2% P: 18,7%	A: 61,4% P: 61,0%

Tabelle 6: Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen (21,22)

Hinsichtlich der Aussagekraft ist die Studie von Perkins et al. überlegen. Mit viel größeren Fallzahlen konnten die Ergebnisse mit wesentlich kleinerer Unsicherheit formuliert werden. Im PACA Trial waren aufgrund der kleinen Population zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung nur 16 PatientInnen am Leben – eine für statistische Zwecke sehr kleine Zahl.

3.3.1 Primärer Endpunkt

Es ist in beiden Studien nicht gelungen, hinsichtlich der Überlebensrate in neurologisch gutem Zustand zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung ($CPC \leq 2$, $mRS \leq 3$) einen Vorteil durch Adrenalingabe in der Reanimation nachzuweisen. Auch 3 Monate nach Krankenhausentlassung verfehlten Perkins et al. knapp die statistische Signifikanz (82/3986 (2,1%) P: 63/3979 (1,6%); OR 1,31; 95% KI, 0,97-2,01). (21,22)

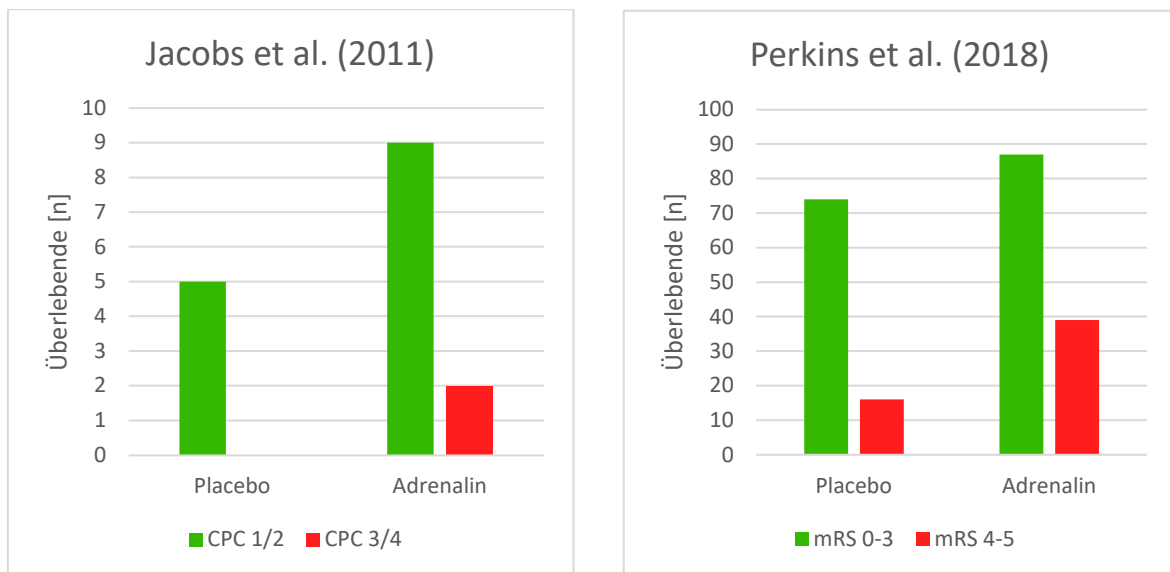


Jacobs et al. (2011)	A: 9/272 (3,3%) P: 5/262 (1,9%); OR 1,76 (95% KI 0,58-5,32)
Perkins et al (2018)	A: 87/4007 (2,2%) P: 74/3994 (1,9%); OR 1,18 (95% KI, 0,86-1,61)

Abbildung 5: OR mit 95 % KI für neurologisch intaktes Überleben zur Krankenhausentlassung ($CPC \leq 2$, $mRS \leq 3$) in der Adrenalin- und Placebogruppe (21,22)

Tendenziell sollte den Studienergebnissen des PACA- und des PARAMEDIC2-Trial nach Adrenalin ein neurologisch intaktes Überleben begünstigen. Die statistische Auswertung ist jedoch mit einer großen Unsicherheit behaftet.

Betrachtet man die Verteilung der Überlebenden, die kein gutes neurologisches Outcome erreichten, fällt Folgendes auf: Eine schwere Beeinträchtigung tritt im Gegensatz zur Placebogruppe vermehrt in der Adrenalingruppe auf. Nach den Ergebnissen von Perkins et al. (22) ist nach Adrenalingabe in der Reanimation die Chance, das Krankenhaus mit schwerer Beeinträchtigung zu verlassen um 2,44-mal höher als nach der Verabreichung des Placebos (A: 39/4007 (1,0%), P: 16/3994 (0,4%); OR: 2,44; 95% KI von 1,36 - 4,38). Der Anteil an schwer Geschädigten ist in der Verumgruppe signifikant höher. Die Number-needed-to-Harm beträgt 175. Wird 175 PatientInnen in der Reanimation Adrenalin verabreicht, wird bei einer Patientin/einem Patienten eine schwere neurologische Beeinträchtigung (CPC 3-4 oder mRS 4-5) mehr verursacht.



Studie	Grad der Beeinträchtigung	Placebo	Adrenaline
<i>Jacobs et al. (2011)</i>	CPC 1-2	5/262 (1,9%)	9/272 (3,3%)
	CPC 3-4	0/262 (0%)	2/272 (0,7%)
<i>Perkins et al. (2018)</i>	mRS 0-3	74/3994 (1,9%)	87/4007 (2,2%)
	mRS 4-5	16/3994 (0,4%)	39/4007 (1,0%)

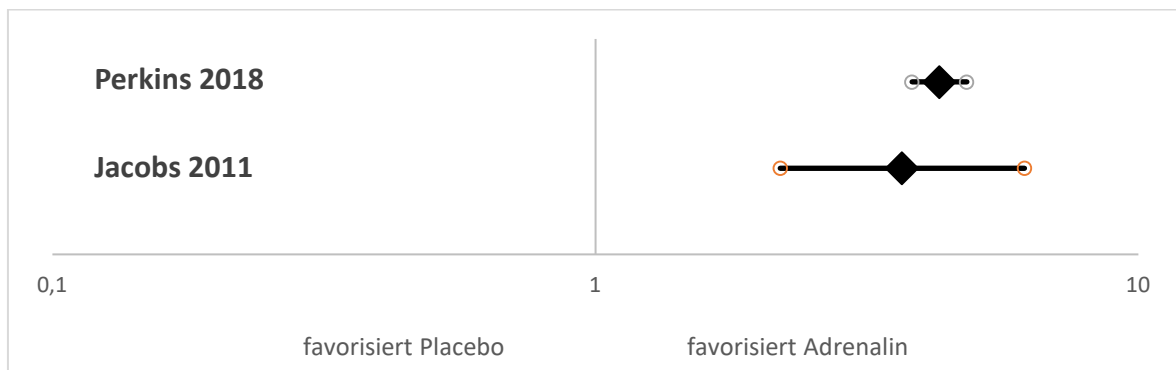
Abbildung 6: Gegenüberstellung der neurologisch guten (CPC 1-2, mRS 0-3) und schlechten (CPC 3-4, mRS 4-5) Outcomes zur Krankenhausentlassung aufgeteilt nach Verum- und Placebogruppe (21,22)

3.3.2 Sekundäre Endpunkte

Die ROSC-Rate wird durch den Einsatz von Adrenalin im Kreislaufstillstand signifikant erhöht. Unter der Verumgruppe ist die Chance, einen Spontankreislauf zu erlangen nach Jacobs et al. 3,67-mal (95% KI 2,19-6,17) und nach Perkins et a. 4,3-mal (95% KI 3,83-4,83) so hoch wie in der Placebogruppe. (21,22)

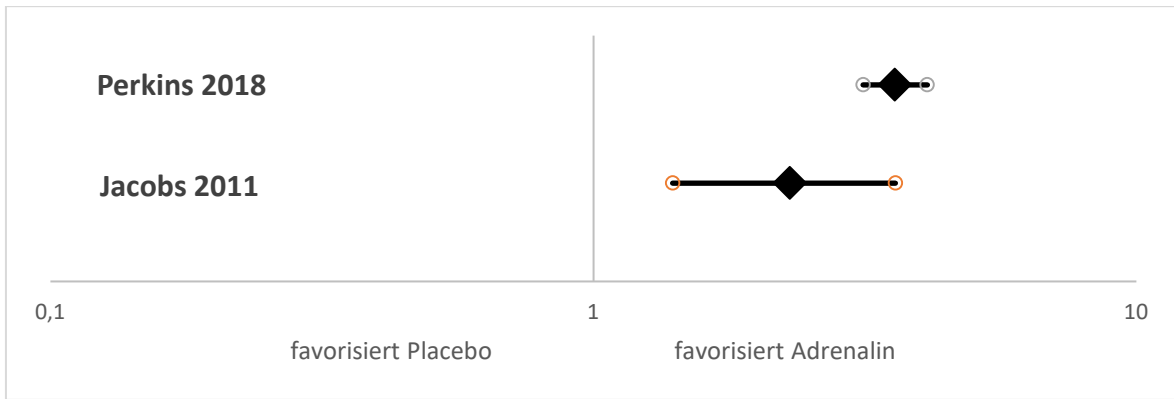
Auch zum Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung ist der Effekt der Adrenalinwirkung statistisch signifikant. Die Studien ergaben, dass bei der Übergabe im Krankenhaus in der Verumgruppe mehr als doppelt so viele PatientInnen am Leben waren. Bei Jacobs et al. betrug die Odds Ratio von 2,3 (95% KI 1,4-3,6) und bei Perkins et al. 3,59 (95% KI 3,14-4,12). (21,22)

Adrenalin erhöht die auch Überlebensrate zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung. Im Rahmen der größer angelegten Studie von Perkins et al. (A: 128/4009 (3,2%) P: 91/3995 (2,3%); OR 1,41; 95% KI 1,08-1,86) konnte im Gegensatz zu jener von Jacobs et al. (A: 11/272 (4,0%) P: 5/262 (1,9%); OR 2,2; 95% KI 0,7-6,3) – wenn auch nur knapp – statistische Signifikanz erreicht werden. Die relativ kleinen ProbandInnenzahlen, die diesen Endpunkt erreichten, erhöhten die Unsicherheit der Ergebnisse. (21,22)



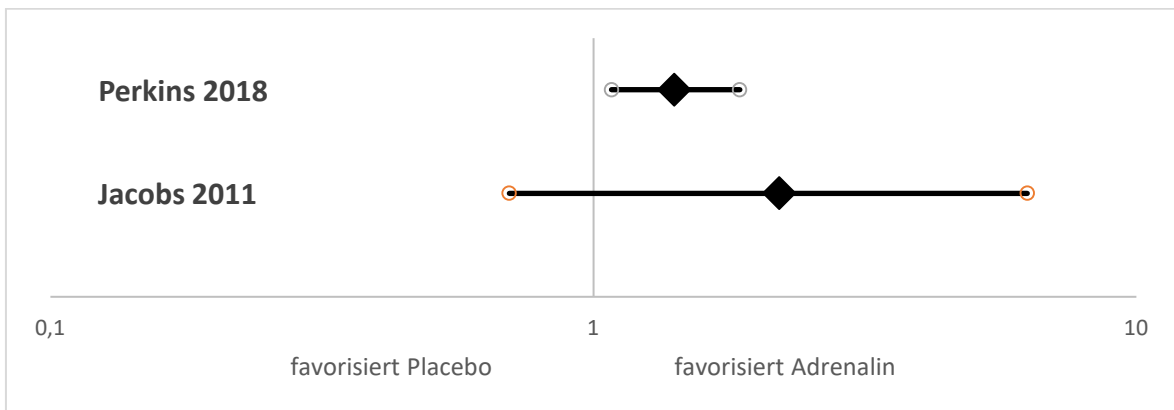
Perkins et al. (2018)	A: 1457/4015 (36,3%) P: 468/3999 (11,7%); OR 4,30 (95% KI 3,83-4,83)
Jacobs et al. (2011)	A: 64/262 (23,5%) P: 22/272 (8,4%); OR 3,67 (95% KI 2,19-6,17)

Abbildung 7: OR mit 95 % KI für die ROSC-Raten in der Verum- und Placebogruppe (21,22)



Perkins et al. (2018)	A: 947/3973 (23,8%) P: 319/398 (28,0%); OR: 3,59 (95% KI 3,14-4,12)
Jacobs et al. (2011)	A: 69/272 (25,4%) P: 34/262 (13,0%); OR 2,3 (95% KI 1,4-3,6)

Abbildung 8: OR mit 95 % KI für die Überlebensraten zum Zeitpunkt der Krankenseinweisung in der Adrenalin- und Placebogruppe (21,22)



Perkins et al. (2018)	A: 128/4009 (3,2%) P: 91/3995 (2,3%); OR 1,41 (95% KI 1,08-1,86)
Jacobs et al. (2011)	A: 11/272 (4,0%) P: 5/262 (1,9%); OR 2,2 (95% KI 0,7-6,3)

Abbildung 9: OR mit 95 % KI für die Überlebensrate zum Zeitpunkt der Krankenseinlassung in der Verum- und Placebogruppe (21,22)

3.4 Die sekundäre Subgruppenanalyse der PACA- und PARAMEDIC2-Studie

Perkins et al. veröffentlichten 2019 eine Subgruppenanalyse des schon beschriebenen PARAMEDIC2 Trials (22) und des erwähnten PACA Trials von Jacobs et al. (21) hinsichtlich der Effekte von Adrenalin in Bezug auf den initialen kardialen Rhythmus. Die Endpunkte der Analyse waren die ROSC-Raten, das Überleben insgesamt und das

neurologisch intakte Überleben. Die Ergebnisse beider Studien wurden als Metanalyse zusammengefasst.

Beobachtungsstudien lieferten zuvor Anhaltspunkte, dass die Adrenalinwirkung in der Reanimation große Unterschiede in der Wirksamkeit bei unterschiedlichen initialen Herzrhythmen haben könnte. Besonders bei schockbaren Rhythmen könnte die Anwendung weniger effektiv und gegebenenfalls schädlich sein. Das generell schlechtere Outcome bei nicht-schockbaren Rhythmen könnte aber hingegen deutlich verbessert werden. (29)

3.4.1 Population

In der PARAMEDIC2-Studie wurden von 8014 PatientInnen (3999 Placebo, 4015 Adrenalin) 166 ausgeschlossen, weil der initiale Herzrhythmus nicht bekannt war. Von den Verbleibenden waren 3929 der Placebo- und 3919 der Adrenalingruppe zuzuordnen. Eingeteilt in schockbare (n=1518) und nicht-schockbare (n=6330) Subgruppen waren die Baseline-Charakteristika grundsätzlich vergleichbar. Die schockbare Gruppe war tendenziell jünger (67.30 ± 14.59 gegen 70.36 ± 16.80 Jahre) und es waren weniger Frauen enthalten (21,21% gegen 38,61%). Das Intervall von Notruf bis Behandlung war in der schockbaren Gruppe im Mittel um 1,03 Minuten kürzer (21.87 gegen 22.90 Minuten). Besonders auffällig war, dass in der schockbaren Gruppe ganze 81,55 % der Stillstände im Gegensatz zu 57,71% beobachtet wurden, und bei einem größerer Anteil LaiInnen-CPR durchgeführt wurde (68.64% gegen 56.98%). Genannte Unterschiede könnten einen Einfluss auf das unterschiedliche Outcome haben. (24)

3.4.2 Ergebnisse

In der Gruppe mit nicht-schockbaren Rhythmen erreichten in der Verumgruppe 1002/3003 (33,37%) und in der Placebogruppe 222/3005 (7,39%) einen ROSC (adjustierte OR 6,52; 95% KI 5,56-7,63). Bei PatientInnen mit schockbarem Herzrhythmus trat bei 349/716 (48,74%) in der Adrenalingruppe und bei 208/702 (29,63%) in der Placebogruppe ein ROSC auf (adjustierte OR 2,23; 95% KI 1,86-2,89). Adrenalin hat bei PatientInnen mit initial nicht-schockbaren Rhythmus einen größeren Einfluss auf ROSC-Raten ($p < 0,001$). Der Effekt der Adrenalinanwendung ist in beiden Gruppen signifikant. (24)

	Nicht-schockbar	schockbar
ROSC-Raten	A: 1002/3003 (33,37%) P: 222/3005 (7,39%) (adjustierte OR 6,52; 95% KI 5,56-7,63)	A: 349/716 (48,74%) P: 208/702 (29,63%) (adjustierte OR 2,23; 95% KI 1,86-2,89)
Überlebensrate zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung	A: 32/3020 (1,06%) P: 13/3023 (0,43%) (adjustierte OR 2,52; 95% KI 1,32-4,83)	A: 89/717 (12,41%) P: 74/705 (10,50%) (adjustierte OR 1,27; 95% KI 0,90-1,78)
Gutes neurologisches Überleben zur Krankenhausentlassung (CPC≤2; mRS≤3)	A: 16/3020 (0,53%) P: 9/3023 (0,30%) (adjustierte OR 1,79; 95% KI: 0,79-4,08)	A: 67/715 (9,37%) P: 62/704 (8,81%) (adjustierte OR 1,10; 95% KI: 0,75-1,61)

Tabelle 7: Endpunkte der Subgruppenanalyse (24)

Für nicht-schockbare Herzrhythmen war die Überlebensrate zur Krankenhausentlassung in der Adrenalingruppe 32/3020 (1,06%) und 13/3023 (0,43%) in der Placebogruppe (adjustierte OR 2,52; 95% KI 1,32-4,83). Unter den schockbaren Rhythmen waren es 89/717 (12,41%) in der Verumgruppe und 74/705 (10,50%) in der Placebogruppe (adjustierte OR 1,27; 95% KI 0,90–1,78). (24) Es zeigt sich hier kein überzeugender Unterschied in der Subgruppenanalyse ($p=0,065$). Für nicht-schockbare Rhythmen zeigt sich eine geringgradig signifikante Verbesserung der Überlebensrate durch Adrenalinanwendung. (24)

Ein gutes neurologisches Outcome ($CPC \leq 2$ oder $mRS \leq 3$) zur Krankenhausentlassung bei nicht-schockbaren Rhythmen war in der Adrenalingruppe mit 16/3020 (0,53%) ähnlich der Placebogruppe mit 9/3023 (0,30%) (adjustierte OR 1,79; 95% KI: 0,79-4,08). Auch bei schockbaren Rhythmen bestand zwischen den Gruppen kein wesentlicher Unterscheid (A: 67/715 (9,37%); P: 62/704 (8,81%); adjustierte OR 1,10; 95% KI: 0,75–1,61). (24) Die Adrenalingabe hat bei PatientInnen mit initial nicht-schockbaren Rhythmus keinen großen Einfluss auf das neurologisch intakte Überleben ($p=0,295$). (24)

In der nicht-schockbaren Gruppe überlebten bis zur Krankenhausentlassung in der Adrenalingruppe 16 mit schlechtem neurologischen Outcome – in der Placebogruppe nur 4. Unter den PatientInnen mit schockbarem Rhythmus überlebten bis zur Entlassung 23 in der Adrenalingruppe und nur 12 in der Placebogruppe in schlechtem neurologischen Zustand. (24)

Bei initial nicht-schockbaren Rhythmen sind die Effekte des Adrenalins auf die Überlebensraten signifikant. Bei schockbaren Rhythmen war der Effekt wesentlich geringer und nur hinsichtlich der ROSC-Raten signifikant besser. Die Adrenalingruppe zeigte auch beim neurologischen Outcome unter den nicht-schockbaren Rhythmen nicht signifikante, aber tendenziell bessere Ergebnisse als unter den schockbaren. Die Unterschiede waren jedoch wesentlich geringer. Es lässt sich damit annehmen, dass PatientInnen mit nicht-schockbaren Rhythmen generell mehr von der Applikation profitieren und höhere ROSC-Raten erzielt werden. Gleichzeitig zeigt sich bei der genaueren Analyse, dass besonders nach Adrenalingabe bei nicht-schockbaren Rhythmen ein größerer Anteil an PatientInnen das Krankenhaus in schlechtem neurologischem Zustand verlassen würden.

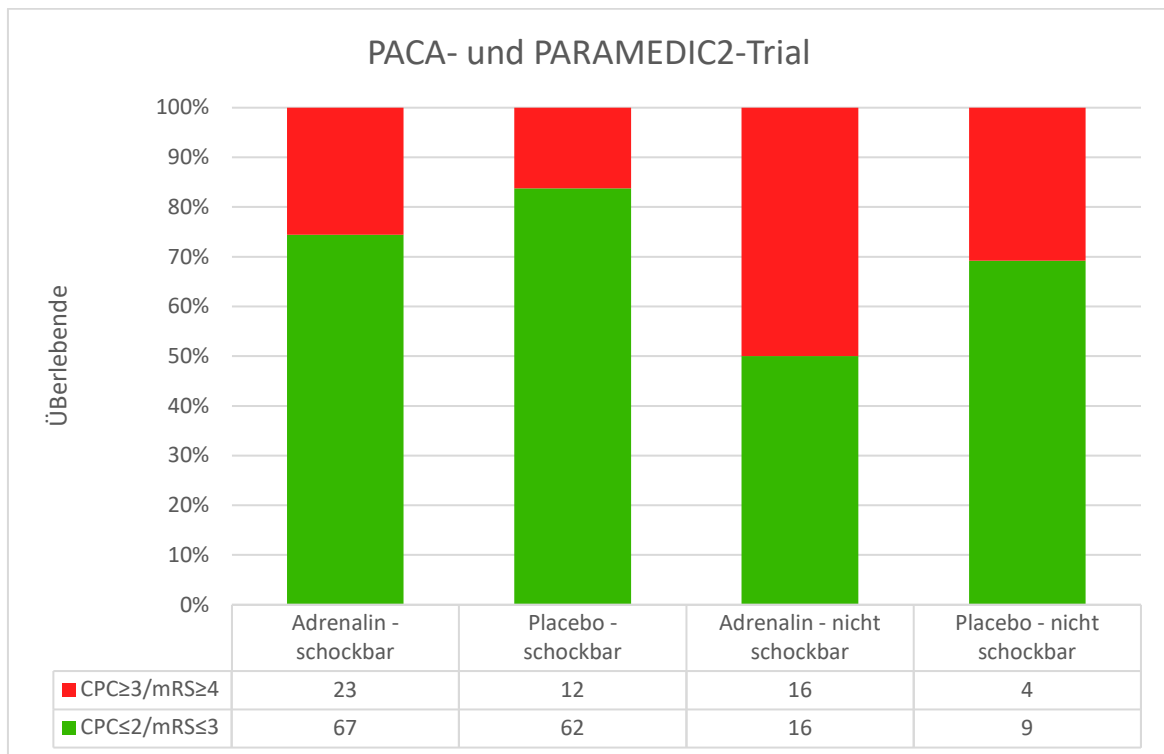


Abbildung 10: Überlebende zu Krankenhausentlassung eingeteilt nach neurologischem Outcome und nach initialem Herzrhythmus (24)

4 Diskussion

Das Ziel der Arbeit war es, eine Aussage über die Wirksamkeit und potenziell negative Auswirkungen von Adrenalin auf das Outcome in der Reanimation anhand der aktuellen Studienlage zu treffen. Mit den Ergebnissen der beiden zuvor beschriebenen randomisierten kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung der Standarddosis von Adrenalin bei Erwachsenen die Überlebensrate zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung signifikant erhöht. Es konnte aber nicht nachgewiesen werden, dass der Einsatz von Adrenalin in der präklinischen Reanimation die Überlebensrate mit neurologisch gutem Outcome ($CPC \leq 2$, $mRS \leq 3$) steigert. Entgegen den ursprünglichen Erwartungen verlassen signifikant mehr PatientInnen nach Adrenalingabe in der Reanimation das Krankenhaus mit schwerer neurologischer Beeinträchtigung. (21,22)

Wie zu erwarten, hatten PatientInnen der untersuchten RCTs in der Adrenalingruppe höhere ROSC-Raten und höhere Überlebensraten bis zur Krankenhauseinweisung. (21,22) Die kurzfristige Wirkung des Adrenalins wird noch deutlicher, wenn eine 5- oder 10mg-Dosis appliziert wird. Studien zeigten, dass hochdosiertes Adrenalin mit einer noch größeren ROSC-Rate und Überlebensrate zur Krankenhauseinweisung einhergeht. Die Überlebensrate zur Krankenhausentlassung, vor allem mit neurologisch gutem Outcome scheint aber – wenn auch nicht signifikant – unter hohen Dosen zu leiden. Auch wenn die Umsetzung im Tiermodell funktioniert, wirkt es, als ob ältere, multimorbide PatientInnen nicht von höheren Dosen zu profitieren. Es kommt hierbei zu ausgeprägter myokardialer Dysfunktion in der Postreanimationsphase. (30-32)

4.1 Myokardiale Dysfunktion und Mikrozirkulation

Adrenalin erhöht den koronaren Perfusionsdruck, indem es den Blutfluss zu lebensnotwendigen Organen umleitet und den Kreislauf damit zentralisiert. Es konnte bei Menschen nachgewiesen werden, dass sich nach Adrenalinapplikation abhängig von der Dosierung der Blutdruck erhöht. (33,34) Die untersuchten RCTs bestätigen diese Beobachtungen mit erhöhten ROSC-Raten. (21,22) Der koronare und zerebrale Blutfluss sind die Voraussetzung für eine erfolgreiche Reanimation und ausschlaggebend für das Outcome. (35)

Die potenziell schädigenden Effekte beruhen auf α - und β -Rezeptor-vermittelten Wirkungen. In Studien an Ratten konnte gezeigt werden, dass Adrenalin am Herzen eine paradoxe Antwort auslösen kann. Es verhilft zwar, rasch einen ROSC zu erreichen, stört

aber die Funktion des Herzmuskels in der Postreanimationsphase. Die Herzleistung war in der Adrenalingruppe deutlich beeinträchtigt und der myokardiale Sauerstoffbedarf erhöht. (36) Im Vergleich zu selektiven α -Agonisten, wie Phenylephrin, oder einem Placebo, verstärkt Epinephrin signifikant die Dysfunktion des Herzmuskels im ROSC und verkürzt die Überlebensdauer der PatientInnen. (37) Es kommt bei pulsloser elektrischer Aktivität durch Adrenalin zwar häufiger zum ROSC, jedoch wird auch die kardiovaskuläre Instabilität erhöht und die Gefahr eines erneuten Stillstandes steigt. (38)

Experimentelle Tierstudien am Schweinemodell ergaben außerdem, dass der zerebrale kortikale mikrozirkulatorische Blutfluss trotz Steigerung des mittleren arteriellen Druckes durch Adrenalin verringert wurde. Damit wurde eine erhöhte Gefahr von zerebralen Ischämien in Verbindung gebracht und ein Gewebeschaden war in der Adrenalingruppe wahrscheinlicher. Dieser Effekt wurde durch die α_1 -Stimulation mediiert, und durch Persistenz bei β_2 -Blockade bestätigt. (39) Die Beeinträchtigung der Mikrozirkulation könnte erklären, wieso das neurologisch intakte Überleben in der Adrenalingruppe in den RCTs (21,22) reduziert und die Zahl der PatientInnen mit schwerer Beeinträchtigung signifikant erhöht war.

4.2 Ergebnisse von nicht-randomisierten Studien

Eine große Zahl an nicht-randomisierten Studien ergänzt das Gesamtbild. Eine prospektive, nicht-randomisierte Beobachtungsstudie, durchgeführt in Japan zwischen 2005 und 2008, analysierte die Daten von über 417.188 Fällen. Es wurden PatientInnen im Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen, die vor Eintreffen des Rettungsdienstes einen Kreislaufstillstand erlitten hatten. Die Studie bestätigte den positiven Effekt von Adrenalin besonders auf die ROSC-Raten und das kurzfristige Überleben. Hinsichtlich des Langzeitoutcomes wurde eine negative Assoziation zwischen einer Adrenalingabe im OHCA und neurologisch intaktem Überleben oder Überleben nach einem Monat beobachtet. Nur ein Viertel der Überlebenden der Adrenalingruppe waren in neurologisch gutem Zustand – in der Placebogruppe waren es etwa die Hälfte. Die Veröffentlichung dieser Studie lieferte wesentliche Argumente gegen Adrenalin und war der Ausgangspunkt von weiteren randomisierten kontrollierten Studien. Die Beobachtungsgruppen waren jedoch in ihren Baseline-Charakteristika sehr unterschiedlich. Einen intravenösen Zugang erhielten zum Beispiel nur 16 % der Kontrollgruppe aber 96 % der Adrenalingruppe. Weitere Maßnahmen verzögerten das Eintreffen im Krankenhaus – in der Adrenalingruppe war das Zeitintervall zwischen Notruf und Eintreffen in der Notaufnahme im Mittel um

mehr als 7 Minuten länger. Es wurde außerdem nicht erfasst, ob die PatientInnen nach dem Eintreffen im Krankenhaus Adrenalin erhielten. (40) Dem Studiendesign geschuldet müssen wesentliche Confounder aufgrund der fehlenden Kontrolle der Studienbedingungen angenommen werden.

Eine weitere kleinere Kohortenstudie aus Frankreich kam auf ähnliche Ergebnisse. Untersucht wurden 1.646 PatientInnen, die nach einem nichttraumatischen OHCA zumindest einen ROSC erzielten. Die Baseline Charakteristika der Epinephringruppe unterschieden sich zum Teil von der Kontrollgruppe. Sie zeichnete sich durch einen höheren Altersdurchschnitt, geringere LaiInnenreanimationsraten, weniger initial schockbare Rhythmen und eine durchschnittlich längere CPR-Dauer aus – viele Faktoren, die mit einem schlechten Outcome assoziiert sind. PatientInnen, die kein Adrenalin erhielten, hatten ein eindeutig besseres neurologisches Outcome. Außerdem war in der Adrenalingruppe ein Schockzustand in den ersten 24 Stunden nach Krankenhauseinweisung signifikant wahrscheinlicher. (41)

Eine Metaanalyse von 14 Studien und 655.833 PatientInnen bestätigte, dass Adrenalin das neurologische Überleben verschlechtert. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Überlebens bis 30 Tage nach dem Stillstand oder bis zur Krankenhauserlassung nicht. (42)

Eine im Jahr 2013 veröffentlichte prospektive Kohortenstudie aus Japan untersuchte 96.079 PatientInnen im Alter von 15-94 Jahren im beobachteten Herzstillstand, getrennt nach schockbarem und nicht-schockbarem Herzrhythmus. Im Gegensatz zur vorherigen Studie konnte hier eine positive Korrelation zwischen Adrenalin und dem Überleben nach 30 Tagen oder zur Krankenhauserlassung gezeigt werden. Hinsichtlich des neurologisch intakten Überlebens konnte kein Unterschied nachgewiesen werden – somit stimmt sie mit den Ergebnissen von Perkins et al. (22) überein. Auch in dieser Studie konnte der Einfluss zahlreicher Confounder nicht ausgeschlossen werden. Zum Beispiel wurde nicht dokumentiert, ob die PatientInnen bei fortgesetzter CPR im Krankenhaus Adrenalin erhielten. Es wurde außerdem nicht erfasst, wie die Therapieentscheidungen getroffen wurden und dies führte vermutlich zu Bias. War beispielsweise die Adrenalingabe indiziert und wurde nicht durchgeführt, weil ein ROSC eintrat, wurde dies nicht dokumentiert und der/die PatientIn wurde in die Nicht-Adrenalingruppe aufgenommen. (43)

Insgesamt kann anhand der Beobachtungsstudien keine eindeutige Aussage getroffen werden. Diese lieferten Ergebnisse, die von einer Verbesserung, über eine Indifferenz bis

hin zu einer Verschlechterung des neurologisch intakten Überlebens reichten. Nichtsdestotrotz muss beachtet werden, dass Beobachtungsstudien nur zu einem gewissen Teil die gemessenen Faktoren kontrollieren können. Nur über die randomisierten und kontrollierten Studien kann weitestgehend Beobachtungs-, Struktur- und Behandlungsgleichheit sichergestellt werden. Aufgrund dieser Tatsache sind anhand der Ergebnisse der Beobachtungsstudien keine eindeutigen Aussagen über die Adrenalinwirkung allein abzuleiten.

4.3 Die Unterschiede nach den initialen Herzrhythmen

Hinsichtlich des initialen Herzrhythmus konnte beschrieben werden, dass bestimmte PatientInnengruppen von Adrenalin mehr profitieren als andere. In der erwähnten Subgruppenanalyse der PACA- und PARAMEDIC2-Studie (24) zeigte sich, dass besonders bei PatientInnen mit initial nicht-schockbaren Rhythmen die ROSC-Rate in der Adrenalingruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant höher ist. PatientInnen im hypodynamen Herzstillstand zeigten nach Adrenalingabe tendenziell – wenn auch nicht signifikant – bessere Überlebensraten in neurologisch gutem Zustand als jene, die im hyperdynamen Adrenalin erhielten. Diese Beobachtung konnte auch eine 2013 veröffentlichte große Beobachtungsstudie mit 100.677 Fällen aus Japan machen. Es wurde eine Korrelation zwischen der Adrenalingabe speziell bei initial nicht-schockbaren Rhythmen und einer signifikant höheren Rate an Überlebenden zur Krankenhausentlassung (OR 1,72; 95% KI 1,45-2,04) und neurologisch intaktem Überleben (OR 1,57; 95% KI 1,04-2,37) nachgewiesen. (43) Eine weitere retrospektive Datenanalyse aus Japan mit 209.577 ProbandInnen lieferte dieselben Ergebnisse und konnte zudem eine Unterlegenheit der Adrenalinanwendung bei initial schockbaren Rhythmen aufzeigen. Bei hyperdynamen Herzrhythmen könnte Adrenalin das Outcome sogar verschlechtern. (29)

Obwohl statistisch mehr PatientInnen nach Adrenalingabe im hypodynamen Herzstillstand in gutem neurologischen Zustand überleben, steigt das Risiko, mit schwerer Beeinträchtigung das Krankenhaus zu verlassen, durch Adrenalin wesentlich. Die Subgruppenanalyse von Perkins et al. (24) zeigte nach Adrenalingabe in der nicht-schockbaren Gruppe gegenüber dem Placebo einen vergleichsweise höheren Anteil an PatientInnen mit schwerer Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung als unter denen, die mit schockbaren Rhythmus Adrenalin anstatt des Placebos erhielten. Es überlebten zwar durch die Adrenalingabe mehr PatientInnen in neurologisch gutem Zustand, allerdings erhöhte sich unter den Überlebenden die Zahl der PatientInnen mit

schwerer Beeinträchtigung überproportional. Es scheint, als ob PatientInnen, die ohne medikamentöse Intervention versterben würden, durch Adrenalin einen ROSC erreichen und häufiger mit Hirnschäden überleben.

4.4 Die Zeitverzögerung bis zur Adrenalingabe

Die Aussagekraft der untersuchten randomisierten kontrollierten Studien könnte durch die Zeitverzögerung bis zur Adrenalingabe beeinträchtigt worden sein. Zwischen dem Notruf, dem Eintreffen des Rettungsdienstes, der Etablierung eines intravenösen oder intraossären Zuganges und letztendlich der Applikation von Adrenalin sind in der größer angelegten Studie von Perkins et al. (22) im Mittel 20,4 Minuten verstrichen. Das Delay bis zur Adrenalingabe hat jedoch signifikante Auswirkungen auf die Wirkung. Je kürzer das Intervall bis zur Verabreichung der Medikamente ist, umso eher begünstigt die Adrenalinanwendung das Eintreten eines ROSC und das neurologisch intakte Überleben. Es gilt als gesichert, dass sich das neurologische Outcome und die Überlebensrate mit der Dauer der Reanimationsmaßnahmen verschlechtert: PatientInnen profitieren mehr von früh gesetzten Interventionen in der CPR. (44-46) Die Daten zu den Auswirkungen des Delays bis zur Behandlung auf das Outcome von OHCA stammen größtenteils aus Beobachtungsstudien. Retrospektive Datenanalysen könnten jedoch mehreren Bias unterliegen. Die Zeit bis zur Verabreichung wurde meist vom Notruf oder von der Disposition des Rettungsmittel bis zur Verabreichung gemessen. Demnach würden PatientInnen, bei denen der Zeitraum bis zum Eintreffen kürzer war oder das Notfallteam effizienter gearbeitet hat, früher Adrenalin erhalten. Also wären die Ergebnisse nicht allein der Intervention – also der Verabreichung von Adrenalin – zuzuordnen, sondern der Gesamtheit der besseren Behandlungsbedingungen. Somit sollte der Verabreichungszeitpunkt noch in einem geeigneten Studiendesign genauer untersucht werden. (47) In den beschriebenen Studien wäre es trotzdem von Vorteil gewesen, wenn die Studienpräparate früher verabreicht worden wären.

4.5 Die Auswirkungen der Applikationsfrequenz

Ein anderer Ansatz der Therapieoptimierung wäre, die Dosierintervalle von Adrenalin im OHCA zu adaptieren. Die Plasmaspiegel von Adrenalin sind bei Bolusgabe großen Schwankungen unterlegen. Eine höhere Applikationsfrequenz würde geringere Schwankungen in den Plasmakonzentrationen – und demnach am Wirkort – bedeuten. Nur eine Dauerinfusion könnte nach einer gewissen Verteilungsphase konstante Spiegel

erzielen. Eine retrospektive Datenanalyse ergab, dass PatientInnen im OHCA von kürzeren Intervallen profitieren. Ein kürzeres Dosierintervall von Adrenalin ist mit einem besseren Outcome assoziiert. Dabei überleben bei Intervallen von weniger als 3 Minuten mehr PatientInnen in einem guten neurologischen Zustand zur Krankenhausentlassung als bei Intervallen von 3-4, 4-5 und mehr als 5 Minuten. Zum weitestgehenden Ausschluss von Confoundern sollten zusätzliche kontrollierte Studien durchgeführt werden, um festzustellen, ob PatientInnen tatsächlich von kürzeren Intervallen profitieren. Eine häufigere Applikation könnte in nicht-kontrollierten Studien mit aggressiveren, qualitativ besseren Reanimationsstrategien assoziiert sein. (48)

4.6 Conclusio

Adrenalin hat weiterhin eine Bedeutung in der präklinischen kardiopulmonalen Reanimation. Der Einfluss ist zwar allgemein als gering einzuschätzen, jedoch könnte ein bestimmtes PatientInnengut, wie jene mit initial nicht-schockbaren Herzrhythmus, mit höheren Überlebensraten davon profitieren. Diverse Studien konnten schon zuvor den relativ geringen Einfluss der Medikamente in der Reanimation nachweisen. Der niedrigere Stellenwert der Schaffung eines intravenösen Zuganges und der parenteralen Applikation konnte – wie schon beschrieben – von Olasveengen 2009 nachgewiesen werden. Die Ergebnisse entsprachen im Allgemeinen jenen der Studien, die auch in dieser Arbeit untersucht worden sind. Die ROSC-Rate wurde zwar durch Medikamentenapplikation erhöht, die langfristige Überlebensrate und die Rate an PatientInnen mit gutem neurologischem Outcome jedoch nicht signifikant beeinflusst.

Jede Behandlung, besonders in der Notfallmedizin, ist mit Risiken verbunden. Adrenalin kann im Rahmen der Reanimation Mikrozirkulationsstörungen im Gehirn verursachen und für schwere neurologische Beeinträchtigungen verantwortlich sein. Dieser Mechanismus könnte der Grund dafür sein, dass der Anteil der Überlebenden mit schlechtem neurologischen Outcome erhöht ist. (39) Dieser Zusammenhang ist aber noch nicht eindeutig geklärt und muss weiter untersucht werden. Dennoch hat ein neurologisch intaktes Überleben mit gewisser Qualität aber für PatientInnen eine höhere Priorität als unter allen Umständen am Leben zu bleiben. PatientInnen willigen allgemein Behandlungen mit großen Risiken eher nicht ein, wenn die Chancen auf Genesung gering sind und das Risiko schwerer neurologischer Beeinträchtigung hoch ist. (49)

Anderen Maßnahmen der Reanimation sollte angesichts der geringgradigen absoluten Unterschiede zwischen Adrenalingruppe und Placebogruppe weiterhin mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Auch wenn die Forschung sich überwiegend auf die rettungsdienstlichen und innerklinischen Maßnahmen fokussiert, ist die Relevanz von Adrenalin im OHCA in der Überlebenskette weiterhin als nachrangig zu sehen. Der Einfluss der Maßnahmen des BLS mit einem raschestmöglichen Notruf, der suffizienten Herzdruckmassage und der Frühdefibrillation ist weiterhin als wesentlich größer anzusehen. Es sollten daher unter keinen Umständen Maßnahmen des BLS unter der Vorbereitung und Verabreichung von Medikamenten in der Reanimation verzögert oder beeinträchtigt werden. Im Gegensatz zu Adrenalin kann bei den Basismaßnahmen mit Sicherheit angenommen werden, dass der/die PatientIn davon profitiert. (50,51)

Neue Erkenntnisse in der Reanimationsforschung zu gewinnen erweist sich als problematisch. Beobachtungsstudien sind zwar kosteneffizient und ethisch unbedenklich, aber sehr anfällig für Verzerrung durch nicht erfassbare Einflussgrößen und damit unzuverlässig. Die Durchführung von randomisierten und kontrollierten Studien im Notfall hingegen gestaltet sich durch ethische Bedenken und schwer überwachbare Studienbedingungen besonders herausfordernd. Trotz aller Umstände konnte eine einzige RCT ein verbessertes Langzeitüberleben nachweisen, aber es konnte kein Unterschied im neurologischen Überleben gezeigt werden. (22) Dies verdeutlicht die Notwendigkeit adäquater Studiendesigns, um einen Effekt auf das neurologische Outcome nachweisen zu können. Große Studienpopulationen sind bis zum Zeitpunkt der Auswertung 30 Tage nach dem Stillstand auf wenige Prozent der Ausgangsgröße geschrumpft. Außerdem ist das Zeitintervall bis zur Adrenalinanwendung in den herangezogenen Studien sehr lange. Dies entspricht damit zwar der Realität in Ländern, in denen der Notfallrettungsdienst mit geringen personellen Kapazitäten bewerkstelligt wird und Maßnahmen viel Zeit brauchen, jedoch kann damit nicht gezeigt werden, welchen Effekt eine zeitnahe Applikation hätte. Möglicherweise ergibt sich durch großzügigeren Personaleinsatz am Einsatzort ein Überlebensvorteil für PatientInnen, wenn Maßnahmen früher gesetzt werden können – eine Tatsache, die im Grazer Notarztrettungsdienst umgesetzt werden kann.

Um auch diese Fragestellung eindeutig zu klären, bedarf es weiterer Untersuchungen. Aufgrund fehlender Signifikanz und klinischer Relevanz erlaubt die derzeitige Studienlage nur Tendenzen hinsichtlich der Wirkung auf das neurologische Langzeitoutcome zu beschreiben. Zukünftige Studien sollten demnach eine noch größere ProbandInnenzahl

einbeziehen, um unter den Überlebenden sicherere Aussagen zu ermöglichen. Die Applikation der Präparate sollte so rasch wie möglich erfolgen, um den Effekt der Anwendung zu maximieren. Die Rahmenbedingungen sollten weitestgehend kontrolliert, und so viele Zentren wie möglich eingeschlossen werden. Nur so könnte eine eindeutige Empfehlung zum Einsatz von Adrenalin in der präklinischen Reanimation unter Berücksichtigung der Langzeitfolgen gegeben werden.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Graesner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Baettiger BW, Herlitz J, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation* 2016 Aug;105:188-195.
- (2) Soar J, Nolan JP, Baettiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015 10/01;95:100-147.
- (3) Herold G. Kapitel II: Kardiologie; Herzkreislaufstillstand und kardiopulmonale Reanimation. In: Herold G, editor. *Innere Medizin 2019; eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis* Köln: Gerd Herold; 2019. p. 294-297.
- (4) Albert CM, Stevenson WG. Chapter 299: Cardiovascular Collapse, Cardiac Arrest, and Sudden Cardiac Death. In: Jameson LJ, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York: McGraw Hill Education Ltd; 2018. p. 2059-2068.
- (5) Silbernagl S. Kapitel 7: Herz und Kreislauf. In: Silbernagl S, Lang F, editors. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 5th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2017. p. 190-257.
- (6) Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015 Oct;95:1-80.
- (7) Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castraen M, Smyth MA, Olasveengen T, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation* 2015 Oct;95:81-99.
- (8) Bengner JR, Kirby K, Black S, Brett SJ, Clout M, Lazaroo MJ, et al. Effect of a Strategy of a Supraglottic Airway Device vs Tracheal Intubation During Out-of-Hospital Cardiac Arrest on Functional Outcome: The AIRWAYS-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018 Aug 28;320(8):779-791.
- (9) Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999 Sep 16;341(12):871-878.
- (10) Froehler MT, Geocadin RG. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J Neurol Sci* 2007 Oct 15;261(1-2):118-126.
- (11) Lüllmann H, Mohr K, Martin W, Lutz H. Kapitel 10: Vegetatives System. In: Lüllmann H, Lutz H, editors. *Pharmakologie und Toxikologie; Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen: ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und*

Gesundheitspolitiker. 18th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 105-146.

(12) Wagner CA. Kapitel 23: Neurovegetative Regulation. In: Pape H, Kurtz A, Silbernagl S, editors. Physiologie. 9th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 868-886.

(13) Hein L, Fischer JW. Kapitel 12: Sympathikus. In: Hein L, editor. Taschenatlas Pharmakologie. 8th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 102-117.

(14) Starke K. Kapitel 4: Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme - Pharmakotherapie des Asthma bronchiale - Doping. In: Aktories K, Foerstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. 12th ed. München: Elsevier; 2017. p. 137-172.

(15) 2D chemical structure of epinephrine. Available at: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/epinephrine>. Accessed June 25, 2020.

(16) Horn F, Moc I, Ziegler P, Berghold S, Armbrüster M, Grillhösl C, et al. Kapitel 21: Energieversorgung. In: Horn F, editor. Biochemie des Menschen. 7th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 397-426.

(17) L-Adrenalin "Fresenius" spritzfertig 2,0 mg - Ampullen Fachinformation, Stand Juni 2020. Available at: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-21272&type=DOTC_FACH_INFO. Accessed June 10, 2020.

(18) Suprarenin 1mg/ml Ampullen Fachinformation. Available at: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=3416&type=DOTC_FACH_INFO. Accessed June 10, 2020.

(19) Burgert JM, Johnson AD, O'Sullivan JC, Blalock WJ, Duffield BC, Albright BP, et al. Pharmacokinetic effects of endotracheal, intraosseous, and intravenous epinephrine in a swine model of traumatic cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2019 Nov;37(11):2043-2050.

(20) Madler C, Jauch KW, Werdan K, Siegrist J. Kapitel 37: Die Reanimation durch Profis. In: Madler C, editor. Akutmedizin - Die ersten 24 Stunden; das NAW-Buch. 4th ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2009. p. 393-416.

(21) Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation* 2011 Sep;82(9):1138-1143.

(22) Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, Nolan JP, Scamperin C, et al. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2018 08/23;379(8):711-721.

(23) Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA* 2009 Nov 25;302(20):2222-2229.

- (24) Perkins GD, Kenna C, Ji C, Deakin CD, Nolan JP, Quinn T, et al. The effects of adrenaline in out of hospital cardiac arrest with shockable and non-shockable rhythms: Findings from the PACA and PARAMEDIC-2 randomised controlled trials. *Resuscitation* 2019 Jul;140:55-63.
- (25) Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Low chance of survival among patients requiring adrenaline (epinephrine) or intubation after out-of-hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation* 2002 Jul;54(1):37-45.
- (26) Phelps R, Dumas F, Maynard C, Silver J, Rea T. Cerebral Performance Category and long-term prognosis following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2013 May;41(5):1252-1257.
- (27) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988 May;19(5):604-607.
- (28) Perkins GD, Quinn T, Deakin CD, Nolan JP, Lall R, Slowther AM, et al. Pre-hospital Assessment of the Role of Adrenaline: Measuring the Effectiveness of Drug administration In Cardiac arrest (PARAMEDIC-2): Trial protocol. *Resuscitation* 2016 Nov;108:75-81.
- (29) Goto Y, Maeda T, Goto Y. Effects of prehospital epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest with initial non-shockable rhythm: an observational cohort study. *Crit Care* 2013 Sep 3;17(5):R188.
- (30) Brown CG, Martin DR, Pepe PE, Stueven H, Cummins RO, Gonzalez E, et al. A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. The Multicenter High-Dose Epinephrine Study Group. *N Engl J Med* 1992 Oct 8;327(15):1051-1055.
- (31) Choux C, Gueugniaud PY, Barbieux A, Pham E, Lae C, Dubien PY, et al. Standard doses versus repeated high doses of epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *Resuscitation* 1995 Feb;29(1):3-9.
- (32) Stiell IG, Hebert PC, Weitzman BN, Wells GA, Raman S, Stark RM, et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *N Engl J Med* 1992 Oct 8;327(15):1045-1050.
- (33) Paradis NA, Martin GB, Rosenberg J, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, et al. The effect of standard- and high-dose epinephrine on coronary perfusion pressure during prolonged cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1991 Mar 6;265(9):1139-1144.
- (34) Pearson JW, Redding JS. Epinephrine in Cardiac Resuscitation. *Am Heart J* 1963 Aug;66:210-214.
- (35) Fries M, Tang W, Chang YT, Wang J, Castillo C, Weil MH. Microvascular blood flow during cardiopulmonary resuscitation is predictive of outcome. *Resuscitation* 2006 Nov;71(2):248-253.
- (36) Angelos MG, Butke RL, Panchal AR, Torres CA, Blumberg A, Schneider JE, et al. Cardiovascular response to epinephrine varies with increasing duration of cardiac arrest. *Resuscitation* 2008 Apr;77(1):101-110.
-

- (37) Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1995 Nov 15;92(10):3089-3093.
- (38) Sun S, Tang W, Song F, Yu T, Ristagno G, Shan Y, et al. The effects of epinephrine on outcomes of normothermic and therapeutic hypothermic cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2010 Nov;38(11):2175-2180.
- (39) Ristagno G, Tang W, Huang L, Fymat A, Chang YT, Sun S, et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2009 Apr;37(4):1408-1415.
- (40) Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, Nagata T, Wakata Y, Miyazaki S. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2012 Mar 21;307(11):1161-1168.
- (41) Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Bougle A, Daviaud F, et al. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol* 2014 Dec 9;64(22):2360-2367.
- (42) Loomba RS, Nijhawan K, Aggarwal S, Arora RR. Increased return of spontaneous circulation at the expense of neurologic outcomes: Is prehospital epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest really worth it? *J Crit Care* 2015 Dec;30(6):1376-1381.
- (43) Nakahara S, Tomio J, Takahashi H, Ichikawa M, Nishida M, Morimura N, et al. Evaluation of pre-hospital administration of adrenaline (epinephrine) by emergency medical services for patients with out of hospital cardiac arrest in Japan: controlled propensity matched retrospective cohort study. *BMJ* 2013 Dec 10;347:f6829.
- (44) Perkins GD, Kenna C, Ji C, Deakin CD, Nolan JP, Quinn T, et al. The influence of time to adrenaline administration in the Paramedic 2 randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2020 Mar;46(3):426-436.
- (45) Andersen LW, Grossestreuer AV, Donnino MW. "Resuscitation time bias"-A unique challenge for observational cardiac arrest research. *Resuscitation* 2018 Apr;125:79-82.
- (46) Matsuyama T, Kitamura T, Kiyohara K, Nishiyama C, Nishiuchi T, Hayashi Y, et al. Impact of cardiopulmonary resuscitation duration on neurologically favourable outcome after out-of-hospital cardiac arrest: A population-based study in Japan. *Resuscitation* 2017 Apr;113:1-7.
- (47) Kudenchuk PJ. Early epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest: is sooner better than none at all? *Resuscitation* 2013 Jul;84(7):861-862.
- (48) Grunau B, Kawano T, Scheuermeyer FX, Drennan I, Fordyce CB, van Diepen S, et al. The Association of the Average Epinephrine Dosing Interval and Survival With Favorable Neurologic Status at Hospital Discharge in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Ann Emerg Med* 2019 Dec;74(6):797-806.
- (49) Hanger HC, Fogarty B, Wilkinson TJ, Sainsbury R. Stroke patients' views on stroke outcomes: death versus disability. *Clin Rehabil* 2000 Aug;14(4):417-424.
-

(50) Hasselqvist-Ax I, Riva G, Herlitz J, Rosenqvist M, Hollenberg J, Nordberg P, et al. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2015 Jun 11;372(24):2307-2315.

(51) Ong MEH, Perkins GD, Cariou A. Out-of-hospital cardiac arrest: prehospital management. *Lancet* 2018 Mar 10;391(10124):980-988.