

Diplomarbeit

BABICA - Blutgasanalyse beim Herz Kreislaufstillstand

Einfluss von Störungen des Sauerstoff- und Kohlendioxidhaushaltes auf das
Reanimationsoutcome bei Erwachsenen

eingereicht von

Christa Strasser

Geb.Dat.: 13.11.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Gerhard Prause

Ass. Dr.med.univ. Walter Spindelböck

Graz, Juli 2013

Christa Strasser

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, Juli 2013

Christa Strasser

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit mehrheitlich die männliche Geschlechtsform verwendet. Jedoch sind selbstverständlich sowohl weibliche als auch männliche Formen gleichermaßen gemeint.

Danksagungen

Als Erstes möchte ich mich bei all den Fleißigen bedanken, die bei der Generierung der Daten beteiligt waren:

Danke an die Mitarbeiter des Medzinercorps Graz. Danke an die Notärzte und Notfallsanitäter, die nach einer anstrengenden Reanimation noch Zeit gefunden haben, die CRF auszufüllen.

Ein besonderer Dank gilt auch den Datensammlern, der jeweiligen Studienzentren, die große Mühe hatten, alle Protokolle zu vervollständigen, hier vor allem Babsi und Kathrin.

Weiters möchte ich mich auch bei Dr. Walter Spindelböck für seine Geduld bedanken und all die Zeit, in der er mit Rat und Tat mir zur Seite stand und vor allem für die stundenlangen Diskussionen und die ein oder andere Grammatikübung.

Zuletzt möchte ich mich bei Prof. Gerhard Prause, dafür bedanken, dass man immer einen Termin bekam, wenn man ihn sprechen wollte, für die immer prompte Rückmeldung, konstruktiven Anmerkungen und für die Bestärkung meiner Arbeit.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Da es derzeit nur sehr wenige Studien zum Thema Sauerstoff und Kohlendioxid unter Reanimation gibt sollen, unter Einbeziehung der aktuellen Studienlage, die Ergebnisse der BABICA (Blood gas Analysis and Buffering In Cardiac Arrest) Studie in Bezug auf paO_2 und $paCO_2$ analysiert werden. Dabei soll die Frage, ob unphysiologische Werte von O_2 (Hyper- oder Hypoxie) und CO_2 (Hyper- oder Hypokapnie) beim Herzkreislaufstillstand das primäre Outcome der Reanimation beeinflussen, untersucht werden.

Methodik: Präklinische Herzkreislaufstillstände, die mit den Case Report Forms der BABICA Studie im Zeitraum zwischen 1.4.2011 bis 1.12.2012 in den teilnehmenden Studienzentren (Wiener Neustadt, Klagenfurt, Bruck an der Mur, Graz, Linz) dokumentiert wurden, wurden für die weite Analyse herangezogen.

Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik und statistischen Standardverfahren wie Chi-Quadrat-Test und logistischer Regressionsanalyse.

Die Einzelnen Variablen wurden univariat mittels Einteilung für den paO_2 Wert in 100 mmHg Schritten und nach Kilgannon 2010 bzw. für den $paCO_2$ Wert nach Roberts 2013 und Schneider 2013 und mittels logistischer Regressionsanalyse hinsichtlich ihres prognostischen Wertes untersucht.

Ergebnis: Insgesamt wurden im genannten Zeitraum 723 Patienten laut ERC 2010 reanimiert. Bei 120 (1,66%) Patienten wurde unter Reanimation eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt.

PaO₂: Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte ein Zusammenhang zwischen einem gesteigerten paO_2 und einem verbesserten primären Outcome gezeigt werden.

Der Unterschied zwischen der ROSC- und der HA Rate variierte stark in der Einteilung nach Kilgannon 2010. Die Krankenhausaufnahmerate betrug 27,9%, 52,2% and 70%, die ROSC Rate 60,5%, 65,7% und 80% in den einzelnen Gruppen.

PaCO₂: Die Analyse der ROSC- bzw. der HA- Rate ergab keinen Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

Es konnte jedoch festgestellt werden, dass bei einer mittels $etCO_2$ vermuteten Normokapnie, die Mehrzahl (26/39) der Patienten einen $paCO_2$ über 50 mmHg hatten. Die $AaDCO_2$ betrug im Mittel knapp 30 mmHg.

Schlussfolgerung: In unseren Daten konnte eine Assoziation zwischen einem erhöhten paO_2 Wert und einem verbesserten primären Reanimationsoutcome gezeigt werden, hingegen konnte keine Besserung der ROSC und HA Rate in Abhängigkeit vom paCO_2 unter Reanimation festgestellt werden.

Bei der Auswertung konnte gezeigt werden, dass eine Hyperventilation unter Reanimation de facto nicht vorhanden ist und daher kein Problem darstellt.

Abstract

Aim: There is little evidence about the detrimental effects of hyperoxia and carbon dioxide derangements in the context of cardiopulmonary resuscitation. We investigated the impact of paO₂ and paCO₂ during out- of- hospital cardiac arrest. The aim of this analysis is whether unphysiological values of O₂ (Hyper- or Hypoxia) und CO₂ (Hyper- or Hypocapnia) have an impact on ROSC or hospital admission.

Material and Methods: Out- of- hospital cardiac arrests that have been documented with the case report form of the BABICA (Blood gas Analysis and Buffering In Cardiac Arrest) study, during the study period (1.4.2011 to 1.12.2012) by the participating study sites (Wiener Neustadt, Klagenfurt, Bruck an der Mur, Graz, Linz) were used for further analyses. The interpretation of this data was performed by calculating descriptive statistics and with standard tests like chi-quadrat-test and logistic regression.

The variables were analysed in 100 mmHg steps each and the common sub grouping by Kilgannon 2010 for the paO₂, the paCO₂ values were analysed following Roberts 2013 und Schneider 2013. Furthermore, for multivariate analyses, logistic regression was used to determine variables' prognostic impact.

Results: During the study period 723 patients were resuscitated according to ERC 2010 guidelines. 120 patients (1,66%) had had an arterial blood gas analysis during CPR.

PaO₂: We observed a highly significant increase in hospital admission rates associated with increasing paO₂. The rates of ROSC and hospital admission vary considerable in these groups. Rates of hospital admission were 27,9%, 52,2% and 70% respectively, ROSC rates were 60,5%, 65,7% and 80%.

paCO₂: The analyses did not reveal differences in the groups with respect to ROSC or HA rate. Furthermore, we could demonstrate despite etCO₂ normocapnia, the majority of the patients (26/39) were grossly hypercapnic. The AaDCO₂ average was approximately 30mmHg.

Conclusion: We could show an association between increased paO₂ values and improved primary outcome after CPR. We couldn't demonstrate improvement of ROSC or HA rates corresponding to paCO₂ values.

In this study there was no evidence for hyperventilation.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Danksagungen | iii |
| Zusammenfassung | iv |
| Abstract | vi |
| Inhaltsverzeichnis | vii |
| Glossar und Abkürzungen | ix |
| Abbildungsverzeichnis | xi |
| Tabellenverzeichnis | xi |
| Einleitung | 1 |
| HerzKreislaufstillstand allgemein | 1 |
| Sauerstoff (O ₂) | 1 |
| Sauerstoff in der Postreanimationsphase bei Kindern | 2 |
| Sauerstoff in der Postreanimationsphase im Tiermodell | 3 |
| Sauerstoff in der Postreanimationsphase bei Erwachsenen | 4 |
| Post Cardiac Arrest Syndrome | 4 |
| Pathophysiologie | 5 |
| Kohlendioxid (CO ₂) | 6 |
| Kohlendioxid unter Reanimation bei Kindern | 7 |
| Kohlendioxid in der Postreanimationsphase bei Erwachsenen | 7 |
| Nullhypothese | 8 |
| Material und Methoden | 9 |
| BABICA | 9 |
| Studienablauf der BABICA: | 9 |
| Ethikkommission | 10 |
| Generierung der BGA-Daten | 10 |
| Arterielle Punktion | 10 |
| Osmetech AVL Opti critical care analyzer | 10 |
| Funktionsprinzip | 10 |
| Durchführung | 11 |
| Teilnehmende Zentren | 11 |
| Patientenkollektiv | 12 |
| Dokumentation der BABICA | 12 |
| Utstein style report | 12 |
| Case Report Form (CRF) | 13 |

| | |
|--|----|
| Erfassung..... | 13 |
| Archimed..... | 13 |
| Auswertung und Statistik | 13 |
| Ergebnisse | 15 |
| Deskriptive Statistik | 15 |
| Sauerstoff | 19 |
| Kohlendioxid | 23 |
| Überlebensanalyse | 29 |
| Diskussion | 34 |
| O2 – während und nach CPR..... | 34 |
| O2 – BABICA..... | 40 |
| CO2 – während und nach CPR | 43 |
| CPR und Hyperventilation: ein Problem? | 45 |
| CO2 - BABICA | 46 |
| Literaturverzeichnis | 48 |
| Anhang - CRF der BABICA Studie..... | 52 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|--------------------------|--|
| OHCA | out- of- hospital cardiac arrest |
| HKS | HerzKreislaufstillstand |
| ROS | reactive oxygen species, freie Sauerstoffradikale |
| FiO ₂ | inspiratorische Sauerstofffraktion |
| AHA | American Heart Association |
| ERC | European Resuscitation Council |
| ILCOR | International Liaison Committee on Resuscitation |
| APGAR | Bewertungssystem für reifgeborene Kinder, welches Hautfarbe bzw. das Aussehen, die Herzfrequenz, den Grundtonus, die Atemanstrengung sowie die Reflexauslösbarkeit unmittelbar nach der Geburt, sowie nach einer, fünf und zehn Minuten beurteilt |
| PaO ₂ | arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| SaO ₂ | Sauerstoffsättigung |
| SIRS | systemic inflammatory response Syndrom |
| COPD | chronic obstructive pulmonary disease |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| ROSC | Return of Spontaneous Circulation |
| PaCO ₂ | arterieller Kohlendioxidpartialdruck |
| P Wert | “Probability” < 0,05; Signifikanzniveau |
| OR | Odds Ratio |
| CI | Confidence Interval |
| CPC | Cerebral Performance Score: Skala, die neurologische Invalidität beschreibt und derzeit die am häufigsten verwendete Bewertungsskala für das Outcome nach einem HKS ist. (CPC 1: gute cerebrale Leistungsfähigkeit, CPC 2: Mäßige cerebrale Behinderung, CPC 3: Schwere cerebrale Behinderung, CPC 4: Koma, vegetativer Zustand, CPC 5: Tod) |
| Primär positives Outcome | Krankenhausaufnahme mit Spontankreislauf |
| BABICA | Blood gas Analysis and Buffering In Cardiac Arrest |
| BGA | Blutgasanalyse |
| NaBi | Natriumbikarbonat |
| ALS | Advanced Life Support |
| NEF | Notarzteinsatzfahrzeug |
| NFW | Notfallwagen |

| | |
|-------------------|---|
| NAW | Notarztwagen |
| NKI | Notfallsanitäter mit besonderer Notfallkompetenz Beatmung und Intubation |
| CRF | Case Report Form |
| BLS | Basic Life Support |
| CPR | Kardiopulmonale Reanimation |
| HA | Hospital Admission |
| EtCO ₂ | kapnometrisch gemessenes expiratorisches CO ₂ |
| PbtO ₂ | Partialpressure brain tissue |
| SPSS | Statistic Program for Social Sciences |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1 Studienablauf der BABICA | 9 |
| Abbildung 2 Flussdiagramm: Anzahl HKS, ALS, ROSC, HA..... | 16 |
| Abbildung 3 Flussdiagramm: Durchführung BGA..... | 17 |
| Abbildung 4 Studienzentrenabhängige Anzahl d. BGA | 18 |
| Abbildung 5 Anzahl der paO ₂ Werte - 100 mmHg Schritten | 19 |
| Abbildung 6 Wahrscheinlichkeit einer HA bzw. ROSC - 100mmHg Schritten | 20 |
| Abbildung 7 Anzahl der paO ₂ Werte- Einteilung Kilgannon | 21 |
| Abbildung 8 Wahrscheinlichkeit einer HA bzw. ROSC- Einteilung Kilgannon | 22 |
| Abbildung 9 Anzahl der paCO ₂ Werte unter Reanimation | 23 |
| Abbildung 10 Einteilung der paCO ₂ Werte Roberts | 23 |
| Abbildung 11 Einteilung der paCO ₂ Werte Schneider..... | 24 |
| Abbildung 12 Wahrscheinlichkeit einer HA bzw. ROSC- Einteilung Roberts..... | 25 |
| Abbildung 13 Wahrscheinlichkeit einer HA bzw. ROSC- Einteilung Schneider | 25 |
| Abbildung 14 Zusammenhang zwischen paCO ₂ und etCO ₂ | 26 |
| Abbildung 15 pCO ₂ Werte der Patienten mit normokapnischen etCO ₂ Werten .. | 27 |
| Abbildung 16 AaDCO ₂ der Patienten unter Reanimation..... | 28 |
| Abbildung 17 Backward logistische Regression mit Endpunkt ROSC_any | 30 |
| Abbildung 18 Backward logistische Regression mit Endpunkt HA | 31 |
| Abbildung 19 Forward logistische Regression mit Endpunkt ROSC_any..... | 32 |
| Abbildung 20 Forward logistische Regression mit Endpunkt HA..... | 32 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1 Demographische Daten der teilnehmenden Städte | 11 |
| Tabelle 2 Deskriptive Statistik von pO ₂ , pCO ₂ , etCO ₂ und AaDCO ₂ | 15 |

Einleitung

HerzKreislaufstillstand allgemein

Jährlich sterben rund 33.000 Menschen in Österreich an den Folgen einer Herzkreislauferkrankung, das sind ca. 42% aller Todesfälle.¹

Es gibt vielfältige Ursachen für einen HerzKreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses (OHCA). Dazu zählen auch HerzKreislaufstillstände durch Trauma, Intoxikation und respiratorische Notfälle. Die Mehrheit, mit 70-85%, der Ursachen eines OHCA sind jedoch kardialer Genese.²

Für den präklinisch tätigen Arzt zählt daher der OHCA zu einer häufig auftretenden Notsituation.

Sauerstoff (O₂)

Die Sicherstellung der adäquaten Oxygenierung ist einer der Säulen der Reanimation. Die Frage, wie viel Sauerstoff gegeben werden sollte, ist jedoch bis dato ungeklärt.³

Sinn der Ventilation ist es einerseits eine adäquate Oxygenierung zu garantieren, andererseits den Abtransport des Kohlendioxids zu gewährleisten. In den letzten Jahren wird jedoch immer häufiger debattiert, wie viel Sauerstoff während der Reanimation gut ist und wie viel zu viel ist.³

Prinzipiell ist davon auszugehen, dass im Rahmen des HerzKreislaufstillstand (HKS) es zu einer schlechten Organperfusion und damit verbundenem mangelnden Sauerstoffangebot kommt. Somit erscheint es logisch und wurde auch jahrzehntelang als pathophysiologischer „Standard“ gehandhabt, dass man die Gewebshypoxie durch eine hohe Oxygenierung wettzumachen versuchte. So lauteten jahrzehntelang die Empfehlungen: Gabe von 100% Sauerstoff unter der Reanimation.⁴

Obwohl es allgemein bekannt ist, dass eine schlechte Sauerstoffversorgung eine zerebrale Ischämie potenziert, sollte man jedoch nicht vergessen, dass eine exzessive Sauerstoffzufuhr schädlich sein kann:

Das Sauerstoffparadoxon besagt, dass Sauerstoff für aerobes Leben wichtig ist, jedoch auch, dass Sauerstoff toxische Eigenschaften besitzt.⁵

Hyperoxie kann zu einer vermehrten Bildung von freien Sauerstoffradikalen (ROS) führen. Normalerweise besteht ein Gleichgewicht zwischen Bildung und Abbau der ROS, dies wird durch antioxidative Enzyme gewährleistet.

ROS sind flüchtige, sehr reaktive Molekülfragmente, die unter anderem Lipidperoxidation und Proteinoxidation begünstigen. So induzieren ROS DNA-Veränderungen im Sinne von Mutation, Deletion und Genamplifikation, die ihrerseits zu Aktivierung von Protoonkogenen, Entzündungsreaktionen bis hin zum Zelltod, sowie einer Unterdrückung von Tumorsuppressorgenen führen. Paradoxe Weise wurden in der letzten Zeit immer mehr Beweise dafür gefunden, dass ROS auch für Zellproliferation und Zellüberleben wichtig sind.^{5,6}

Oxidativer Stress kommt nun zustande, wenn die Kapazität für die Neutralisation von ROS überschritten wird. Dieses Ungleichgewicht entsteht entweder durch ein Defizit im antioxidativen System oder durch einen erhöhten Bedarf, zum Beispiel durch Hyperoxie.⁷

Bedenken über das „zu viel“ wurden durch Ergebnisse der Postreanimationsphase, in denen eine Hyperoxie mit einem schlechten neurologischen Outcome korreliert, geschaffen.^{8,9}

Die Vorteile eines hohen FiO₂ (inspiratorische Sauerstofffraktion) mit der Sicherung einer guten Oxygenierung müssen mit den vermeidlichen Nachteilen, wie einer vermehrten freien Radikalbildung mit darauffolgender Zellzerstörung und Entzündungsreaktion¹⁰, sowie einer Beeinträchtigung des oxidativen Energiestoffwechsels¹¹ abgewogen werden.

Andererseits sollte man jedoch auch nicht außer Acht lassen, dass eine systemische Hypoxie zu einer zellulären Hypoxie, Organfehlfunktionen oder bis hin zum Tod führen kann, abhängig von der Dauer, der Schwere und der Schnelligkeit, in der die Hypoxie auftritt.¹²

Sauerstoff in der Postreanimationsphase bei Kindern

Über die mögliche schädliche Wirkung von Sauerstoff während der Reanimation wurde bei Neugeborenen schon lange diskutiert. Nach 30 Jahren Erfahrung und zahlreichen Studien nahmen die großen Reanimationsgesellschaften (American Heart Association (AHA), das European Resuscitation Council (ERC) und die International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)) eine pulsoxymetrische

gesteuerte Anpassung des FiO₂, zur Vermeidung von möglichen schädlichen Auswirkungen eines erhöhten Sauerstoffgehalts, in ihre Richtlinien auf.¹³

Dazu liegt eine Metaanalyse aus dem Jahr 2008 vor, in der Saugstad et al bei knapp 2.000 Kinder untersuchten, ob die Gabe von 21 % oder 100% Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft während der Reanimation einen Einfluss auf die Mortalität hat. Dabei stellten sie fest, dass es zu einer deutlichen Senkung der Mortalität in der Gruppe der Neugeborenen, die mit 21% Sauerstoff beatmet wurden, gab. Ihren Berechnungen zufolge ergab sich eine „number needed to treat“ von 25; für 25 Kinder, die während der Reanimation mit Raumluft beatmet würden, würde ein weiteres überleben.¹⁴

Allerdings zeigte eine rezentere Studie von Saugstad et al, dass, obwohl die Mortalität der Neugeborenen durch die Reanimation mit Raumluft signifikant gesenkt werden konnte, sich das neurologische „Outcome“ der Überlebenden in beiden Gruppen (21% vs. 100%) nicht unterschied.¹⁵

In einer weiteren Studie zeigten Saugstad et al, dass jene Kinder, die 100 % Sauerstoff während der Reanimation erhielten, einen schlechteren APGAR Score¹⁶ hatten und dass sich die Zeit vor der ersten selbstständigen Atmung im Vergleich zu Neugeborenen, die mit Raumluft reanimiert wurden, verlängerte.¹⁷

Diese Studien führten unter anderem zu einem Denkanstoß und so wird derzeit empfohlen die Reanimation mit Raumluft zu beginnen und dann die Sauerstoffkonzentration Pulsoxymetrie- gesteuert anzupassen.

Sauerstoff in der Postreanimationsphase im Tiermodell

Um die Hypothese, ob Hyperoxie nach Erlangen eines spontanen Kreislaufes einen negativen Effekt auf die Überlebensrate und das neurologische Ergebnis hat, zu testen, wurde dies zunächst im Tiermodell untersucht.

Brücken et al untersuchten den Einfluss von 100% Sauerstoff unter der Reanimation auf histopathologische, neuronale Schädigung an Schweinegehirnen.

Die histopathologische Untersuchung der Gehirne zeigte in der Gruppe der Schweine, die länger 100% Sauerstoff erhielten, deutlich mehr nekrotische Neurone und perivaskuläre Inflammation.¹⁸

Auch Pilcher et al unterstrichen mit ihrer Metaanalyse zum Thema „Hyperoxie nach Reanimation im Tiermodell“ die Aussage, dass Tiere, die für 60 Minuten nach der Reanimation mit 100 % Sauerstoff beatmet wurden, ein deutlich schlechteres

neurologisches Ergebnis erzielten als jene, die nach der Reanimation mit geringeren Sauerstoffkonzentrationen beatmet wurden.¹⁹

Die Daten aus dem Tiermodell legen nahe, dass eine Hyperoxie nach Erlangen eines spontanen Kreislaufes einen negativen Effekt mit sich bringt.

Sauerstoff in der Postreanimationsphase bei Erwachsenen

Reanimationsrichtlinien, wie zum Beispiel die ERC, befürworteten die Gabe von 100% Sauerstoff während und nach der Reanimation. Dieser Punkt ist jedoch bis dato Thema vieler kontroverser Diskussionen.

Einerseits bewirkt Hypoxie eine Schädigung der Gehirnzellen, andererseits triggert Hyperoxie die freie Radikalbildung, die zu vermehrten Zellschäden und Apoptose führen kann.

Kilgannon et al analysierten den Zusammenhang zwischen Hyperoxie nach OHA und einer eventuellen Mortalitätssteigerung. Die Analyse zeigte, dass bei Patienten, die eine Hyperoxie in den ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme hatten, sich die Überlebensrate drastisch verminderte.⁹

Bellomo et al untersuchte ebenfalls die Blutgase von Patienten nach einer Reanimation bei Krankenhausaufnahme. Diese Studie legte eine schwache Assoziation zwischen Hyperoxie und einer Mortalitätssteigerung nahe.²⁰

Auf Grund dieser Studien empfehlen die AHA derzeit unter Reanimation eine Hyperoxie möglichst zu vermeiden und den FiO₂ pulsoxymetrisch zwischen 94-98 % Sauerstoffsättigung (SaO₂) zu titrieren.³

Die Daten, auf denen sich diese Empfehlung berufen, haben jedoch alle einen retrospektiven Charakter, welche zwar eine Tendenz anzeigen können, jedoch nicht die Grundlage für Richtlinien sein sollten. Um jene Tendenz durch retrospektive Studien zu bestätigen würde man prospektive, doppelblind randomisierte Studien brauchen, die diese Aussage bekräftigen.

Post Cardiac Arrest Syndrome

Wie bereits beschrieben, überlebt nur ein geringer Prozentsatz der Patienten in einem guten neurologischen Zustand, die einen prähospitalen Herzkreislaufstillstand erleiden. Diese schlechte Überlebensrate trotz Erlangen eines Spontankreislaufes wird unter anderem dem „post cardiac arrest syndrome“ zugeschrieben.²¹

In den 1970igern bemerkte Dr. Vladimir Negovsky, dass Patienten nach einem kompletten Stillstand der Perfusion, wie es bei einem HKS der Fall ist, und

nachfolgender Reperfusion, ein Zustandsbild aufwies, das abhängig von der Dauer der Ischämie („no flow“) und der Reperfusion („low flow“) eine stereotype Abfolge der pathologischen Prozesse zeigte.²²

Zum „Post cardiac arrest syndrom“²¹, welches ein einzigartiges klinisches Bild mit komplexen pathophysiologischen Veränderungen ist, werden verschiedene Pathologien gezählt:

1. Hirnschädigung nach HKS (Beeinträchtigung der Autoregulation, Hirnödem, postischämische Neurodegeneration)
2. Kardiale Störungen nach HKS (globale Hypokinesie, verminderter kardialer Output, akutes Koronarsyndrom)
3. systemische Ischämie-/Reperfusion- Antwort (Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), verminderte Gerinnung, Nebennierenrindeninsuffizienz, beeinträchtigte Vasoregulation)
4. dem HKS zugrunde liegende Erkrankung (Myokardinfarkt, Pulmonalembolie, chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Intoxikation etc.)

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des „Post Cardiac Arrest Syndromes“ ist ein sehr komplexes Krankheitsbild.

Während der Ischämie (sogenannte „no flow“ Phase) wird die reduzierte Sauerstoffzufuhr durch verminderte metabolische Bedürfnisse kompensiert. Nach der Erschöpfung der Sauerstoffreserven, durch länger andauernde Ischämie, führt das verringerte Adenosintriphosphat (ATP) zu einer Zelldepolarisation mit erhöhtem intrazellulären Calciumgehalt und nachfolgender Zellschädigungen.

Im Stadium der Reperfusion (sogenannte „low flow“ Phase), welche durch Thoraxkompressionen oder durch einen return of spontaneous circulation (ROSC) herbeigeführt wird, kommt es zur Bildung von freien Sauerstoffradikalen. Diese verursachen durch ihre Zelltoxizität einen Großteil der funktionellen und strukturellen Zellschäden.

Durch diese Apoptose und Nekrose kommt es zu gestörten intrazellulären Transportwegen, zu einer systemischen Entzündungsreaktion - vergleichbar einer schweren Sepsis - und zu Endothelschäden mit nachfolgender Thromboseneigung. Diese Pathologien führen zu einem Multiorganversagen und gehören zu den Gründen einer schlechten Überlebensrate nach ROSC.²²

Kohlendioxid (CO₂)

Im Zusammenhang mit der Frage nach der „richtigen“ Sauerstoffgabe, wurde auch die Frage nach dem „richtigen“ Kohlendioxidgehalt während der Reanimation und somit der richtigen Ventilation aufgeworfen.²³

Diesbezüglich geriet auch der fragliche Einfluss von Kohlendioxid auf das neurologische Outcome nach einem Wiederbelebungsversuch in das Visier der Forscher. Beginnend mit Del Castillo²⁴, Schneider²⁵ und Roberts²⁶ wurde in den letzten Jahren immer mehr über den Einfluss von Kohlendioxid geforscht. Der Vorteil einer Hyperkapnie soll eine zerebrale Vasodilatation und die dadurch gesteigerte Perfusion, die zu einer verbesserten Gewebeoxygenierung führt, sein. Der verbesserte oxidative Metabolismus soll wiederum zu einem besseren neurologischen Outcome nach einer zerebralen Ischämie führen. Neben der neuroprotektiven Wirkung soll CO₂ auch antikonvulsive Eigenschaften haben, dies konnte kürzlich im Tiermodell gezeigt werden.²¹

Dabei sollten die Nachteile einer Hyperkapnie, wie die pulmonale Vasokonstriktion, die respiratorische Azidose und der erhöhte intrakranielle Druck, keineswegs außer Acht gelassen werden.

Bei der Betrachtung der Vor- und Nachteile von Kohlendioxid sollte man jedoch das Ausmaß der Hyperkapnie berücksichtigen. So konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass nach einer zerebralen Ischämie mit nachfolgender Reperfusion eine milde Hyperkapnie (60-100mmHg) eine neuroprotektive Wirkung hatte, hingegen eine massive Hyperkapnie (>100mmHg) eine deutliche Verschlechterung der Hirnschädigung mit sich brachte.

Weitere Tierexperimente zeigten, dass die Hypokapnie einen schädlichen Effekt für das Hirngewebe hat, wobei hierbei fraglich ist, ob der - durch die Hyperventilation erhöhte - intrathorakale Druck mit konsekutiver verminderter Vorlast nicht zur verminderten Hirnperfusion beiträgt.²⁵ Außerdem sei zu beachten, dass eine Hypokapnie mit einer zerebralen Vasokonstriktion einhergeht und so den Blutfluss im Gehirn senkt. So wird etwa angenommen, dass eine Senkung des paCO₂ um 1 mmHg eine direkt proportionale Änderung des Blutflusses um etwa 3 % bewirkt.²⁶

Kohlendioxid unter Reanimation bei Kindern

Del Castillo et al zeigten, dass Säuglinge, die eine Hyper- oder Hypokapnie in den ersten 24 Stunden nach einem intrahospitalen HKS erlitten, eine erhöhte Sterblichkeitsrate im Gegensatz zu normokapnischen Säuglingen aufwiesen.²⁴

Kohlendioxid in der Postreanimationsphase bei Erwachsenen

Schneider et al untersuchten erwachsene Patienten mit OHCA, bei denen eine BGA nach Krankenhausaufnahme durchgeführt wurde. Es konnte beobachtet werden, dass bei Patienten, eine Hypokapnie - im Gegensatz zu Normokapnie und Hyperkapnie - mit einer schlechteren Überlebensrate bzw. Wahrscheinlichkeit aus dem Krankenhaus entlassen zu werden, vergesellschaftet war.²⁵

Hingegen zeigten Roberts et. al, dass sowohl Hyperkapnie sowie Hypokapnie unabhängige negative Prädiktoren für einen schlechten Cerebral Performance Score (CPC) bei der Entlassung aus dem Krankenhaus nach OHCA waren.²⁶

Zusammenfassend ist die derzeitige Datenlage zum Thema Kohlendioxid unter Reanimation schlecht. Die wenigen vorhanden humanen Daten wurden aus retrospektiven Kohorten generiert und zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Auf Basis der vorhandenen Daten sollte die Frage nach dem Einfluss arterieller Hypo- bzw. Hyperkapnie durch prospektive, experimentelle Untersuchungen näher beleuchtet bzw. geklärt werden.

Nullhypothese

Anhand dieser Arbeit soll die Datenlage zum Thema Sauerstoff und Kohlendioxid unter Reanimation exploriert werden.

Derzeit gibt es nur eine Arbeit unserer Gruppe²⁷, die prähospitale Blutgasanalyse unter Reanimation durchgeführt hat und über den Zusammenhang zwischen einem gesteigerten paO_2 und einem verbesserten primären Reanimationsoutcome beim Erwachsenen berichtet.

Spindelböck et al hingegen zeigte mit den Daten einer retrospektiven Datenanalyse einen nahezu linearen Zusammenhang zwischen zunehmenden paO_2 und einem primär positiven Outcome.²⁷ Bei dieser Studie müssen doch einige Einschränkungen beachtet werden. Durch das retrospektive Studiensetting muss man eher von einem starken Zusammenhang sprechen als von einer direkten Kausalität. Generell ist zu sagen, dass diese Studie durch ihre kleine Fallzahl von 145 Patienten der Grundstein für größere Studien sei sollte, die diese Aussage bekräftigen können.

Da es derzeit, wie bereits erwähnt, nur sehr wenige Studien zum Thema Sauerstoff und Kohlendioxid unter Reanimation gibt und die Ergebnisse divergieren, sollen nun unter Einbeziehung der aktuellen Studienlage, die Ergebnisse der BABICA Daten in Bezug auf paO_2 und $paCO_2$ und deren Einfluss auf die Überlebenschancen nach OHCA beim Erwachsenen untersucht werden. Dabei stellt sich vor allem die Frage, ob unphysiologische Werte von O_2 (Hyper- oder Hypoxie) und CO_2 (Hyper- oder Hypokapnie) beim Herzkreislaufstillstand das primäre Outcome der Reanimation beeinflussen?

Material und Methoden

BABICA

Im Jahr 2011 wurde das Projekt BABICA (Blood gas Analysis and Buffering In Cardiac Arrest) gestartet. Im Zuge dieser prospektiven, doppelblind, randomisierten Multicenterstudie wurden anhand eines modifizierten „Utstein style reports“ präklinische Kreislaufstillstände und Reanimationen dokumentiert.

Die Fragestellung der BABICA Studie war, ob mit einer BGA gezielten Therapie mit Natriumbikarbonat (NaBi) bei gesicherter metabolischer Azidose eine Verbesserung der ROSC Rate (bei präklinischem Kreislaufstillstand) erreicht werden kann. Zu diesem Zweck wurden im Zeitraum von 1.4.2011 bis 1.12.2012 in den teilnehmenden Zentren alle präklinischen Herzkreislaufstillstände erfasst.

Studienablauf der BABICA:

Nach Etablierung des Advanced Life Support (ALS) wurde eine arterielle Blutgasanalyse (BGA), entweder durch Einmalpunktion oder Platzierung einer arteriellen Leitung, abgenommen. Nach Erfüllung der Einschlusskriterien ($\text{pH} < 7,2$, $\text{paO}_2 > 35 \text{ mmHg}$, $\text{paCO}_2 15\text{-}75 \text{ mmHg}$, $\text{BE} < -12$), wurde gestaffelt nach initialem Rhythmus (tachykard oder bradykard) das Studienmedikament vs. Placebo doppelblind verabreicht. Die Studienmedikation wurde vor der Ausgabe an die teilnehmenden Zentren randomisiert (Abbildung 1).

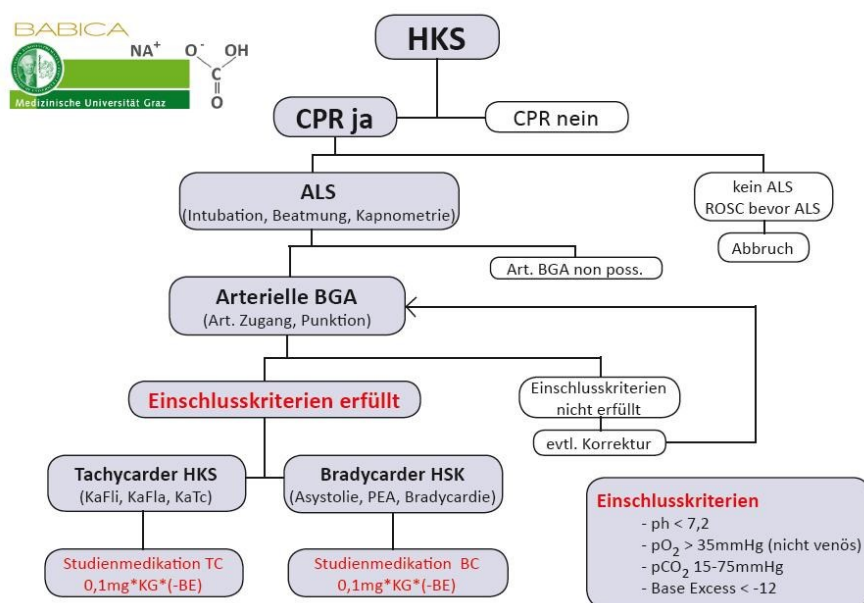


Abbildung 1 Studienablauf der BABICA

Ethikkommission

Es wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz am 12.7.2010 mit der Nummer 21 357 ex 09/10 erteilt.

Generierung der BGA-Daten

Arterielle Punktion

Die Durchführung einer arteriellen Punktion bzw. arteriellen Kanülierung in Notfallszenarien ist obwohl aufwendig, wie bereits Vorarbeiten gezeigt haben, erlernbar. Die Möglichkeiten einer invasiven Blutdruckmessung und die Abnahme einer BGA im Rahmen einer arteriellen Kanülierung können zu einer umfangreicheren Beurteilung des Patienten beitragen.²⁸

Die arterielle Blutabnahme erfolgte auf zwei verschiedene Arten:

1. arterielle Kanüle (die im Aufbau einer Venenverweilkanüle entspricht), direkte Punktion: (entspricht einer Venenpunktion) Die Nadel wird soweit vorgeschoben, bis Blut in die Kammer fließt, danach wird die Kanüle über einen Plastikmandrin vorgeschoben.
Indirekte Punktion: Arterie wird einmalig durchstoßen, vorsichtiges Zurückziehen bis Blut kommt, danach verschieben des Plastikmandrins.
2. Einmalpunktion mittels eines Mikrosamplers (Roche Microsampler™ cobas) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland): die Arterie wird mit der Nadel des Mikrosamplers punktiert, das Blut steigt danach in der Kapillare des Samplers hoch.

Osmetech AVL Opti critical care analyzer

Die Blutgasanalysen wurden mit dem tragbaren AVL Opti Critical Care Analyzer am Notfallort durchgeführt. Die Geräte sind seit vielen Jahren im Grazer Notarztsystem im Einsatz.²⁹ Dabei wird die BGA einerseits zur Beurteilung des Säure-Basen-Haushalts andererseits zur Bestimmung der Oxygenierung, Ventilations- bzw. Beatmungsfunktion herangezogen.³⁰

Funktionsprinzip

Die Messgrundlage basiert auf einer Lumineszenzmessung. Lumineszenz, eine Lichtenergie, die durch Moleküle entsteht, wenn sie von einem angeregten Zustand

in den Ruhezustand zurückkehren, wird von optischen Filtern gemessen. Da die Energie des Anregungslichts konstant bleibt, wird die Menge der resultierenden Lumineszenz nur von der Konzentration des zu analysierenden Parameters beeinflusst.³¹

Der AVL Opti CCA bestimmt auf diese Weise die Parameter: pH, pO₂, pCO₂, Na⁺, K⁺, tHb und sO₂.

Durchführung

Die Kassette muss mittels einer kassettenpezifischen Kalibrierinformation, dem Barcodeleser, eingelesen werden. Danach wird die Kassette in die Messkammer gelegt. Nachdem die Maschine selbstständig die Kalibrierungen durchgeführt hat, saugt sie die Probe ins Innere. Nach der Messung werden die Messwerte angezeigt und ausgedruckt.³¹

Teilnehmende Zentren

| | Einwohner ³² | Notarztmittel | Krankenhäuser |
|-------------------|-------------------------|---------------|---|
| Graz | 460.175 | 4 | 1 x III Versorgungsstufe 1 x II Versorgungsstufe |
| Bruck a. d. Mur | 62.155 | 1 | 1 x II Versorgungsstufe |
| Wiener Neustadt | 80.740 | 1 | 1xII Versorgungsstufe |
| Klagenfurt | 149.487 | 1 | 1xIII Versorgungsstufe |
| Linz | 447.148 | 3 | 1 x III Versorgungsstufe 2 x II Versorgungsstufe |
| Studienpopulation | 1.199.705 | | |

Tabelle 1 Demographische Daten der teilnehmenden Städte³²: Stand 1.1.2011

Das Notarztsystem Graz versorgt inklusive den Umgebungsbezirken rund 500.000 Einwohner. Täglich stehen der Bevölkerung 2 Notarzteinsatzfahrzeuge (NEF) und zwei NFWs („Jumbos“) zur Verfügung; Diese sind Rettungsmittel, die die Ausstattung eines NAWs (Notarztwagen) mit sich führen und deren Teamleader (NKI Sanitärer, San. Gesetz 2002) befähigt ist bis zum Eintreffen des Notarztes die Reanimation inklusive Defibrillation, Intubation und Medikamentengabe zu leiten.³³

Graz verfügt über ein Universitätsklinikum und ein Krankenhaus der Regelversorgung (II Versorgungsstufe), beide Krankenhäuser haben die Einrichtung für eine Herzkatheteruntersuchung.

Bruck an der Mur hat im Kerngebiet rund 62.000 Einwohner, welche von einem NEF betreut werden. Die Stadt verfügt über ein Regelkrankenhaus (II Versorgungsstufe) mit einem Herzkatheterlabor.

Wiener Neustadt hat rund 80.000 Einwohner, welche von einem NEF betreut werden. Die Stadt verfügt über ein Regelkrankenhaus (II Versorgungsstufe) mit einem Herzkatheterlabor.

Klagenfurt hat rund 150.000 Einwohner, welche von einem NEF betreut werden. Die Stadt verfügt über ein Regelkrankenhaus (II Versorgungsstufe) mit einem Herzkatheterlabor.

Linz hat rund 450.000 Einwohner. Diese werden mit drei NEF versorgt. Die Stadt hat 3 Aufnahmespitäler (II und III Versorgungsstufe), welche Herzkatheteruntersuchungen durchführen können (Tabelle 1).

Patientenkollektiv

Es wurden Daten von Patienten analysiert, die von 1.4.2011 bis 1.12.2012 von Notärzten in Graz, Bruck an der Mur, Wiener Neustadt, Klagenfurt und Linz behandelt wurden.

Nachdem das Ziel dieser Arbeit die prospektive Analyse der BGA Daten im speziellen, im Bezug auf Sauerstoff und Kohlendioxid ist, wurden die Patientendaten nach eigenen Einschlusskriterien aus der Gesamt-Datenbank extrahiert:

- Alter >18 Jahre
- nichttraumatischer Herzkreislaufstillstand
- ALS nach ERC 2010
- arterielle Blutgasanalyse unter Reanimation

Dokumentation der BABICA

Utstein style report

Der „Utstein style report“ dient zur standardisierten Datenerhebung bei Reanimation und wurde 1990 von Vertretern der American Heart Association, des European Resuscitation Councils, Heart and Stroke Foundation Canada und des Australian

Resuscitation Councils ins Leben gerufen und soll die internationale Vergleichbarkeit erhobener Daten sicherstellen.³⁴

Durch die Etablierung des „Utstein Style reports“ sollen Begriffe in der Reanimation einheitlich verwendet werden um somit eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu schaffen. Weiters sollten durch diese Vorlage bestimmte Definitionen, Zeiten und Intervalle in einem Reanimationsprotokoll eingebunden werden.³⁵

Case Report Form (CRF)

Die Datenerhebung für die Diplomarbeit erfolgt über den CRF der BABICA Studie, welcher neben dem „Utstein style report“ auch Beatmungsparameter und Blutgasanalyseergebnisse der Patienten inkludiert: (siehe Anhang: CRF der BABICA)

Datenerhebungsbogen in Bezug auf die Beatmung und die Blutgasanalysewerte:

- Blutgasanalyse:

1. Zeitpunkt.
2. Pufferapplikation vor BGA: Art und Menge
3. Probleme bei der Auswertung (Gerätefehler)
4. etCO₂ zum Zeitpunkt der Auswertung
5. Messwerte: pO₂, pCO₂, SaO₂, BE, pH, HCO₃⁻, K, Na, Laktat

- Beatmungsparameter zum Zeitpunkt der Blutgasanalyse (Minutenvolumen)

- Veränderung der Beatmungseinstellung nach Durchführung einer BGA

Erfassung

Archimed

ArchiMed ist ein System für eine erweiterte wissenschaftliche medizinische Dokumentation und Auswertung, das zur Datenerfassung bei klinischen und epidemiologischen Studien der MUG herangezogen werden kann. Die Formulargestaltung erfolgt mit Hilfe eines leistungsfähigen WYSIWYG-Formulardesigners, die erfassten Daten können über das auf SAS basierende Auswertesystem weiter verarbeitet werden.³⁶

Auswertung und Statistik

Die Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel, SPSS Version 14 und Version 17. (IBM® Corporation, USA).

Signifikanz wurde angenommen, wenn der p Wert ≤ 0.05 war.

Als deskriptive Parameter wurden Minimum, Maximum, Median bzw. Mittelwert und Standardabweichung bzw. Q1 (<25%) und Q3 (>75%) angeführt.

Zur Darstellung der Anzahl von paO₂ und paCO₂ sowie der Überlebensanalysen wurden Histogramme verwendet. Dabei wurden bei den paO₂ Werten einerseits 100mmHg Schritte und andererseits die Einteilung nach Kilgannon⁹ verwendet. Bei den paCO₂ wurden die Einteilungen nach Schneider²⁵ und Roberts²⁶ verwendet.

Der Zusammenhang zwischen etCO₂ und paCO₂ wurden anhand eines Streudiagrammes dargestellt.

Der Gruppenvergleich der Überlebensraten wurde mittels Chi Quadrat durchgeführt.

Als multivariate Analyse wurde die logistische Regressionsanalyse verwendet. Es wurde sowohl mit der vorwärts Einschluss- als auch der rückwärts Ausschlussmethode gearbeitet.

Ergebnisse

Deskriptive Statistik

| | AaDCO ₂ | pO ₂ | pCO ₂ | etCO ₂ |
|----------------|--------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| Anzahl | 68 | 120 | 119 | 72 |
| Mean | 28,07 | 119,41 | 66,24 | 36,00 |
| Median | 27,00 | 74,50 | 61,00 | 35,00 |
| Std. Deviation | 17,793 | 123,689 | 25,836 | 14,820 |
| Range | 91 | 601 | 156 | 72 |
| Minimum | 2 | 15 | 15 | 8 |
| Maximum | 93 | 616 | 171 | 80 |
| Percentiles | | | | |
| Q1 (<25%) | 12,50 | 53,00 | 50,10 | 25,50 |
| Q3 (>75%) | 37,75 | 128,00 | 78,00 | 42,00 |

Tabelle 2 Deskriptive Statistik von pO₂, pCO₂, etCO₂ und AaDCO₂

Berdowski et al errechneten, dass im weltweiten Durchschnitt ca. 55 Erwachsenen-OHCA pro 100.000 Einwohner pro Jahr zu erwarten sind.³⁷

Mit einer gesamten Einwohnerzahl der eingeschlossenen Städte von rund 1.200.000 würde man sich ein Reanimationsaufkommen von ca. 660 OHCA pro Jahr erwarten.

Tatsächlich konnten während der Studiendauer von 20 Monaten 1.385 präklinische HKS dokumentiert werden, davon wurde in 756 (54,6%) mit einer Reanimationsmaßnahme (Basic Life Support (BLS)) begonnen. In 732 (52,9%) der Fälle wurde ein ALS durchgeführt.

Bei 270 (19,5%) Patienten konnte jemals ein ROSC festgestellt werden, bei 207 (14,9%) Patienten konnte ein Überleben bis zur Krankenhausaufnahme dokumentiert werden (Abbildung 2).

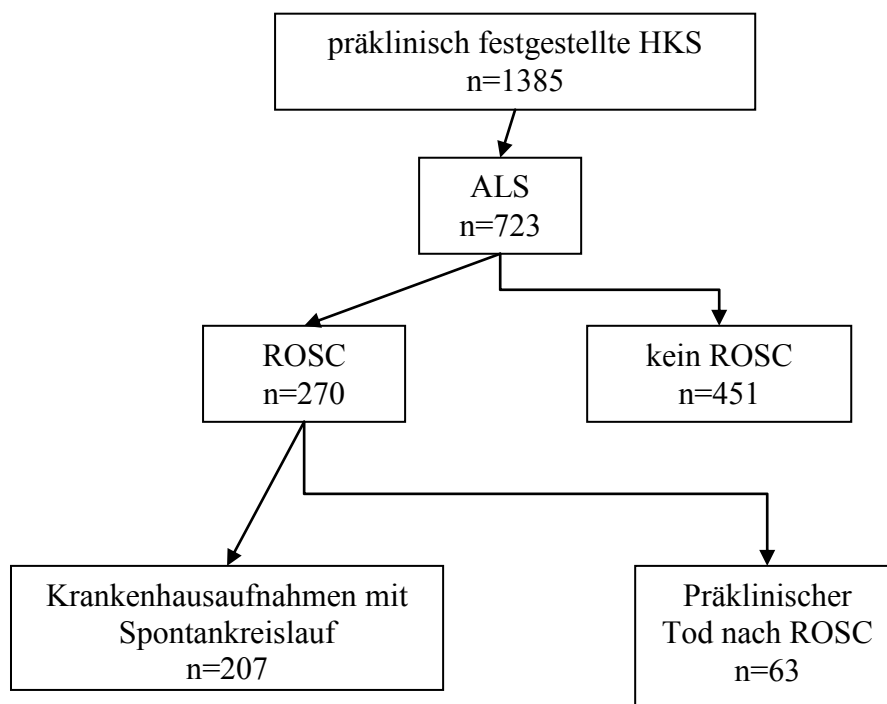


Abbildung 2 Flussdiagramm: Anzahl HKS, ALS, ROSC, HA

Nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die Berechnungen dieser Diplomarbeit (nicht traumatische HKS, Patientenalter >18 Jahre, arterielle Blutgasanalyse während der Reanimation) konnten 120 (9,7%) aller HKS für weitere Analysen eingeschlossen werden (Abbildung 3).

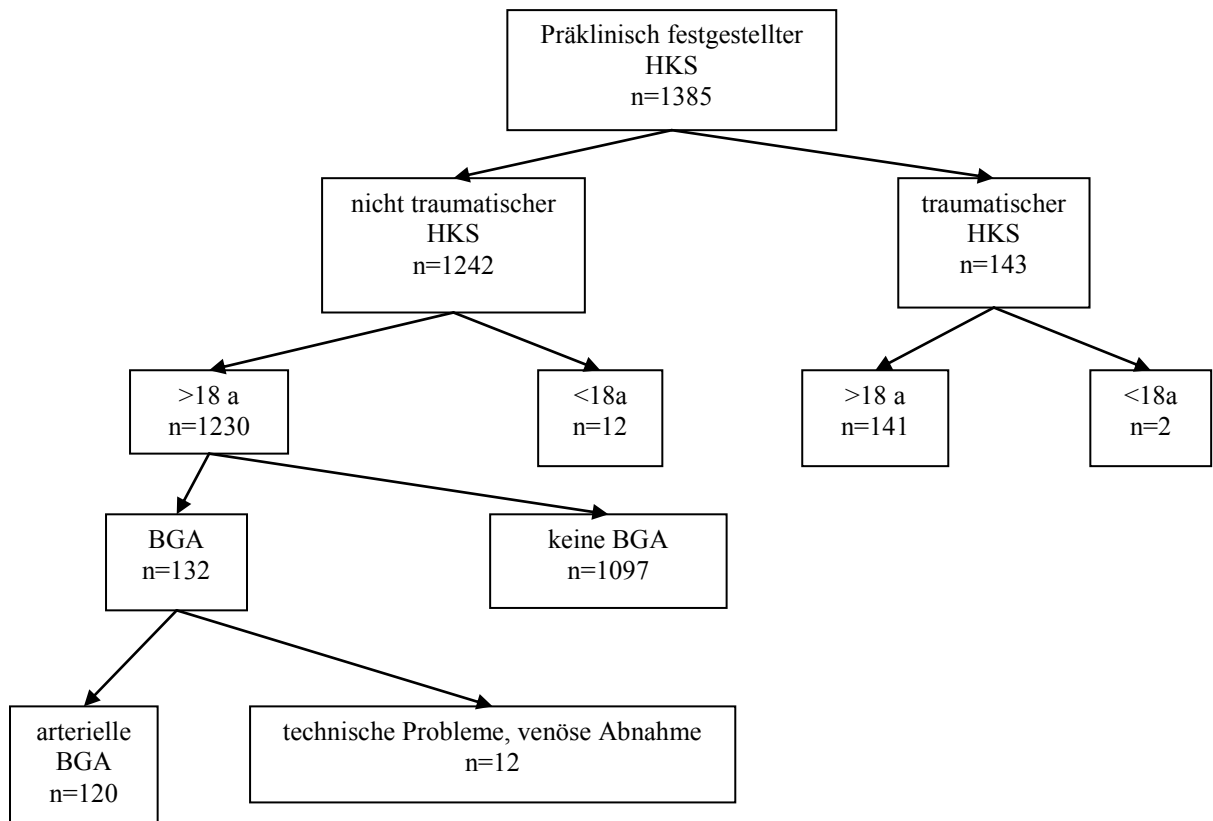


Abbildung 3 Flussdiagramm: Durchführung BGA

Die Durchführung der arteriellen Punktion bzw. arteriellen Kanülierung ist in den verschiedenen teilnehmenden Zentren unterschiedlich oft versucht worden. So wurden in Graz bei 101 (29,8% von 339 Patienten) der Patienten, die >18 Jahre waren, ein nichttraumatischer HKS vorlag und bei denen ein ALS begonnen worden, eine BGA abgenommen, in Bruck an der Mur bei 17 (18% von 94 Patienten) Patienten, in Wiener Neustadt bei 6 (4% von 147 Patienten), in Klagenfurt 3 (42,9% von 7 Patienten), in Linz bei 5 Patienten (6 % von 82 Patienten).

Nach Ausschluss von venösen Proben und fehlenden Angaben zum paO₂ (daher nicht sicher arterielle Punktion) gab es in Graz 95 arterielle BGAs, in Bruck an der Mur 16, in Wiener Neustadt 6, in Klagenfurt 3. In Linz konnte keine arterielle BGA abgenommen werden (Abbildung 4).

Sehr wahrscheinlich lässt sich dies auf die unterschiedlichen Rettungssysteme bzw. auf die bereits vor Studienbeginn verschiedenen Abläufe bei der Reanimation zurückführen. So wurde die BGA in Graz bereits vor Studienbeginn verwendet, daher hatte das Rettungspersonal und die Notärzte mehr Erfahrung mit den Geräten und die Blutabnahme war im Ablauf der Reanimation bereits fest verankert.

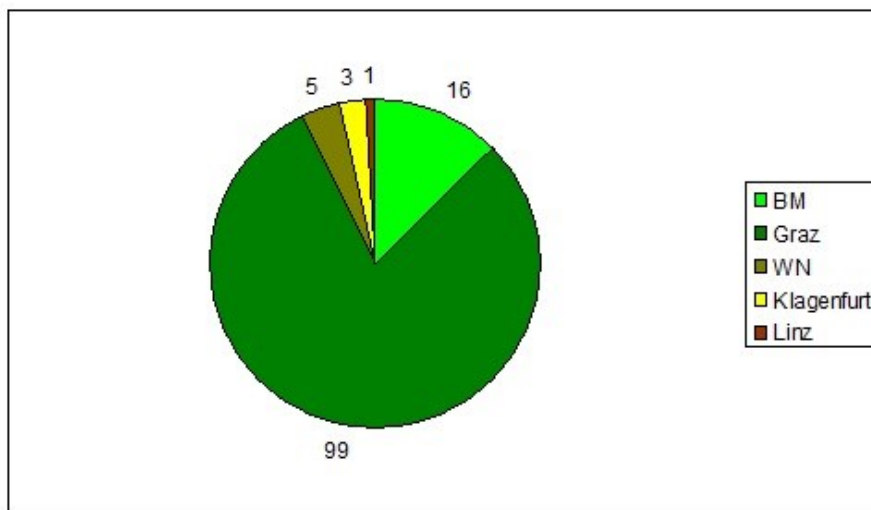


Abbildung 4 Studienzentrenabhängige Anzahl d. BGA

Sauerstoff

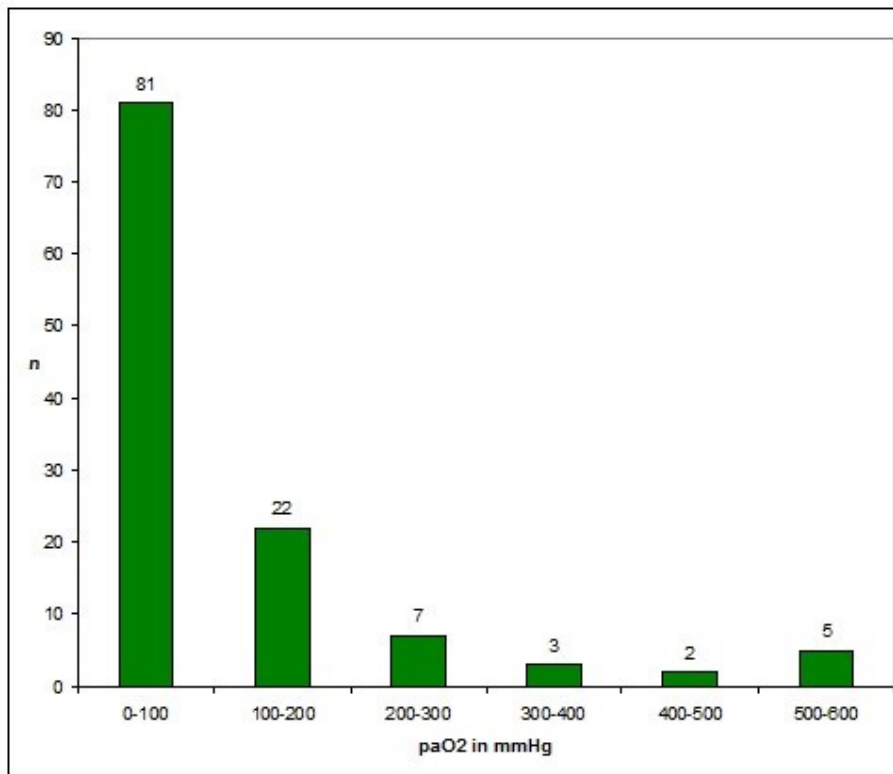


Abbildung 5 Anzahl der paO2 Werte in 100 mmHg Schritten unter Reanimation

In unserem Kollektiv hatte die Mehrzahl (81/120) der Patienten einen paO2 von 0-100 mmHg (Abbildung 5).

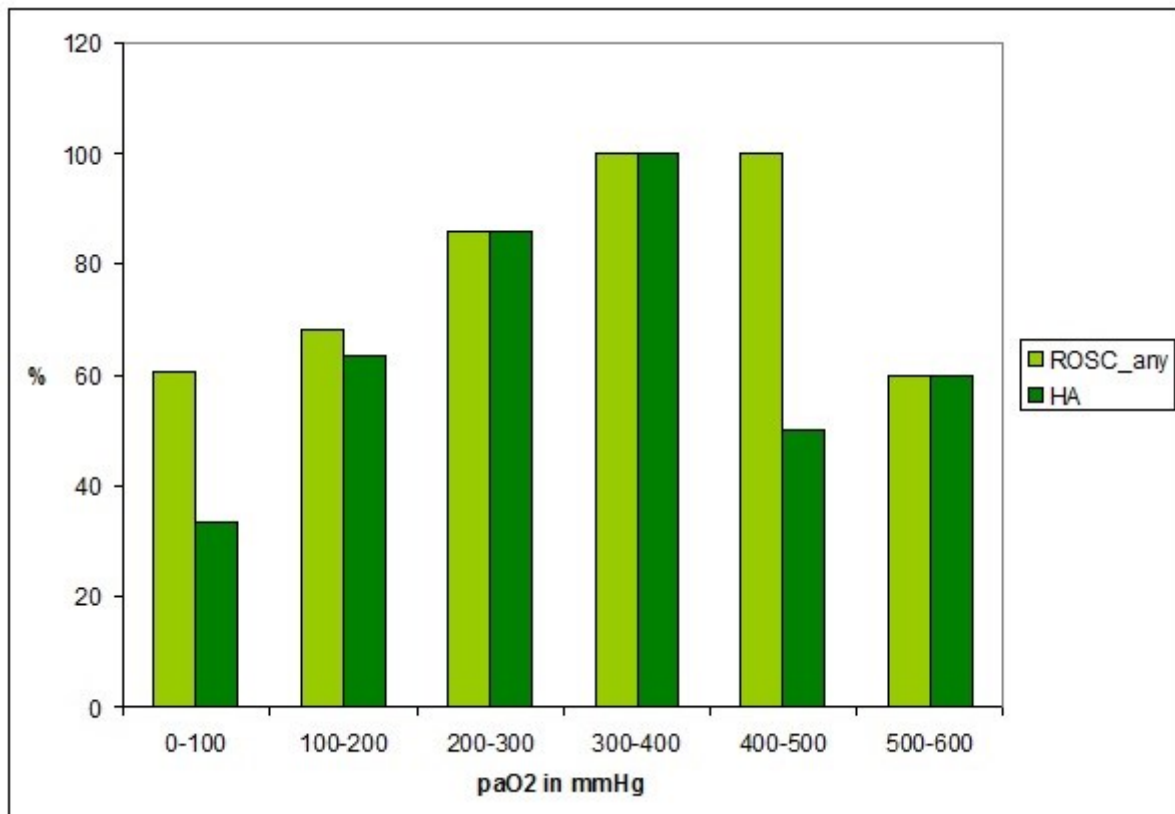


Abbildung 6 Wahrscheinlichkeit einer HA bzw. ROSC in 100mmHg Schritten paO2

In den Gruppe von 0-100 bis 300-400 paO2 mmHg konnte eine stetige Zunahme der Wahrscheinlichkeit eines ROSC zu erzielen bzw. ins Krankenhaus aufgenommen zu werden festgestellt werden.

In der niedrigen Gruppe (0-100mmHg) konnte bei 60% der Patienten ein ROSC erzielt werden, aber nur bei 30% eine hospital admission (HA). Das heißt, die Hälfte der Patienten in dieser Gruppe, die einen ROSC hatten, verstarben.

Die Differenz zwischen ROSC und HA wurde in den Gruppen (200-300mmHg und 300-400mmHg) kleiner und es konnte bei allen, die einen ROSC hatten auch eine HA verzeichnet werden (Abbildung 6).

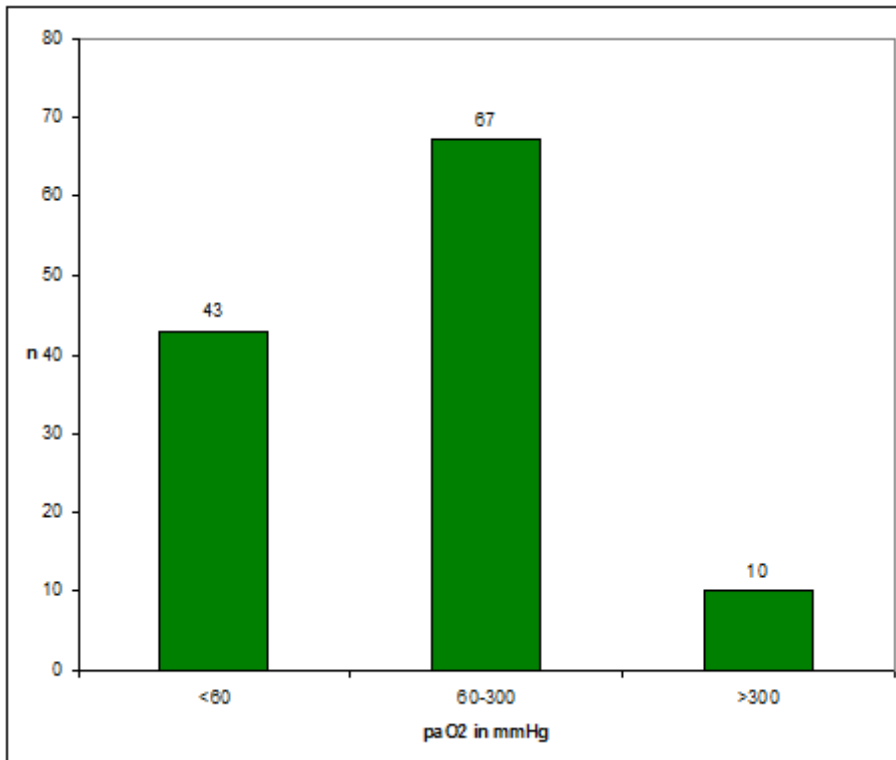


Abbildung 7 Anzahl der paO2 Werte- Einteilung nach Kilgannon 2010

Die Einteilung der paO2 Werte nach Kilgannon 2010⁹ hat sich in der Fachliteratur etabliert und ist derzeit der Goldstandard zur Analyse von paO2 Werten während und nach der Reanimation (Abbildung 7).

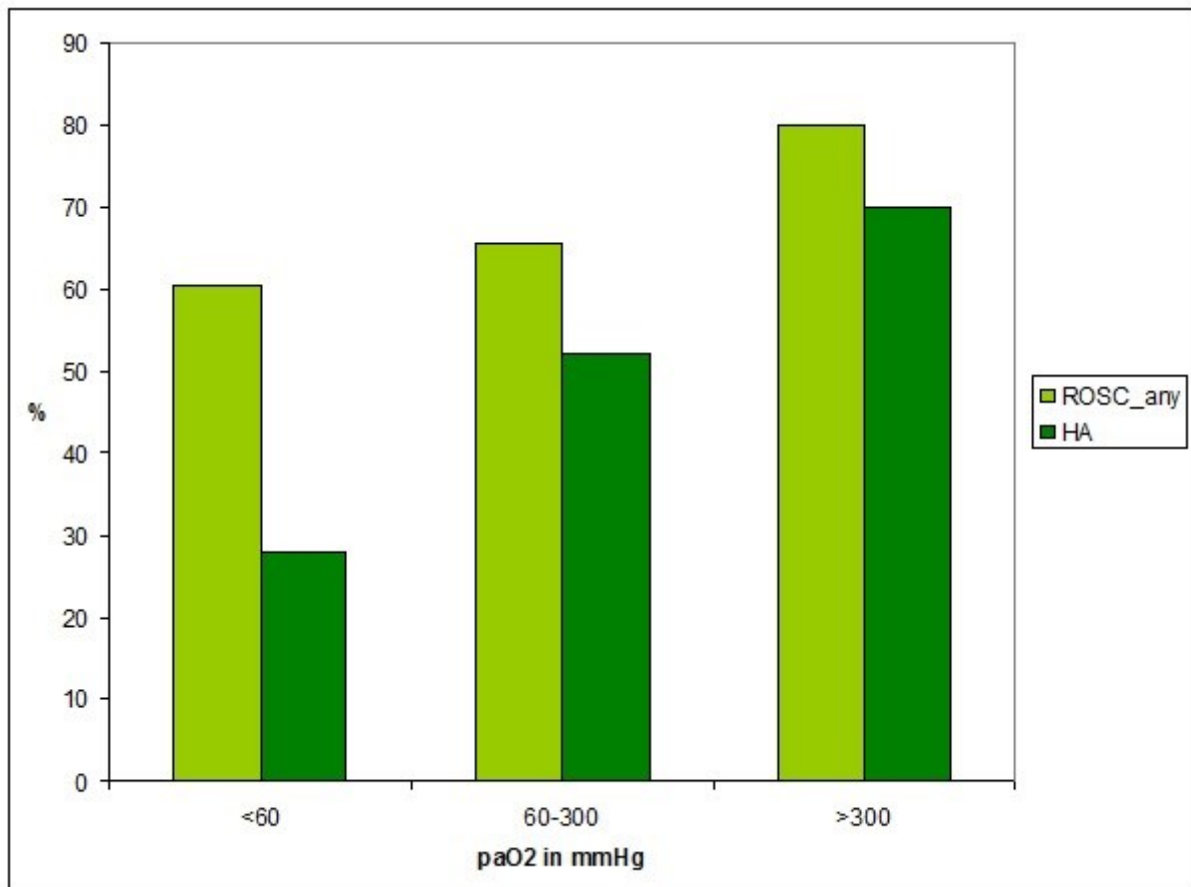


Abbildung 8 Wahrscheinlichkeit einer HA bzw. ROSC- Einteilung der paO2 Werte nach Kilgannon 2010

In der Gruppe <60mmHg konnte bei 60% der Patienten ein ROSC erzielt werden, jedoch wurden nur 30 % ins Krankenhaus aufgenommen. Hingegen konnten in der Gruppe >300mmHg bei 80% ein ROSC festgestellt werden und bei 70% wurde eine HA dokumentiert.

Die Wahrscheinlichkeit der beiden Endpunkte ROSC und HA sind in der Gruppe <60 mmHg divergent, in der Gruppe >300mmHg gleicht sich die Rate einander an. Dies muss jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da die Fallzahl in der Gruppe >300mmHg sehr gering (10/120) war (Abbildung 8).

Zusammenfassend kann man sagen, dass in diesem Patientenkollektiv eine Hyperoxie (>300mmHg) nur selten beobachtet werden konnte, jedoch eine Assoziation zwischen einem erhöhten paO2 und einem verbesserten primären Outcome festgestellt wurde.

Kohlendioxid

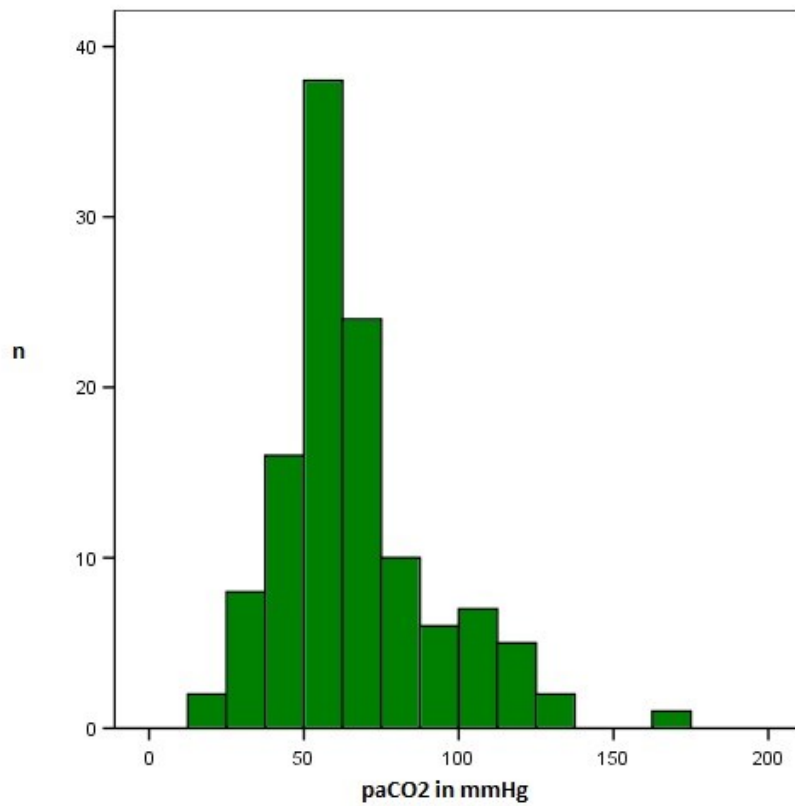


Abbildung 9 Anzahl der paCO2 Werte unter Reanimation

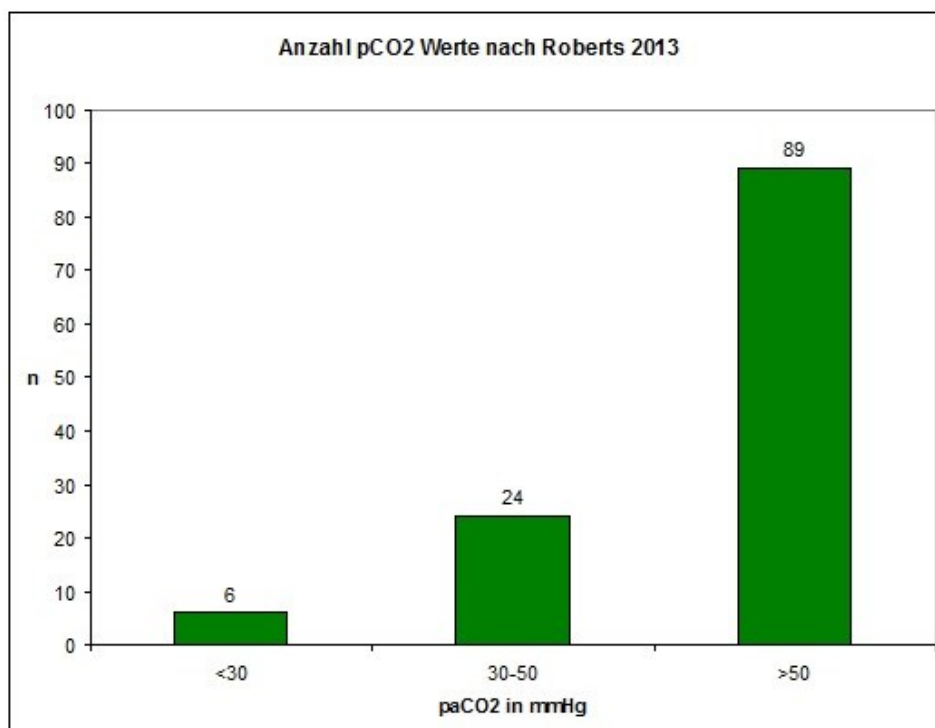


Abbildung 10 Einteilung der paCO2 Werte nach Roberts 2013

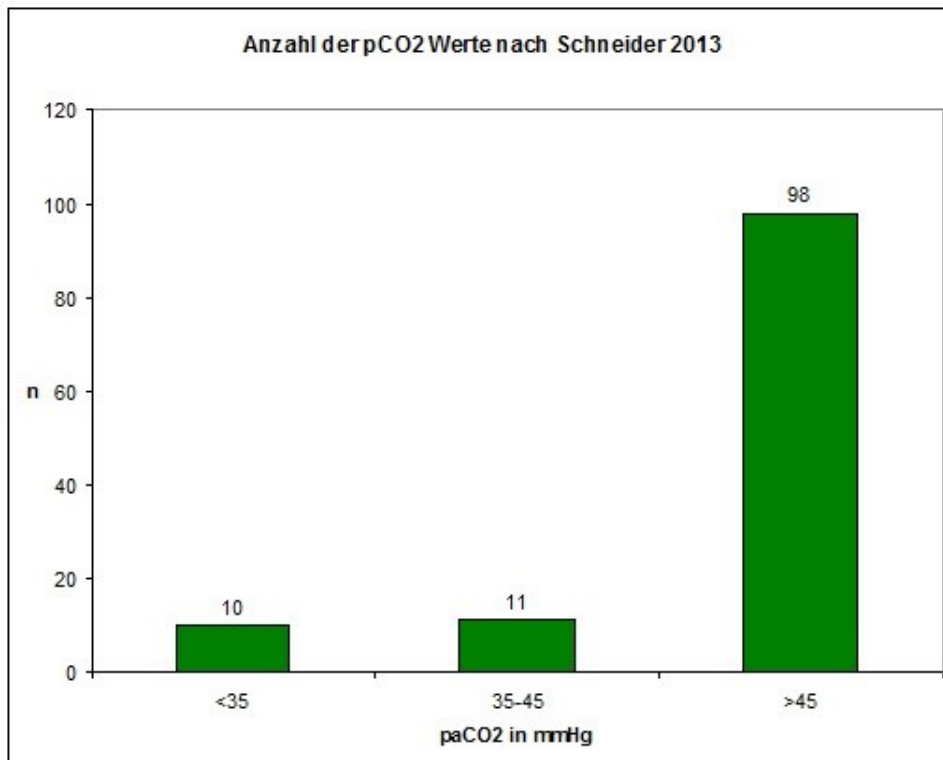


Abbildung 11 Einteilung der paCO₂ Werte nach Schneider 2013

In beiden derzeitigen Einteilungen des paCO₂ Wertes (Schneider²⁵ und Roberts²⁶) konnte gezeigt werden, dass im vorliegenden Kollektiv nur eine geringe Anzahl an Patienten hyperventiliert wurde (Abbildung 9,10,11).

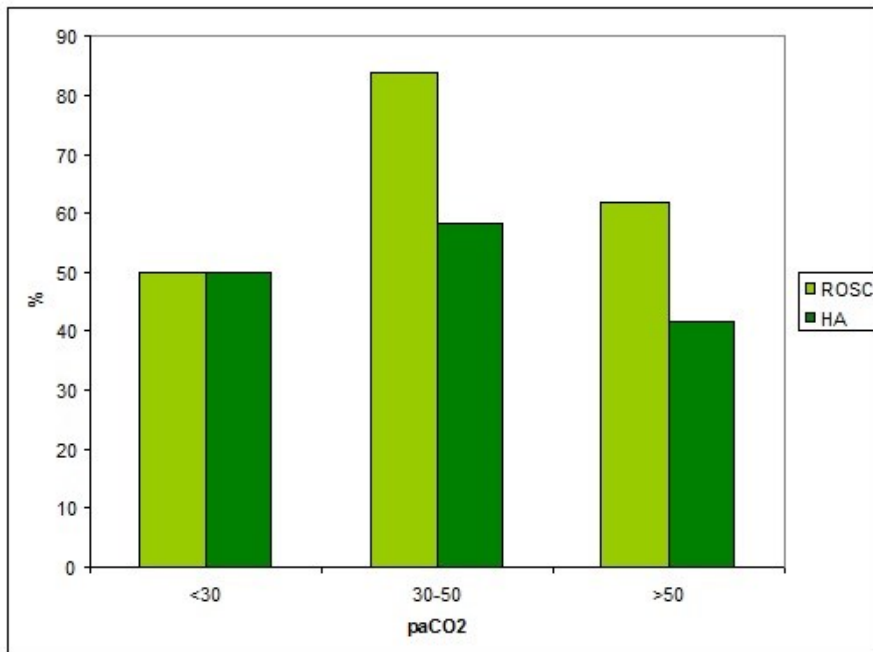


Abbildung 12 Wahrscheinlichkeit einer HA bzw. ROSC- Einteilung der paCO2 Werte nach Roberts 2013

In dieser Abbildung kann man erkennen, dass in der normokapnischen Gruppe die ROSC Rate ca. 80 % beträgt, die HA Rate im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen aber nicht wesentlich gesteigert ist.

In der normokapnischen wie in der hyperkapnischen Gruppe konnte jedoch eine annähernd gleichgroße Differenz zwischen ROSC Rate und HA Rate dokumentiert werden (Abbildung 12).

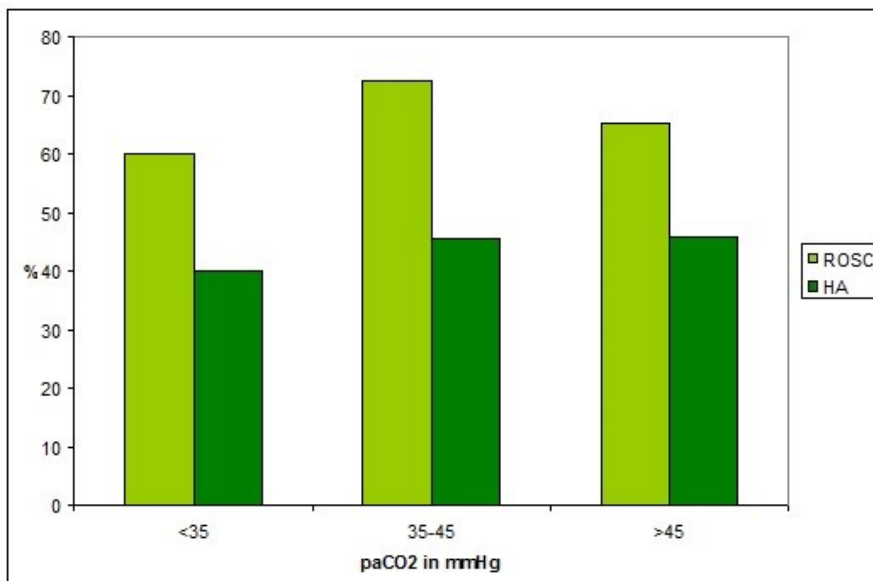


Abbildung 13 Wahrscheinlichkeit einer HA bzw. ROSC- Einteilung der paCO2 Werte nach Schneider 2013

In dieser Einteilung nach Schneider gibt es nur einen geringen Unterschied zwischen der Differenz von ROSC und HA Rate zwischen den 3 Gruppen (Abbildung 13).

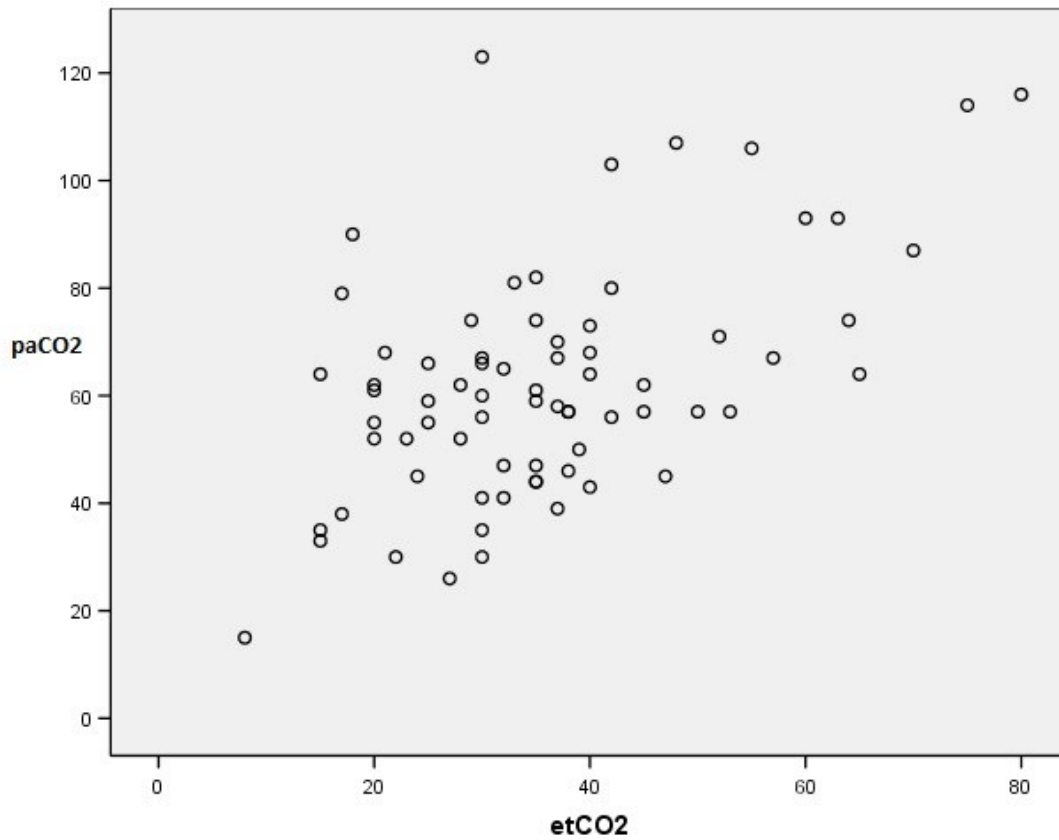


Abbildung 14 Zusammenhang zwischen paCO₂ und etCO₂

Auf Grund von fehlenden Daten konnte nur bei 72 Patienten ein Zusammenhang zwischen paCO₂ und etCO₂ analysiert werden (Abbildung 14).

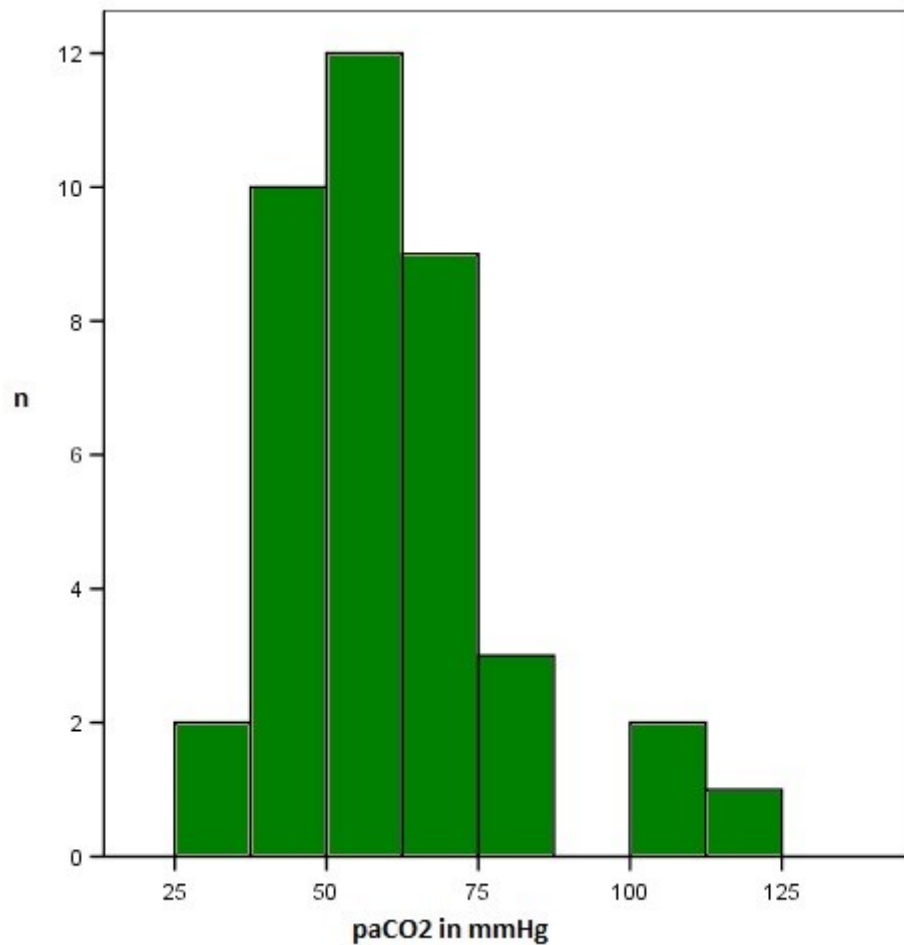


Abbildung 15 pCO₂ Werte der Patienten mit normokapnischen (30-50mmHg) etCO₂ Werten

Abbildung 15 zeigt, dass, obwohl sich die Patienten mit einem normokapnischen (30-50 mmHg) etCO₂ Wert präsentierten, der paCO₂ Wert in vielen Fällen (26/39) über 50 mmHg lag.

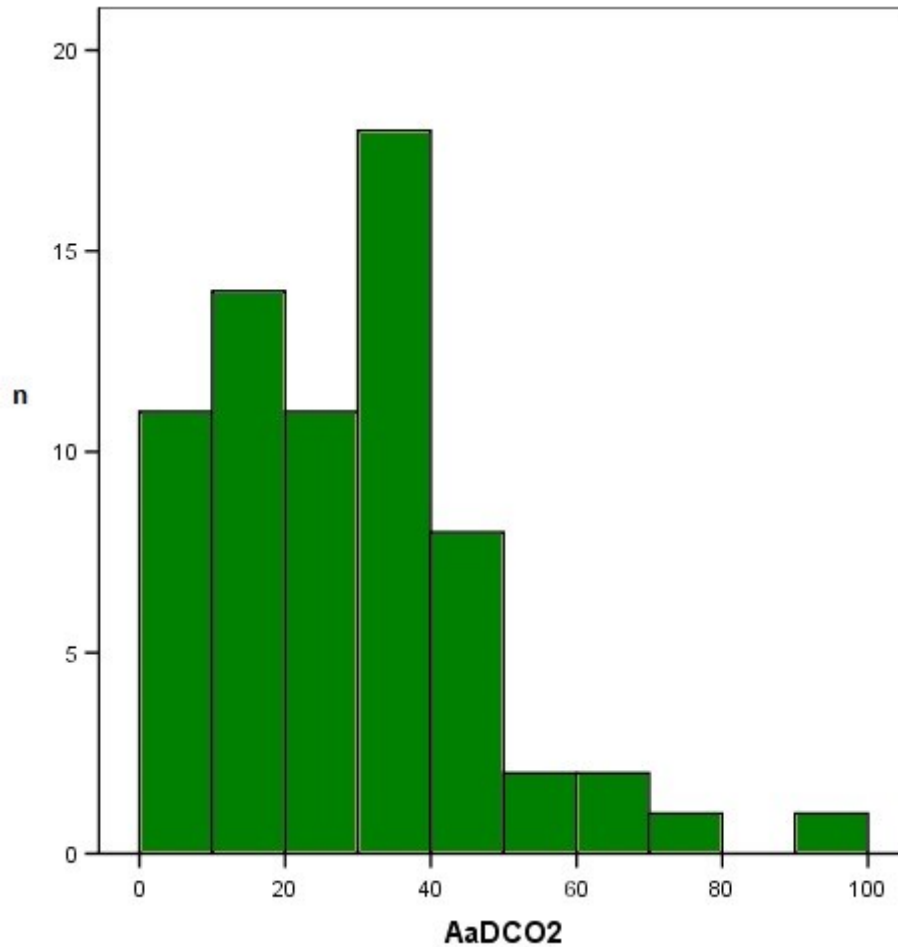


Abbildung 16 AaDCO₂ der Patienten unter Reanimation

Abbildung 16 zeigt, dass die AaDCO₂ in den meisten Fällen(55/69) weit über dem normalen Grenzwerten (3-8mmHg³⁸) liegt.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Patienten in dieser Analyse selten hyperventiliert wurden. Weiters war kein Einfluss des paCO₂ auf das primäre Outcome nach Reanimation erkennbar.

Es konnte auf Grund erhöhter AaDCO₂ Werte festgestellt werden, dass bei der Reanimation die Kapnometrie den paCO₂ nur schlecht widerspiegelt.

Überlebensanalyse

Um den Einfluss von paO_2 und $paCO_2$ auf das Outcome beim Erwachsenen mit OHCA zu untersuchen, wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurde einerseits jeglicher ROSC andererseits HA als Endpunkt gewählt.

In die Analyse wurden folgende Parameter eingeschlossen:

- Geschlecht (0-1)
- Alter (in Jahren)
- Durchführung einer Laienreanimation (0-1)
- Initialer Rhythmus
- Delay
- Dauer CPR
- Adrenalinmenge
- pO_2
- pCO_2
- pH

Wegen teilweise fehlenden Daten zu den einzelnen Parametern konnten für die logistische Regressionsanalyse nur 88 vollständige Datensätze verwendet werden.

Sowohl in der vorwärts sowie in der rückwärts gerichteten Analyse zeigten sich weder paO_2 noch $paCO_2$ als signifikante Prädiktoren für die Vorhersage eines ROSC oder HA.

Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass das Modell mit 88 validen Datensätzen hinsichtlich der Anzahl der eingeschlossenen Variablen grenzwertig klein ist, basierend auf der Annahme, dass für jede getestete Variable zumindest 10 Fälle vorhanden sein sollten. Auf Grund der kleinen Fallzahl ($n=88$) ist das Modell jedoch nicht sehr stabil und sollte durch eine Analyse mit höheren Fallzahlen verifiziert werden.

Backward logistische Regression mit Endpunkt ROSC_any

Im ersten Schritt, der einer univariaten Analyse gleich zu setzen ist, konnten 3 signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Rate an ROSC gefunden werden. (initialer Rhythmus, Dauer der kardiopulmonale Reanimation (CPR) und paO2). Bei einem schrittweisen Ausschluss der Variablen blieben 2 dieser Faktoren bis zum Schluss bestehen. Der paO2 Wert ist somit für den Endpunkt ROSC_any nur in einer univariaten, aber nicht in einer multivariaten Analyse signifikant.

Der paCO2 Wert wies für den Endpunkt ROSC_any einen Trend (p=0,086) jedoch keine statistische Signifikanz auf (Abbildung 17).

| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|---------------------------|------------------|--------|--------|--------|----|------|---------|
| Step 1^a | | | | | | | |
| | sex_01(1) | -,098 | ,791 | ,015 | 1 | ,901 | ,907 |
| | AlterJahre | ,001 | ,026 | ,000 | 1 | ,984 | 1,001 |
| | bystander_cpr(1) | 1,063 | ,756 | 1,977 | 1 | ,160 | 2,896 |
| | Init_Rh | | | 9,141 | 2 | ,010 | |
| | Init_Rh(1) | 1,692 | 1,097 | 2,378 | 1 | ,123 | 5,428 |
| | Init_Rh(2) | 3,240 | 1,085 | 8,921 | 1 | ,003 | 25,541 |
| | delay | ,000 | ,000 | ,026 | 1 | ,871 | 1,000 |
| | dauer_cpr | ,002 | ,001 | 14,355 | 1 | ,000 | 1,002 |
| | Anzahl_adrenalin | -,236 | ,182 | 1,667 | 1 | ,197 | ,790 |
| | pO2 | -,009 | ,005 | 3,919 | 1 | ,048 | ,991 |
| | pCO2 | -,033 | ,019 | 2,949 | 1 | ,086 | ,967 |
| | ph_Corr | -3,249 | 2,629 | 1,527 | 1 | ,217 | ,039 |
| | Constant | 18,850 | 19,275 | ,956 | 1 | ,328 | 1,536E8 |
| Step 9^a | | | | | | | |
| | Init_Rh | | | 9,068 | 2 | ,011 | |
| | Init_Rh(1) | 1,151 | ,884 | 1,696 | 1 | ,193 | 3,161 |
| | Init_Rh(2) | 2,692 | ,944 | 8,134 | 1 | ,004 | 14,756 |
| | dauer_cpr | ,001 | ,000 | 17,467 | 1 | ,000 | 1,001 |
| | Constant | -5,787 | 1,314 | 19,387 | 1 | ,000 | ,003 |

Abbildung 17 Backward logistische Regression mit Endpunkt ROSC_any

Backward logistische Regression mit Endpunkt HA

Beim Endpunkt HA konnte zwar in der univariaten Analyse des paO2 ein Trend gezeigt werden ($p=0,083$), jedoch konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden. Auch bei der Analyse der paCO2 Wert kam es zu keiner statistischen Signifikanz (Abbildung 18).

| | | Variables in the Equation | | | | | |
|---------------------|---------------------|---------------------------|--------|--------|-------|------|------------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
| Step 1 ^a | sex_01(1) | ,252 | ,775 | ,106 | 1 | ,745 | 1,287 |
| | AlterJahre | -,054 | ,027 | 3,999 | 1 | ,046 | ,947 |
| | bystander_cpr(1) | -1,071 | ,725 | 2,181 | 1 | ,140 | ,343 |
| | Init_Rh | | | 6,373 | 2 | ,041 | |
| | Init_Rh(1) | -1,227 | ,979 | 1,570 | 1 | ,210 | ,293 |
| | Init_Rh(2) | -2,359 | ,952 | 6,145 | 1 | ,013 | ,094 |
| | delay | -,002 | ,001 | 3,771 | 1 | ,052 | ,998 |
| | dauer_cpr | ,000 | ,000 | 5,059 | 1 | ,024 | ,999 |
| | Anzahl_adrenalin | -,366 | ,173 | 4,469 | 1 | ,035 | ,693 |
| | pO2 | ,008 | ,005 | 3,006 | 1 | ,083 | 1,008 |
| | pCO2 | ,018 | ,020 | ,821 | 1 | ,365 | 1,019 |
| | ph_Corr | -,550 | 2,745 | ,040 | 1 | ,841 | ,577 |
| | Constant | 11,638 | 20,408 | ,325 | 1 | ,568 | 113376,694 |
| | Step 6 ^a | AlterJahre | -,053 | ,023 | 5,270 | 1 | ,022 |
| Init_Rh | | | | 5,394 | 2 | ,067 | |
| Init_Rh(1) | | -,979 | ,845 | 1,341 | 1 | ,247 | ,376 |
| Init_Rh(2) | | -2,079 | ,917 | 5,146 | 1 | ,023 | ,125 |
| delay | | -,002 | ,001 | 5,252 | 1 | ,022 | ,998 |
| dauer_cpr | | ,000 | ,000 | 4,043 | 1 | ,044 | ,999 |
| Anzahl_adrenalin | | -,413 | ,156 | 7,012 | 1 | ,008 | ,662 |
| Constant | | 8,907 | 2,387 | 13,925 | 1 | ,000 | 7386,862 |

Abbildung 18 Backward logistische Regression mit Endpunkt HA

Forward logistische Regression mit Endpunkt ROSC_any

Als alternatives Verfahren zur rückwärtsgerichteten logistischen Regressionsanalyse wurde eine vorwärtsgerichtete Analyse durchgeführt. Bei dieser konnte bereits im zweiten Schritt für den Endpunkt ROSC_any keine Besserung des Modells erreicht werden (Abbildung 19).

| Variables in the Equation | | | | | | | |
|---------------------------|------------|--------|-------|--------|----|------|--------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
| Step 1 ^a | dauer_cpr | ,001 | ,000 | 16,095 | 1 | ,000 | 1,001 |
| | Constant | -3,327 | ,699 | 22,665 | 1 | ,000 | ,036 |
| Step 2 ^b | Init_Rh | | | 9,068 | 2 | ,011 | |
| | Init_Rh(1) | 1,151 | ,884 | 1,696 | 1 | ,193 | 3,161 |
| | Init_Rh(2) | 2,692 | ,944 | 8,134 | 1 | ,004 | 14,756 |
| | dauer_cpr | ,001 | ,000 | 17,467 | 1 | ,000 | 1,001 |
| | Constant | -5,787 | 1,314 | 19,387 | 1 | ,000 | ,003 |

Abbildung 19 Forward logistische Regression mit Endpunkt ROSC_any

Forward logistische Regression mit Endpunkt HA

Für den Endpunkt HA wurde nach dem 3. Schritt das Modell durch das Hinzufügen anderer Faktoren nicht mehr verbessert (Abbildung 20).

| Variables in the Equation | | | | | | | |
|---------------------------|------------------|-------|-------|--------|----|------|---------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
| Step 1 ^a | Anzahl_adrenalin | -,535 | ,123 | 19,047 | 1 | ,000 | ,586 |
| | Constant | 2,077 | ,521 | 15,866 | 1 | ,000 | 7,982 |
| Step 2 ^b | delay | -,001 | ,001 | 4,714 | 1 | ,030 | ,999 |
| | Anzahl_adrenalin | -,574 | ,133 | 18,721 | 1 | ,000 | ,563 |
| | Constant | 2,903 | ,681 | 18,146 | 1 | ,000 | 18,226 |
| Step 3 ^c | AlterJahre | -,047 | ,021 | 5,019 | 1 | ,025 | ,954 |
| | delay | -,002 | ,001 | 5,164 | 1 | ,023 | ,998 |
| | Anzahl_adrenalin | -,579 | ,137 | 17,791 | 1 | ,000 | ,560 |
| | Constant | 6,314 | 1,758 | 12,893 | 1 | ,000 | 552,294 |

Abbildung 20 Forward logistische Regression mit Endpunkt HA

Zusammenfassend kann man sagen, dass die rückwärtsgerichtete Ausschussmethode der logistischen Regression sowohl für den Endpunkt ROSC_any als auch für die HA eine Assoziation zwischen einem gesteigerten paO2 und einer erhöhten Rate der genannten Endpunkte zeigte, es fehlte jedoch die statistische Signifikanz.

Für den paCO_2 Wert konnte anhand dieser Daten kein statistisch signifikanter Einfluss auf die beiden Endpunkte festgestellt werden.

Bei der vorwärtsgerichteten Einschlussmethode der logistischen Regression konnten weder der paO_2 noch der paCO_2 zu einer Verbesserung des Modells führen. Daraus lässt sich ableiten, dass auch anhand dieser Analyse kein statistisch signifikanter Einfluss von paO_2 und paCO_2 auf die beiden Endpunkte gezeigt werden konnte.

Diskussion

O2 – während und nach CPR

Wenn man die derzeitige Datenlage in Bezug auf Reanimationen betrachtet, so scheint es, dass derzeit häufig die Frage nach der „richtigen“ Sauerstoffgabe und dem idealen Kohlendioxidwert gestellt wird.

Bereits in den 1990ern wurde der Effekt von Sauerstoff während der Reanimation im Tiermodell untersucht.³⁹ Damals zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen gutem neurologischen Outcome und einer verlängerten Sauerstoffgabe nach Reanimation. Um die Jahrtausendwende dachte man, dass eine Hyperoxie unter Reanimation mit einem verschlechterten neurologischen Outcome vergesellschaftet sei.⁴⁰

Durch die tierexperimentell gewonnenen Daten war der Grundstein für humane Studien gelegt.

Um die Auswirkung einer Hyperoxie nach OHCA näher zu beleuchten, untersuchten Kilgannon et al anhand ihrer Studie „Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in- hospital mortality“⁹ den Einfluss von Hyperoxie auf die Mortalität nach OHCA. Dabei wurden Patienten zu einem Kollektiv zusammengefasst, die innerhalb von 2001-2005 nach einem OHCA an Intensivstationen behandelt wurden und bei denen in den ersten 24 Stunden nach ROSC eine arterielle Blutgasanalyse bestimmt wurde. Insgesamt knapp 6500 Patienten wurden anhand ihrer ersten Blutgasanalyse retrospektiv in 3 Gruppen unterteilt. Hyperoxie: $paO_2 > 300\text{mmHg}$; Hypoxie: $paO_2 < 60\text{ mmHg}$ (oder ein Horowitz Index unter <300); Normoxie: Patienten, die weder der hypo- bzw. hyperoxischen Gruppen angehörten. Bei der Unterteilung in Hypo-, Normo- und Hyperoxie beriefen sich Kilgannon et. al auf bereits publizierte Daten aus dem tierexperimentellen Bereich⁴¹, wobei die Grenzen auch in dieser Arbeit frei gewählt wurden und sich nicht auf pathophysiologische Grundlagen zurückführen lassen. Obwohl die Einteilung in diese 3 Gruppen vollkommen arbiträr gewählt wurde, werden die von Kilgannon et al benutzen Grenzen in allen folgenden Studien verwendet, oder müssen der Vergleichbarkeit halber benutzt werden.

Der Sauerstoffpartialdruck liegt beim Gesunden altersabhängig zwischen 80-100 mmHg (bei FiO_2 21%, Meeresniveau).¹² Unter- bzw. oberhalb dieser altersgenormten Grenzen würde pathophysiologisch somit eine Hypo- bzw.

Hyperoxie definiert sein. Ob eine solche Herangehensweise zum Zwecke der Darstellung eventueller Schäden durch Sauerstoff hilfreich wäre, bleibt zwar fraglich. Es wäre jedoch grundsätzlich sinnvoll und korrekter von Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem paO_2 zu sprechen.

Eine weitere Schwäche der oben genannten Unterteilung ist, dass durch Gruppierung Information verloren geht. Die Einteilung mag anschaulich und für die Darstellung sinnvoll sein, ansonsten aber nicht sehr informativ, da alle Mitglieder einer Kategorie auf einen Wert gesetzt werden.

So kann man in einer groben Fächerung (0-60, 61-300, >300) nicht erkennen, ob zum Beispiel in der normoxischen Gruppe mehr Patienten eher 60 oder 300 mmHg paO_2 haben, da diese ja gemeinsam eine Gruppe ergeben. Setzt man die Grenzen enger, würde man dies besser stratifizieren können. Wobei auch hier die Frage nach den besten Grenzwerten bestehen bleiben würde.

Daher sollte zur Analyse von Einflüssen auf eine abhängige Variable, in diesem Fall ROSC und HA, die logistische Regressionsanalyse durchgeführt werden, bei der ohne Informationsverlust und ohne Einteilung in Gruppen eine metrische Variable untersucht werden kann.

Wie bereits erwähnt ist der Sauerstoffpartialdruck, aufgrund eines verschlechterten Ventilations-Diffusionsverhältnisses, indirekt proportional zum Alter.¹²

Als Faustregel gilt beim Gesunden, dass der paO_2 dem Fünffachen des FiO_2 entsprechen sollte. (Beispiel: FiO_2 21% $\rightarrow paO_2 = 100$ mmHg)⁴².

Um die arterielle Oxygenierung besser zu quantifizieren, wäre es ratsam nicht den absoluten paO_2 Wert zu verwenden, sondern das Verhältnis des fraktionierten inspiratorischen Sauerstoffgehalts zum paO_2 Wert ($paO_2 / FiO_2 =$ Horowitz Index). Der Horowitz Index wurde von Kilgannon et al jedoch nur zur Definition der hypoxämischen Gruppe verwendet.

Die Ergebnisse dieser Studie von Kilgannon et al zeigten, dass Patienten der hyperoxischen Gruppe (Mortalität: 63%), im Vergleich zur normoxischen (Mortalität: 45%) und zur hypoxischen (Mortalität: 57%) Gruppe die höchste intrahospitale Mortalität aufwiesen.

In einer weiteren multivariaten Datenanalyse zeigte sich die Hyperoxie als ein signifikanter Prädiktor für eine intrahospitale Mortalität (OR 1,8, CI 1,5-2,2, $p < 0,05$)
Trotz einiger Limitationen dieser Studie wird diese Arbeit als „milestone- paper“ angesehen, die Ergebnisse werden jedoch zum Teil überinterpretiert.

Der größte Kritikpunkt liegt im rein retrospektiven, beobachtenden Studienaufbau. Man sollte daher die Ergebnisse dieser Arbeit eher als eine Assoziation zwischen Hyperoxie nach ROSC und einer vermehrten Krankenhausmortalität sehen, als eine Kausalität daraus abzuleiten.

Eine weitere relevante Einschränkung liegt beim Zeitpunkt der Blutgasanalyse. Die Blutgasanalysen der Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme bestimmt, sodass die Proben eventuell nicht zu Beginn sondern erst später im Verlauf abgenommen wurden und somit nicht den Zustand des Patienten kurz nach der Reanimation widerspiegeln. (Diesbezüglich wird in der Studie keinerlei Angabe über den Zeitpunkt angegeben)
So könnten beispielsweise Patienten, die anfänglich einen hohen paO_2 zeigen, in weiterer Folge auf Grund von pulmonalen Problemen (z.B. Aspiration) eine schlechte Oxygenierung haben, wobei in diesem Fall möglicherweise nicht der paO_2 sondern das pulmonale Problem das Outcome verschlechtern würde.

Es wäre daher sicherlich sinnvoll, den Zeitpunkt der Abnahme zu standardisieren (z.B. eine bzw. fünf Stunden nach ROSC) oder nach unterschiedlichen Abnahmezeiten zu stratifizieren um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewähren.

In einer späteren Studie aus dem Jahr 2011 publizierten Kilgannon et al in einer weiteren retrospektiven Studie einen „dosisabhängigen“ Anstieg der intrahospitalen Mortalität.⁸ In dieser Studie wurden wiederum Erwachsene inkludiert, bei welchen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme nach einem OHCA eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt wurde. In ihrem Patientenkollektiv von knapp 4.500 Patienten konnten Kilgannon et al einen linearen Zusammenhang zwischen hohen paO_2 Werten und der Wahrscheinlichkeit im Krankenhaus zu versterben feststellen, wobei die Autoren dabei keinen genauen Grenzwert identifizieren konnten, ab dem ein Nachweis für eine Schädigung festzustellen wäre. Anhand dieser Daten postulieren Kilgannon et al, dass selbst eine geringe Zunahme des paO_2 Wertes um 25 mmHg zu einer 6%igen Wahrscheinlichkeitserhöhung im Krankenhaus zu versterben führt. So würden Patienten mit einem paO_2 zwischen 60

und 99 mmHg eine 40%ige Wahrscheinlichkeit haben zu versterben, wogegen Patienten, die einen paO_2 Wert von über 300mmHg aufweisen, zu 60% versterben. Außerdem zeigten die Autoren mit dieser Studie, dass die Wahrscheinlichkeit mit einem guten neurologischen Outcome entlassen zu werden, in Bezug auf erhöhte paO_2 Werte (paO_2 60-99 mmHg -> 20% Wahrscheinlichkeit eines neurologisch guten Überlebens, $paO_2 > 400$ mmHg -> 10% Wahrscheinlichkeit eines neurologisch guten Überlebens) annähernd linear abfallen würde.

Obwohl die Daten einen starken Zusammenhang zwischen Hyperoxie und intrahospitaler Mortalität sowie einem schlechten neurologischen Outcome zeigen, mildern die Autoren in ihrer Diskussion ihre Empfehlung zur Sauerstoffgabe nach Reanimation dahingehend, dass sie eine weniger aggressive Herangehensweise zur Sauerstofftitration empfehlen. So soll man zwar extrem hohe paO_2 Werte vermeiden, jedoch nicht kritiklos die Sauerstoffgabe reduzieren.

Ebenfalls im Jahr 2011 konnte von Bellomo et al ein ähnlich starker Zusammenhang zwischen Hyperoxie und Mortalität nicht gefunden werden.²⁰ So konnten sie anhand eines Patientenkollektivs von rund 12.000 Patienten nur einen schwachen Zusammenhang zwischen Hyperoxie und einer gesteigerten intrahospitalen Mortalität feststellen. Auch in dieser Studie wurden die Grenzen zur Einteilung der Patienten nach der Studie von Kilgannon et al⁹ gewählt. Im Gegensatz zu den Studien von Kilgannon et al verwendeten Bellomo et al die „schlechteste“ Blutgasanalyse innerhalb der ersten 24 Stunden im Gegensatz zur ersten verfügbaren. Damit, so die Autoren, würden die Blutgasanalysen eher einen umfassenden Oxygenierungsstatus repräsentieren.

In dieser Studie war die Mortalität in der Gruppe der normoxischen Patienten am geringsten (Mortalität 47 %), in der hypoxischen (Mortalität 60%) Gruppe am höchsten, wobei Hyperoxie sowie Hypoxie als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte intrahospitale Mortalität galten.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es einerseits möglicherweise einen negativen Einfluss von hohen paO_2 Werte nach der Reanimation auf das Outcome gibt, jedoch aus retrospektiven Daten keine Kausalität abgeleitet werden kann und daher keine Behandlungsstrategien postuliert werden sollten.

Trotzdem wurde anhand dieser retrospektiven Studien Behandlungsvorschläge zur vorsichtigen Titration von Sauerstoff generiert. Bellomo et al gehen dabei vorsichtiger in der Empfehlung bei der Titration der Sauerstoffgabe vor als Kilgannon et al, um potentielle Hypoxämien zu vermeiden, die das Outcome wesentlich verschlechtern können.

Die Daten dieser großen Studien wurden jedoch erst einige Zeit nach Erlangen des ROSCs bei Krankenhausaufnahme generiert. Somit stellt sich die Frage, ob diese Daten wirklich eine Aussage über den potentiell negativen Einfluss von Sauerstoff auf den Organismus treffen können, wenn sie nicht zum entscheidenden Zeitpunkt, nämlich unter Reanimation, abgenommen werden.

Falls es im Rahmen der Reanimation zu sauerstoffinduzierten Schäden kommt, ist der Zeitpunkt zu dem dieser auftritt unklar.

Tierexperimentelle Daten deuten an, dass das Risiko einer Schädigung durch oxidativen Stress auf das zerebrale wie myokardiale Gewebe vor allem in der frühen Postreanimationsphase, zum Zeitpunkt der frühen Reperfusion, bestünde und im zeitlichen Verlauf an Bedeutung abnimmt.^{40,43, 44}

Ist daher die Hyperoxie erst nach Erlangen eines spontanen Kreislaufes für das Outcome relevant, oder sollte auch bereits unter Reanimation eine Hyperoxie vermieden werden?

Brücken¹⁸ und Kuisma et al⁴⁵ zeigten zwar in ihren Studien, dass es durch unterschiedliche Beatmungsstrategien in der Postreanimationsphase (Brücken: tierexperimentell nach ROSC, Gruppe A: 100% O₂ für 1h, Gruppe B: 100% O₂ für 10 min., Kuisma: human nach ROSC, Gruppe A: 30 % O₂ für 60 min, Gruppe B: 100% für 60 min.) einerseits zu histologischen Veränderungen, andererseits zu biochemischen Veränderungen neuronaler Marker kam, diese sich jedoch zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschieden. Kann man, wenn es zu keinem signifikanten Unterschied bei biochemischen bzw. histologischen Ergebnissen kommt, daraus eine klinische Relevanz ableiten?

Es stellt sich zusätzlich die Frage, ob Hyperoxie zu jedem Zeitpunkt zu einer Verschlechterung der Überlebensrate bzw. dem neurologischen Ergebnis führt?

Cavus et al⁴⁶ untersuchten tierexperimentell den Einfluss von Sauerstoff zu einem früheren Zeitpunkt, nämlich unter Reanimation. In dieser mit Schweinen durchgeführten Studie wurde unter Reanimation der Sauerstoffgehalt im Hirngewebe (PbtO₂= Partialpressure brain tissue, also der Sauerstoffdruck, der in einem Gemisch aus idealen Gasen einer einzelnen Gaskomponente zugeordnet ist) gemessen.

Die Untersuchung ergab, dass der PbtO₂ Wert vor und während der Reanimation, trotz unterschiedlicher Beatmungseinstellungen (vor dem Kreislaufstillstand FiO₂ 30%, während der Reanimation FiO₂ 100%) annähernd konstant bleibt. Erst nach ROSC (weiterhin FiO₂ 100%) kommt es zu einem massiven Anstieg des PbtO₂.

Diese Studie zeigt, dass der arteriell gemessene paO₂ nicht die Gewebeoxygenierung widerspiegelt, vor allem nicht unter Reanimationsbedingungen und periarrest Bedingungen.

Oftmals werden verschiedene Werte als Surrogatparameter (paO₂, Blutdruck, etCO₂) für eine ausreichende Gewebeoxygenierung herangezogen, welche jedoch keine verlässlichen Werte darstellen, da es fraglich ist, ob sie die tatsächliche Gewebeoxygenierung reflektieren.⁴⁷

Die Daten von Kilgannon^{8,9} bzw. Bellomo et al²⁰ geben Hinweise auf eine Assoziation zwischen Hyperoxie in der Postreanimationsphase und einer Verschlechterung des neurologischen Outcomes. Die pathophysiologischen Veränderungen während der Reanimation und in der Postreanimationsphase können nicht gleichgesetzt werden; Es kann daher aus innerklinischen Daten keine Aussage für das prähospital Vorgehen getroffen werden.

Trotzdem werfen die Studien von Kilgannon^{8,9} bzw. Bellomo et al²⁰ einen wichtigen Aspekt in der Postreanimationsbehandlung auf, dem durch weitere Studie vor allem im präklinischen Setting weiter nachgegangen werden sollte.

Um den Einfluss von Sauerstoff auf das Outcome nach OHCA beim Menschen zum frühest möglichen Zeitpunkt zu beleuchten, untersuchten Spindelböck et al²⁷ arterielle Blutgasanalysen während der prähospitalen Reanimation. In dieser retrospektiven Studie wurden 145 Erwachsene inkludiert, die einen OHCA erlitten und bei denen unter Reanimation eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt wurde. Eine ursprüngliche Analyse der Überlebensdaten in Schritten von 100mmHg musste

auf Verlangen der Reviewer weitgehend verlassen werden und die Einteilung der Patienten erfolgte wie bereits bei Kilgannon et al beschrieben: Hyperoxie: $paO_2 > 300\text{mmHg}$; Hypoxie: $paO_2 < 60\text{ mmHg}$ (oder ein Horowitz Index unter <300); Normoxie: Patienten, die weder der hypo-, bzw. hyperoxischen Gruppen angehörten. In dieser Studie wurde gezeigt, dass es einen linearen Anstieg zwischen einem erhöhten paO_2 und der Krankenhausaufnahme gibt. So konnten 18,8 % der hypoxischen, 50,6 % der normoxischen und 83,3% der hyperoxischen Patienten ins Krankenhaus aufgenommen werden.

Es zeigte sich weiters ein positiver Trend zwischen Patienten mit erhöhtem paO_2 und einem guten sekundären Outcome, es konnten jedoch auf Grund der geringen Fallzahl von sekundär positiven Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden.

Sicherlich unterliegt dieses Patientenkollektiv einer Positivselektion, da eine arterielle Blutabnahme unter Reanimation nur möglich ist, wenn durch die Herzdruckmassage eine suffiziente periphere Zirkulation erreicht werden kann. Dies kann man daran erkennen, dass die Rate einen ROSC zu erzielen in der Gesamtheit der 145 analysierten Patienten mit 50,3% weit über dem Durchschnitt liegt.

Obwohl auch diese Daten aus einer retrospektiven Studie gewonnen wurden, daher wiederum nur eine Assoziation anzeigen können und keiner Kausalität entsprechen, zeigten sie, dass ein erhöhter paO_2 kein Surrogatparameter für eine erhöhte Mortalität zu sein scheint.

O2 – BABICA

Um nun diese bereits retrospektiven Daten zu unterstreichen, können nun die vorangegangenen Ergebnisse anhand der rezenten Daten der BABICA validiert werden.

Die von Spindelböck et al generierte Hypothese, dass ein steigender paO_2 mit einem verbesserten primären Reanimationsoutcome verbunden ist, wurde anhand von verschiedenen Methoden geprüft, konnte auf Grund des eingeschränkten Datensatzes in einer multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt werden. Bei der univariaten Analyse konnte ein Zusammenhang zwischen einem Anstieg des paO_2 Wertes und einem besseren Outcome der Reanimation gezeigt werden.

Dies könnte möglicherweise auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein. Bei 120 Patienten, die potentiell zur Verfügung stünden, konnte nur 88 Patienten mit vollständigen Datensätzen eingeschlossen werden.

Bei einem Verlust von knapp 25% der Daten, sollte man versuchen die Datenqualität zu verbessern, sodass wahrscheinlich das Modell der logistischen Regression stabiler werden würde.

In der multivariaten Analyse schnitten andere Parameter (initialer Rhythmus, Delay und Laienreanimation) besser als der paO_2 ab. Dabei bedeutet dies nicht, dass der paO_2 ein schlechter Parameter ist, sondern nur, dass die anderen schlichtweg bessere Prädiktoren sind.

Dies lässt sich, im Gegensatz zu den retrospektiven Vordaten von Spindelböck et al möglicherweise darauf zurückführen, dass in diesem Datensatz die Parameter (initialer Rhythmus, Delay und Laienreanimation) eventuell besser dokumentiert wurden, da sie prospektiv erfasst wurden.

Bei der Generierung der BGA Werte wurde im Zuge der BABICA bei dem Versuch eine arterielle Punktion durchzuführen in einigen Fällen eine venöse Blutabnahme durchgeführt. Dies wurde durch den Abnehmenden im CRF vermerkt. Es gab jedoch auch BGAs, bei denen tiefe paO_2 Werte nicht eindeutig arteriell oder venös zu interpretieren waren und eine derartige Anmerkung fehlte. In solchen Fällen wurde der „cut off“ beim paO_2 genauso wie bei den Einschlusskriterien der BABICA gewählt: $>15\text{mmHg}$. Man sollte jedoch anmerken, dass dieser Grenzwert natürlich keine Sicherheit für eine arterielle Abnahme garantiert.

Es kann festgestellt werden, dass Daten aus der Präklinik nicht mit innerklinischen Daten vergleichbar sind, da der pathophysiologische Zustand während einer Reanimation ohne Kreislauf und nach ROSC mit einem spontanen Kreislauf zwei komplett unterschiedlichen Situationen entspricht.

Daher darf man auch nicht meinen, dass die vorliegenden Daten denen von Kilgannon et al widersprechen; es sind einfach Studien zu unterschiedlichen Themen!

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass wie bereits von Spindelböck et al festgestellt, auch anhand dieser Daten eine Assoziation zwischen erhöhten paO_2 und besseren Outcome nach Reanimation gezeigt werden konnte.

Dies sollte anhand einer randomisierten klinischen Studie verifiziert werden um eine Kausalität zu zeigen.

Beispielsweise könnten man Patienten, die potentiell eine gute Oxygenierung haben (evt. $paO_2 > 300\text{mmHg}$; BGA gesichert) im weiteren Verlauf unterschiedliche Beatmungsstrategien zukommen lassen (einerseits FiO_2 100%, andererseits FiO_2 30%) um eine Kausalität zu erkennen. Fraglich ist jedoch, ob dies in humanen Daten prüfbar ist, da wir selbst in mehreren Zentren und über einen längeren Zeitraum nur eine geringe Fallzahl von „hyperoxischen“ Patienten (10 Patienten mit paO_2 über 300mmHg) dokumentieren konnten.

CO₂ – während und nach CPR

Die ERC äußert sich in Bezug auf Kohlendioxid unter der Reanimation nur wenig. So steht in den Leitlinien aus dem Jahr 2010, dass obwohl bislang keine optimale Zielgröße für den etCO₂ Wert unter Reanimation existiert, ein etCO₂ <10 mmHg mit einem neurologisch schlechteren Outcome verbunden ist und die Qualität der Herzdruckmassage in solch einem Fall verbessert werden sollte. Im Abschnitt zum Thema Postreanimationsbehandlung postulieren die Leitlinien, dass Hyperkapnie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein neurologisch schlechtes Outcome einhergeht.⁴ Diesbezüglich wurden damals keine Referenzen verwendet, die diese Aussagen bekräftigen.

Die Leitlinien 2010 der AHA gehen von einer häufigen Hyperventilation durch professionelle Sanitäter mit konsekutiver Hypokapnie aus, was aufs dringlichste vermieden werden sollte. So empfehlen die Leitlinien mit einer Beatmungsfrequenz von 10-12/min zu starten und dann die Beatmungsfrequenz nach dem etCO₂ (35-40mmHg) bzw. paCO₂ (40-45mmHg) zu steuern.³

Obwohl es zum Zeitpunkt der Herausgabe der Leitlinien noch wenige Studien zum Thema Kohlendioxid unter Reanimation gab, wurden die oben genannten Empfehlungen herausgegeben. Dabei beriefen sich die Autoren meist auf die Nebenwirkungen (zerebrale Vasodilatation, pulmonale Vasokonstriktion, respiratorische Azidose, erhöhter intrakranieller Druck), die Störungen im Kohlendioxidstoffwechsel mit sich bringen.

Erst kürzlich wurden Studien publiziert die den Einfluss des paCO₂ auf das Outcome nach einem HKS untersuchten.

Dabei wurde der paCO₂ Wert einerseits bei Kindern nach innerklinischen HKS, sowie bei Erwachsenen im prähospitalen und im innerklinischen Setting untersucht.

Im Jahr 2012 untersuchten del Castillo et al²⁴ ca. 220 Kinder die einen innerklinischen HKS erlitten. (Dabei muss beachtet werden, dass 46,5% der Kinder jünger als ein Jahr waren bzw. unter 10 kg hatten.)

Bei der Grenzsetzung der paCO₂ Werte hielten sich die Autoren an eine Studie aus dem Jahr 2006 von Davis et al⁴⁸, die die frühe Ventilation bei Patienten mit Schädelhirntrauma und deren Überlebenschancen untersuchten. Davis et al bedienten sich dabei als Surrogatparameter für die Ventilation am etCO₂. Sie stratifizierten die Patienten anhand ihrer CO₂ Werte in folgende Gruppen: 30–34,

35–39, 40–44 and 45–49 mmHg. Dabei fanden sie heraus, dass es zu einer Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit bei den Patienten der Intervalle <30 mmHg, sowie >49mmHg kam.

Auf Grund dieser Datenlage wurde die Unterteilung der BGA in Bezug auf Kohlendioxid bei del Castillo²⁴ wie folgt durchgeführt: Hyperkapnie: $paCO_2 > 50$ mmHg, Hypokapnie: <30 mmHg, Normokapnie: 30-49 mmHg

Bei 221 Kindern konnte direkt nach ROSC und von diesem Kollektiv im weiteren Verlauf bei 152 Kindern innerhalb von 24 Stunden nach ROSC eine BGA abgenommen werden. Dabei fanden sie heraus, dass Kinder die entweder eine Hypo (50% Mortalität)- bzw. Hyperkapnie (59% Mortalität) direkt nach ROSC hatten, eine höhere Sterblichkeit aufwiesen als Kinder, die normokapnisch (33% Mortalität) waren. Nach 24 Stunden hingegen konnte ein Trend dahingehend gezeigt werden, dass hypokapnische (ca. 45% Mortalität) eine erhöhte Sterblichkeit aufwiesen im Gegensatz zu normokapnischen (33% Mortalität) oder hyperkapnischen (32% Mortalität) Kindern, dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0.29$).

Ein Jahr später, 2013, untersuchten Schneider et al²⁵ anhand von knapp 17.000 Patienten retrospektiv den Zusammenhang zwischen $paCO_2$ und dem Outcome Erwachsener die einen OHCA erlitten. Die Grenzen in dieser Studie in Bezug auf Kohlendioxid waren: Hyperkapnie > 45mmHg, Hypokapnie < 35mmHg, Normokapnie 35-45 mmHg, dabei kam es zu einer Abweichung in der Grenzsetzung im Gegensatz zu bereits publizierten Daten. Nach einer Anpassung der Daten in Bezug auf Schweregrad der Krankheit, Komorbiditäten, therapeutische Hypothermie und Alter zeichnete sich ein Trend ab, dass Patienten mit einer Hypokapnie eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten im Krankenhaus zu versterben als normokapnische Patienten. (OR 1,12 [95% CI 1,00-1,24]). Es konnte jedoch kein Unterschied in Bezug auf eine erhöhte intrahospitale Mortalität. (OR 1,07 [95% CI 0,98-1,16]) zwischen den hyperkapnischen und normokapnischen Patienten gezeigt werden Bei der Analyse der Patienten, die lebend nach Hause entlassen wurde, zeigte sich, dass hyperkapnische Patienten einen höhere Entlassungsrate als normo- (OR 1,16 [95% CI 1,03-1,32] $p=0,01$) oder hypokapnische (OR 1,43 [95% CI 1,22-1,69] $p<0,001$) hatten. Dabei sollte jedoch bedacht werden, dass der Endpunkt „Entlassung nach Hause“ nicht unbedingt ein gutes neurologisches Outcome bedeuten muss, da hierbei auch Rehabilitationseinheiten inkludiert wurden.

Kürzlich untersuchten auch Roberts et al²⁶ anhand von 193 Patienten die entweder einen intrahospitalen oder prähospitalen HKS erlitten, den Zusammenhang von Kohlendioxid auf das Outcome beim Erwachsenen. Wie bereits del Castillo²⁴ wurden folgende Grenzen für ihre Berechnungen angewandt: Hyperkapnie: $\text{paCO}_2 > 50$ mmHg, Hypokapnie: < 30 mmHg, Normokapnie: 31-50 mmHg. In dieser Studie galt sowohl Hyperkapnie sowie Hypokapnie als einer unabhängiger Prädiktor für ein neurologisch schlechtes Outcome (Cerebral Performance Score > 3) bei Krankenhausentlassung.

CPR und Hyperventilation: ein Problem?

In einigen Studien wird vor einer Hyperventilation während Reanimation gewarnt. So verfassten Aufderheide et al im Jahr 2004 zwei Studien^{49,50} die Bedenken über Hyperventilation- induzierte Nebenwirkungen äußern. Dabei beschrieben die Autoren, dass Patienten von professionellen Rettungssanitätern präklinisch fast ausschließlich unter Reanimation hyperventiliert wurden, dies führte zu einem erhöhten intrathorakalen Druck, was wiederum zu einer verminderten koronaren Perfusion führte. Darauf begründeten die Autoren dieser Studie eine Abnahme der Überlebenschancen.⁴⁹ Eine weitere Studie dieser Forschungsgruppe, ebenfalls aus dem Jahr 2004, validierte die Aussage, dass professionelle Sanitäter trotz adäquater Ausbildung Patienten präklinisch immer hyperventilieren (Anzahl der Beatmungshübe) würden.⁵⁰

Um Hyperventilation zu vermeiden, schlagen die Leitlinien^{3,4} wie bereits erwähnt vor, mit einer Beatmungsfrequenz von 10-12/min zu starten und dann die Beatmungsfrequenz nach dem etCO_2 zu steuern.

Der etCO_2 Wert, der als Surrogatparameter für die Ventilation angesehen wird, unterscheidet sich allerdings vom paCO_2 , dem Wert der den tatsächlichen Kohlendioxidgehalt im Blut widerspiegelt.

Trotzdem wird der etCO_2 Wert als Monitoring des Kohlendioxidmetabolismus verwendet. Diese Annahme entstand in erster Linie aus dem „normalen“ innerklinisch, operativen Setting beim dem der etCO_2 den arteriellen paCO_2 reflektiert, mit einer Abweichung von ca. 3-8 mmHg (=Aterio- alveoläre Differenz des CO_2 , AaDCO_2). Dabei korreliert die AaDCO_2 mit der physiologischen Shuntfraktion der Lunge, also jenes Blut, das ohne Oxygenierung durch die Lunge fließt. In Notfallsituationen konnten Studien jedoch zeigen, dass die AaDCO_2 viel höher liegt. Dies lässt sich unter anderem auf eine Veränderung der pulmonalen Ventilations/

Perfusionsrate zurückführen. Obwohl der Euler- Liljestrand Reflex (hypoxische Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße) gegen ein vermehrtes Shuntvolumen existiert, funktioniert dieser Mechanismus in Situationen mit einer geringen Perfusion nur schlecht.

Prause et al beschrieben bereits 1997³⁸, dass daher der etCO₂ Wert im Sinne einer Kapnographie zur Bestimmung einer kontinuierlichen Bewertung der Beatmung, sowie über eine mögliche Diskonnektion bzw. Dislokation Auskunft geben kann, in Notfallsituationen jedoch nicht zur Bestimmung des Kohlendioxids im Blut herangezogen werden sollte.

Auf Grund der leichten Bestimmbarkeit nahm der etCO₂ Wert Einzug in die Richtlinien, scheint jedoch nicht der relevante Parameter zu sein.

CO₂ - BABICA

Die vorliegenden Daten können die Aussage, dass Patienten präklinisch immer hyperventiliert werden, nicht bestätigen. Nur eine geringe Anzahl der Patienten (30/119) präsentierte sich mit einem pCO₂ von <50mmHg.

Warum die meisten Patienten in diesem Kollektiv hyperkapnische pCO₂ Werte zeigten, bleibt jedoch offen.

Eine Erklärung dafür wäre, dass man sich durch einen normokapnischen etCO₂ Wert täuschen lässt und daher die Beatmung nicht verändert, der pCO₂ aber viel höher liegt als man durch die Kapnographie vermuten würde.

Durch die schwere Perfusionsstörung im HKS steigt die arterio- alveoläre Kohlendioxidifferenz (AaDCO₂) und bedingt daher, dass der etCO₂ Wert nicht den tatsächlichen CO₂ Gehalt widerspiegelt.

Bei der genauen Analyse der normokapnisch geglaubten Patienten (etCO₂ Wert zwischen 30-50 mmHg) lag in vielen Fällen (26/39) der pCO₂ Wert über 50 mmHg, trotzdem wurden auf Grund der kapnometrischen Messwerte die Beatmungseinstellungen von den behandelnden Notärzten nicht verändert, da die erhöhte AaDCO₂ (>8mmHg) die bei 55 von 69 Patienten festgestellt wurde, wahrscheinlich nicht berücksichtigt wurde.

Abschließend kann man sagen, dass der etCO₂ Wert unter Reanimation kein guter Surrogatparameter für den arteriellen Kohlendioxidgehalt ist und daher der paCO₂ gemessen werden sollte.

Zusammenfassend ist die Datenlage in Bezug auf pCO₂ Werte spärlich und die vorliegende Evidenz ungenügend zur sicheren Erstellung von Empfehlungen jeder Art.

Anhand der vorliegenden Daten konnte keine Besserung der ROSC und HA Rate in Abhängigkeit vom pCO₂ unter Reanimation festgestellt werden.

Literaturverzeichnis

1 Statistik Austria,

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursachen_ausgewaehlte/index.html am 13.1.2013

2 McNally B, Robb R, Mehta M, Vellano K, Valderrama AL, Yoon PW, et al. Out-of-hospital cardiac arrest surveillance --- Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1, 2005--December 31, 2010. *MMWR Surveill Summ.* 2011 Jul 29;60(8):1–19.

3 Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S729–767.

4 Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2010 Oct;81(10):1305–52.

5 Matés JM, Segura JA, Alonso FJ, Márquez J. Oxidative stress in apoptosis and cancer: an update. *Arch. Toxicol.* 2012 Nov;86(11):1649–65.

6 Barazzone C, White CW. Mechanisms of cell injury and death in hyperoxia: role of cytokines and Bcl-2 family proteins. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000 May;22(5):517–9.

7 Nagato AC, Bezerra FS, Lanzetti M, Lopes AA, Silva MAS, Porto LC, et al. Time course of inflammation, oxidative stress and tissue damage induced by hyperoxia in mouse lungs. *Int J Exp Pathol.* 2012 Aug;93(4):269–78.

8 Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, Dellinger RP, Milcarek B, Hunter K, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation.* 2011 Jun 14;123(23):2717–22.

9 Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA.* 2010 Jun 2;303(21):2165–71.

10 Hazelton JL, Balan I, Elmer GI, Kristian T, Rosenthal RE, Krause G, et al. Hyperoxic reperfusion after global cerebral ischemia promotes inflammation and long-term hippocampal neuronal death. *J. Neurotrauma.* 2010 Apr;27(4):753–62.

11 Richards EM, Fiskum G, Rosenthal RE, Hopkins I, McKenna MC. Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism. *Stroke.* 2007 May;38(5):1578–84.

12 Martin DS, Grocott MPW. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit. Care Med.* 2013 Feb;41(2):423–32.

13 Roehr CC, Hansmann G, Hoehn T, Bühner C. The 2010 Guidelines on Neonatal Resuscitation (AHA, ERC, ILCOR): similarities and differences--what progress has been made since 2005? *Klin Padiatr.* 2011 Sep;223(5):299–307.

14 Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2008;94(3):176–82.

15 Saugstad OD, Vento M, Ramji S, Howard D, Soll RF. Neurodevelopmental outcome of infants resuscitated with air or 100% oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2012;102(2):98–103.

16 The Apgar score. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):1444–7.

17 Saugstad OD. Hyperoxia in the term newborn: more evidence is still needed for optimal oxygen therapy. *Acta Paediatr Suppl*. 2012 Apr;101(464):34–8.

18 Brücken A, Kaab AB, Kottmann K, Rossaint R, Nolte KW, Weis J, et al. Reducing the duration of 100% oxygen ventilation in the early reperfusion period after cardiopulmonary resuscitation decreases striatal brain damage. *Resuscitation*. 2010 Dec;81(12):1698–703.

19 Pilcher J, Weatherall M, Shirtcliffe P, Bellomo R, Young P, Beasley R. The effect of hyperoxia following cardiac arrest - A systematic review and meta-analysis of animal trials. *Resuscitation*. 2012 Apr;83(4):417–22.

20 Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Nichol A, Pilcher D, Hart GK, et al. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care*. 2011;15(2):R90.

21 Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008 Dec;79(3):350–79.

22 Mongardon N, Dumas F, Ricome S, Grimaldi D, Hissem T, Pène F, et al. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):45.

23 Manole MD, Fink EL. Arterial carbon dioxide tension after cardiac arrest: Too little, too much, or just right? *Resuscitation*. 2013 Jul;84(7):863–4.

24 Del Castillo J, López-Herce J, Matamoros M, Cañadas S, Rodriguez-Calvo A, Cechetti C, et al. Hyperoxia, hypocapnia and hypercapnia as outcome factors after cardiac arrest in children. *Resuscitation*. 2012 Dec;83(12):1456–61.

25 Schneider AG, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Lipcsey M, Pilcher D, et al. Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013 Feb 27;

26 Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Trzeciak S. Association between Post-Resuscitation Partial Pressure of Arterial Carbon Dioxide and Neurological Outcome in Patients with Post-Cardiac Arrest Syndrome. *Circulation*. 2013 Apr 23;

27 Spindelboeck W, Schindler O, Moser A, Hausler F, Wallner S, Strasser C, et al. Increasing arterial oxygen partial pressure during cardiopulmonary resuscitation is associated with improved rates of hospital admission. *Resuscitation*. 2013 Jan 17;

28 Wildner G, Pauker N, Archan S, Gemes G, Rigaud M, Pocivalnik M, et al. Arterial line in prehospital emergency settings - A feasibility study in four physician-staffed emergency medical systems. *Resuscitation*. 2011 Sep;82(9):1198–201.

29 Prause G, Kaltenböck F, Doppler R. [Preclinical blood gas analysis. 2. Experience with three blood gas analyzers in emergency care]. *Anaesthesist*. 1998 Jun;47(6):490–5.

30 Prause G, Hetz H, Doppler R. [Preclinical blood gas analysis. 1. The value of preclinical blood gas analysis]. *Anaesthesist*. 1998 May;47(5):400–5.

31 Benutzerhandbuch AVL Opti 1

32 Wohnbevölkerung nach Alterklassen am 1.1.2011, 1.7.2013

https://www.statistik.at/web_de/klassifikationen/regionale_gliederungen/stadtregionen/index.html

33 Prause G, Oswald S, Himler D, Wildner G, Gemes G. The mediziner corps graz: a 120-year-old institution of emergency medicine. *Prehosp Emerg Care*. 2013 Sep;17(3):416–20.

34 Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation*. 1991 Aug;84(2):960–75.

35 Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest (new abridged version). The “Utstein style”. The European Resuscitation Council, American Heart Association, Heart and Stroke Foundation of Canada, and Australian Resuscitation Council. *Br Heart J*. 1992 Apr;67(4):325–33.

36 <http://www.medunigraz.at/imi/de/services.php> am 7.2.2013

37 Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010 Nov;81(11):1479–87.

38 Prause G, Hetz H, Lauda P, Pojer H, Smolle-Juettner F, Smolle J. A comparison of the end-tidal-CO₂ documented by capnometry and the arterial pCO₂ in emergency patients. *Resuscitation*. 1997 Oct;35(2):145–8.

39 Liu Y, Rosenthal RE, Haywood Y, Miljkovic-Lolic M, Vanderhoek JY, Fiskum G. Normoxic ventilation after cardiac arrest reduces oxidation of brain lipids and improves neurological outcome. *Stroke*. 1998 Aug;29(8):1679–86.

40 Vereczki V, Martin E, Rosenthal RE, Hof PR, Hoffman GE, Fiskum G. Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2006 Jun;26(6):821–35.

41 Douzinas EE, Patsouris E, Kypriades EM, Makris DJ, Andrianakis I, Korkolopoulou P, et al. Hypoxaemic reperfusion ameliorates the histopathological changes in the pig brain after a severe global cerebral ischaemic insult. *Intensive Care Med*. 2001 May;27(5):905–10.

42 <http://www.medunigraz.at/anaesthesie/website.php?id=/links/forschung/publikationen/praeklinBGA.htm> Stand 4.6.2013

43 Abdel-Rahman U, Risteski P, Tizi K, Kerscher S, Behjati S, Bejati S, et al. Hypoxic reoxygenation during initial reperfusion attenuates cardiac dysfunction and limits ischemia-reperfusion injury after cardioplegic arrest in a porcine model. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2009 Apr;137(4):978–82.

44 Rosenthal RE, Silbergleit R, Hof PR, Haywood Y, Fiskum G. Hyperbaric oxygen reduces neuronal death and improves neurological outcome after canine cardiac arrest. *Stroke*. 2003 May;34(5):1311–6.

45 Kuisma M, Boyd J, Voipio V, Alaspää A, Roine RO, Rosenberg P. Comparison of 30 and the 100% inspired oxygen concentrations during early post-resuscitation period: a randomised controlled pilot study. *Resuscitation*. 2006 May;69(2):199–206.

46 Cavus E, Bein B, Döriges V, Stadlbauer K-H, Wenzel V, Steinfath M, et al. Brain tissue oxygen pressure and cerebral metabolism in an animal model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2006 Oct;71(1):97–106.

47 Yu J, Ramadeen A, Tsui AKY, Hu X, Zou L, Wilson DF, et al. Quantitative assessment of brain microvascular and tissue oxygenation during cardiac arrest and resuscitation in pigs. *Anaesthesia*. 2013 Apr 17;

48 Davis DP, Idris AH, Sise MJ, Kennedy F, Eastman AB, Velky T, et al. Early ventilation and outcome in patients with moderate to severe traumatic brain injury. *Crit. Care Med*. 2006 Apr;34(4):1202–8.

49 Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirralo RG, Yannopoulos D, McKnite S, von Briesen C, et al. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2004 Apr 27;109(16):1960–5.

50 Aufderheide TP, Lurie KG. Death by hyperventilation: a common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Crit. Care Med*. 2004 Sep;32(9 Suppl):S345–351.

BABICA

(Blood gas Analysis and targeted Buffering In Cardiac Arrest)

A multicenter, prospective, randomised, double blind preclinical trial following the Utstein-Style¹ guidelines to evaluate the impact of early blood-gas-analysis targeted buffer therapy on ROSC after cardiac arrest

¹ Chamberlain DA, Cummins RO, Abrahamson NS, *et al.* Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the 'Utstein style.' *Resuscitation* 1991;22:1–26. https://han.meduni-graz.at/han/pubmed/heart.bmj.com/cgi/external_ref?access_num=10.1016/0300-9572%2891%2990061-3&link_type=DOI

Datum des präklinischen Kontaktes

□ □ . □ □ . □ □ □ □

I Demographische Daten

Geburtsdatum

□ □ . □ □ . □ □ □ □

Geschlecht

Männlich

Weiblich

Ethnische Gruppe

Europa

Afrika

Asien

andere

Körpergröße (exakt oder geschätzt)

□ □ □ cm

Körpergewicht (exakt oder geschätzt)

□ □ □

Zielkrankenhaus

II Ein- und Ausschlusskriterien

| | Ja | Nein |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Präklinisch festgestellter Herz-Kreislaufstillstand | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wurden Reanimationsmaßnahmen (zumindest BLS) durch Rettungsdienstpersonal begonnen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Wenn nein: bitte nur zutreffende Punkte des Abschnittes IV ausfüllen !

Wenn ja:

Einschlusskriterien für BABICA

| | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Alter >18 Jahre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ACLS nach ERC (HDM, Intubation, i.v., Adrenalin) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| pH < 7,2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| pCO ₂ 15-75 mmHg | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BE < -12 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Ausschlusskriterien

| | | |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Herzstillstand nach Trauma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gebärfähige Frauen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kinder | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

III CPR-Management Teil 1

Beobachteter Kreislaufstillstand Ja Nein

Wenn ja: Uhrzeit :

beobachtende Person

Verwandte(r)

Passant(in)

Rettungsdienstliches Personal

BLS-CPR ausgeführt Ja Nein

Wenn ja: durch Angehörige od. Passanten

durch Mediziner od. Sanitäter

Laiendefibrillation Ja Nein

Angenommene primäre Ursache des Kreislaufstillstandes (bitte nur 1 Box ankreuzen)

Myokardinfarkt

Pulmonalarterienembolie

andere Ursache: _____

Initialer EKG-Rhythmus (auch AED)

Kammerflimmern (VF)

Kammertachykardie (VT)

Asystolie

Andere Rhythmen

Klinischer Status bei Eintreffen des ALS-Teams

| | | | | |
|--|----|--------------------------|------|---|
| Atmung | Ja | <input type="checkbox"/> | Nein | <input type="checkbox"/> |
| Tastbarer Puls | Ja | <input type="checkbox"/> | Nein | <input type="checkbox"/> |
| Bewusstsein | Ja | <input type="checkbox"/> | Nein | <input type="checkbox"/> |
| Laufende CPR | Ja | <input type="checkbox"/> | Nein | <input type="checkbox"/> |
| Wurde jemals ein Wiedereinsetzen eines Spontankreislaufes (ROSC) erreicht? | Ja | <input type="checkbox"/> | Nein | <input type="checkbox"/> |
| wenn ja: Zeitpunkt | | | | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Spontankreislauf bleibt bis zur Klinikaufnahme aufrecht | Ja | <input type="checkbox"/> | Nein | <input type="checkbox"/> |
| Neuerlicher Kreislaufstillstand mit ROSC | Ja | <input type="checkbox"/> | Nein | <input type="checkbox"/> |
| wenn ja: Zeitpunkt | | | | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Patient am Transport verstorben | Ja | <input type="checkbox"/> | Nein | <input type="checkbox"/> |
| Zeitpunkt des Todes | | | | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Ort der Übergabe | | | | |
| ICU _____ | | | | <input type="checkbox"/> |
| CCU _____ | | | | <input type="checkbox"/> |
| Notaufnahme _____ | | | | <input type="checkbox"/> |
| Andere: _____ | | | | <input type="checkbox"/> |
| Patientenstatus bei Übergabe | | | | |
| Spontankreislauf | | | | <input type="checkbox"/> |
| Laufende CPR | | | | <input type="checkbox"/> |

IV CPR-Management Teil 2

Einsetzen des Kreislaufstillstandes (geschätzt wenn nicht genau bekannt)

Datum . .

Uhrzeit :

| | Ja | Nein | Uhrzeit |
|---|---|---|---|
| Erste BLS-Maßnahmen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Wenn ja: Beatmung | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Herzdruckmassage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Entgegennahme des Notrufes | | | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Abfahrt zum Notfallort | | | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Eintreffen am Notfallort | | | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Beginn der CPR durch ALS-Team | | | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 1. Defibrillation (ALS-Team) | | | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Intubation | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> |
| i.v. Zugang | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> |
| i.v. Vasopressor-Injektionen | | | |
| Adrenalin <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> |
| <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| Arterielle Kanülierung | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Wenn ja Punktionsversuche | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
| | 4 <input type="checkbox"/> | mehr als 4 <input type="checkbox"/> | |
| Zeitaufwand für arterielle Kanülierung | | | <input type="text"/> <input type="text"/> sec |

1. Blutgasanalyse (Beiblatt !)

Minutenvolumen der Beatmung bei 1. BGA: _____ ml

Wurde die Beatmung nach BGA verändert

wenn ja: neues Minutenvolumen _____ ml

2. Blutgasanalyse (Beiblatt !)

Minutenvolumen der Beatmung bei 2. BGA: _____ ml

Wurde die Beatmung nach BGA verändert

wenn ja: neues Minutenvolumen _____ ml

3. Blutgasanalyse (Beiblatt !)

Minutenvolumen der Beatmung bei 2. BGA: _____ ml

Wurde die Beatmung nach BGA verändert

wenn ja: neues Minutenvolumen _____ ml

erstes Wiedereinsetzen des Spontankreislaufs :

Abfahrt vom Notfallort :

Klinikaufnahme :

V Blutgasanalyse - Protokoll

Bitte für JEDE Blutgasanalyse ein eigenes BGA-Protokoll ausfüllen !

Zeitpunkt :

Pufferapplikation **vor** BGA ja nein

(wenn ja: Art _____
und Menge: _____)

Probleme bei der Auswertung (Gerätefehler etc.) ja nein

wenn ja: Beschreibung _____

etCO₂ zum Zeitpunkt der BGA _____ mmHg

| | | |
|-----------|------------------------|-------------------------------------|
| Messwerte | pO ₂ _____ | pCO ₂ _____ |
| | SaO ₂ _____ | BE _____ |
| | pH _____ | HCO ₃ ⁻ _____ |
| | K ⁺ _____ | Na ⁺ _____ |
| | Lactat _____ | |

Pufferapplikation **nach** BGA ja nein

wenn ja: Studienmedikament appliziert ja nein

wenn ja: Kennung Studienmedikament _____
Menge Studienmedikament _____ ml

Applikation des Studienmedikamentes im Bolus ja nein

:

(falls anderer Puffer: Art _____
und Menge: _____)

Zeitpunkt folgende Vasopressorgabe :

Zeitpunkt folgende Defibrillation :

War die folgende Defibrillation erfolgreich? ja nein
