

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

der Universität Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. W. Böttiger

**Die Wirksamkeit einer biphasischen ansteigenden Defibrillationsimpulsform  
zur Terminierung von Kammerflimmern**

-

**Eine Vergleichsstudie im porcinen Modell der kardiopulmonalen Reanimation**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Maja Aline Henninger

aus Engelskirchen

promoviert am 12. Mai 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Annecke
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. D. Steven

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn Dr. med. Tobias Neumann

Herrn Prof. Dr. med. Thorsten Annecke

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die für diese Arbeit erforderlichen Tierversuche wurden in der Arbeitsgruppe der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln, um Herrn Prof. Dr. med. Thorsten Annecke vorgenommen. An der Durchführung des Großtiermodells und der Datenaufzeichnung waren Peter Grohrock, Gregor Ruso und Michael Heller der Firma corpuls, GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple GmbH, Kaufering und die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Dr. med. vet. Pia Rademann, Dr. rer. medic. Alexandra Simon, Carolin Debuschewitz, Susan Vlachakis, Prof. Dr. med. Thorsten Annecke, Dr. med. univ. Daniel C. Schroeder, Dr. med. Tobias Neumann, Dr. med. Simon-Richard Finke, Ben Höpfner und Sebastian Lemke beteiligt.

Die Auswertung und Interpretation der gewonnenen Daten und die Erstellung der vorliegenden Arbeit erfolgte durch mich; hier wurde ich durch meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thorsten Anneck und Herrn Dr. med. Tobias Neumann betreut.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten ([https://am.uni-koeln.de/e35075/am\\_mitteilungen/@7/AM\\_2022-08\\_Leitlinien-guter-wiss-Praxis\\_ger.pdf](https://am.uni-koeln.de/e35075/am_mitteilungen/@7/AM_2022-08_Leitlinien-guter-wiss-Praxis_ger.pdf).

Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 8/2022) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 28. Dezember 2022

*M. Henning*

## **Danksagungen**

Sehr herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. med. Thorsten Annecke und Herrn Dr. med. Tobias Neumann für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe sowie für die Betreuung der wissenschaftlichen Projekte im Rahmen meines Humanmedizinstudiums an der Universität zu Köln und meiner Doktorarbeit.

Ebenso möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe bedanken, wir waren ein tolles Team und hatten viel Freude zusammen bei der Planung und Durchführung dieses umfangreichen Versuches.

Mein besonderer Dank gilt meiner gesamten Familie, die mich auf dem langen Weg zum Traum der Medizin begleitet und unterstützt hat. Dazu zählen zweifellos auch diejenigen, hoch oben auf der Wolke sitzend, die immer an mich geglaubt haben.

*Gott, der Herr, wird dir seinen Engel mitschicken und deine Reise gelingen lassen.*

*Taufspruch von Michl, 1.Mose 24,40*

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	9
1. Zusammenfassung.....	11
2. Einleitung.....	12
2.1 Der plötzliche Herztod.....	12
2.2 Kardiopulmonale Reanimation .....	12
2.2.1 Basismaßnahmen .....	12
2.2.2 Maßnahmen durch den Rettungsdienst .....	13
2.2.3 ROSC .....	14
2.2.4 Postreanimationssyndrom .....	14
2.3 Die Bedeutung der transthorakalen Defibrillation.....	15
2.3.1 Kammerflimmern .....	16
2.3.2 Historie der Defibrillation.....	16
2.3.3 Theorien der Defibrillation .....	17
2.3.4 Die Idee einer optimalen Impulsform .....	19
2.4 Ziele der vorliegenden Studie .....	20
2.5 Fragestellungen und Hypothese .....	22
3. Material und Methoden .....	24
3.1 Art, Ort und Zeitpunkt der Studie .....	24
3.2 Studiendesign .....	24
3.2.1 Randomisierung .....	24
3.3 Material, Versuchstiere und Vorbereitung .....	25
3.3.1 Überblick .....	25
3.3.1 Der Studiendefibrillator.....	25
3.3.2 Versuchstiere, Herkunft und Tierhaltung.....	27
3.3.3 Narkose und Instrumentierung.....	27

3.4 Versuchsdurchführung .....	30
3.5 Nachbeobachtungsphase .....	33
3.6 Definitionen und Zielgrößen .....	34
3.7 Medizinische Messverfahren und Messzeitpunkte .....	35
3.8 Medizintechnische Messungen .....	39
3.9 Statistische Angaben .....	40
4. Ergebnisse.....	41
4.1 Charakterisierung der Stichproben .....	41
4.2 Hauptzielgröße first-shock success .....	41
4.3 Vergleich der „ROSC“-Raten im Versuchsverlauf.....	41
4.4 Rescue Procedure.....	43
4.5 Vergleich der kardiorespiratorischen Funktion vor und nach CPR .....	43
4.6 Initial erfolgreiche Defibrillationen .....	44
4.7 Refibrillationsereignisse .....	45
4.8 Kardiale Arrhythmien in der Nachbeobachtungsphase .....	47
5. Diskussion .....	48
5.1 Charakterisierung der Stichproben .....	49
5.2 Hauptzielgröße first-shock success .....	49
5.3 Vergleich der ROSC-Raten im Versuchsverlauf .....	51
5.4 Rescue Procedure.....	52
5.5 Vergleich der kardiorespiratorischen Funktion vor und nach CPR .....	53
5.6 Initial erfolgreiche Defibrillationen .....	54
5.7 Refibrillationsereignisse .....	54
5.8 Kardiale Arrhythmien in der Nachbeobachtungsphase .....	55
5.9 Klinische Relevanz und Limitationen der Studie .....	56
5.10 Schlussfolgerung.....	57

6. Literaturverzeichnis .....	58
7. Anhang.....	67
7.1 Abbildungsverzeichnis .....	67
7.2 Tabellenverzeichnis .....	67
8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen .....	67

## **Abkürzungsverzeichnis**

AED	Automatisierter Externer Defibrillator
AF	Atemfrequenz
ATP	Adenosintriphosphat, Energieträger
BGA	Blutgasanalyse
BL	engl. Baseline, Messzeitpunkt vor Versuchsbeginn
BTE	engl. Biphasic Truncated Exponential, Bezeichnung einer biphasisch abgeschnittenen Exponentialimpulsform
CA	engl. Cardiac Arrest, Kreislaufstillstand
CI	engl. Cardiac Index, Herzindex, Herzzeitvolumen bezogen auf Körperoberfläche
CO	engl. Cardiac Output, Herzzeitvolumen
CPR	engl. Cardiopulmonary Resuscitation, Kardiopulmonale Reanimation
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	engl. European Resuscitation Council
etCO <sub>2</sub>	endtidaler Kohlendioxidpartialdruck
FiO <sub>2</sub>	Sauerstoffanteil im inspiratorischen Atemgasgemisch
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
I.E.	Internationale Einheiten
i.v.	intravenös
ICD	engl. Implantable Cardioverter-Defibrillator, Implantierbarer Defibrillator
KG	Körpergewicht
KÖF	Körperoberfläche
MAP	engl. Mean Arterial Pressure, arterieller Mitteldruck
OHCA	engl. Out of Hospital Cardiac Arrest

PEEP engl. Positive End Expiratory Pressure, positiver endexpiratorischer Druck

PICCO engl. Pulse Contour Continuous Cardiac Output, Pulskonturanalyse

pVT pulslose Ventrikuläre Tachykardie

RCT engl. randomized controlled trial, Randomisierte kontrollierte Studie

ROSC engl. Return Of Spontaneous Circulation,

Rückkehr eines perfundierenden Spontankreislaufs

SpO<sub>2</sub> Periphere Sauerstoffsättigung

TIVA Total Intravenöse Anästhesie

VF engl. Ventricular Fibrillation, Kammerflimmern

VT Ventrikuläre Tachykardie

Medikamente werden in dieser Arbeit mit generischem Namen genannt. Medizinprodukte und Medikamente werden ohne besondere Auszeichnung als Warenmarke genannt. Dies bedeutet nicht, dass nicht ggfs. ein Markenschutz besteht.

## 1. Zusammenfassung

**Ziel der Studie:** Im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation (CPR) gilt die transthorakale Defibrillation als anerkannte und zugleich lebensrettende Therapie des Kammerflimmerns. Marktübliche Defibrillatoren gewährleisten eine biphasische Schockabgabe zumeist als rechteckige oder exponentiell gekürzte Impulsform. Trotz moderner Defibrillationsverfahren besteht in Anbetracht der ernüchternden Überlebensraten nach Herzkreislaufstillstand weiterhin hoher Forschungsbedarf. Unter den Bedingungen eines außerklinischen Reanimationssettings untersuchten wir erstmalig die Wirksamkeit einer neuartigen, ansteigenden Impulsform, für die uns Hinweise auf höhere Konversionsraten vorliegen und verglichen diese mit einer konventionellen rechteckigen Impulsform. Unser Hauptaugenmerk lag auf der ersten Defibrillation; insbesondere sie zählt zu den entscheidenden prognostischen Determinanten eines Wiederbelebungs Erfolgs.

**Methodik:** Für die vorliegende Studie wurden insgesamt 57 Schweine in zwei Versuchsgruppen ASCDefib (n=26) und CONVDefib (n=26) randomisiert. Zur Kontrolle von Störeinflüssen wurde eine dritte Gruppe SHAM (n=5) gebildet. In beiden Versuchsgruppen wurde Kammerflimmern (VF) zur Herbeiführung eines Herzkreislaufstillstands (CA) induziert. Nach 5 Minuten unbehandeltem CA starteten wir eine CPR mit transthorakalen Defibrillationen nach 2, 4, 6 und 8 Minuten entsprechend der gültigen ERC-Leitlinien. Gemäß dem gruppenspezifischen Versuchsprotokoll erfolgten durch den Studiendefibrillator entweder drei Schockabgaben mit einer ansteigenden Impulsform, gefolgt von einer vierten mit einer konventionellen Impulsform (ASCDefib) oder drei Schockabgaben mit einer konventionellen Impulsform, gefolgt von einer vierten mit einer ansteigenden Impulsform (CONVDefib).

**Ergebnisse:** Im Hinblick auf die Hauptzielgröße erreichten 5 von 26 Tieren (ASCDefib) und 7 von 26 Tieren (CONVDefib) einen first-shock success, d.h. ROSC nach der ersten Defibrillation. Bezogen auf die Gesamtzahl aller Defibrillationen erreichten 8 von 26 Tieren (ASCDefib) und 10 von 26 Tieren (CONVDefib) anhaltendes ROSC. Kein Tier beider Gruppen erreichte ROSC beim Wechsel der Impulsform nach der vierten Defibrillation. In der Nachbeobachtungsphase zeigte sich eine Tendenz zu häufigeren Refibrillationsereignissen wie auch interventionsbedürftigen Arrhythmien nach Verwendung der ansteigenden Impulsform.

**Schlussfolgerung:** Erstmals konnten wir unter den Umständen eines außerklinischen Reanimationssettings zeigen, dass Defibrillationen mit ansteigenden Impulsformen denen mit rechteckförmigen Impulsformen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zur Herbeiführung eines perfundierenden Spontankreislaufs nicht überlegen sind. Dieses Ergebnis widerspricht früheren Studien, in denen der Einfluss von Ischämie und Thoraxkompressionen wie in unserem Modell keine Berücksichtigung fand. Patientenindividuelle Ansätze zur Verbesserung der Defibrillations-Erfolgchancen scheinen medizinisch und ökonomisch sinnvoller und könnten vielversprechende Erkenntnisse liefern.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Der plötzliche Herztod**

Der plötzliche Herztod zählt zu den häufigsten Todesursachen weltweit, die Inzidenz in Deutschland wurde mit ungefähr 107 Fällen pro 100.00 Einwohner für das Jahr 2021 angegeben (Fischer et al., 2022). Durch eine kardiale Ischämie hervorgerufenen Kammerflimmern gilt als die Hauptursache des außerklinischen Kreislaufstillstands (OHCA). Ein Kreislaufstillstand ist definiert als ein Verlust der kardialen Pumpfunktion, der sich durch das Fehlen von Kreislaufzeichen wie Puls und Atmung äußert (Jacobs et al., 2004). Das rechtzeitige Erkennen eines Kreislaufstillstands, der sofortige Notruf, die umgehende Durchführung der kardiopulmonalen Reanimation (CPR) und der frühzeitige Einsatz eines Defibrillators gelten als die entscheidenden Erstmaßnahmen in der Behandlungskette.

Erfreulicherweise stieg die Laien-Reanimationsquote in der deutschen Bevölkerung im Zeitraum 2014 bis 2021 von rund 31% auf rund 42%, jedoch wurde 2021 etwa nur jeder zehnte Betroffene lebend aus der Klinik entlassen (Fischer et al., 2018; Fischer et al., 2022). An dieser Stelle darf nicht unerwähnt bleiben, dass der Großteil der Überlebenden neurologische Defizite aufweisen. Diese Tatsache liegt maßgeblich in der reanimationsfreien Phase mit ausbleibender Defibrillation bis zum Eintreffen des Rettungsdienstes begründet (Monsieurs et al., 2015). Die reanimationsfreie Phase, auch als No-flow-time bezeichnet, ist die summative Zeit, in der keine Thoraxkompressionen stattfinden und folglich auch kein passiver Kreislauf aufrechterhalten wird.

### **2.2 Kardiopulmonale Reanimation**

#### **2.2.1 Basismaßnahmen**

Nach den geltenden Definitionen des Utstein-Style-Protokolls ist die kardiopulmonale Reanimation der Versuch, einen Spontankreislauf durch Thoraxkompressionen mit oder ohne Beatmung wiederherzustellen (Jacobs et al., 2004). Sofortige effektive Thoraxkompressionen zählen zu den entscheidenden Maßnahmen in der Therapie des Kreislaufstillstands. Der Nutzen der Atemspende durch einen Ersthelfer wird seit vielen Jahren diskutiert. In den im Jahr 2021 überarbeiteten internationalen Leitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation empfiehlt das ERC (engl. European Resuscitation Council, im Folgetext als ERC-Leitlinien

kurzgefasst) die Atemspende bis auf Weiteres, sofern der Ersthelfer geschult ist und sich diese zutraut. Das Verhältnis aus 30 Thoraxkompressionen und 2 Beatmungen im Wechsel bleibt gültig. Ein zur Verfügung stehender automatisierter externer Defibrillator (AED) soll durch einen weiteren Helfer geholt und angeschlossen werden. Hierbei sollen Unterbrechungen der Thoraxkompressionen zur Reduktion der No-flow-time auf ein Minimum beschränkt werden (Olasveengen et al., 2021).

### **2.2.2 Maßnahmen durch den Rettungsdienst**

Bei Vorfinden einer leblosen Person zählt neben der Durchführung der kardiopulmonalen Reanimation die schnellstmögliche Analyse des Herzrhythmus zu den Erstmaßnahmen des Rettungsdienstes. Bei Feststellen eines defibrillierbaren Rhythmus wie Kammerflimmern (VF, engl.: Ventricular Fibrillation) erfolgt die sofortige Defibrillation, die im Falle anhaltender VF alle zwei Minuten wiederholt wird (Soar et al., 2021). Die Defibrillation ist die Konversion hochfrequenter Flimmerwellen in einen perfundierenden Eigenrhythmus und ausschließlich sie bietet die Chance einer Rhythmusstabilisierung. Kammerflimmern führt bei Persistenz unweigerlich zum irreversiblen biologischen Tod.

Im Falle eines persistierenden Kammerflimmerns wird Adrenalin intravenös (i.v.) nach der dritten erfolglosen Defibrillation alle 3-5 Minuten verabreicht. Ebenfalls wird nach dem dritten erfolglosen Schock Amiodoran oder Lidocain i.v. empfohlen (Soar et al., 2021).

Ergänzend erfolgt eine Atemwegssicherung mittels endotrachealer Intubation oder dem Einsatz anderweitiger Atemwegshilfen, über die der Betroffene kontinuierlich beatmet wird. Mit Hilfe der Kapnometrie wird der endtidale CO<sub>2</sub>-Partialdruck (etCO<sub>2</sub>) gemessen, der sich als Surrogatparameter für die Qualität der Thoraxkompressionen und zur Detektion eines ROSC (engl.: Return Of Spontaneous Circulation) in der Reanimatologie bewährt hat (Touma & Davies, 2013)

### **2.2.3 ROSC**

Merkmale, die während der CPR auf die Rückkehr eines Spontankreislaufs (ROSC) hindeuten, sind häufig nicht sofort und nicht eindeutig zu erfassen. Basierend auf den internationalen Empfehlungen zur Erfassung und Auswertung von Reanimationsmaßnahmen, dem sogenannten Utstein-Style-Protokoll, kann die CPR beendet werden, sofern ein mindestens dreißig Sekunden andauernder Spontankreislauf existiert (Jacobs et al., 2004).

Zu den Anzeichen eines Spontankreislaufs zählen suffiziente Atemexkursionen, Husten oder Bewegung des Betroffenen. Eine Defibrillation kann als „erfolgreich“ bezeichnet werden, sofern VF beendet wird und von einem geordneten Herzrhythmus im EKG (Elektrokardiogramm) ausgegangen werden kann. Eine erfolgreiche Defibrillation ist noch kein zuverlässiger Indikator für die Existenz einer Blutzirkulation mit hinreichender Organperfusion. Erst sichere Lebenszeichen wie ein tastbarer Puls oder ein messbarer Blutdruck verifizieren einen ROSC. Ein abrupter Anstieg des  $etCO_2$  kann ebenfalls auf die Rückkehr eines Spontankreislaufs hindeuten und sollte auf die zuvor genannten sicheren Lebenszeichen überprüft werden (Franek et al., 2010).

Für eine exakte Vergleichbarkeit verschiedener Erfolgsparameter definierten wir Zielgrößen im Vorfeld unserer Studie. Diese sind ebenfalls an das Utstein Protokoll speziell für experimentelle Reanimationsforschung angelehnt und werden im Kapitel 2.6. aufgeführt.

### **2.2.4 Postreanimationssyndrom**

Das Sterblichkeitsrisiko ist binnen der ersten 24 Stunden nach ROSC am höchsten. Neuste Erhebungen des deutschen Reanimationsregisters konnten zeigen, dass rund 15% der Patienten, die mit ROSC nach OHCA in ein Krankenhaus zur Weiterversorgung aufgenommen wurden innerhalb der ersten 24 Stunden verstarben (Seewald et al., 2021). Eine wesentliche Ursache hierfür liegt in den Folgen durch des Postreanimationssyndrom. Das parallele Versagen von Makro- und Mikrozirkulation sowie eine systemische Inflammationsreaktion machen das Postreanimationssyndrom zu einer besonderen therapeutischen Herausforderung.

### 2.3 Die Bedeutung der transthorakalen Defibrillation

Zu Beginn eines Kreislaufstillstands (CA, engl. Cardiac Arrest) zeigen ca. 76% der Betroffenen eine lebensbedrohliche tachykarde Herzrhythmusstörung in Form eines Kammerflimmerns (VF, engl. Ventricular Fibrillation) oder einer pulslosen ventrikulären Tachykardie (pVT) im EKG (Monsieur et al., 2015). Diese können nur durch einen unverzüglichen Stromimpuls mittels eines internen oder externen Defibrillators beendet werden; ohne Defibrillation ist ein Überleben praktisch ausgeschlossen. Nach 10 Minuten sistierendem Blutkreislauf weisen nur noch 25 – 50% der Fälle eine defibrillierbare Arrhythmie auf (Monsieurs et al., 2015; Ringh et al., 2009; Hulleman et al., 2012; Blom et al., 2014).

Folglich sinkt mit Zunahme des therapiefreien Intervalls bis zur ersten Defibrillation die Wahrscheinlichkeit, einen noch potenziell konvertierbaren Herzrhythmus vorzufinden und damit auch die Chance zu überleben. Auch die ERC-Leitlinien betonen die Dringlichkeit des umgehenden Einsatzes eines Defibrillators in der Frühphase des Kreislaufstillstands.

*Tabelle 1: Unterscheidung von Herzrhythmusstörungen nach Defibrillierbarkeit*

<b>Defibrillierbarer Herzrhythmus bei Kreislaufstillstand</b>	
Kammerflimmern	Pulslose ventrikuläre Tachykardie
<b>Nicht defibrillierbarer Herzrhythmus bei Kreislaufstillstand</b>	
Asystolie	Pulslose elektrische Aktivität

Unbehandeltes Kammerflimmern führt in Folge zu einer Abnahme des Sauerstoffangebots der Kardiomyozyten und damit zur einer ungenügenden Defibrillierbarkeit des Myokards aufgrund erschöpfter myokardialer Spiegel energiereicher Phosphate (Kern et al., 1990). Nur hochwertige Thoraxkompressionen ermöglichen die Aufrechterhaltung eines passiven Kreislaufs, Erhaltung einer Gewebepfusion und somit die Gewährleistung eines minimalen Sauerstoffangebots zur Energiebereitstellung in Form von ATP. Durch Thoraxkompressionen kann demnach die Zeit des Versiegens defibrillierbarer in nicht defibrillierbare Herzrhythmen hinausgezögert werden, was wiederum die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Defibrillation begünstigt (Maisch et al., 2006).

### **2.3.1 Kammerflimmern**

Kammerflimmern ist ein ventrikulärer, gänzlich unregelmäßiger Herzrhythmus mit Frequenzen von 300-500/min, der sich in Form undulierender, nicht mehr als solcher erkennbarer QRS-Komplexe im EKG äußert. Ältere Untersuchungen an EKG-Aufzeichnungen konnten zeigen, dass ventrikuläre Tachykardien (VT) typische Initialarrhythmien bilden, deren Amplitude mit zunehmender Dauer des Kreislaufstillstands abnimmt und in das eigentliche Kammerflimmern degeneriert (Bayes de Luna et al., 1989).

Auf Zellebene wird ein gestörter Erregungsprozess in der Depolarisationsphase des Arbeitsmyokards vermutet. Während der Depolarisation ist die Herzmuskelzelle normalerweise refraktär, sodass das Auslösen eines weiteren Aktionspotentials nicht möglich ist (Absolute Refraktärzeit). In der anschließenden Phase bis zur vollständigen Repolarisation kehrt die Erregbarkeit der Herzmuskelzelle langsam wieder zurück (Relative Refraktärzeit).

Innerhalb der relativen Refraktärzeit kann ein erneutes Aktionspotential praktisch nur durch einen überschwelligem Reiz ausgelöst werden (Vaupel et al., 2015). Gestörte Ionenleitfähigkeiten aufgrund von Ischämie oder Elektrolytdysbalancen können zu solch einem vorzeitigen Einfall eines Aktionspotentials führen. Diese können im EKG als zumeist harmlose ventrikuläre Extrasystole mit kompensatorischer Pause beobachtet werden. Ein sogenanntes R-auf-T-Phänomen dagegen ein besonders früh einfallendes Aktionspotential in die vulnerable Phase der Repolarisation und kann in seltenen Fällen in einen gefährlichen Reentry-Mechanismus münden (Lown & Wolf, 1972).

Reentry-Mechanismen sind kreisende Erregungsfronten, die sich über den Herzmuskel fortleiten und in der Lage sind, sich selbst zu unterhalten. Aufgrund dieser fragmentierten Erregungen kommt es zu einer unkoordinierten Funktion des Arbeitsmyokards, das sich als Kammerflimmern im EKG äußert und folglich zu einem kardiozirkulatorischen Pumpversagen führt (Engel et al., 1978).

### **2.3.2 Historie der Defibrillation**

Erste Erkenntnisse über die Wirkung von Strom am Herzen gehen auf Untersuchungen von Jean-Louis Prevost Ende des 19. Jahrhunderts zurück. Durch direkt applizierten Strom am offenen Hundeherzen konnte er Kammerflimmern auslösen und wieder beenden (Prevost & Batelli, 1899; Efimov, 2000). Erste klinische Erfahrungen machte William Bennett

Kouwenhoven in den 1930er Jahren (Kouwenhoven et al., 1933), der mit der Entwicklung eines externen Defibrillators einen Meilenstein setzte, woraufhin im Jahr 1947 die erste erfolgreiche transthorakale Defibrillation am Menschen während einer Operation gelang (Beck et al., 1947). Auf den im Jahr 1956 von Zoll eingeführten Wechselstromdefibrillator reagierte Bernard Lown wenige Jahre später mit der Idee der Gleichstrom-Defibrillation zu Gunsten höherer Effektivität und Praktikabilität (Lown et al., 1962).

Bis Anfang der 90er Jahre waren monophasische Schocks mit hoher Energie der Therapiestandard. Im Laufe der Jahre konnten zahlreiche Studien zeigen, dass hohe Energien bis zu 360 J nicht allein für den Defibrillationserfolg entscheidend sind, in manchen Fällen sogar schaden. Aus dieser Erkenntnis wurde der Weg frei für die Einführung und Entwicklung biphasischer Impulsformen. Biphasische Impulsformen versprechen eine bessere Wirksamkeit bei niedrigerer Energie, dies konnten größere Analysen wie die ORCA-, ORBIT- und TIMBER-Studie in der Vergangenheit untermauern (Schneider et al., 2000; Morrison et al., 2005; Kudenchuk et al., 2006).

Auch strominduzierte Myokardschäden wurden mehrheitlich nach der Defibrillation mit monophasischen Impulsformen beobachtet. Aus diesen Gründen spricht sich der ERC in seinen Leitlinien für die Anwendung biphasischer Geräte aus. Sofern kein Energiestaffelprotokoll des Geräteherstellers vorgegeben ist, soll eine Defibrillation mit der höchstmöglichen Initialenergie, jedoch mindestens 150 Joule, durchgeführt werden (Soar et al., 2021).

### **2.3.3 Theorien der Defibrillation**

Bis heute ist die Defibrillation als anerkanntes und zugleich lebensrettendes Therapieverfahren noch nicht vollständig verstanden. Seit Anfang des 20. Jahrhunderts werden Mechanismus und Wirkprinzip kontrovers diskutiert. In den 40er Jahren postulierte Carl John Wiggers, dass das gesamte Myokard durch einen Strom ausreichend stark depolarisiert werden müsse, um Reentry-Mechanismen zu blockieren und somit Kammerflimmern zu beenden (Wiggers, 1940).

Morton Mower konstatierte, kleinere Regionen des Herzmuskels seien nicht in der Lage, Flimmerwellen zu unterhalten, Automatien enden dort. Er forderte aus diesem Grund, dass nur der verantwortliche Teil des Myokards, die sogenannte „kritische Masse“ depolarisiert

werden müsse. Auch wenn Xiao-Hong Zhou daraufhin zeigen konnte, dass weniger als 10% depolarisiertes Myokard erneutes Kammerflimmern auslösen können, halten einige Wissenschaftler an der Theorie der kritischen Masse, die mit über 75% angenommen wird, bis heute fest (Witkowski et al., 1990).

Unter Verwendung von Witkowskis Daten bildeten Chen und Kollegen die Hypothese der oberen Vulnerabilitätsgrenze. Sie forderten die Erzeugung eines einheitlichen Spannungsgradienten über das Myokard, das zu einer verlängerten Refraktärität aller Zellen führen müsse. Eine Defibrillation müsse stark genug sein, um Flimmerwellen zu blockieren und gleichzeitig neue nicht entstehen zu lassen (Chen et al., 1991; Fröhlig et al., 2020).

Alle genannten Hypothesen einschließlich ihrer stützenden Untersuchungen erklären jedoch keinen Mechanismus im elektrophysiologischen Sinne. Die einzelne Zellreaktion oder Zellinteraktionen bei Veränderungen des Membranpotentials werden hiermit nicht beschrieben (Malmivuo & Plonsey, 1995).

Die Frage, warum sich die biphasische gegenüber der monophasischen Defibrillation bis heute durchsetzen konnte, wurde Gegenstand vieler Studien. Zum einen kommt die biphasische Defibrillation aufgrund einer vorhergehenden thorakalen Impedanzmessung mit deutlich weniger Energie aus, sodass von einem geringeren kardiomyozytären Begleitschaden auszugehen ist. Zum anderen wird dem negativen Anteil der Biphasie ein protektiv rhythmusstabilisierender Effekt beigemessen: Kardiomyozyten sind ähnlich einem Kondensator dazu fähig, elektrische Energie zu speichern, was die Gefahr unerwünschter Refibrillationen erhöhe. Durch die Umpolung, d.h. durch die Stromrückkehr in der zweiten Phase werde laut eines Erklärungsmodells von Mark W. Kroll die gespeicherte Energie wieder abgezogen, sodass die Zellen wieder neutralisiert werden. Diese kapazitative Zellentladung umschrieb er mit dem Begriff „Charge burping“ (Kroll, 1990), das auf dem Ansatz des Modells eines Widerstandkondensators aufbaute (RC-Modell).

Blair konnte bereits in den 30er Jahren zeigen, dass elektrisch stimuliertes Gewebe eine bestimmte Ladungsmenge aufnehmen könne und bezeichnete dieses Phänomen als „Charge banking“ (Blair, 1932). Kroll und Dossdall ergänzten Blairs Theorie in eigenen Modellstudien (Dossdall & Sweeney, 2008; Kroll, 1994). Schönegg griff genannte Modelle zur Erklärung der Wirkweise biphasischer Impulse in einer umfangreichen Arbeit auf und kam zu dem Ergebnis,

dass die „Charge burping“ Theorie die derzeit am „weitesten verbreitete Theorie zur Erklärung der Wirkweise biphasischer Impulse“ sei (Schönegg, 2008).

### 2.3.4 Die Idee einer optimalen Impulsform

Beinahe alle auf dem Markt erhältlichen Defibrillatoren folgen gleichermaßen dem anerkannten Therapiestandard einer biphasischen Defibrillation. Hinsichtlich technischer Merkmale variieren die Geräte, z.B. in der Menge der verabreichten Energie, gleichbleibende oder eskalierende Energiestufen, in der Dauer der Schockabgabe sowie im Stromanpassungsvermögen anhand des Körperwiderstands, dem sogenannten Impedanzausgleich.

Ebenfalls finden sich Unterschiede in der Defibrillationswelle, der sogenannten Impulsform. Unumstritten ist, dass die Impulsform die Erfolgchancen einer Defibrillation und damit die Wahrscheinlichkeit eines ROSC maßgeblich beeinflusst. Biphasische Impulsformen der heute verfügbaren Geräte unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Kurven: Sie zeigen entweder abgeschnittene, exponentiell abfallende Kurven, auch als BTE-Impulsform (engl. Biphasic Truncated Exponential) bezeichnet, oder annähernd rechteckige Kurven (Schönegg, 2008; Gruner et al., 2006).

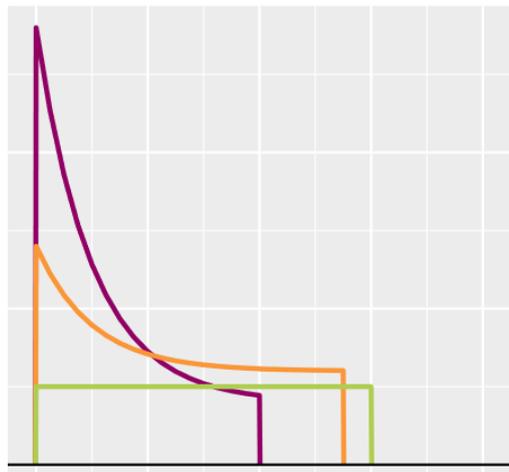


Abbildung 1: Marktübliche biphasische Impulsformen

Die BTE-Impulsform (siehe beispielhaft violette und orange Kurve in Abbildung 1) fällt aufgrund ihres klassischen Entladungsverhaltens ähnlich eines Kondensators sowie Erreichen hoher Spitzenströme immer wieder in die Kritik, wobei gezeigt werden konnte, dass der Defibrillationserfolg eher mit der mittleren Stromstärke korreliert (Ristagno et al., 2013);

Befürworter der rechteckigen Impulsform (siehe beispielhaft grüne Kurve in Abbildung 1) garantieren eine höhere Defibrillationswirksamkeit aufgrund eines konstanten Stroms, Kritiker dagegen werten den initial senkrecht ansteigenden Stromfluss sowohl bei der rechteckigen als auch bei der BTE- Impulsform als eher ungünstig, eine adäquate Depolarisation der Kardiomyozyten erfordere seine Zeit.

Es gibt keine Evidenz zur vergleichenden Wirksamkeit der einen über die andere Impulsform, es gibt jedoch richtungsweisende Arbeiten seit den 60er Jahren, die auf eine höhere Effektivität einer exponentiell ansteigenden Impulsform hindeuten (Schuder et al. , 1966; Raugalas et al. , 1977; Veseliunas et al. , 1986; Hillsley et al., 1993).

Auf Grundlage dieser Arbeiten konstruierte Matthew G. Fishler in den 90er Jahren ein mathematisches Modell zur Berechnung einer optimalen Impulsform, die den Anforderungen einer hohen Defibrillationswirksamkeit bei gleichzeitig niedrigem Energieeinsatz gerecht werden musste und verglich hierzu vier idealtypische Varianten.

In einer RC- Parallelschaltung verglich er diverse Stromflüsse und erzielte mit der exponentiell ansteigenden Kurve das gewünschte, wenn auch nur theoretische Optimum (Fishler, 2000). In den darauffolgenden Jahren wurden Fishlers Ergebnisse in kleintierexperimentellen Untersuchungen wie auch in ICD-Studien (ICD, engl. Implantable Cardioverter-Defibrillator) erstmalig praktisch aufgegriffen und bestätigt (Malkin et al., 2006; Shorofsky et al., 2005; Qu et al., 2005). Klinische Testungen an Großtieren fehlen bislang. Vermutlich ist dies dem Umstand einer aufwendig technischen wie auch kostenintensiven Realisierbarkeit geschuldet.

Neben einer optimalen Impulsform verfolgen die Hersteller das Ziel eines möglichst konstanten Stromflusses. Die impedanzkompensierte Defibrillation, auch impedanzunabhängige Defibrillation genannt, erfordert moderne Transistoren, die entsprechend der errechneten thorakalen Impedanz die Stromdosis anpassen. Blicke der individuelle Körperwiderstand unberücksichtigt, so könnte trotz definierter Energiewahl ein zu hoher oder zu niedriger Strom generiert werden.

## **2.4 Ziele der vorliegenden Studie**

Die Zahl der Überlebenden nach außerklinischem Kreislaufstillstand (OHCA, engl. Out of Hosital Cardiac Arrest) ist trotz eingeleiteter kardiopulmonaler Reanimation und frühzeitigem

Einsatz eines Defibrillators gering; ein 100% effektives Defibrillationsverfahren ist bis heute nicht gefunden.

Ziel unserer großtierexperimentellen Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit einer neuartigen, ansteigenden Defibrillationsimpulsform und ihrer möglichen Überlegenheit gegenüber einer konventionellen, rechteckigen Impulsform in einem modellierten außerklinischen Reanimationssetting.

Unseren Recherchen zufolge wurde die ansteigende Impulsform bisher nicht im Rahmen der transthorakalen Defibrillation unter dem Aspekt eines OHCA getestet, aus diesem Grund lassen sich die Ergebnisse bisheriger Studien hinsichtlich der Wirksamkeit unter außerklinischen Bedingungen nicht beurteilen.

In unserer Studie bildeten wir randomisiert und für die Untersucher verblindet zwei Versuchsgruppen von jeweils 26 Versuchstieren, deren Behandlung bis auf die eingesetzte Defibrillationsimpulsform identisch war. Nach 5 Minuten unbehandeltem Kreislaufstillstand zur Erzeugung einer klinisch relevanten Ischämie leiteten wir eine leitlinienkonforme kardiopulmonale Reanimation mit Defibrillationen nach 2, 4, 6 und 8 Minuten gemäß dem gruppenspezifischen Versuchsprotokoll ein.

Sofern nach den ersten drei Defibrillationen kein Spontankreislauf wiederhergestellt werden konnte, erfolgte die vierte Defibrillation als Rescue Procedure („Rettungsmanöver“). Hier wechselte der Studiendefibrillator automatisch auf die jeweils andere zu testende Impulsform. Im Falle erfolgreicher Rettungsmanöver ließe sich eine mögliche Überlegenheit einer Impulsform mit Hilfe dieses Crossover Designs untermauern.

Die Hauptzielgröße der vorliegenden Studie war das Erreichen von ROSC nach der *ersten* Defibrillation. Dieser Endpunkt ist von besonderer klinischer Relevanz, da er neben der Dauer des Kreislaufstillstands die Dauer der Reanimation und damit auch das Ausmaß der ischämiebedingten Organschäden beeinflusst (Grunau et al., 2016).

Weitere Zielgrößen waren ROSC-Ereignisse im gesamten Beobachtungszeitraum wie auch initial erfolgreiche Defibrillationen, bei denen ein annähernd organisierter EKG Rhythmus vorlag, die Kriterien eines ROSC nicht erfüllt wurden, bzw. erst im Verlauf erfüllt wurden.

## 2.5 Fragestellungen und Hypothese

Aus den in Kapitel 1.4 genannten Zielsetzungen unserer Studie ergaben sich folgende Fragen:

### *Hauptfragestellung*

Kommt es nach der ersten Defibrillation mit einer ansteigenden Impulsform während kardiopulmonaler Reanimation häufiger zu ROSC-Ereignissen als unter Verwendung einer konventionellen, rechteckigen Impulsform?

Mit der Hauptfragestellung sollte untersucht werden, ob es nach dem ersten Defibrillationsversuch während CPR häufiger zur Rückkehr eines Spontankreislaufs bei den Tieren kam, die mit der neuartigen ansteigenden Impulsform defibrilliert wurden als bei den Tieren, die mit der konventionellen Impulsform defibrilliert wurden.

Unser Hauptaugenmerk lag auf der ersten Defibrillation, da sie als *die* entscheidende prognostische Determinante eines Wiederbelebungs Erfolgs gilt. Wenn sich unter Verwendung der ansteigenden Impulsform eine höhere first shock success-Rate, d.h. ROSC nach der ersten Defibrillation nachweisen ließe, wäre dies ein Beleg für ihre Überlegenheit gegenüber der konventionellen Impulsform.

### *Hypothesen*

Die Hypothese der vorliegenden Arbeit lautet, dass die ansteigende Defibrillationsimpulsform der konventionellen, rechteckigen Impulsform hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, ventrikuläres Flimmern zu beenden, überlegen ist:

*H1:* Ansteigende Defibrillationsimpulsformen beenden VF wirksamer als rechteckige Impulsformen.

Mit „wirksam“ sei hier gemeint, dass die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Wiederbelebung nach Kreislaufstillstand unter Verwendung einer ansteigenden Defibrillationsimpulsform höher ist als unter Verwendung einer konventionellen rechteckigen Defibrillationsimpulsform.

### *Weitere Fragestellungen*

- Wie hoch ist die Rate der Tiere mit ROSC innerhalb der ersten drei Defibrillationen?

- Wie hoch ist die Rate der Tiere mit ROSC nach der Rescue Procedure, d.h. nach Wechsel der Impulsform bei der vierten Defibrillation?
- Finden sich Unterschiede hinsichtlich der kardiorespiratorischen Funktion vor und nach CPR?
- Wie viele Tiere wurden initial erfolgreich defibrilliert? Wie hoch ist die Anzahl der initial erfolgreichen Defibrillationen bezogen auf die Gesamtanzahl der Schockabgaben?
- Wie hoch ist die Anzahl der Tiere mit Refibrillationsereignissen?
- Zeigen sich kardiale Arrhythmien in der Nachbeobachtungsphase, die einer Kardioversion bedurften?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Art, Ort und Zeitpunkt der Studie**

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektive, randomisierte Vergleichsstudie im Doppelblind-Design konzipiert und wurde von Dezember 2017 bis Oktober 2018 durchgeführt. Es handelt sich um eine „in vivo“ Studie am porcinen Großtiermodell, die von der zuständigen Tierversuchskommission des Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz in Nordrhein-Westfalen unter dem Aktenzeichen 84-02.04.2017.A176 genehmigt wurde.

#### **3.2 Studiendesign**

Auf Grundlage einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT, engl. randomized controlled trial) an insgesamt 57 Schweinen wurde die Wirksamkeit einer neuartigen, ansteigenden Defibrillationsimpulsform mit einer konventionellen, rechteckigen Impulsform während CPR verglichen. Nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin wählten wir die RCT als geeignetes Studiendesign für unser Versuchsvorhaben, um die Effekte der Interventionen auf definierte Zielgrößen bestmöglich zu vergleichen und systematische Störeinflüsse zu minimieren.

Die Interventionen erfolgten unter den Voraussetzungen eines realistischen Reanimationssettings, das heißt nach Induktion des Kammerflimmerns und damit Auslösen eines Kreislaufstillstands blieb eine definierte Zeit vor Einleiten der CPR maßnahmenfrei, um eine typische außerklinische Situation wie z.B. das nicht unmittelbare Auffinden einer leblosen Person, das verzögerte Absetzen eines Notrufes oder die Anfahrtszeit des Rettungsdienstes zu simulieren.

##### **3.2.1 Randomisierung**

Mit Hilfe einer speziellen Software zur Planung verblindeter, randomisierter Studien und unter Berücksichtigung des 3R-Prinzips nach Russel und Burch erfolgte die Zuteilung von jeweils 26 Schweinen in die Versuchsgruppen ASCDefib oder CONVDefib (Neumann et al., 2017; Russel & Burch, 1959). Sowohl Versuchsleiter als auch Experimentatoren wussten während der Versuchsdurchführung nicht, mit welcher Impulsform das jeweilige Tier während laufender CPR defibrilliert wurde.

Zur Optimierung der internen Validität und zum Ausschluss möglicher Effekte wie Präparation, Anästhesie und maschineller Beatmung bildeten wir eine Kontrollgruppe SHAM von 5 Schweinen. In der Kontrollgruppe wurde kein Kammerflimmern induziert und demnach weder CPR noch Defibrillationen durchgeführt. Ausschließlich Narkose, Instrumentierung und Messungen zu definierten Zeitpunkten erfolgten identisch zu den Versuchsgruppen.

### **3.3 Material, Versuchstiere und Vorbereitung**

#### **3.3.1 Überblick**

Der Versuch gliederte sich in drei Phasen: Vorbereitung, Versuchsdurchführung und Nachbeobachtung im Falle einer erfolgreichen Wiederbelebung.

Vor Versuchsbeginn war eine mehrtägige Eingewöhnung des Tieres an die Umgebung Grundvoraussetzung für einen möglichst reibungslosen und komplikationsfreien Verlauf am Versuchstag. Die Vorbereitung des Tieres am Versuchstag beinhaltete das Einleiten einer Vollnarkose gefolgt von der notwendigen Instrumentierung. In der Phase der Versuchsdurchführung wurde das Tier nach 5 Minuten Kreislaufstillstand leitlinienkonform reanimiert und zu definierten Zeitpunkten defibriert (s. Kapitel 3.4). Im Falle einer Wiederherstellung eines Spontankreislaufs (ROSC) beendeten wir die CPR und wechselten zum Protokoll der Nachbeobachtungsphase (s. Kapitel 3.5). Nach Abschluss des Versuches erfolgte eine tierschutzgerechte Euthanasie.

#### **3.3.1 Der Studiendefibrillator**

Bei dem uns zur Verfügung gestellten Defibrillator des Industriepartners (GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple GmbH, Kaufering) handelte es sich um einen Prototyp. Mit diesem ließen sich sowohl Defibrillationen mit der konventionellen, rechteckigen Impulsform als auch mit der neuen, ansteigenden Impulsformen durchführen, ohne dass eine manuelle Umschaltung erforderlich wurde. Im Folgenden sollen weitere Spezifikationen näher aufgeführt werden:

Beide biphasischen Impulsformen waren darauf ausgerichtet, in der ersten Phase die gleiche Menge elektrische Energie (E) zu liefern, um definierte Zielwerte für die mittlere Stromstärke (I) nicht zu überschreiten. Für die erforderliche Spannung (U) wurde vor jeder Schockabgabe

die transthorakale Impedanz (R) durch Induktion eines kurzen Wechselstroms über die selbsthaftenden Defibrillationselektroden gemessen. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen elektrischen Eigenschaften und der Wahrscheinlichkeit eines Defibrillationserfolgs zu messen, variierten wir die Zielwerte für die mittlere Stromstärke in der ersten Phase: Bei insgesamt 36 der 52 Versuchstiere setzten wir den Zielwert für die mittlere Stromstärke bei der ansteigenden Impulsform auf 22,5 A und bei der rechteckigen Impulsform auf 23,4 A. Lag der Widerstand bei der Messung der transthorakalen Impedanz vor dem Schock über 50  $\Omega$ , wurde die mittlere Stromstärke gesenkt. Bei den verbleibenden 16 Versuchstieren verwendeten wir fixe Zielwerte für die mittlere Stromstärke von 24,5 A bei der ansteigenden und 26,4 A bei der rechteckigen Impulsform ohne Anpassung im Falle einer höher gemessenen transthorakalen Impedanz.

Beide Impulsformen wurden bezüglich der Defibrillationsdauer gleich ausgelegt: Die gesamte Schockdauer lag bei 10ms; sie unterteilte sich in 6ms für die erste Phase und 4ms für die zweite Phase. Rund 85% der Gesamtenergie flossen bei beiden Impulsformen in die erste Phase. Während jeder Defibrillation wurden Stromstärke und Spannung innerhalb der Schaltung mit einer Aufzeichnungsfrequenz von 4kHz gemessen. Zur Einhaltung der empfohlenen Defibrillationsenergie von 4J pro kgKG passte die Ausgangsstufe die notwendige Spannung entsprechend der daraus errechneten Impedanz an.

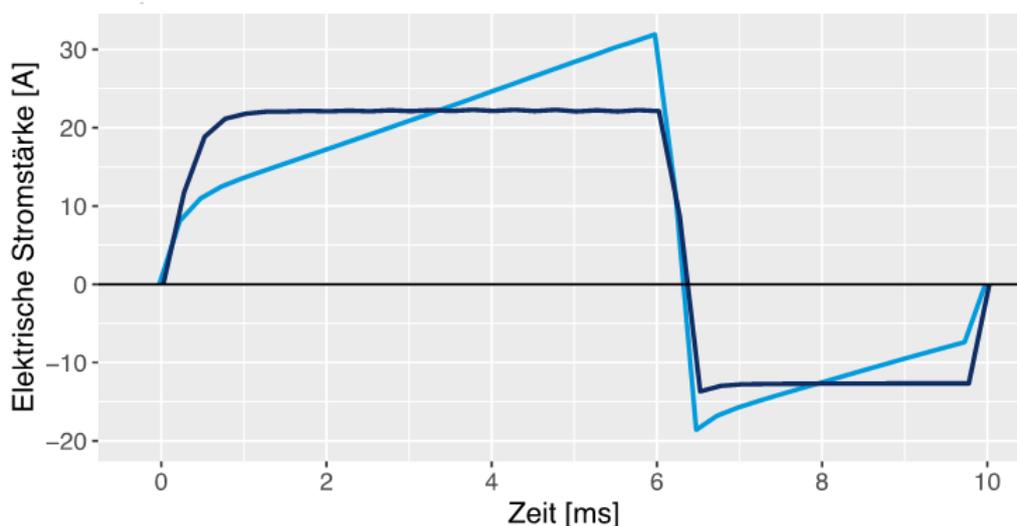


Abbildung 2: Ansteigende und rechteckige Impulsform im Vergleich

Die in Abbildung 2 dargestellten Graphen zeigen die unterschiedlichen Kurvenverläufe beider Impulsformen. Die ansteigende Impulsform zeigt einen nahezu linearen Anstieg für die

Zeitspanne von 6ms bis zum Phasenwechsel und entspricht dem von Matthew G. Fishler beschriebenen, exponentiell ansteigenden Abschnitt. Die ansteigende Impulsform startet bei 11 A und endet im Phasenwechsel bei etwa 34 A. Die konventionelle, rechteckige Impulsform verläuft nahezu horizontal auf Höhe eines konstanten Wertes bei ca. 22A, bevor der Phasenwechsel eintritt. Die zweite Phase beider Impulsformen ist analog zur jeweiligen ersten Phase konzipiert und verläuft praktisch spiegelverkehrt. Die zweite Phase beruht auf der Überlegung der „Charge burping“ Theorie zur Vermeidung einer myokardialen Restladung und der damit verbundenen Refibrillationsgefahr.

### **3.3.2 Versuchstiere, Herkunft und Tierhaltung**

Die Haltung, Überwachung und Behandlung der Tiere erfolgte nach den Vorgaben international anerkannter Tierschutzgesetze (National Research Council, 2011; McGlone, 2010). Im Vorfeld wurden Abbruchkriterien und Score Sheets zur Überwachung und Dokumentation der Tierversuche festgelegt. Die Gestaltung von Veröffentlichungen erfolgte in Anlehnung an die Vorgaben der ARRIVE Guidelines (Kilkenny et al., 2010).

Für den Versuch wurden 57 gesunde, weibliche und männliche F1 Hybridschweine (Deutsche Landrasse x Piétrain) im Alter von ca. 9 Wochen und mit einem Körpergewicht (KG) von  $39,4 \pm 4,0$  kg verwendet. Die Anlieferung der Tiere erfolgte 10 Tage vor Versuchsbeginn. Bei einer konstanten Umgebungstemperatur von 20°C wurden bis zu 5 Tiere in einer Box mit einer Fläche von 9,3 m<sup>2</sup> (>1,85 m<sup>2</sup> pro Tier) gehalten, in denen ausreichend Stroh-Einstreu und Spielzeuge zur Verfügung standen. Ein 12 Stunden Tag/Nacht Lichtrhythmus wurde gewährleistet. Durch regelmäßige Kontrollen und Kontakt zu Tierärzten/-innen und Tierpflegern/-innen fand eine kontinuierliche Gewöhnung an den Menschen statt. Die Tiere hatten freien Zugang zu Wasser und wurden zweimal täglich gefüttert.

Für den Versuchstag wurde das geplante Versuchstier am Vorabend von der Gruppe separiert; es hatte weiterhin Blickkontakt zu seinen Artgenossen. Zwecks erforderlicher Nüchternheit für die Narkoseeinleitung erhielt es in dieser Zeit ausschließlich freien Zugang zu Wasser.

### **3.3.3 Narkose und Instrumentierung**

Vor Einleitung der Narkose erhielt das Versuchstier eine intramuskuläre nuchale Injektion aus einer Kombination zweier Sedativa (Azaperon 2.0 mg/kgKG, Stresnil, Janssen, Neuss und

Midazolam 1.0 mg/kgKG, B.Braun, Melsungen). Bei adäquater Sedierungstiefe transportierten wir das Tier unter Masken-Sauerstoffapplikation in den Tier OP. Mit Hilfe der Pulsoxymetrie (corpuls3, corpuls, Kaufering) maßen wir den peripheren Puls sowie die Sauerstoffsättigung. Wir kanülierten die Ohrvene mit einem peripheren Venenverweilkatheter (Braunüle, Braun, Melsungen) und leiteten über diesen die total intravenöse Anästhesie ein (TIVA Einleitung: Propofol max. 10 mg/kgKG, MCT, Fresenius Kabi, Bad Homburg und Sufentanil-hameln max. 0,6 µg/kgKG, hameln pharma plus, Hameln).

Im Anschluss legten wir das Tier in Rückenlage in eine V-förmige Lagerungsvorrichtung und fixierten es sicher. Bei ausreichender Narkosetiefe erfolgte die orotracheale Intubation.

Während des gesamten Versuchs einschließlich Euthanasie konnten wir zu jeder Zeit das Stadium der chirurgischen Toleranz durch Aufrechterhaltung der total intravenösen Anästhesie sicherstellen (TIVA Aufrechterhaltung via Perfusoren: Propofol 4,0-6,0 mg/kgKG/h, MCT, Fresenius Kabi, Bad Homburg; Sufentanil-hameln 0,5 bis 2,5 µg/kgKG/h, hameln pharma plus, Hameln; falls erforderlich Midazolam max. 1,2 mg/kgKG/h, B.Braun, Melsungen.)

Das Ausbleiben des Zwischenklauenreflexes als Referenzreflex diene zur Sicherstellung chirurgischer Toleranz, d.h. dem Stadium gänzlicher Schmerzfreiheit. Um einer möglichen Dehydratation vorzubeugen, erhielt das Versuchstier eine kontinuierliche Flüssigkeitszufuhr mit einer Vollelektrolytlösung (Jonosteril, Fresenius Kabi, Bad Homburg) über einen Infusomaten (Laufrate 10 ml/kgKG/h, Infusomat fmS, B.Braun, Melsungen).

Nach erfolgter Intubation wurde das Tier mit folgender Einstellung am Beatmungsgerät (Fabius GS, Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) maschinell beatmet:

- Volumenkontrollierte Beatmung
- Tidalvolumen 8ml/kgKG
- Positiv endexpiratorischer Druck (PEEP) 8cmH<sub>2</sub>O
- Sauerstofffraktion (FiO<sub>2</sub>) so gering wie möglich, Ziel einer peripheren Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) von mindestens 94%
- Atemfrequenz (AF) gemäß gegenwärtig gemessenen endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdruck (etCO<sub>2</sub>).

Die Körperkerntemperatur maßen wir über eine rektale Temperatursonde des Überwachungsmonitors (C3, GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple GmbH, Kaufering). Zur

Vermeidung einer perioperativen Hypothermie wärmten wir jedes Tier mithilfe einer Ganzkörperwärmedecke (3M Bear Hugger™, Neuss).

Es wurden Katheter für Messungen und Medikamentengaben in transkutaner Punktionstechnik eingeführt:

Die Medikamentengabe erfolgte über einen zentralvenösen Katheter (Teleflex Medical Europe Ltd., Athlone, Irland), der per Seldinger Technik in die Vena femoralis eingeführt wurde.

Auf der kontralateralen Seite nutzten wir die PiCCO Methode zur Messung des arteriellen Blutdrucks und Herzzeitvolumens (HZV). Die dazugehörige Messsonde (PiCCO, Getinge, Rastatt) kam eingeführt über die Arteria femoralis mit ihrer Spitze in der Aorta zum Liegen. Die Gabe der Thermodilutionslösung zur Bestimmung des HZV erfolgte über einen zentralvenösen Katheter (Teleflex Medical Europe Ltd., Athlone, Irland) in der Vena jugularis interna. Entsprechende Signale wurden über den PiCCO plus Monitor (PiCCO-VoLEF Data Acquisition Version 6.0.0, Getinge, Rastatt) empfangen und verwaltet, der mit dem corpuls3 Monitor (GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple GmbH, Kaufering) zur besseren Übersicht und Weiterverarbeitung aller Messwerte gekoppelt wurde. Arterielle Blutgasanalysen (BGA) erfolgten über den PiCCO Katheter.

Eine fixierte Schleuse in der Vena jugularis interna sicherte den Zugang für die Platzierung eines Schrittmacherdrahtes. Eine ergänzende Schleuse nutzten wir für die Platzierung eines pulmonalarteriellen Katheters (Swan-Ganz-Katheter, Teleflex Medical Europe Ltd, Athlone, Irland) in der Wedge Position, die unter Beobachtung von Druckveränderungen auf dem Monitor sichergestellt werden konnte. Um potenzielle thromboembolische Ereignisse unter Einführung des Schrittmacherdrahtes oder des Swan-Ganz-Katheters sowie nach Auslösen des Kammerflimmerns zu vermeiden, erhielt das Tier Heparin, zunächst als Bolus (Heparin-Natrium, 100 I.E./kgKG, B.Braun, Melsungen) danach mit einer Perfusor-Lauftrate von 25 I.E./kgKG/h.

Wie in Kapitel 3.2.1 erwähnt, bildeten 5 der 57 Tiere die Kontrollgruppe, bei denen kein Kreislaufstillstand und demnach keine CPR einschließlich der Defibrillationen durchgeführt wurde; die Kontrollgruppe erhielt eine identische Instrumentierung unter totaler intravenöser Anästhesie, es wurden hier Blutentnahmen sowie hämodynamische Messungen über die

maximal mögliche Beobachtungszeitspanne von CPR und Nachbeobachtungsphase durchgeführt.

### **3.4 Versuchsdurchführung**

Nach einer Stabilisierungsphase von ca. 30 Minuten wurde die sichere Lagerung des Tieres in der V-förmigen Lagerungsvorrichtung erneut geprüft. Es erfolgte die Anlage der Defibrillationselektroden (corPatch easy, Leonard Lang GmbH, Innsbruck) auf trockener Haut. Die pectorale Gelelektrode haftete rechts auf Höhe des oberen Sternums, die apikale Gelelektrode haftete links auf der posterolateralen Brustwand. Den Druckpunkt für die mechanische Reanimationshilfe (corpuls cpr, GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple GmbH, Kaufering) markierten wir auf der unteren Sternumhälfte mit einem Abstand von ca. 5cm zum Xiphoid. Die mechanische Reanimationshilfe wurde an der Lagerungsvorrichtung angebracht und ausgerichtet. Kurz vor Versuchsbeginn führten wir den Schrittmacherdraht (Electrode spacing, Abbott Medical GmbH, Eschborn, Deutschland) über die zentralvenöse Schleuse ein und platzierten diesen unter EKG-Monitoring in eine proarrhythmogene Position, die durch Hervorrufen von Extrasystolen mittels Drahtbewegungen bestimmt werden konnte. Durch die Anlage eines maximal zwei Sekunden andauernden Wechselstroms (11V, 0,5A) am Schrittmacherdraht wurde Kammerflimmern (VF) ausgelöst.

Die Diagnose des Kreislaufstillstands (CA, engl.: cardiac arrest) wurde anhand des entsprechenden EKG-Befundes und anhand des unmittelbar eintretenden Blutdruckabfalls gestellt; dies kennzeichnete den Versuchsstart. Die maschinelle Beatmung wurde eingestellt. Die Vollnarkose führten wir mit den zuvor laufenden Dosen der sedierenden Medikamente fort.

In der außerklinischen Realität verstreichen oft mehrere Minuten, bis ein Kreislaufstillstand erkannt wird. Der Rettungsdienst muss bei Eintreffen von einer fortgeschrittenen kritischen Ischämie ausgehen. Um solch einen OHCA zu simulieren, führten wir während der ersten fünf Minuten Kreislaufstillstand keine kardiopulmonale Reanimation durch. Nach fünf Minuten unbehandelten Kreislaufstillstand starteten wir die CPR. Um eine standardisierte Durchführung der Thoraxkompressionen für alle Versuchstiere zu gewährleisten, wurden im Vorfeld folgende Geräteinstellungen an der mechanischen Reanimationshilfe vorgenommen:

- Kontinuierlicher Kompressionsmodus
- Kompressionstiefe 60mm
- Kompressionsrate 100/min

Mit Aufnahme der Reanimationsmaßnahmen erhöhten wir die inspiratorische Sauerstofffraktion ( $FiO_2$ ) auf 1,0, um das Sauerstoffangebot zu maximieren. Im Falle eines ROSC titrierten wir die  $FiO_2$ , um entsprechend der Empfehlungen des ERC eine  $SpO_2$  von 94-98% zu erzielen (Nolan et al., 2021). Für die Gewährleistung einer suffizienten Ventilation unter dem Einsatz der mechanischen Reanimationshilfe und der hieraus möglich resultierenden unkalkulierbaren Krafteinwirkung auf die Lunge änderten wir die Beatmungsparameter wie folgt:

- Volumenkontrollierte Beatmung
- Tidalvolumen 10ml/kgKG
- PEEP 5cmH<sub>2</sub>O
- $FiO_2$  100%
- AF 16/min

Wir behandelten die Versuchsgruppen ASCDefib und CONVDefib bis auf die eingesetzte Impulsform identisch, jedes Versuchstier wurde entsprechend eines festen Algorithmus angelehnt an die ERC-Leitlinien reanimiert.

Im Falle des anhaltenden Kammerflimmerns führten wir Defibrillationen nach 2, 4, 6 und 8 Minuten CPR durch. Das Defibrillationsprotokoll für die Versuchsgruppen lautet wie folgt:

*Versuchsgruppe ASCDefib:*

- Defibrillation mit ansteigender Impulsform bei den ersten drei Defibrillationen
- Defibrillation mit rechteckiger Impulsform bei der vierten Defibrillation (Rescue Procedure)

*Versuchsgruppe CONVDefib:*

- Defibrillation mit rechteckiger Impulsform bei den ersten drei Defibrillationen
- Defibrillation mit der ansteigenden Impulsform bei der vierten Defibrillation (Rescue Procedure)



Gemäß des 3R Prinzips von Russel und Burch wurden diese Tiere für ein anschließendes Forschungsprojekt genutzt.

Bei den Tieren, bei denen es nach einer der vier Defibrillationen zu einem ROSC kam, stoppten wir die CPR und starteten eine 60-minütige Nachbeobachtungsphase einschließlich hämodynamischer Messungen.

Bei allen Tieren, ungeachtet eines Reanimationserfolgs, erfolgte nach Abschluss der Untersuchungen die Euthanasie mittels Pentobarbital (Euthadorm, 50 bis 100 mg/kgKG, CP-Pharma, Burgdorf) unter Fortführung der etablierten Narkose.

### **3.5 Nachbeobachtungsphase**

Im Falle der Wiederherstellung eines Spontankreislaufs wechselten wir zum Protokoll der 60-minütigen Nachbeobachtungsphase. Neben Aufrechterhaltung der Vollnarkose wurde die mechanische Beatmung unter Berücksichtigung aktueller Blutgasanalysen fortgesetzt. Es wurden Messungen zur Überprüfung der kardiorespiratorischen Funktion durchgeführt, diese wurden mit den Werten *vor* Versuchsdurchführung verglichen. Ferner wurden spezifische Messungen insbesondere im Hinblick auf das zuvor erläuterte Ischämie-Reperfusionssyndrom vorgenommen. Der Vergleich hämodynamischer Auswirkungen nach einem Defibrillationserfolg zwischen der ansteigenden oder konventionellen Impulsform war Gegenstand einer anderen Doktorarbeit unserer Arbeitsgruppe.

### 3.6 Definitionen und Zielgrößen

Damit die Ergebnisse unserer Versuchsmaßnahmen verglichen werden konnten, wurden Zielgrößen definiert:

#### Zielgröße „ROSC“

Basierend auf den internationalen Empfehlungen zur Erfassung und Auswertung experimenteller Reanimationsforschung (Idris et al., 1996) wurde die Zielgröße „ROSC“ für unser Versuchsvorhaben wie folgt definiert:

*Ein „ROSC“ ist definiert als das Vorliegen eines organisierten EKG Rhythmus und einem systolischen arteriellen Blutdruck von mindestens 60mmHg über mehr als 10 Minuten.*

#### Hauptzielgröße „first shock success“:

Sie definiert sich wie folgt:

Ein „first shock success“ ist definiert als das Erreichen von „ROSC“ innerhalb 2 Minuten nach der ersten Defibrillation.

#### Zielgröße „Initial erfolgreiche Defibrillation“

Sie definiert sich wie folgt:

*Eine „Initial erfolgreiche Defibrillation“ ist definiert als das Vorliegen eines organisierten EKG-Rhythmus, der eine messbare Blutdruckkurve von kürzester Dauer generiert.*

Dieser Fall konnte zwei Verläufe annehmen:

- 1.) Der Spontankreislauf zeigte Beständigkeit über 10 Minuten, die Zielgröße „ROSC“ wurde somit erreicht.
- 2.) Der Spontankreislauf war passager, die Reanimationsmaßnahmen mussten erneut aufgenommen werden, die Zielgröße „ROSC“ wurde nicht erreicht.

Berücksichtigt werden muss, dass das Erreichen der Zielgröße „Initial erfolgreiche Defibrillation“ bei einem Versuchstier wiederholt vorkommen kann.

### 3.7 Medizinische Messverfahren und Messzeitpunkte

Während des gesamten Versuchsbeobachtungszeitraumes führten wir umfangreiche Messungen zu festgelegten Zeitpunkten durch. Die Inhalte des Messprotokolls richteten sich nach den Empfehlungen der Utstein-style Guidelines für angewandte, experimentelle Reanimationsforschung.

#### EKG

Sowohl für die Durchführung der CPR wie auch für die Beurteilung eines Defibrillationserfolgs war eine exakte und schnelle Interpretation zweier in unserem Versuch typisch vorkommender EKG-Rhythmen unabdingbar:

**Kammerflimmern** als Ausdruck eines bestehenden Kreislaufstillstands, das eine Defibrillation und Fortsetzung der CPR erforderte *oder*

ein **Sinusrhythmus oder anderer Rhythmus** gekoppelt mit ventrikulärem Auswurf. Letzteres äußerte sich in einem messbar arteriellen Druckanstieg. Die CPR konnte folglich beendet werden.

Um das EKG frei von Artefakten analysieren zu können, stoppten wir die mechanische Reanimationshilfe vor jeder Defibrillation für eine Rhythmusanalyse von weniger als fünf Sekunden Dauer.

Bei einem Anstieg des systolischen arteriellen Blutdrucks um mehr als 20mmHg oder bei einem Anstieg des etCO<sub>2</sub> um mehr als 5mmHg unterbrachen wir ebenfalls die Thoraxkompressionen für eine artefaktfreie EKG-Ansicht, weil diese Veränderungen auf das Einsetzen eines perfundierenden Spontankreislaufs hinweisen können.

Das EKG-Monitoring diente ebenfalls der Detektion möglicher Refibrillationen oder anderer maligner Arrhythmien insbesondere in der Nachbeobachtungsphase. Refibrillationsereignisse wurden mit Hilfe der vom Industriepartner zur Verfügung gestellten Software (Corpuls.web REVIEW) retrospektiv analysiert.

Messzeitpunkte:



EKG Analyse zur Feststellung des Kreislaufstillstands (CA0)

 EKG Analyse kurz vor jeder Defibrillation (CA7, CA9, CA11, CA13)

 EKG Analyse zur Detektion von Refibrillationen wie auch anderweitige Arrhythmien in der Nachbeobachtungsphase

### *Invasiver arterieller Blutdruck*

Die invasive Messung des arteriellen Blutdrucks ist ein kontinuierliches und präzises Verfahren, insbesondere um hämodynamische Veränderungen rasch zu erkennen.

Für die Messung wurde die Arteria femoralis in Seldinger Technik kanüliert. Über das mit Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) gespülte Schlauchsystem wurde der arterielle Blutdruck durch einen Messwandler erfasst. Das Druckmodul des PiCCO Plus wie auch die gekoppelte Monitoreinheit C3 registrierten aktuelle systolische (SAP), diastolische (DAP) und mittlere Blutdruckwerte (MAP) und stellten sie als Druckkurven dar. Mithilfe der Druckkurven konnten wir während der CPR unmittelbar Rückschlüsse auf die Qualität der Thoraxkompressionen ziehen. Insbesondere der MAP diente dem Vergleich der kardiorespiratorischen Funktion vor und nach Versuchsdurchführung.

Messzeitpunkte:

 Arterieller Blutdruck während CPR zur Detektion eines ROSC

 MAP Messung in Stabilisierungsphase (Baseline)

 MAP Messungen in Nachbeobachtungsphase (ROSC10, Final)

### *Endexpiratorisches CO<sub>2</sub> (etCO<sub>2</sub>)*

Im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation hat der frühe Einsatz der Kapnometrie in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie dient zum einen der Verifizierung einer orthotopen Tubuslage nach Intubation. Zum anderen korreliert das etCO<sub>2</sub>

stark positiv mit Veränderungen des Herzzeitvolumens und lässt damit Rückschlüsse auf die gegenwärtige Kreislaufsituation zu. Hieraus ergibt sich sein therapeutischer und prognostischer Stellenwert während der CPR. Mit Hilfe der Kapnometrie kann die Qualität der Thoraxkompressionen überprüft und optimiert werden. Niedrig anhaltende etCO<sub>2</sub> Werte (<10mmHg) während der CPR gelten als prognostisch ungünstig und sprechen für eine geringe Wahrscheinlichkeit eines ROSC (Soar et al., 2015). Bei einem unmittelbaren etCO<sub>2</sub> Anstieg um mehr als 5mmHg stoppten wir die mechanische Reanimationshilfe und eruierten zusätzliche Hinweise eines Spontankreislaufs. Mit Hilfe der Kapnometrie lassen sich ebenfalls Aussagen über die kardiorespiratorische Funktion vor und nach Versuchsdurchführung treffen.

Messzeitpunkte:

-  etCO<sub>2</sub> Monitoring während CPR
-  etCO<sub>2</sub> Messung in Stabilisierungsphase (Baseline)
-  etCO<sub>2</sub> Messungen in Nachbeobachtungsphase (ROSC10, Final)

### *Herzindex*

Für die transpulmonale Herzzeitvolumenmessung wurde ein -8 Grad kalter Bolus von 15ml Kochsalzlösung zentralvenös injiziert. Nachdem der Bolus Herz und Lungenkreislauf passiert hatte, erfolgte eine Temperaturmessung über die Messsonde in der Aorta. Die sich hieraus ergebende Temperaturverlaufskurve nutzte der PiCCO Plus zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) nach der Steward-Hamilton-Gleichung (Larsen & Annecke, 2018). Mit Hilfe des HZV berechneten wir den Herzindex (CI) zur Beurteilung der Herzleistung vor und nach der Versuchsdurchführung entsprechend der Formel:

$$CI = HZV / KÖF$$

Die Körperoberfläche (KÖF, m<sup>2</sup>) wurde nach der von Kelley et al. 1973 beschriebenen Formel für Schweine berechnet:

$$\text{KÖF} = 0,0734 \times \text{kgKG}^{0,656}$$

Messzeitpunkte:



CI - Bestimmung in Stabilisierungsphase (Baseline)



CI - Bestimmung in Nachbeobachtungsphase (ROSC10, Final)

### *Pulsoxymetrie*

Mit Hilfe der Pulsoxymetrie (SpO<sub>2</sub>) erhielten wir Informationen über die gegenwärtige Sauerstoffversorgung des Tieres. Mit der SpO<sub>2</sub>-Messung konnten mögliche Oxygenierungsstörungen frühzeitig erkannt und ggfs. behandelt werden.

Messzeitpunkte:



SpO<sub>2</sub> Messung in Stabilisierungsphase (Baseline)



SpO<sub>2</sub> Messungen in Nachbeobachtungsphase (ROSC10, Final)

### *Blutgasanalyse*

Zur Steuerung der Beatmung waren Messungen der Sauerstoff- und Kohlendioxid-Partialdrücke im Blut unabdingbar. Darüber hinaus ließen sich Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt erkennen, die respiratorischen und metabolischen Einflüssen unterliegen. Laktat ist ein Stoffwechselprodukt der anaeroben Glykolyse und daher als Ischämie-Marker geeignet. Analog steigt die extrazelluläre Kalium-Ionen-Konzentration unter ischämischen Bedingungen, die einen allgemeinen Zellschaden erkennen lässt. Im Rahmen separater Untersuchungen zum Postreanimationssyndroms waren die Blutgasanalysen von besonderem Interesse, in dieser Arbeit dienten sie vor allem der Beurteilung des Stoffwechselstatus vor und nach Versuchsdurchführung.

Messzeitpunkte:



BGA in Stabilisierungsphase (Baseline)



BGA in Nachbeobachtungsphase (ROSC10, Final)

### 3.8 Medizintechnische Messungen

Die Verwaltung und Bearbeitung der vom Studiendefibrillator gespeicherten Messwerte erfolgte durch die Mitarbeiter des Geräteherstellers. Die Auswertung der Daten mittels deskriptiver Statistik und Testung auf signifikante Unterschiede erfolgte durch unsere Arbeitsgruppe. Die vom Studiendefibrillator aufgezeichneten Daten für Strom und Spannung wurden auf Mittel- und Spitzenwerte analysiert. Die absolute Energie jeder Defibrillation und die kumulative Defibrillationsenergie wurden berechnet und zum Körpergewicht in Beziehung gesetzt. Darüber hinaus wurden die durchschnittliche Nettoladung und die transthorakale Impedanz berechnet. Jede elektrische Größe wurde auf ihre prädiktive Eigenschaft eines initialen Defibrillationserfolgs analysiert, die Ergebnisse hierzu finden sich in der Arbeit von Neumann T et al., 2020.

Die Energie  $E$  [J] ist das Produkt aus Spannung  $U$  [V], Stromstärke  $I$  [A] und Zeit  $t$  [s].

Es gilt  $E$  [J] =  $U$  [V]  $\times$   $I$  [A]  $\times$   $t$  [s]

Unter Verwendung der obigen Formel wurde folgende Größe bestimmt:

Energie pro Kilogramm Körpergewicht: [J/kgKG]

Die Impedanz  $R$  [ $\Omega$ ] ist der Quotient aus Spannung  $U$  [V] und Stromstärke  $I$  [A].

Es gilt  $R$  [ $\Omega$ ] =  $U$  [V] /  $I$  [A]

Die Nettoladung  $Q$  [C] die die Differenz aus erster und zweiter Defibrillationsphase und ist das Produkt aus Stromstärke  $I$  [A] und Zeit  $t$  [s].

Es gilt  $Q$  [C] =  $I$  [A]  $\times$   $t$  [s]

### 3.9 Statistische Angaben

Aus Erfahrungen einer vorausgegangenen Machbarkeitsstudie wurde der erforderliche Stichprobenumfang in beiden Versuchsgruppen für unsere Hauptzielgröße „first shock success“ mit einem Signifikanzniveau  $\alpha < 0,05$  und einer statistischen Power  $1-\beta > 0,8$  berechnet.

Wir erachteten die Anzahl notwendiger Behandlungen (number needed to treat) NNT = 4 für die ansteigende Impulsform als klinisch relevant. Hieraus ergab sich ein erforderlicher Stichprobenumfang von jeweils 26 Tieren pro Versuchsgruppe.

Die Datensammlung der medizinischen Messwerte erfolgte über den corpuls3-Monitor. Diese Daten einschließlich derer aus dem Speicher der mechanischen Reanimationshilfe wurden über einen verschlüsselten Server corpuls.web REVIEW des Industriepartners (Version 2.0.0.960 (Columbus), GS Elektromedizinische Geräte G. Stemple GmbH, Kaufering) verwaltet. Wir führten die Daten aus den genannten Quellen zusammen, um die Zeitstempel für Kreislaufstillstand, Start und Stopp der Thoraxkompressionen, Defibrillationen und ROSC zu synchronisieren und sie anschließend mit R und R Studio (Version 1.1.453 RStudio, Inc., Boston, USA) zu analysieren. Numerische Daten werden als Median [25% Quartil; 75% Quartil] angezeigt, sofern nicht anders angegeben. Das Erstellen von Tabellen einschließlich ihrer Berechnungen erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 365.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung der Stichproben

Das Körpergewicht der Versuchstiere galt als wichtige Ausgangsbedingung vor Versuchsbeginn und wurde zum Messzeitpunkt „Baseline“ überprüft.

Das Körpergewicht (kg) der Versuchsgruppen wie auch der Kontrollgruppe waren vergleichbar (ASCDfib: 39 [37,5; 42,4], CONVDefib: 39,3 [37,5; 41,5], SHAM: 34,5 [34,0; 38,0]).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich hämodynamischer und respiratorischer Messparameter zum Messzeitpunkt „Baseline“ (Tabelle 4 in Kapitel 4.5).

### 4.2 Hauptzielgröße first-shock success

Für unsere Hauptzielgröße „first shock success“ ermittelten wir die Tiere der Versuchsgruppen ASCDefib und CONVDefib, bei denen binnen 2 Minuten nach der ersten Defibrillation „ROSC“ erreicht wurde. In Tabelle 2 finden sich die absoluten Häufigkeiten bei gleicher Stichprobengröße.

Tabelle 2: Anzahl „first shock success“ in den Versuchsgruppen ASCDefib und CONVDefib

	<b>first-shock-success eingetreten</b>	<b>first-shock-success nicht eingetreten</b>
<b>ASCDfib (n=26)</b>	5 (19,2%)	21 (80,8%)
<b>CONVDefib (n=26)</b>	7 (26,9%)	19 (73,1%)

Die relative Häufigkeit eines „first shock success“ belief sich auf 19,2% in der Gruppe ASCDefib und 26,9% in der Gruppe CONVDefib. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor.

### 4.3 Vergleich der „ROSC“-Raten im Versuchsverlauf

Bei den übrigen Tieren, bei denen kein „first-shock success“ eingetreten war, kam es vereinzelt nach der zweiten oder dritten Defibrillation zu einer Rückkehr eines Spontankreislaufs. In der Gruppe ASCDefib und in der Gruppe CONVDefib kamen jeweils

3 Tiere mit einem „ROSC“-Ereignis bis einschließlich zur dritten Defibrillation hinzu, dies entspricht in beiden Gruppen einer relativen Zunahme von jeweils 11,5%. Die Anzahl der „ROSC“-Ereignisse der ersten, zweiten und dritten Defibrillation belief sich in der Gruppe ASCDefib auf insgesamt 8 von 26 Tieren, in der Gruppe CONVDefib auf insgesamt 10 von 26 Tieren. Die prozentuale Häufigkeit eines „ROSC“-Ereignisses innerhalb der ersten drei Defibrillationen beträgt demnach 30,8 % in der Gruppe ASCDefib und 38,5 % in der Gruppe CONVDefib (Kaplan-Meier-Methode in Abbildung 4). Signifikante Unterschiede bestanden nicht. Beim Wechsel der Impulsform bei der vierten Defibrillation (Rescue Procedure) kam es in keiner der beiden Gruppen zu einem weiteren „ROSC“- Ereignis (s. hierzu Kapitel 4.4).

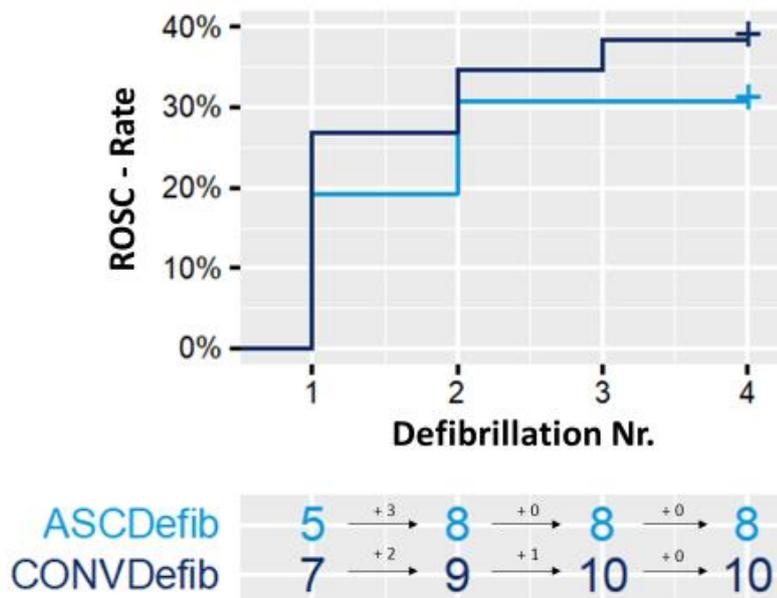


Abbildung 4: „ROSC“ im Gruppenvergleich mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode

Erklärung zu Abbildung 4:

Die Kurve steigt prozentual an (senkrechte Linie), wenn die jeweilige Defibrillation zu „ROSC“ führte. Die Anzahl der „ROSC“-Ereignisse unter dem Graphen sind kumulativ zu betrachten. Beispiel Gruppe ASCDefib: Zu den fünf Tieren, die nach der ersten Defibrillation „ROSC“ erreichten, kamen drei Tiere nach der zweiten Defibrillation hinzu, sodass insgesamt acht

Tiere bis zu diesem Zeitpunkt „ROSC“ erreicht haben. Zu beachten ist, dass die vierte Defibrillation als Rescue Procedure (Crossing-Over-Verfahren) durchgeführt wurde (Gruppe ASCDefib: vierte Defibrillation mit der konventionellen Impulsform, Gruppe CONVDefib: vierte Defibrillation mit der ansteigenden Impulsform). Das Cox-Regressionsmodell für proportionale Hazards zeigte keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.4 Rescue Procedure

Bei den übrigen Tieren, bei denen nach einer der ersten drei Defibrillationen kein Spontankreislauf erreicht wurde, war die vierte Defibrillation in der Gruppe ASCDefib bei 2 von 18 Tieren initial erfolgreich und in der Gruppe CONVDefib bei 1 von 16 Tieren.

Die vierte Defibrillation entspricht, wie in Kapitel 3.4 erwähnt, der Rescue Procedure, in der die Impulsform in der Gruppe ASCDefib auf die konventionelle Impulsform und in der Gruppe CONVDefib auf die ansteigende Impulsform wechselte.

Aufgrund von Refibrillationsereignissen bei jedem dieser Fälle wurde die Zielgröße „ROSC“ nach einer Rescue Procedure in beiden Gruppen nicht erreicht (Tabelle 3).

Tabelle 3: Rescue Procedure in den Versuchsgruppen ASCDefib und CONVDefib

Versuchstier ID	Versuchsgruppe	Wechsel der Impulsform auf	ausgewählter Vasopressor	Ergebnis
23	ASCDefib	konventionell	Vasopressin	Initial erfolgreiche Defibrillation, kein ROSC
59	ASCDefib	konventionell	Adrenalin	Initial erfolgreiche Defibrillation, kein ROSC
64	CONVDefib	ansteigend	Adrenalin	Initial erfolgreiche Defibrillation, kein ROSC

#### 4.5 Vergleich der kardiorespiratorischen Funktion vor und nach CPR

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen ASCDefib und CONVDefib hinsichtlich hämodynamischer Veränderungen nach Kreislaufstillstand und CPR (Tabelle 4). Erhöhte Herzfrequenzen um 160/min zum Messzeitpunkt ROSC10 lagen in beiden Gruppen vor, sie äußerten sich in Form rhythmischer Bedarfstachykardien aber auch tachykarder Arrhythmien. In der Gruppe ASCDefib beobachteten wir in der Nachbeobachtungsphase insgesamt vier Tiere mit einer behandlungsbedürftigen ventrikulären Tachykardie (VT), von denen sich eine VT anhaltend refraktär verhielt, zwei erfolgreich kardiovertiert werden konnten und eine selbstlimitierend war. Jede der in Kapitel 3.8 präsentierten Arrhythmien wurde von einer kreislaufrelevanten Hypotonie begleitet, die

sich auch in einem niedrigeren mittleren arteriellen Druck (MAP) zum Messzeitpunkt ROSC10 und Final widerspiegelt. Einen inneren Blutverlust als mögliche Erklärung konnten wir nach Ende des Versuchs bei keinem dieser Tiere verifizieren. Die Verringerung der Stichprobengröße von 8 auf 7 Tiere in der Gruppe ASCDefib (vgl. hierzu ROSC10 und Final) ist auf eine verkürzte Nachbeobachtungsdauer bei Tier Nr.20 zurückzuführen. Aufgrund anhaltend hypotoner Kreislaufverhältnisse wurde die Nachbeobachtungsphase vorzeitig abgebrochen und die Euthanasie im Sinne der Tierschutzbestimmungen vorgezogen.

Tabelle 4: Kardiorespiratorische Funktion vor und nach CPR

	ASCDefib			CONVDefib			SHAM	
	Baseline (n=26)	ROSC10 (n=8)	Final (n=7) pig 20 fiel raus	Baseline (n=26)	ROSC10 (n=10)	Final (n=10)	nach Instrumentierung (n=5)	vor Euthanasie (n=5)
<b>Monitoring</b>								
Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	82 [75; 94]	165 [147; 170]	121 [119; 124]	79 [74; 86]	162 [124; 185]	109 [95; 123]	46 [40; 99]	54 [50; 100]
SpO <sub>2</sub> [%]	100 [98; 100]	99 [99; 100]	100 [97; 100]	100 [99; 100]	100 [99; 100]	98 [97; 100]	99 [98; 100]	97 [94; 98]
etCO <sub>2</sub> [mmHg]	42 [40; 44]	50 [48; 51]	43 [42; 45]	44 [38; 47]	48 [43; 49]	43 [40; 47]	40 [38; 42]	43 [42; 46]
MAP [mmHg]	75 [70; 85]	80 [69; 101]	68 [63;68]	74 [69; 82]	86 [83; 94]	79 [66; 87]	63 [62; 73]	68 [66; 68]
Kardialer Index [l/min · m <sup>-2</sup> ]	7.3 [6.6; 7.9]	9,0 [7,7; 10,4]	7,4 [6,4; 9,0]	6.9 [6.0; 7.5]	8,4 [7,1; 9,5]	8,2 [6,3; 8,8]	8,0 [6,5; 8,2]	7,7 [7,4; 8,4]
<b>Blutgase/ Elektrolyte</b>								
pH-Wert	7,51 [7,48; 7,56]	7,33 [7,31; 7,37]	7,45 [7,37; 7,48]	7,52 [7,50; 7,54]	7,31 [7,26; 7,36]	7,39 [7,35; 7,41]	7,53 [7,52; 7,58]	7,42 [7,37; 7,50]
pCO <sub>2</sub> [mmHg]	37,0 [33,3; 39,1]	47,2 [44,7; 51,6]	39,9 [35,9; 42,3]	38,6 [34,1; 39,5]	51,9 [46,9; 54,9]	43,8 [40,7; 46,4]	35,4 [32,6; 38,4]	44,9 [39,0; 45,7]
HCO <sub>3</sub> [mmol x l <sup>-1</sup> ]	29,7 [28,9; 30,5]	25,5 [25,0; 26,0]	24,9 [24,1; 26,6]	30,1 [29,1; 30,9]	24,8 [24,5; 26,7]	25,3 [23,6; 27,9]	30,3 [29,6; 31,8]	28,9 [28,6; 29,9]
Laktat[mmol x l <sup>-1</sup> ]	2,8 [2,3; 3,6]	5,9 [5,3; 6,3]	7,3 [5,3; 7,6]	2,9 [2,2; 3,4]	5,7 [5,5; 6,2]	6,3 [4,9; 7,5]	3,3 [2,9; 3,4]	4,2 [4,1; 5,1]
Kalium[mmol x l <sup>-1</sup> ]	3,8 [3,7; 4,0]	3,7 [3,5; 3,9]	3,6 [3,4; 3,8]	3,9 [3,6; 4,0]	3,7 [3,6; 3,8]	3,7 [3,3; 4,0]	3,9 [3,9; 4,0]	3,3 [3,2; 3,6]

#### 4.6 Initial erfolgreiche Defibrillationen

Insgesamt wurden 159 Schockabgaben getätigt. Von diesen waren 13 von 80 mit ansteigender Impulsform und 13 von 79 mit konventioneller Impulsform initial erfolgreich. Wie in Kapitel 3.6 erläutert, konnte die Zielgröße „Initial erfolgreiche Defibrillation“ zwei mögliche Verläufe annehmen, entweder wurde die Zielgröße „ROSC“ erreicht oder es kam zu einem rezidivierenden Kammerflimmern, die als Refibrillationsereignisse in Kapitel 4.7 näher aufgeführt werden. Nicht defibrillierbare Herzrhythmen wie eine pulslose elektrische Aktivität oder eine Asystolie kamen zu keinem Zeitpunkt in unserem Versuch vor. Das Flowchart (Abbildung 5) gibt einen Überblick über die Anzahl der getätigten Schockabgaben und zeigt die jeweiligen Verläufe.

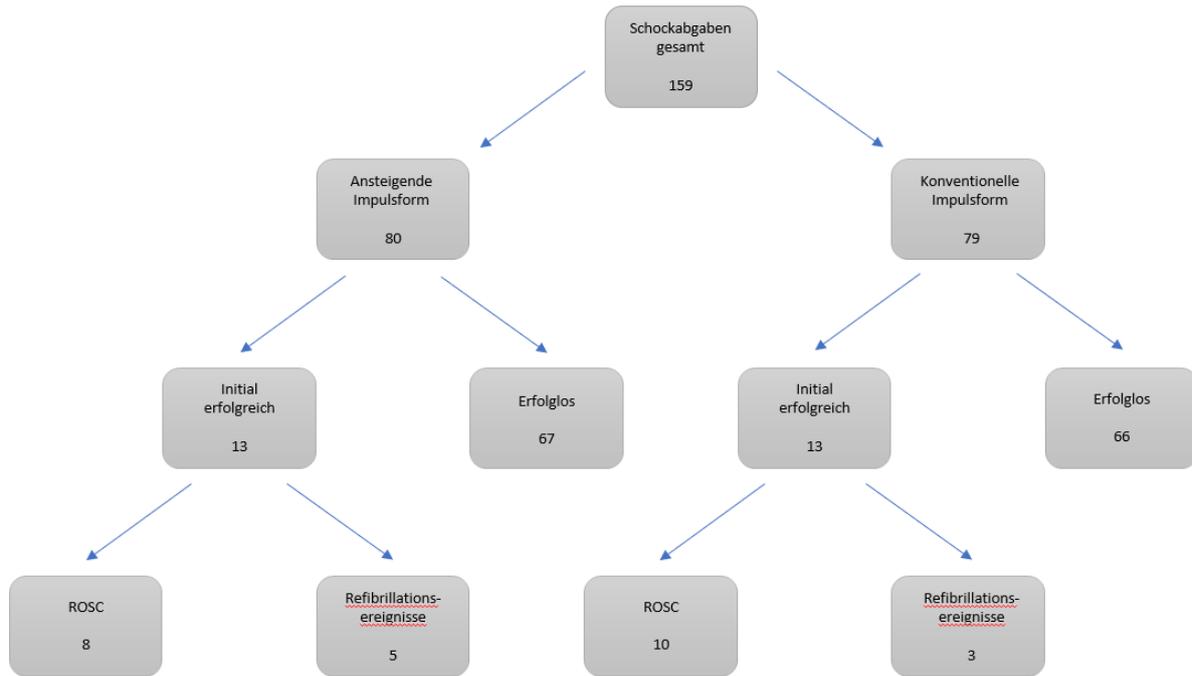


Abbildung 5: Übersicht der Schockabgaben

#### 4.7 Refibrillationsereignisse

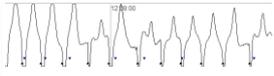
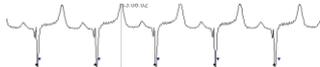
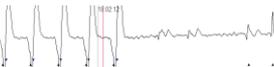
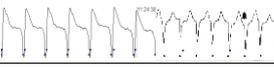
Insgesamt 4 von 26 Tieren der Gruppe ASCDefib und 2 von 26 Tieren der Gruppe CONVDefib zeigten Refibrillationen im EKG nach initial erfolgreicher Defibrillation. Da Refibrillationsereignisse bei einem Versuchstier mehrfach möglich sind und der Wechsel der Impulsform nach der vierten Defibrillation zu berücksichtigen ist, werden die Refibrillationsereignisse in Tabelle 5 einzeln veranschaulicht. Der Beginn eines Refibrillationsereignisses wurde im EKG markiert und ist in Sekunden nach Einsetzen eines geordneten EKG-Rhythmus angegeben. Wir zählten 5 Refibrillationsereignisse nach 13 initial erfolgreichen Defibrillationen mit der ansteigenden Impulsform und 3 Refibrillationsereignisse nach 13 initial erfolgreichen Defibrillationen mit der konventionellen Impulsform. Ein signifikanter Unterschied lag nicht vor. Das Tier Nr. 59 der Gruppe ASCDefib war das Einzige, bei dem mit Ausnahme der ersten erfolglosen Defibrillation nach drei weiteren initial erfolgreichen Defibrillationen insgesamt drei Refibrillationsereignisse auftraten. Gründe für eine fragliche „Refibrillationsneigung“ des Tieres konnten nicht festgestellt werden. Bis auf Versuchstier Nr.30 und Nr.59 waren die Refibrillationen in allen anderen Fällen gegenüber erneuten Defibrillationsversuchen refraktär.

Tabelle 5: Refibrillationsereignisse

Versuchsfaller ID	Versuchsgruppe	1. Defibrillation	2. Defibrillation	3. Defibrillation	4. Defibrillation (Rescue Procedure)	Besonderheiten
23	ASCDefib	Ansteigende Impulsform nicht erfolgreich, refraktäre VF	Ansteigende Impulsform nicht erfolgreich, refraktäre VF	Ansteigende Impulsform nicht erfolgreich, refraktäre VF	Konventionelle Impulsform primär erfolgreich, Refibrillation nach 34s	Retrospektiv zeigt das EKG einen annähernd organisierten Herzrhythmus bereits nach der 3. Defibrillation. Klinische Anzeichen eines Spontankreislaufs fehlten zum gegenwärtigen Zeitpunkt, sodass die CPR fortgeführt wurde.
29	ASCDefib	Ansteigende Impulsform nicht erfolgreich, refraktäre VF	Ansteigende Impulsform primär erfolgreich Refibrillation nach 148s. nach 5 CPR Übergang der VF in VT	synchronisierte Kardioversion einer irrtümlichen VT primär erfolgreich, nach 56s elektromechanische Entkopplung mit massiver Vasoplegie. Fortsetzung der CPR, Hier sekundär verstorben.		Retrospektiv betrachtet offensichtlich fehlerhafte Befundung des EKGs unter Labobedingungen. Durch die mechanische Reanimatiohilfe verursachte Kompressionsereignisse wurden als VT fehlinterpretiert, am ehesten eine TAA mit A-Block III. 
30	CONVDefib	Konventionelle Impulsform primär erfolgreich, Refibrillation nach 33s	Konventionelle Impulsform primär erfolgreich → ROSC erreicht			In Nachbeobachtungsphase initial Auftreten einer SVT, am ehesten eine TAA mit A-Block III, nach drei Minuten selbst-limitierend. 
55	ASCDefib	Ansteigende Impulsform nicht erfolgreich, refraktäre VF	Ansteigende Impulsform primär erfolgreich, Refibrillation nach 43s	Ansteigende Impulsform nicht erfolgreich, refraktäre VF	Konventionelle Impulsform nicht erfolgreich, refraktäre VF	Zu beachten: Versuchster mit mehrfachen VF Induktionsversuchen, Schrittmacherdraht musste ersetzt werden.
59	ASCDefib	Ansteigende Impulsform nicht erfolgreich, refraktäre VF	Ansteigende Impulsform primär erfolgreich, Refibrillation nach 10s	Ansteigende Impulsform primär erfolgreich, Refibrillation nach 13s	Konventionelle Impulsform primär erfolgreich, dann AV-Block III mit Low Output, dann Refibrillation.	
64	CONVDefib	Konventionelle Impulsform nicht erfolgreich, refraktäre VF	Konventionelle Impulsform nicht erfolgreich, refraktäre VF	Konventionelle Impulsform nicht erfolgreich, refraktäre VF	Ansteigende Impulsform primär erfolgreich, Refibrillation nach 32s	EKG Datenübertragung fehlerhaft, kein EKG Ausschnitt vorhanden.

## 4.8 Kardiale Arrhythmien in der Nachbeobachtungsphase

Tabelle 6: Kardiale Arrhythmien in der Nachbeobachtungsphase

Versuchstier ID	Versuchsgruppe	ROSC nach Defibrillation Nr.	Kardiale Arrhythmie in Nachbeobachtungsphase	Erforderliche Therapie	Therapie erfolgreich
15	ASCDDefib	2	10 Minuten nach ROSC: Einsetzen einer persistierenden VT 	15 Minuten nach ROSC: synchronisierte Kardioversion, zusätzliche Gabe von Amiodaron 200mg fraktioniert, daraufhin Konversion in SR. Bei anhaltender Hypotonie Gabe von Noradrenalin mit einer Perfusorlauftrate von 10ml/h, dann konsekutive Dosisreduktion. 	ja
20	ASCDDefib	1	1 Minute nach ROSC: intermittierende VT, spontankonvertiert zu persistierender AA 	6 Minuten nach ROSC: synchronisierte Kardioversion der AA, zunächst refraktär, Spontankonversion 20s später in SR 	ja
56	CONDefib	1	1 Minute nach ROSC: zunächst VT, spontankonvertiert zu SVT 	15 Minuten nach ROSC: SVT spontankonvertiert in SR. Aus diesem Grund war keine Therapie erforderlich. 	keine erfolgt

## 5. Diskussion

Erstmals konnten wir in einem modellierten außerklinischen Reanimationssetting eine neuartige Impulsform auf die Wirksamkeit eines anhaltenden Defibrillationserfolgs hin untersuchen. Die gewonnenen Daten zeigen, dass der Einsatz der ansteigenden Impulsform zur Herbeiführung eines Spontankreislaufs der konventionellen Impulsform nicht überlegen ist. Wir verwerfen hiermit die Hypothese H1; die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Wiederbelebung ist unter Verwendung der neuartigen Impulsform nicht höher als unter Verwendung der konventionellen Impulsform. Unsere Ergebnisse widersprechen denen früherer Studien.

Bezüglich der Konversions- und ROSC-Raten konnte unsere Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen der neuartigen, ansteigenden und einer konventionellen, rechteckigen Impulsform feststellen. Wir vermuten, dass unter unserer standardisierten Simulation eines außerklinischen Kreislaufstillstands, bei dem bereits von einer ausgeprägten Ischämie noch vor dem ersten Defibrillationsversuch auszugehen ist, die Annahmen der theoretischen Vorarbeiten nicht mehr gelten. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass während Kreislaufstillstand der Gehalt an myokardialen ATP (Adenosintriphosphat), mit jeder Minute sinkt, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Defibrillation verringert wird (Kern et al., 1990).

Je länger das therapiefreie Intervall andauert, umso wichtiger sind Thoraxkompressionen, um die myokardialen ATP-Spiegel wiederherzustellen und damit die Chancen für eine erfolgreiche Defibrillation zu erhöhen (Prinzing et al., 2015). Da die ansteigende Impulsform in unserem standardisierten Modell keine Überlegenheit zeigte, könnten effektive Thoraxkompressionen die Defibrillationseffizienz stärker beeinflussen als jedes Impulsformdesign. Perspektivisch vielversprechend sind physiologisch gesteuerte Ansätze zur individuellen Auswahl des optimalen Defibrillationszeitpunkts (Salcido et al., 2009).

Die Suche nach dem optimalen Defibrillationszeitpunkt wirft weiterhin Fragen auf, diese Problematik stand erneut zur Diskussion im Zuge der Ausarbeitung der ERC Leitlinien 2021. Der Vergleich großer Metaanalysen mit zum Teil divergierenden Ergebnissen führte zur Beibehaltung der Empfehlungen: Die umgehende Defibrillation sollte für Thoraxkompressionen nicht länger verzögert werden, es sollten bis zur Verfügbarkeit eines Defibrillators effektive Thoraxkompressionen durchgeführt werden.

Die erste Defibrillation als Hauptzielgröße und als Messzeitpunkt mit der höchsten Aussagekraft zu wählen, erwies sich als sinnvoll, um beide Impulsformen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu vergleichen. Der Stellenwert der ersten Defibrillation wurde erneut in einer Übersichtsarbeit von Jouffroy et al. über die Verwendung öffentlich zugänglicher Defibrillatoren hervorgehoben. Die Arbeit unterstrich ebenfalls, dass unser Vergleich beider Impulsformen zu späteren Defibrillationszeitpunkten folgerichtig war, da die Wahrscheinlichkeit eines ROSC innerhalb der ersten vier Defibrillation am höchsten ist und danach deutlich sinkt (Jouffroy et al. 2017).

### **5.1 Charakterisierung der Stichproben**

Bereits in der Versuchsplanung waren Überlegungen zur Wahl von Tierart und Rasse Grundvoraussetzung für die bestmögliche Vergleichbarkeit von Organ- und Kreislauffunktionen zum Menschen. Ebenfalls profitierten wir von den Erfahrungen aus einer vorausgegangenen Machbarkeitsstudie, mit Hilfe derer das porcine Reanimationsmodell in unserem Labor etabliert und optimiert werden konnte (Neumann, 2017).

Vor Durchführung des Experiments konnten wir vergleichbare Ausgangsbedingungen in beiden Versuchsgruppen gewährleisten. Die zeitintensive und einheitliche Vorbereitung jedes Versuchstieres war essenzieller Bestandteil unseres Vorgehens, um ein hohes Maß an Standardisierung zu erreichen. Wir erachteten die randomisierte kontrollierte Studie im Sinne eines methodisch elaborierten Versuches als geeignetes Forschungsdesign. Mit der randomisierten Zuweisung beabsichtigten wir, potenzielle Störgrößen auf den zu untersuchenden Behandlungseffekt auf beide Gruppen gleichmäßig zu verteilen, im besten Fall auszuschließen.

### **5.2 Hauptzielgröße first-shock success**

Verglichen mit der Versuchsgruppe CONVDefib lag keine höhere „first-shock success“ Rate in der Gruppe ASCDefib vor. Demzufolge ließ sich keine höhere „first-shock success“-Rate unter Verwendung der ansteigenden Impulsform nachweisen.

Bei dem von uns zugrunde gelegten klinisch relevanten Effekt konnten wir keine Überlegenheit der ansteigenden Impulsform gegenüber der konventionellen Impulsform bestätigen; wie zu Beginn dieses Kapitels erwähnt verwerfen wir H1:

Ansteigende Defibrillationsimpulsformen beenden Kammerflimmern *nicht* wirksamer als rechteckige Impulsformen.

Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Wiederbelebung nach Kreislaufstillstand unter Verwendung einer ansteigenden Defibrillationsimpulsform *nicht* höher ist als unter Verwendung einer konventionellen rechteckigen Defibrillationsimpulsform.

Dieses Ergebnis weicht von früheren Studienergebnissen ab. Zwar zeigten die im Einführungskapitel erwähnten älteren Arbeiten für die ansteigende Impulsform einen besseren Stromfluss bei geringerem Energieeinsatz im Vergleich zu herkömmlichen Impulsformen, aber es handelte sich hierbei um rein elektrotechnische Untersuchungen unter anderen Untersuchungsbedingungen. Als Beispiel ist zu nennen, dass in diesen Arbeiten lediglich linear ansteigende Defibrillationsimpulse untersucht wurden. Ergänzend ist zu erwähnen, dass beispielsweise in der Untersuchung von Schuder et al. eine Schockabgabe mit der zu prüfenden Impulsform nach 30 Sekunden Kammerflimmern erfolgte, während in unserer Untersuchung die erste Schockabgabe nach 420 Sekunden Kammerflimmern erfolgte.

M. Fishler dagegen untersuchte im Unterschied zu den genannten älteren Arbeiten auch Defibrillationsimpulse, die einen ansteigenden Impuls entlang einer exponentiellen Kurve aufwiesen und betonte erstmalig praktische Vorteile, dass zukünftig bei einem geringerem Energieaufwand bei verbessertem Stromfluss Defibrillatoren mit kleineren Energiespeichern gebaut werden könnten. Letztlich ist auch seine Untersuchung aufgrund des gewählten Studiendesigns (Theoretisches Modell in Form einer elektrischen Parallelschaltung) mit unserer Studie hinsichtlich der Frage der Defibrillationswirksamkeit allenfalls eingeschränkt vergleichbar. Das von ihm entwickelte mathematische Modell zur Berechnung der optimalen Impulsform wurde von Malkin et al. 2006 zwar erstmalig tierexperimentell bestätigt. Jedoch handelte es sich auch hier wieder um eine elektrotechnisch ausgerichtete Untersuchung, die aufgrund ihrer Gestaltung keinen Aufschluss über klinisch relevante Unterschiede geben konnte. So wurde etwa kein den klinischen Bedingungen vergleichbarer Ischämie-Reperfusionsschaden induziert und keine Herzdruckmassage durchgeführt.

Ferner ist zu bedenken, dass Meerschweinchen als Versuchstiere eine geringere Aussagekraft bzgl. der Übertragbarkeit auf mögliche Defibrillationserfolge am menschlichen Herzen liefern als Schweine. Das Herz einschließlich des kardiovaskulären System von Schweinen insbesondere unserer gewählten Rasse ist dem Menschen ähnlicher als das von Nagetieren. Ab einem Körpergewicht von 25-30 kg sind die Organe insofern ausgereift, dass Herzminutenvolumen, Blutdruck, Herzrhythmus und relatives Herzgewicht dem Menschen nahezu vergleichbar sind, um als biologisch-physiologisches Ganzkörpermodell für unsere Forschungsfragen genutzt werden zu können (Lehmann, 1998; Henke et al., 2005; Wyler et al., 1979; Verdouw et al., 1998) .

Mit der Hauptzielgröße „first-shock success“ prüften wir unter den besonderen Umständen eines OHCA einen klinisch relevanten und zugleich objektiv überaus harten Endpunkt.

Ein früher Defibrillationserfolg gilt als entscheidende Einflussgröße auf die Reanimationsdauer, was wiederum die praktische Bedeutung der Hauptzielgröße hervorhebt.

### **5.3 Vergleich der ROSC-Raten im Versuchsverlauf**

Die kumulative Zahl der „ROSC“-Ereignisse bis einschließlich dritter Defibrillation ergab für die Gruppe ASCDefib und damit folglich für die ansteigende Impulsform keine Überlegenheit. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte die Tendenz eines größeren Wiederbelebungs Erfolgs unter Verwendung der konventionellen Impulsform; statistische Signifikanz konnte aus den in 5.2 erwähnten Gründen auch hier nicht erreicht werden. Damit sei festzuhalten, dass die ansteigende Impulsform auch zu einem späteren Defibrillationszeitpunkt nicht überzeugen konnte, zumindest nicht mehr wie die von uns getestete, marktübliche rechteckige Impulsform. Ob letztlich die fortgeschrittene Ischämie oder ein schwerer Ischämie-Reperfusionsschadenden der Hauptgrund einer geringen Erfolgsquote späterer Defibrillationsversuche mit der ansteigenden Impulsform war, lässt sich abschließend nicht klären. Von beiden Einflussfaktoren muss in unserem gewählten Modell jedoch ausgegangen werden. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass es auch keine unerwarteten elektrotechnischen Veränderungen während des Versuchsablaufs gab, die den geringeren Wiederbelebungs Erfolg der ansteigenden Impulsform erklären könnte (siehe Neumann et al., 2020).

#### 5.4 Rescue Procedure

Keines der in 4.4 aufgeführten Tiere erreichte anhaltendes ROSC nach der vierten Defibrillation. Zur Erinnerung: Die vierte Defibrillation unterschied sich von den vorherigen Defibrillationen, dass ein Wechsel der Impulsform stattfand und kurz vor der Schockabgabe ein Vasopressor verabreicht wurde. Zur Diskussion steht, ob die vorherige Gabe des Vasopressors Einfluss auf dieses Ergebnis haben könnte. Eine im Jahr 2018 publizierte RCT konnte für Adrenalin zeigen, dass die Verwendung von Adrenalin zu den empfohlenen Zeitpunkten während kardiopulmonaler Reanimation das Überleben nach außerklinischem Kreislaufstillstand sogar verbessert. Die Hauptwirkung wird in der  $\alpha$ -Rezeptor-vermittelten Vasokonstriktion der kleinen Arteriolen vermutet, die den diastolischen Blutdruck erhöht. Auf diese Weise soll Adrenalin den koronaren und zerebralen Perfusionsdruck steigern (Perkins et al., 2018). Fraglich ist auch, ob der nur wenige Sekunden vor Schockabgabe verabreichte Vasopressor zum Defibrillationszeitpunkt bereits in dem Maße wirkte, dass er die Erfolgswahrscheinlichkeit der vierten Defibrillation überhaupt beeinflussen konnte. Die Zeit bis zum Wirkmaximum von Epinephrin liegt im Mittel bei über zweieinhalb Minuten, sodass davon auszugehen ist, dass die Vasopressorgabe die Erfolgswahrscheinlichkeit der vierten Defibrillation unwesentlich beeinflusst haben dürfte (Burgert et al., 2019; Strommenger et al., 1996).

Das Nichterreichen eines anhaltenden Spontankreislaufs nach der vierten Defibrillation war letztlich zu erwarten gewesen; der ausbleibende Erfolg ist in erster Linie auf die fortgeschrittene globale Ischämie zurückzuführen. Eine protrahierte CPR ist prognostisch per se ungünstig. Bedenkt man zusätzlich, dass die Überlebenschance eines unbehandelten Kreislaufstillstand pro Minute um ca. 10-15% sinkt, überrascht der ausbleibende, späte Wiederbelebungserfolg bei einer vorausgegangenen No-Flow-time von 5 Minuten nur wenig. Nicht nur der Anspruch, den Versuch in Anlehnung geltender Reanimationsleitlinien durchzuführen, sondern auch der Umstand einer schwer therapierbaren Hypotension bei protrahierter Reanimation machte die Gabe eines ausgewählten Vasopressors nach der dritten Defibrillation unumgänglich.

Zu erwähnen ist, dass an dieser Stelle die Schädigung im Modell bereits so ausgeprägt war, dass ein „first shock success“ nur bei einer wirklich überragenden Impulsform zum Tragen hätte kommen können. Dies war nachweislich bei unserer neuen Impulsform nicht der Fall.

Die Ergebnisse der Rescue Procedures, umgesetzt mit der Idee, eine potenzielle Überlegenheit einer Impulsform hervorzuheben, sind eher vernachlässigbar, sie brachten weder für die zu prüfende, neuartige noch für die konventionelle Impulsform richtungsweisende Erkenntnisse. Aufgrund methodischer Schwächen hätte die Rescue Procedure im Falle eines signifikanten Ergebnisses jedoch nur eine begrenzte wissenschaftliche Aussagekraft besessen. Eine Schwäche liegt beispielsweise darin, dass die obligatorische Auswaschphase zur Vermeidung von Überhangeffekten der einen auf die andere Behandlungsform in unserem Versuch fehlt (Wellek & Blettner, 2012). Eine solche Unterbrechung lässt sich in einem Reanimationsversuch jedoch nicht umsetzen, weil ohne jegliche Reanimationshandlung der biologische Tod eintreten würde.

### **5.5 Vergleich der kardiorespiratorischen Funktion vor und nach CPR**

Trotz verschiedener Defibrillationstherapien waren die kardiorespiratorischen Auswirkungen beider Versuchsgruppen in der Nachbeobachtungsphase annähernd gleich. Beide Versuchsgruppen waren zu Beginn der Nachbeobachtungsphase (ROSC 10) hämodynamisch beeinträchtigt; dies äußerte sich in einem gehäuften Auftreten von Tachykardien und eines erhöhten Herzindexes, der mittlere arterielle Druck dagegen lag überwiegend im Normbereich. Es zeigte sich eine Tendenz, dass die in Kapitel 4.8 aufgeführten Arrhythmien überwiegend in der Gruppe ASCDefib zu solch hämodynamischen Veränderungen führte, dass eine elektrische Kardioversion notwendig wurde.

Während der Nachbeobachtungszeit sahen wir in beiden Versuchsgruppen eine Azidose im Sinne einer gemischt respiratorischen und metabolischen Störung. Erhöhte Laktatwerte wie auch ein erhöhtes pCO<sub>2</sub> im Blut waren Ausdruck einer anaeroben Stoffwechsellage wie auch verminderten Lungenperfusion als Folge des Kreislaufstillstands. Die korrelierend niedrigen pH-Werte sind charakteristisch für die saure Stoffwechsellage im Rahmen eines Ischämie-Reperfusionsschadens.

Zum Ende der Nachbeobachtungsphase (s. Final) normierten sich die pH-Werte in beiden Gruppen als Hinweis eingetretener Kompensationsmechanismen und aufgrund der medizinischen Interventionen. Festzuhalten ist, dass die kardiorespiratorischen und metabolischen Auswirkungen beider eingesetzten Impulsformen nicht divergieren.

## **5.6 Initial erfolgreiche Defibrillationen**

In vielen Publikationen wird eine erfolgreiche Defibrillation als die Rhythmuskonversion eines Kammerflimmerns definiert, ungeachtet dessen, um welchen nachfolgenden EKG-Rhythmus es sich handelt. Entgegen den Erwartungen zählen hierzu auch eine Asystolie oder eine pulslose elektrische Aktivität. Hiermit wird eine scheinbar hohe Effizienz erfolgreicher Defibrillationen suggeriert (White, 1998). Auch die Mehrheit der wenigen Studien, die ansteigende Impulsformen prüften, lassen kein Urteil über die Fähigkeit, einen Spontankreislauf herzustellen, zu; hier lag primär das Konversionspotenzial im Interesse der Forscher. Aus diesem Grund folgten wir der Forderung nach brauchbaren Endpunkten in der Forschung zur Defibrillation (Lischke et al., 2004).

Die Anzahl initial erfolgreicher Defibrillationen, definitionsgemäß dem Herbeiführen eines geordneten Herzrhythmus von kürzester Dauer, war sowohl mit der ansteigenden als auch der konventionellen Impulsform gleich hoch. Somit konnte für die ansteigende Impulsform hinsichtlich der Rhythmuskonversion keine Überlegenheit gezeigt werden. Bezüglich des weiteren Verlaufs, die Zielgröße „ROSC“ zu erreichen, unterlag sie der konventionellen Impulsform mit einer Differenz von zwei Fällen. Dies könnte mit der im Kapitel 5.7 postulierten „Refibrillationsneigung“ stehen. Ob eine elektrophysiologische Ursache, z.B. Instabilität in der üblicherweise geordneten Herzreizleitung oder ob eine hämodynamische Ursache, z.B. eine unzureichende Koronarperfusion den Übergang in ein anhaltendes ROSC verhinderte, ließ sich nicht klären. Bezüglich letzterem hätte man Flusssonden auf den Koronararterien etablieren müssen, doch wir wählten im Sinne realitätsnaher Bedingungen bewusst ein „Closed Chest“-Modell. Zugegebenermaßen besaß die Rate erfolgreicher Rhythmuskonversionen in unserer Studie den geringeren Stellenwert, weil das Erreichen eines anhaltenden Spontankreislaufs die klinisch maßgebende Größe bildet.

## **5.7 Refibrillationsereignisse**

Die Ergebnisse zeigen eine Tendenz zu häufigeren Refibrillationsereignissen nach einer Defibrillation mit der ansteigenden Impulsform. Ob dies eher zufällig oder eventuell begründet ist, konnten wir nicht abschließend klären. Um impulsinduzierten Refibrillationen vorzubeugen, sollte die Dauer des Stromflusses zeitlich begrenzt sein und dabei 50ms nicht übersteigen. Studien konnten insbesondere für länger andauernde, monophasische

Impulsformen ein erhöhtes Refibrillationsrisiko zeigen (Jones & Jones, 1983; Sweeney et al, 1996). Da sowohl die ansteigende wie auch die konventionelle Impulsform biphasisch verlaufen und auf jeweils 10ms begrenzt sind, trifft dieser mögliche Erklärungsansatz in unserem Fall vermutlich nicht zu.

In der Reanimatologie wird der Ruf nach sogenannten „Flimmeranalysen“ laut, Defibrillatoren sollen künftig Kammerflimmern nicht nur identifizieren, sondern dem Anwender Erfolgswahrscheinlichkeit und Refibrillationsgefahr voraussagen können (He et al., 2016; Afatmirni et al., 2011). So können Defibrillationsversuche mit geringer Erfolgsaussicht wie auch unnötige hohe Stromabgaben zu Lasten des Myokards vermieden werden. Neben der Höhe der Flimmeramplitude konnten Studien zeigen, dass die mittlere Flimmerfrequenz einen zuverlässigen Prädiktor einer erfolgreichen Defibrillation darstellt. Allem voran steht die Verbesserung der Koronarperfusion durch eine hochwertige Herzdruckmassage, die die Defibrillierbarkeit des Myokards maßgeblich beeinflusst (Amman et al. 2002; Strommenger & Wenzel, 2000).

Die offensichtlichen Fehlinterpretationen der EKGs bei Versuchstier 23 und 29 zeigen, dass trotz gewissenhafter Versuchsdurchführung unter möglichst einheitlichen Laborbedingungen inkorrekte Befundungen leider möglich sind. Dennoch konnten wir klinisch kein ROSC verifizieren und setzten folgerichtig die Reanimation fort. Ein CPR-Versuch unterliegt einer Dynamik, bei der schnelle Veränderungen üblich sind. Obgleich bei der Entwicklung des Protokolls diverse Eventualitäten berücksichtigt worden sind, konnten nicht alle Komplikationen im Vorfeld abgesehen werden. Wiederum begegnen uns diese Unvorhersehbarkeiten besonders in der realen außerklinischen Reanimationssituation, die wir mit unserem Modell weitestmöglich abbilden wollten.

### **5.8 Kardiale Arrhythmien in der Nachbeobachtungsphase**

Die Tabelle 6 zeigt die Tiere, die therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen in der Nachbeobachtungsphase entwickelten. Letztendlich mussten wir bei Versuchstier 15 und 20 intervenieren, die zuvor ROSC nach einer Defibrillation mit der ansteigenden Impulsform erreichten. Allen Fällen gemeinsam war eine initiale, kreislaurelevante polymorphe VT. Polymorphe VTs entstehen zumeist auf dem Boden eines strukturellen Herzschadens infolge einer Ischämie. Bekannt ist, dass der postischämische Reperfusionsschaden die Entwicklung

maligner Tachykardien begünstigt, die sogleich zu Kammerflimmern degenerieren können (Kaneko et al., 2009).

Klinisch interessant wäre gewesen, die notwendigen Kardioversionen ebenfalls mit der ansteigenden Impulsform durchführen zu können. Dies erforderte jedoch einen Synchronisationsmodus, den der Studiendefibrillator für die ansteigende Impulsform technisch nicht leistete.

### **5.9 Klinische Relevanz und Limitationen der Studie**

Nach unserem Wissen ist die vorliegende Studie die erste, die ansteigende Defibrillationsimpulsformen unter realen Bedingungen eines außerklinischen Kreislaufstillstand untersuchte. Die Umstände der Ganzkörperischämie, die aus einer ausgeprägten No-Flow-time vor Beginn der CPR und der Minderperfusion während der CPR resultieren, fanden in früheren Studien keine Berücksichtigung. Darüber hinaus ist unsere Studie die erste, die ansteigende mit rechteckigen Impulsformen im Rahmen der transthorakalen Defibrillation vergleicht.

Zu den Limitationen unserer Studie ist zu nennen, dass wir lediglich Daten für einen OHCA mit einer no-flow-time von 5 Minuten erhoben. In der Realität sind etwa 50% der Kreislaufstillstände unbeobachtet und ein Rettungsdienst benötigt von der Alarmierung bis zum Eintreffen am Einsatzort durchschnittlich 7 Minuten Anfahrtszeit (Fischer et al., 2022). Hier bedarf es bei zukünftigen Untersuchungen in Form eines OHCA-Modells entsprechende Zeitanpassungen, in der keine Thoraxkompressionen erfolgen sollten.

Auch wenn unsere Organismen Ähnlichkeiten aufweisen, ist ein Schwein kein Mensch und darüber hinaus standen unsere Versuchstiere während des Kreislaufstillstands unter dem Einfluss einer Vollnarkose. Unter ethischen Gesichtspunkten wie auch Gründen geltender Tierschutzbestimmungen gibt es zweifellos keine Alternative.

Anzumerken ist, dass der gesamte Versuch hinsichtlich aller untersuchter Zielgrößen als Überlegenheitsstudie im Vorfeld konzipiert wurde; aufgrund der nicht hinreichenden Stichprobengröße erlauben uns die Ergebnisse demnach kein Urteil über Gleichwertigkeit.

Wir gehen davon aus, dass die von uns bewusst gewählte realitätsnahe Darstellung eines außerklinischen Reanimationssettings das Defibrillationsergebnis generell beeinflusst hat;

gleichwohl erreichten wir durch die Einhaltung unserer Modellvorgaben ein hohes Maß an Standardisierung, um als die bisher größte klinische Wirksamkeitsstudie zur Testung einer bis dato vielverheißenden Defibrillationsimpulsform evidente Aussagen liefern zu können.

### **5.10 Schlussfolgerung**

Unter den spezifischen Umständen von Ischämie und Reperfusion im Rahmen eines modellierten OHCA-Settings sind transthorakale biphasische Defibrillationen mit ansteigenden Impulsformen denen mit konventionellen rechteckigen Impulsformen nicht überlegen.

Aufgrund der erheblichen Unterschiede im Patientenkollektiv und der unterschiedlichen Ischämie Dauer bis überhaupt defibrilliert werden kann, erscheinen uns patientenindividuelle Ansätze zur Verbesserung der Defibrillations-Erfolgschancen nunmehr medizinisch und ökonomisch sinnvoller als eine elektrotechnische Weiterentwicklung der Impulsformen und somit der Kondensatortechnik.

## 6. Literaturverzeichnis

Afatmirni E, Nanthakumar K, Masse S, Nair K, Farid T, Krishnan S et al. (2011): Predicting defibrillation from pre-shock waveforms in optimizing cardiac resuscitation. In: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference 2011, S. 251–254. DOI: 10.1109/IEMBS.2011.6090048.

Amann A, Rheinberger K, Achleitner U, Krismer AC, Lingnau W, Lindner KH, Wenzel V (2002): The prediction of defibrillation outcome using a new combination of mean frequency and amplitude in porcine models of cardiac arrest. In: Anesthesia and analgesia 95 (3), 716-22, table of contents. DOI: 10.1097/00000539-200209000-00034.

Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF (1989): Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. In: American heart journal 117 (1), S. 151–159. DOI: 10.1016/0002-8703(89)90670-4.

Beck CS, Pritchard WH, Feil HS (1947): Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. In: Journal of the American Medical Association 135 (15), S. 985. DOI: 10.1001/jama.1947.62890150005007a.

Berdowski J, Blom MT, Bardai A, Tan HL, Tijssen JGP, Koster RW (2011): Impact of onsite or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. In: Circulation 124 (20), S. 2225–2232. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015545.

Blair HA (1932): ON THE INTENSITY-TIME RELATIONS FOR STIMULATION BY ELECTRIC CURRENTS. II. In: The Journal of general physiology 15 (6), S. 731–755. DOI: 10.1085/jgp.15.6.731.

Blom MT, Beesems SG, Homma PCM, Zijlstra JA, Hulleman M, van Hoeijen DA et al. (2014): Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. In: Circulation 130 (21), S. 1868–1875. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010905.

Burgert JM, Johnson AD, O'Sullivan JC, Blalock WJ, Duffield BC, Albright BP et al. (2019): Pharmacokinetic effects of endotracheal, intraosseous, and intravenous epinephrine in a

swine model of traumatic cardiac arrest. In: The American journal of emergency medicine 37 (11), S. 2043–2050. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.02.035.

Chen PS, Wolf PD, Ideker RE (1991): Mechanism of cardiac defibrillation. A different point of view. In: Circulation 84 (2), S. 913–919. DOI: 10.1161/01.cir.84.2.913.

Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD (2010): European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. In: Resuscitation 81 (10), S. 1305–1352. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.08.017.

Dosdall DJ, Sweeney JD (2008): Extended charge banking model of dual path shocks for implantable cardioverter defibrillators. In: Biomedical engineering online 7, S. 22. DOI: 10.1186/1475-925X-7-22.

Efimov IR (2000): A shocking experience: ionic modulation of virtual electrodes in defibrillation. In: Circulation research 87 (6), S. 429–430. DOI: 10.1161/01.res.87.6.429.

Engel TR, Meister SG, Frankl WS (1978): The "R-on-T" phenomenon: an update and critical review. In: Annals of internal medicine 88 (2), S. 221–225. DOI: 10.7326/0003-4819-88-2-221.

Fischer M, Seewald S, Gräsner JT, Jakisch B, Bohn A, Jantzen T, Brenner S (2018): Außerklinische Reanimationen im Deutschen Reanimationsregister – eine Übersicht der Jahre 2014 bis 2017. Unter Mitarbeit von teilnehmenden Rettungsdiensten im Deutschen Reanimationsregister. Online verfügbar unter [www.reanimationsregister.de/berichte.html](http://www.reanimationsregister.de/berichte.html).

Fischer M, Wnent J, Gräsner JT, Seewald S, Brenner S, Bein B (2022): Öffentlicher Jahresbericht 2021 des Deutschen Reanimationsregisters: Außerklinische Reanimation 2021. Unter Mitarbeit von teilnehmenden Rettungsdienste im Deutschen Reanimationsregister. Online verfügbar unter [www.reanimationsregister.de/berichte.html](http://www.reanimationsregister.de/berichte.html).

Fishler MG (2000): Theoretical predictions of the optimal monophasic and biphasic defibrillation waveshapes. In: IEEE transactions on bio-medical engineering 47 (1), S. 59–67. DOI: 10.1109/10.817620.

Franek O, Pokorna M, Sukupova P (2010): Pre-hospital cardiac arrest in Prague, Czech Republic--the Utstein-style report. In: Resuscitation 81 (7), S. 831–835. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.03.005.

Fröhlig G, Carlsson J, Jung J, Koglek W, Lemke B, Markewitz A, Neuzner J (Hg.) (2020): Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie. Indikation - Programmierung - Nachsorge. 3., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (Referenzreihe Kardiologie).

Grunau B, Reynolds JC, Scheuermeyer FX, Stenstrom R, Pennington S, Cheung C et al. (2016): Comparing the prognosis of those with initial shockable and non-shockable rhythms with increasing durations of CPR: Informing minimum durations of resuscitation. In: Resuscitation 101, S. 50–56. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.01.021.

Gruner M, Stegherr S, Veith J (Hg.) (2006): Frühdefibrillation. 3., überarb. und aktualisierte Aufl. Edewecht: Stumpf und Kossendey (Praxiswissen).

He M, Lu Y, Zhang L, Zhang H, Gong Y, Li Y (2016): Combining Amplitude Spectrum Area with Previous Shock Information Using Neural Networks Improves Prediction Performance of Defibrillation Outcome for Subsequent Shocks in Out-Of-Hospital Cardiac Arrest Patients. In: PloS one 11 (2), e0149115. DOI: 10.1371/journal.pone.0149115.

Henke J, Brill T, Feußner H (2005): Experimentelle Medizin: Vom Tiermodell zur Computeranimation. *Arzt Krankenh*, 11, 329-335

Hillsley RE, Walker RG, Swanson DK, Rollins DL, Wolf PD, Smith WM, Ideker RE (1993): Is the second phase of a biphasic defibrillation waveform the defibrillating phase? In: *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 16 (7 Pt 1), S. 1401–1411. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1993.tb01735.x.

Hooker DR, Kouwenhoven WB, Langworthy OR (1933): The effect of alternating electrical currents on the heart. In: *American Journal of Physiology-Legacy Content* (103.2), S. 444–454.

Hulleman M, Berdowski J, Groot JR, de van Dessel PFHM, Borleffs C JW, Blom MT et al. (2012): Implantable cardioverter-defibrillators have reduced the incidence of resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest caused by lethal arrhythmias. In: *Circulation* 126 (7), S. 815–821. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089425.

Idris AH, Becker LB, Ornato JP, Hedges JR, Bircher NG, Chandra NC et al. (1996): Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Heart Association, the American College of

Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. Writing Group. In: *Circulation* 94 (9), S. 2324–2336. DOI: 10.1161/01.cir.94.9.2324.

Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L et al. (2004): Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries. A statement for healthcare professionals from a task force of the international liaison committee on resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa). In: *Resuscitation* 63 (3), S. 233–249. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2004.09.008.

Jones JL, Jones RE (1983): Improved defibrillator waveform safety factor with biphasic waveforms. In: *The American journal of physiology* 245 (1), H60-5. DOI: 10.1152/ajpheart.1983.245.1.H60.

Jouffroy R, Ravasse P, Saade A, Idialisoa R, Philippe P, Carli P, Vivien B (2017): Number of Prehospital Defibrillation Shocks and the Return of Spontaneous Circulation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. In: *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation* 45 (6), S. 340–345. DOI: 10.5152/TJAR.2017.58067.

Kaneko H, Anzai T, Naito K, Kohno T, Maekawa Y, Takahashi T et al. (2009): Role of ischemic preconditioning and inflammatory response in the development of malignant ventricular arrhythmias after reperfused ST-elevation myocardial infarction. In: *Journal of cardiac failure* 15 (9), S. 775–781. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.05.001.

Kelley KW, Curtis SE, Marzan GT, Karara HM, Anderson CR (1973): Body surface area of female swine. In: *Journal of animal science* 36 (5), S. 927–930. DOI: 10.2527/jas1973.365927x.

Kern KB, Garewal HS, Sanders AB, Janas W, Nelson J, Sloan D et al. (1990): Depletion of myocardial adenosine triphosphate during prolonged untreated ventricular fibrillation: effect on defibrillation success. In: *Resuscitation* 20 (3), S. 221–229. DOI: 10.1016/0300-9572(90)90005-y.

Kilkenny C, Browne W, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG (2010): Animal research: reporting in vivo experiments: the ARRIVE guidelines. In: *British journal of pharmacology* 160 (7), S. 1577–1579. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00872.x.

Kroll MW (1994): A minimal model of the single capacitor biphasic defibrillation waveform. In: *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 17 (11 Pt 1), S. 1782–1792. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1994.tb03746.x.

Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Olsufka M, Maynard C, Nichol G (2006): Transthoracic incremental monophasic versus biphasic defibrillation by emergency responders (TIMBER): a randomized comparison of monophasic with biphasic waveform ascending energy defibrillation for the resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. In: *Circulation* 114 (19), S. 2010–2018. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.636506.

Larsen R, Annecke T (Hg.) (2018): *Anästhesie*. 11. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.

Lehmann H (1998): The minipig in general toxicology. *Scand J Lab Anim Sci*, 25(1), 59-62

Lischke V, Kessler P, Byhahn C, Westphal K, Amann A (2004): Transthoracic defibrillation. Physiologic and pathophysiologic principles and their role in the outcome of resuscitation. In: *Der Anaesthesist* 53 (2), S. 125–136. DOI: 10.1007/s00101-003-0635-3.

Lown B, Neumann J, Amarasingham R, Berkovits BV (1962): Comparison of alternating current with direct electroshock across the closed chest. In: *The American journal of cardiology* 10, S. 223–233. DOI: 10.1016/0002-9149(62)90299-0.

Lown B, Wolf M (1971): Approaches to sudden death from coronary heart disease. In: *Circulation* 44 (1), S. 130–142. DOI: 10.1161/01.cir.44.1.130.

Maisch S, Friederich P, Goetz AE (2006): Public access defibrillation. Limited use by trained first responders and laymen. In: *Der Anaesthesist* 55 (12), S. 1281–1290. DOI: 10.1007/s00101-006-1098-0.

Malkin RA, Jackson SR, Nguyen J, Yang Z, Guan D (2006): Experimental verification of theoretical predictions concerning the optimum defibrillation waveform. In: *IEEE transactions on bio-medical engineering* 53 (8), S. 1492–1498. DOI: 10.1109/TBME.2006.876643.

Malmivuo J, Plonsey R (Hg.) (1995): Bioelectromagnetism. Principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields. New York, Oxford: Oxford University Press.

McGlone J (2010): Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Research and Teaching. Federation of Animal Science Societies. In: Journal of Dairy Science.

Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI et al. (2015): European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. In: Resuscitation 95, S. 1–80. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.038.

Morrison LJ, Dorian P, Long J, Vermeulen M, Schwartz B, Sawadsky B et al. (2005): Out-of-hospital cardiac arrest rectilinear biphasic to monophasic damped sine defibrillation waveforms with advanced life support intervention trial (ORBIT). In: Resuscitation 66 (2), S. 149–157. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2004.11.031.

National Academies Press (US) (2011): Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th. Washington (DC) (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health).

Neumann, T (2017): Erprobung der mechanischen Reanimationshilfe "corpulsCPR" im porcinen Modell: eine Machbarkeitsstudie. Dissertation. Universität zu Köln, Köln.

Neumann T, Hansen J, Annecke T (2017): Software zur Planung verblindeter, randomisierter Studien mit adaptiver Fallzahlplanung in der experimentellen Medizintechnik-Forschung. Köln.

Neumann T, Finke SR, Henninger M, Lemke S, Hoepfner B, Steven D, Maul AC, Schroeder DC, Annecke T (2020): First-time evaluation of ascending compared to rectangular transthoracic defibrillation waveforms in modelled out-of-hospital cardiac arrest. Resusc Plus. 2020 Jun 1;1-2:100006. doi: 10.1016/j.resplu.2020.100006. PMID: 34223293; PMCID: PMC8244241.

Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H et al. (2021): European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. In: Intensive care medicine 47 (4), S. 369–421. DOI: 10.1007/s00134-021-06368-4.

Olasveengen TM, Semeraro F, Ristagno G, Castren M, Handley A, Kuzovlev A et al. (2021): Basic life support. In: Notfall & Rettungsmedizin 24 (4), S. 386–405. DOI: 10.1007/s10049-021-00885-x.

Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, Nolan JP, Scomparin C et al. (2018): A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. In: The New England journal of medicine 379 (8), S. 711–721. DOI: 10.1056/NEJMoa1806842.

Prevost JL, Battelli F (1899): Sur quel ques effets des decharges electriques sur le coeur mammifres. In: Comptes rendus de l'Académie des sciences (129:1267).

Prinzing A, Eichhorn S, Deutsch MA, Lange R, Krane M (2015): Cardiopulmonary resuscitation using electrically driven devices: a review. In: Journal of thoracic disease 7 (10), E459-67. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.40.

Qu F, Li L, Nikolski VP, Sharma V, Efimov IR (2005): Mechanisms of superiority of ascending ramp waveforms: new insights into mechanisms of shock-induced vulnerability and defibrillation. In: American journal of physiology. Heart and circulatory physiology 289 (2), H569-77. DOI: 10.1152/ajpheart.01117.2004.

Raugalas E, Blazek Z, Vrána M (1977): Efficacy of monophasic electrical impulses with steep leading and trailing edges in cardiac defibrillation. In: Cor et vasa 19 (4-5), S. 376–384.

Ringh M, Herlitz J, Hollenberg J, Rosenqvist M, Svensson L (2009): Out of hospital cardiac arrest outside home in Sweden, change in characteristics, outcome and availability for public access defibrillation. In: Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine 17, S. 18. DOI: 10.1186/1757-7241-17-18.

Russell WMS, Burch R L (Hg.) (1959): The principles of humane experimental technique. Universities Federation for Animal Welfare: Wheathampstead, UK (1959).

Salcido DD, Menegazzi JJ, Suffoletto BP, Logue ES, Sherman LD (2009): Association of intramyocardial high energy phosphate concentrations with quantitative measures of the ventricular fibrillation electrocardiogram waveform. In: Resuscitation 80 (8), S. 946–950. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2009.05.002.

Schäfer A (2014): Wirksamkeit der Vasopressoren Adrenalin und Arginin-Vasopressin während eines asphyktisch induzierten Herz-Kreislaufstillstandes am porcinen Tiermodell. Justus-Liebig-Universität, Gießen.

Schneider A, Albertsmeier M, Böttiger BW, Teschendorf P (2012): Post-resuscitation syndrome. Role of inflammation after cardiac arrest. In: Der Anaesthetist 61 (5), S. 424–436. DOI: 10.1007/s00101-012-2002-8.

Schneider T, Martens PR, Paschen H, Kuisma M, Wolcke B, Gliner BE et al. (2000): Multicenter, randomized, controlled trial of 150-J biphasic shocks compared with 200- to 360-J monophasic shocks in the resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest victims. Optimized Response to Cardiac Arrest (ORCA) Investigators. In: *Circulation* 102 (15), S. 1780–1787. DOI: 10.1161/01.cir.102.15.1780.

Schöneegg M (2008): Impedanzunabhängige Defibrillation mit physiologischer Impulsform.

Schuder JC, Rahmoeller GA, Stoeckle H (1966): Transthoracic Ventricular Defibrillation with Triangular and Trapezoidal Waveforms. In: *Circulation research* 19, S. 689–694.

Shorofsky SR, Rashba E, Havel W, Belk P, Degroot P, Swerdlow C, Gold MR (2005): Improved defibrillation efficacy with an ascending ramp waveform in humans. In: *Heart rhythm* 2 (4), S. 388–394. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.12.017.

Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djärv T et al. (2021a): Adult advanced life support. In: *Notfall & rettungsmedizin* 24 (4), S. 406–446. DOI: 10.1007/s10049-021-00893-x.

Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djärv T et al. (2021b): European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. In: *Resuscitation* 161, S. 115–151. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.010.

Soar J, Callaway CW, Aibiki M, Böttiger BW, Brooks SC, Deakin CD et al. (2015): Part 4: Advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. In: *Resuscitation* 95, e71-120. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.042.

Strohmenger HU, Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger, EG, Bothner U, Lurie KG (1996): Effects of epinephrine and vasopressin on median fibrillation frequency and defibrillation success in a porcine model of cardiopulmonary resuscitation. In: *Resuscitation* 31 (1), S. 65–73. DOI: 10.1016/0300-9572(95)00899-3.

Strohmenger HUMD, Wenzel VMD (2000): Electrocardiographic prediction of cardiopulmonary resuscitation success. In: *Current opinion in Critical Care* (Volume 6), p 192-195.

Sweeney RJ, Gill RM, Reid PR (1996): Refractory interval after transcardiac shocks during ventricular fibrillation. In: *Circulation* 94 (11), S. 2947–2952. DOI: 10.1161/01.cir.94.11.2947.

- Touma O, Davies M (2013): The prognostic value of end tidal carbon dioxide during cardiac arrest: a systematic review. In: *Resuscitation* 84 (11), S. 1470–1479. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.07.011.
- Vaupel P, Schaible H, Mutschler, E. Vaupel, Peter, Schaible HG, Mutschler E, Thews G (Hg.) (2015): *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. [mit] 158 Tabellen. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Verdouw PD et al. (1998): Animal models in the study of myocardial ischaemia and ischaemic syndromes. *Cardiovasc Res*, 39(1), 121-135
- Veseliunas II, Smaïlis AI (1986): Comparative evaluation of the effectiveness of different shapes of defibrillating pulses. In: *Kardiologija* 26 (8), S. 28–32.
- Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, Rea T, Aufderheide TP, Davis D et al. (2010): Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. In: *Journal of the American College of Cardiology* 55 (16), S. 1713–1720. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.077.
- Wellek S, Blettner M (2012): On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. In: *Deutsches Arzteblatt international* 109 (15), S. 276–281. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0276.
- White RD (1998): External defibrillation: the need for uniformity in analyzing and reporting results. In: *Annals of emergency medicine* 32 (2), S. 234–236. DOI: 10.1016/s0196-0644(98)70141-6.
- Wiggers CJ (1940): The physiologic basis for cardiac resuscitation from ventricular fibrillation—Method for serial defibrillation. In: *American heart journal* 20 (4), S. 413–422. DOI: 10.1016/S0002-8703(40)90875-4.
- Witkowski FX, Penkoske PA, Plonsey R (1990): Mechanism of cardiac defibrillation in open-chest dogs with unipolar DC-coupled simultaneous activation and shock potential recordings. In: *Circulation* 82 (1), S. 244–260. DOI: 10.1161/01.cir.82.1.244.
- Wyler F et al. (1979): The Göttinger minipig as a laboratory animal. 5. Communication: cardiac output, its regional distribution and organ blood flow. *Res Exp Med*, 175(1), 31-36

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Marktübliche biphasische Impulsformen .....	19
Abbildung 2: Ansteigende und rechteckige Impulsform im Vergleich .....	26
Abbildung 3: Versuchsablauf als Zeitstrahl in Minuten .....	32
Abbildung 4: „ROSC“ im Gruppenvergleich mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode .....	42
Abbildung 5: Übersicht der Schockabgaben .....	45

### 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterscheidung von Herzrhythmusstörungen nach Defibrillierbarkeit.....	15
Tabelle 2: Anzahl „first shock success“ in den Versuchsgruppen ASCDefib und CONVDefib..	41
Tabelle 3: Rescue Procedure in den Versuchsgruppen ASCDefib und CONVDefib .....	43
Tabelle 4: Kardiorespiratorische Funktion vor und nach CPR.....	44
Tabelle 5: Refibrillationsereignisse .....	46
Tabelle 6: Kardiale Arrhythmien in der Nachbeobachtungsphase .....	47

## 8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Im Einvernehmen mit den beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern wurden Teile dieser Arbeit als Vortrag auf dem Deutschen Anästhesiecongress 2019 in Leipzig gehalten:

Neumann T, Finke SR, Henninger M, Lemke S, Hoepfner B, Steven D, Maul AC, Schroeder DC, Annecke T. First-time evaluation of ascending compared to rectangular transthoracic defibrillation waveforms in modelled out-of-hospital cardiac arrest. Resusc Plus. 2020 Jun 1;1-2:100006. doi: 10.1016/j.resplu.2020.100006. PMID: 34223293; PMCID: PMC8244241.