

Vergleich von Beatmungsmodi während kardiopulmonaler Reanimation mit mechanischer Reanimationshilfe im Schockraum

Florian Sebastian Dorfhuber

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Manfred Blobner
2. Prof. Dr. Stefan Schaller
3. Priv.-Doz. Dr. Sebastian Rasch

Die Dissertation wurde am 14.02.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.05.2023 angenommen.

1	Einleitung.....	3
1.1	Präklinischer Herzkreislaufstillstand Epidemiologie und Therapie	3
1.2	Methoden der Atemwegssicherung	5
1.3	Physiologie der Atmung	7
1.4	Beatmungsparameter	9
1.5	Ausgewählte Beatmungsformen.....	10
1.5.1	VCV	10
1.5.2	CPAP.....	10
1.5.3	BIPAP-ASB	10
1.5.4	Anwendung bei der Reanimation.....	11
1.6	Kontrolle von Beatmung und Reanimation	12
1.7	Kompressionssysteme	13
1.7.1	LUCAS-Kompressionssystem	13
1.7.2	Evidenz.....	13
2	Problemstellung	17
3	Material und Methoden.....	18
4	Ergebnisse	22
5	Diskussion.....	39
6	Zusammenfassung.....	42
7	Abstract	44
8	Abkürzungsverzeichnis.....	45
9	Literatur.....	46
10	Anhang: R-Script	54
10.1	Bibliotheken.....	54
10.2	Quellcode.....	54
11	Danksagung.....	68

1 Einleitung

1.1 Präklinischer Herzkreislaufstillstand Epidemiologie und Therapie

Der plötzliche Herztod stellt eine häufige Todesursache in Deutschland und weltweit dar. Von einem solchen ist die Rede, wenn innerhalb eines Zeitraums von einer Stunde nach dem Eintreten der ersten Symptome der Herzkreislaufstillstand aus kardialer Genese, ohne vorher bekannte Erkrankungen, eintritt [Zipes et al., 1998].

Werden zusätzlich andere Ursachen für einen Herzkreislaufstillstand außerhalb der Krankenhäuser einbezogen, wird davon ausgegangen, dass die Inzidenz in Europa bei 67-170/100.000 Einwohnern pro Jahr liegt [Grasner et al., 2021]. Im Moment liegt die Überlebensrate im Mittel bei lediglich acht Prozent [Grasner et al., 2021].

In Deutschland liegt die Inzidenz im aktuellen Jahresbericht des Reanimationsregisters bei 57,8/100.000 Einwohner. Bei den Patienten handelt es sich zu 66,4% um Männer mit einem Durchschnittsalter von 69,2 Jahren, wobei in 57,8% der Fälle eine kardiale Ursache vermutet wird. Der überwiegende Anteil, 84,5 %, an Herz-Kreislauf-Stillständen spielen sich entweder in Privatwohnungen oder der Öffentlichkeit ab. Dabei wird bis zur Aufnahme in das Krankenhaus bei 31% der Patienten wieder ein Spontankreislauf erreicht. In einer kleineren Referenzgruppe von 27 ausgewählten Rettungsdienststandorten wurde festgestellt, dass lediglich 10,5% der Patienten das Krankenhaus wieder lebend verlassen. [Fischer et al., 2021]

Im Jahr 2020 kam es, vermutlich durch die Corona Pandemie, zu einem Anstieg des Anteils von Reanimationen in Privatwohnungen von 62,4% im Jahr 2019 auf 65,4% in 2020. Das zeigte sich auch in einem Rückgang der beobachteten Herzkreislaufstillstände von 52,8% auf 49,0%. Wahrscheinlich als Folge der Pandemie und der Angst sich bei der Reanimation anzustecken, sank die Laienreanimationsrate von 42,1% auf 35,9%. [Fischer et al., 2021, Fischer et al., 2020].

Diese Entwicklung weist auf ein Problem der präklinischen Versorgung hin. Eine zügige Wiederherstellung der Sauerstoffversorgung ist von entscheidender Bedeutung für die Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für ein erfolgreiches Vorgehen mit jeder therapiefreien Minute sinkt [Larsen et al., 1993]. Daraus folgt, dass die frühe präklinische Versorgung des Herzkreislaufstillstandes eine entscheidende Rolle spielt.

Im Folgenden soll nur vom Herzkreislaufstillstand bei Erwachsenen ausgegangen werden. Hierfür wird seitens des ERC folgender Ablauf propagiert [Olasveengen et al., 2021]:

Wird eine bewusstlose Person aufgefunden und atmet diese nicht ausreichend, sind Reanimations-Maßnahmen einzuleiten. Zuerst ist unverzüglich der Notruf/Herzalarm abzusetzen, sofern noch nicht geschehen. Nun sollen Thoraxkompressionen mit einer Tiefe von 5cm bis 6cm und einer Frequenz von 100-120 min⁻¹ auf einer harten Unterlage eingeleitet werden. Dafür soll der Oberkörper vollständig entkleidet werden und der Druckbereich im unteren Drittel des Sternums gewählt werden. Zusätzlich sollen zwei Beatmungshübe bis zum Heben des Brustkorbes mit einer Inspirations-Zeit von einer Sekunde nach je 30 Kompressionen erfolgen. Der gesamte Prozess wird als Herz-Lungen-Wiederbelebung (**HLW**) bezeichnet.

Der Basis-Algorithmus lässt sich je nach Qualifikation und Material der Helfenden noch um weitere Aspekte wie Medikamentengaben und Defibrillationen erweitern. Aber auch die Maßnahmen des „Basic Life Support“ können noch durch mechanische Kompressionen, Atemwegssicherung und durchgehende Beatmung modifiziert werden.

Eine ausreichende Beatmung stellt dabei einen äußerst wichtigen Baustein zum Erhalt der physiologischen Abläufe dar. Ein ausreichender Kreislauf ohne äußere Atmung reicht nicht aus, um die kritischen Strukturen wie Gehirn und Nieren vor dem Zelltod zu bewahren. Daher empfiehlt auch das ERC weiterhin eine Kombination von Beatmung und Thoraxkompressionen sowohl für Laien als auch für professionelle Anwender [Olasveengen et al., 2021]. Anzumerken ist, dass Laien im Allgemeinen die Möglichkeit haben auf Beatmung zu verzichten, wenn sie in der Durchführung nicht geschult sind oder keine angemessenen Selbstschutzmaßnahmen ergriffen werden können [Olasveengen et al., 2021]. Diese Empfehlung bezieht sich auch auf die potentielle Übertragung von COVID-19, für die allerdings bisher noch keine ausreichende Datenlage vorliegt [Couper et al., 2020].

Nach dem Einbringen eines erweiterten Atemweges, mittels supraglottischem Atemwegs oder endotrachealer Intubation, rät die aktuelle ERC-Leitlinie zum Umstieg auf kontinuierliche Thoraxkompressionen mit durchgehenden Beatmungen in einer Frequenz von 10 min⁻¹ [Soar et al., 2021]. Daher ist eine Analyse möglicher Behandlungsoptionen notwendig.

Im Folgenden werden Wege der Atemwegssicherung, grundsätzliche Überlegungen zu Beatmung, verschiedenen Beatmungsmodi und die aktuelle Evidenzlage zu automatischen Thoraxkompressionssystemen diskutiert.

1.2 Methoden der Atemwegssicherung

Eine kontinuierliche Beatmung setzt gemäß den aktuell gültigen Leitlinien des ERC einen sicheren Atemweg voraus [Soar et al., 2021]. Hierbei gilt es zwei große Gruppen zu unterscheiden. Zum einen die Gruppe der supraglottischen Atemwegssicherungen (SGA), deren Ziel in einem äußeren Abdichten des Larynx liegt, zum anderen die endotracheale Intubation (ETI), bei der der Tubus in der Trachea liegt und dort geblockt wird.

Ein Vorteil von SGA liegt in der leichteren Anwendung. Während die ETI in der Regel mit zwei Anwendern und ausreichendem Zugang zum Patienten durchzuführen ist, kann der SGA meist von nur einer Person eingeführt werden. Diesen Umstand führen die Autoren der clusterrandomisierten AIRWAYS-2 Studie als Grund dafür an, dass häufiger SGAs verwendet wurden, wenn die Behandler der ETI Gruppe zugewiesen waren als umgekehrt [Benger et al., 2018]. Ein ähnliches Bild zeigte sich in einer kleinen Erhebung von Wiese et. al. in einem deutschen Rettungsdienstbereich. Hier ergaben sich Hinweise auf kürzere Unterbrechungen der Thoraxkompressionen, so genannte „No-flow-Time“, bei Anwendung eines SGA [Wiese et al., 2009]. Das ist insbesondere deshalb interessant, da präklinische endotracheale Intubationsversuche zu Unterbrechungen der Reanimationsmaßnahmen von 110s im Median führen [Wang et al., 2009]. Diese Verzögerungen sind auch der geringen Wahrscheinlichkeit geschuldet, beim ersten Versuch erfolgreich den Atemweg mittels ETI zu sichern.

Rettungsdienstliches Personal in den USA erreichte in einer Studie mit über 3000 Patienten eine Erfolgsrate beim ersten Versuch von lediglich 51,6% verglichen mit 90,3% für den Larynx-tubus. Es zeigte sich auch ein statistisch signifikant höheres Überleben in der Gruppe, die initial einen Larynx-tubus erhalten hatte [Wang et al., 2018]. Auch eine Arbeit von [Murphy et al., 2021] zeigte eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen neurologisch wünschenswerten Verlauf in Zusammenhang mit einer geringen Anzahl an Intubationsversuchen.

In Bezug auf das Rettungsfachpersonal gibt es wenig Grund zur Annahme, dass die Ergebnisse in Deutschland anders wären. Zwar ist bisher unklar wie viele Intubationen notwendig sind, bis von einer hohen Erfolgsrate beim ersten Versuch auszugehen ist [Timmermann et al., 2019], es ist aber anzunehmen, dass mehr als 100 erfolgreiche Ausführungen erforderlich sind [Buis et al., 2016]. Die Ergebnisse von [Bernhard et al., 2012] deuten darauf hin, dass dafür in der ärztlichen Weiterbildung voraussichtlich mehr als 60 Vollzeitarbeitstage also ca. 480 Arbeitsstunden in der Anästhesie notwendig sind. Die Ausbildung für Notfallsanitäter sieht in Anlage 3 Nr. 3 NotSan-APrV lediglich 280 Stunden

Ausbildung in der Anästhesie vor. Damit läge die Zahl der zu erwartenden Intubationen selbst dann unter dem notwendigen Niveau, wenn die Auszubildenden mit der gleichen Rate intubierten wie Assistenzärzte. Deshalb ist es wahrscheinlich, dass nichtärztliches Rettungsdienstpersonal die notwendige Intubationserfahrung nicht vorweisen kann.

In Deutschland ist diese Problematik von geringer Relevanz, da zum einen ein flächendeckendes Notarzt-System besteht, zum anderen wird dieses in den Städten oft mit erfahrenden Klinikärzten besetzt. Ergänzend dazu ist gemäß der Auswertung der rettungsdienstlichen Versorgung in Bayern mit einer geringeren Reaktionszeit in Städten zu rechnen [Alt et al., 2020]. Deshalb ist in deutschen Städten auch mit einer früheren ärztlichen Versorgung und wahrscheinlich einer höheren Intubationsrate zu rechnen.

In Österreich mit einem ähnlichen System konnte bei [Sulzgruber et al., 2017] beobachtet werden, dass mit ETI ein höheres 30-Tage-Überleben erreicht werden konnte, als in der reinen Larynx-tubus-Gruppe. Obgleich die initiale Anwendung des SGA mit anschließendem Wechsel auf den ETI vergleichbare Ergebnisse zur primären ETI erzielen konnte [Sulzgruber et al., 2017].

Allerdings stehen gerade SGA der früheren Generationen im Verdacht Schäden am Patienten verursachen zu können. So zeigten [Segal et al., 2012] an einem Schweinemodell, dass der Blutfluss in den Karotiden durch den Cuff-Druck, den Druck im Ballon, der die Atemwege abdichten soll, verringert sein kann. Allerdings konnten diese Befunde bisher noch nicht am Menschen bestätigt werden. Es steht lediglich eine Fallserie mit 17 Patienten zur Verfügung in welcher radiologisch keine Hinweise auf die Kompression der Gefäße feststellen konnte [White et al., 2015].

Inzwischen existieren auch SGA, welche ohne einen Cuff hergestellt werden. Ein Beispiel ist die I-GEL-Maske (Intersurgical, Sankt Augustin, Deutschland), welche sich durch ein Gelkissen an den Larynxeingang anlegt. Dieses System wurde als SGA in der bereits erwähnten AIRWAYS-2 Studie verwendet. Hier konnte kein signifikanter Unterschied im Outcome nach 30 Tagen [Benger et al., 2018], beziehungsweise drei bis sechs Monaten [Benger et al., 2020] nach der Reanimation nachgewiesen werden.

Diese Überlegungen führten zur aktuellen ERC-Leitlinien Empfehlung die ETI nur dann initial einzusetzen, wenn mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine korrekte Platzierung im ersten Versuch und mit geringen Unterbrechungszeiten zu rechnen ist. Die Autoren vermuten allerdings einen möglicherweise geringeren Aspirationsschutz bei SGA, weshalb die

Anwendung eines ETI unter oben genannten Einschränkungen noch als Standard anzusehen ist [Soar et al., 2021].

1.3 Physiologie der Atmung

Im physiologischen Zustand wird die Atembewegung vor allem durch Kontraktion des Diaphragmas und den daraus entstehenden intrathorakalen Unterdruck erzeugt. Es wird Luft aus der Umwelt in das luftleitende System, bestehend aus den Bronchien, gesogen. In diesen Strukturen findet noch kein Gasaustausch statt. Deshalb wird das Volumen dort als **Totraum** bezeichnet. Dieser lässt sich mit ungefähr 2 ml/kg Körpergewicht abschätzen [Scharffenberg et al., 2017]. Ein Erwachsener mit 75 kg Körpergewicht hätte also ca. 150 ml Totraum. Im weiteren Verlauf strömt die Luft in die Alveolen. Hier findet der Gasaustausch in das Blut über die Blut-Luft-Schranke statt.

Das Volumen eines normalen Atemzuges, wird Atemzugsvolumen oder **Tidalvolumen** genannt. Normalerweise liegt dies bei ca. 8 ml/kg Körpergewicht [Scharffenberg et al., 2017], im obigen Beispiel also ungefähr bei 600 ml. Daneben stehen noch Reservevolumina zur Verfügung, die bei forcierter Expiration, beziehungsweise Inspiration, rekrutiert werden können. Zusammen mit dem Tidalvolumen bilden sie die Vitalkapazität, welche beim Erwachsenen ca. 4-5 l umfasst [Scharffenberg et al., 2017]. Ein weiterer Teil des gesamten Lungenvolumens, der Totalkapazität von ca. 6-8 l [Scharffenberg et al., 2017], bildet das nicht mobilisierbare Residualvolumen. Diese Volumina sind bei Überlegungen über die Verteilung von Gasen, wie Sauerstoff und CO₂, entlang eines Konzentrationsgradienten mit zu bedenken.

In Ruhe werden 8-16 Atemzüge pro Minute durchgeführt [Scharffenberg et al., 2017]. Die **Atemfrequenz** bildet multipliziert mit dem Tidalvolumen das Atemzeitvolumen. Da die Frequenz in der Regel pro Minute angegeben wird, wird in diesem Kontext auch vom **Atemminutenvolumen** gesprochen. Im obigen Fall läge dieser Wert bei 5,3-6,3 l/min.

Die Mobilisierung von Volumina während der Atmung wird durch die **Compliance** der Lunge beeinflusst. Diese ist definiert als die Volumenänderung pro Einheit Druckänderung.

$$Compliance = \frac{\Delta Volumen}{\Delta Druck}$$

Compliance verhält sich nicht linear, sondern am ehesten sigmoidal. Das bedeutet, dass sie zu Beginn, wenn also der Druck klein ist, durch kollabierte Alveolen kleiner ist als im

Mittelbereich. Ähnlich verhält es sich am Ende, wenn das Druckniveau hoch ist, weil dann eine Überdehnung der Lunge stattfindet. [Scharffenberg et al., 2017]

Ein entscheidender Unterschied zwischen physiologischer und mechanischer Beatmung ist, dass die physiologische Inspiration, wie schon erwähnt, mittels Unterdrucks abläuft. Bei mechanischer Beatmung bleibt der transpulmonale Druck stets positiv. Deshalb ist diese Form der (Be-) Atmung an sich schon mit einem höheren Risiko für Lungenschäden vergesellschaftet [Gattinoni et al., 2017].

Die Atmung folgt vor allem dem Ziel **Sauerstoff** einzuatmen und **CO₂** abzuatmen. Für die Diffusion über die Blut-Luft-Schranke ist neben der Diffusionsstrecke vor allem die Partialdruckdifferenz entscheidend [Scharffenberg et al., 2017].

Für Sauerstoff liegt die Partialdruckdifferenz zu Beginn des Prozesses bei etwa 25 mmHg in Raumluft mit 21% Sauerstoff und bei 50-60 mmHg bei einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (**FiO₂**) von 100%. Die Erhöhung der FiO₂ kann also dazu beitragen die Oxygenierung des Blutes, selbst unter nicht optimalen Bedingungen, deutlich zu verbessern. Bei CO₂ liegt die Differenz zwar nur bei etwa 6 mmHg, jedoch ist die Löslichkeit von CO₂ um ein Vielfaches höher. Deshalb ist Ursache einer Hyperkapnie in der Regeln nicht diffusionsbedingt, sondern meist Folge einer Hypoventilation [Larsen et al., 2009 S. 46ff.].

Da CO₂ im Blut zum größten Teil gelöst als Kohlensäure und Natriumbikarbonat vorliegt, ist es auch Teil eines Puffersystems. Steigt die CO₂ Menge im Blut, beispielsweise als Folge einer Hypoventilation, kommt es zu einer Verschiebung des **pH**-Wertes in das saure Milieu. Dieser Vorgang wird respiratorische Azidose genannt werden. Eine akute Azidose, als mögliche Folge des Herzkreislaufstillstands, führt unter anderem zur Erweiterung der Hirngefäße und kann damit den intrakraniellen Druck erhöhen [Larsen et al., 2009 S. 75].

Sinkt hingegen die CO₂ Menge im Blut, führt das zu einer Alkalose, einer Erhöhung des pH-Wertes ins Basische. Ursache dafür kann eine Hyperventilation sein. Die Alkalose kann sich in einer Verminderung der cerebralen Perfusion auswirken [Larsen et al., 2009 S. 76].

Die Beispiele machen deutlich, dass der pH-Wert durch die Beatmung beeinflusst werden kann. Deshalb spielt diese neben der Sauerstoffversorgung auch über diesen Pfad eine Rolle für die Durchblutung und Stoffwechselprozesse im menschlichen Körper.

1.4 Beatmungsparameter

Um eine ausreichende Atmung zu gewährleisten, können an den meisten handelsüblichen Beatmungsgeräten meist unabhängig vom Beatmungsmodus (s. Kapitel 1.5) gewisse Beatmungsparameter eingestellt werden.

Dazu zählen Atemfrequenz, Tidalvolumen und FiO_2 , welche bereits bei der Physiologie der Atmung (s. Kapitel 1.3) erwähnt wurden.

Im Falle einer druckkontrollierten Beatmung, wird anstelle des Tidalvolumen ein inspiratorischer Druck (p_{insp}) eingestellt, welcher das obere Druckniveau angibt auf dem die Einatmung erfolgen soll. Das Atemzugvolumen ergibt sich dann aus dem Integral des Luftflusses, der während der Einatemzeit in den Patienten strömt.

Zusätzlich kann ein positiver endexpiratorischer Druck (**PEEP**) festgelegt werden. Es verbleibt stets ein Mindestdruck in den Atemwegen. Dieser soll helfen die Alveolen offen zu halten und damit die Compliance nahe am linearen Bereich zu halten.

Außerdem kann ein maximaler Druck (p_{max}) dazu verwendet werden, bei hohen Drücken den aktuellen Beatmungshub abzurechnen und potentiellen Barotraumata vorzubeugen.

Darüber hinaus kann auch das Zeitverhältnis zwischen Inspiration und Expiration (**I:E**) verwendet werden, um bei höheren Werten mehr Zeit zur Einatmung zu lassen. Damit wird die Chance auf verringerte Spitzendrücke erhöht. Bei druckkontrollierten Beatmungen steigt das Tidalvolumen, die Anpassung des p_{insp} muss manuell erfolgen. Wird das I:E Verhältnis verringert, steigt die Zeit zur Expiration und kann damit eine bessere Entleerung der Lunge, insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, erzielen. [Scharffenberg et al., 2017]

Für Beatmungsmodi, die eine Unterstützung der Spontanatmung zulassen, kann ein Trigger-Flow, welcher verwendet wird um spontane Atemzüge zu erfassen, sowie ein Atemunterstützungsdruck, welcher den Druck darstellt um den der spontane Atemzug zusätzlich verstärkt wird, eingesetzt werden. Dabei spricht man von assistierter Spontanatmung (**ASB**), wobei diese Abkürzung häufig für den Unterstützungsdruck verwendet wird.

1.5 Ausgewählte Beatmungsformen

Im Folgenden werden drei häufig verwendete Beatmungsmodi vorgestellt und miteinander verglichen. Diese sind „Volume controlled Ventilation“ (VCV), „Continuous positive airway pressure“ (CPAP), sowie „Bilevel Positive Airway Pressure“ (BIPAP) mit „Assisted Spontaneous Breathing“ (ASB). Die letzten beiden Beatmungsformen sind den druckkontrollierten Verfahren zuzuordnen, während die VCV eine volumenkontrollierte Beatmung darstellt.

1.5.1 VCV

Die Volumen-kontrollierte-Beatmung stellt eine der Urformen der Überdruckbeatmungsformen dar. Die maschinelle Form ist vergleichbar mit einem Beatmungsbeutel. Dabei wird durch den Beutel ein festgelegtes Luftvolumen in den Patienten insuffliert. Daraus ergibt sich in der einfachen Bedienbarkeit ein großer Vorteil. Anwender müssen lediglich das Tidalvolumen und die Atemfrequenz festlegen und erzeugen ein verlässliches Atemzugvolumen. Allerdings kann eine verminderte Compliance zu hohen Druckleveln führen, die benötigt werden, um das vorgegebene Volumen in der vorhandenen Zeit in die Lunge zu leiten. Dabei entsteht das Risiko für hohe Atemspitzendrücke [Larsen et al., 2009 S. 193].

1.5.2 CPAP

Im Gegensatz zur kontrollierten Beatmung bei VCV handelt es sich bei CPAP um ein rein unterstützendes Verfahren. Das bedeutet, dass die Patienten in der Regel eine Spontanatmung besitzen. Mittels eines PEEP wird versucht eine bessere Compliance zu erreichen, um damit die Atemarbeit zu verringern. Bei hohem PEEP kann es möglicherweise zu druckbedingten Schäden im Lungengewebe kommen. Zusätzlich bietet der Modus keinen Schutz vor nicht ausreichender Atmung [Larsen et al., 2009 S. 204].

1.5.3 BIPAP-ASB

Der Modus BIPAP wurde in den späten 1980ern beschrieben und stellt eine Erweiterung der CPAP Beatmung dar [Benzer, 1988]. Es handelt sich um eine CPAP-Beatmung, die zwischen zwei Drucklevel alterniert. Ähnlich dem CPAP-Modus kann der Patient auch hier jederzeit spontan atmen und zusätzlich eine Druckunterstützung für selbstständige Atemzüge erhalten. Allerdings werden, durch den Wechsel der Druckniveaus, zusätzlich kontrollierte Atemzüge provoziert. Daher stellt BIPAP-ASB eine Kombination aus spontaner und kontrollierter Beatmung dar [Hörmann et al., 1994].

1.5.4 Anwendung bei der Reanimation

Der VCV-Modus kann verhältnismäßig verlässlich für angemessene Atemminutenvolumina sorgen. In einer Phantom-Studie zeigte sich aber unter Reanimation ein signifikant höherer Spitzendruck als bei druckkontrollierter Beatmung [Neumann et al., 2021]. Bei Einstellung eines entsprechenden Grenzwertes für den p_{Max} können hohe Spitzendrücke vermieden werden. Allerdings kann dann das Atemminutenvolumen nicht mehr zugesichert werden.

CPAP hingegen würde sich im Kontext der Reanimation auf das Vorhandensein ausreichender Thoraxkompressionen verlassen, um mit den entstehenden intrathorakalen Druckunterschieden eine Ventilation zu erzeugen. Deshalb ist davon auszugehen, dass Kompressionspausen unweigerlich zu Beatmungspausen führen. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass Überdruckbeatmung bei geringem kardialen Auswurf einen negativen Effekt auf die kardiale Vorlast hat [Pepe et al., 2005]. Daher könnte dieser Modus mit den zu erwartenden geringen Atemzugvolumina einen positiven Einfluss besonders auf traumatische Kreislaufstillstände haben [Lott et al., 2021].

BIPAP-ASB bietet dagegen durch das fixierte obere Druckniveau ein geringeres Überdruckrisiko als VCV. [Larsen et al., 2009 S. 221]. Auch dieser Modus könnte durch die Thoraxkompressionen ausgelöste Atemzüge unterstützen, umgeht aber das Risiko einer Apnoe durch die alternierenden Drucklevel.

Es ist zu beachten, dass es sich bei den Argumenten für und wider der einzelnen Beatmungsformen lediglich um Abschätzungen handelt. Bislang fehlt es in den einschlägigen Studien noch an Evidenz mit Bezug auf menschliche Patienten. Dies trifft auch auf die Empfehlung der kontinuierlichen Beatmung nach Sicherung des Atemwegs zu. Ein Bedenken ist dabei unter anderem, dass der obere Atemwegsdruck in Kombination mit den Thoraxkompressionen zu Barotraumatata führen kann. Des Weiteren stellt insbesondere bei SGA ein Überschreiten des Cuff-Druckes ein Risiko für eine Atemwegsleckage dar [Bernhard et al., 2016].

In einer Befragung von Schockraumpersonal durch Cordioli et. al. zeigte sich Heterogenität in der Praxis. Ein Großteil der Befragten gab an regelmäßig Probleme bei der Beatmung zu haben. Es zeigte sich auch keine klare Leitlinien Adhärenz [Cordioli et al., 2018]. Auch diese Ergebnisse können als Hinweis verstanden werden, dass die bisherigen Empfehlungen noch nicht ausreichend fundiert sind, um tatsächliche Anwendung in der Praxis zu finden.

1.6 Kontrolle von Beatmung und Reanimation

Die eingestellte Beatmung kann über das Beatmungsgerät, die Ein- und Ausatemluft, sowie die Blutgasanalyse kontrolliert werden.

Das Beatmungsgerät erfasst die tatsächlich erreichten Werte für Atemfrequenz, Tidalvolumen und damit Atemminutenvolumen. Außerdem wird der **maximal inspiratorische Druck** gemessen, also der Spitzendruck der während der Einatemphase erreicht wurde. Werte über 30 cm H₂O sollten vermieden werden. Diese stehen im Verdacht unerwünschte Folgen wie ARDS¹ auslösen zu können. Dafür konnte eine retrospektive monozentrische Studie eine Odds-Ratio von 1,6 ausmachen [Gajic et al., 2005]. Auch die aktuelle Leitlinie zur invasiven Beatmung gibt eine schwache Empfehlung, vor allem auf Basis von Studien zur Beatmung von Patienten mit ARDS, einen endinspiratorischen Druck von 30 cm H₂O oder weniger anzustreben [Adamzik et al., 2017].

In der Atemluft können die Partialdrücke für Sauerstoff und CO₂ gemessen werden. Eine besondere Bedeutung hat das **end-tidale CO₂**, da es in Korrelation mit der Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Spontankreislaufes zu stehen scheint. In Studien scheint ein Schwellenwert von 10 mmHg nach 20 min Reanimation gute Voraussagequalität zu haben [Levine et al., 1997, Sutton et al., 2016]. Allerdings wird dieser Wert von vielen Störfaktoren beeinflusst. So scheinen die Ursache des Herzkreislaufstillstandes, der initiale Herzrhythmus, aber auch Faktoren wie eine erfolgte Laienreanimation Einfluss auf diesen Parameter zu haben [Heradstveit et al., 2012]. Daher kommen [Paiva et al., 2018] zu dem Schluss, dass eher Extrem- oder Trendwerte verwendet werden sollten um prognostische Eigenschaften abzuleiten, solange keine weiteren Informationen zu den angemessenen Messrahmenbedingungen existieren.

Zusätzlich können auch die Partialdrücke der Atemgase in der Blutgasanalyse bestimmt werden. Diese werden dann als **pO₂** beziehungsweise **pCO₂** bezeichnet. Die Bestimmung des pH-Wertes kann im gleichen Zuge erfolgen. Es ist wenig verwunderlich, dass die Bestimmung des pO₂ vor allem im arteriellen Blut sinnvoll ist. Die Bestimmung des pCO₂ und pH-Wertes kann auch in venösem Blut gut interpretiert werden. Allerdings sollte dann die Verwendung von Proben aus gleichen Gefäßtypen angestrebt werden, um Trends erkennen und einordnen zu können [Kelly, 2010].

¹ Acute Respiratory Distress Syndrome

1.7 Kompressionssysteme

Andauernde Reanimations-Bemühungen können zu Erschöpfung im Behandlungsteam und damit zu unzureichenden Thoraxkompressionen führen [Jo et al., 2015, Sugerman et al., 2009]. Daher lag der Gedanke nahe, die Therapie durch automatische Thoraxkompressionssysteme (AMCCD) zu ergänzen.

1.7.1 LUCAS-Kompressionssystem

In weiten Teilen Bayerns und im Rettungsdienst der Stadt München wird regulär das LUCAS-Kompressionssystem (Stryker GmbH & Co. KG, Kalamazoo USA) vorgehalten (s. Abbildung 1). Dabei handelt es sich um ein Gerät, welches die Kompressionen mittels eines sogenannten Stempels ausführt. Zwischen der Version 2 und 3 gibt es werksseitig keine Unterschiede im Bezug auf die Kompressionsparameter. Das Gerät führt 100 ± 2 Kompressionen pro Minute mit einer Tiefe von $40 - 53 \pm 2$ mm abhängig von der Brustbeinhöhe durch [JOLIFE-AB, 2014, JOLIFE-AB, 2018].

1.7.2 Evidenz

Ziel der Geräte ist es qualitativ konstante Thoraxkompressionen über längere Zeit zu ermöglichen. Sie sind nicht unumstritten, weshalb hier auf einige Arbeiten eingegangen werden soll, um die aktuelle Einordnung des ERC nachzuvollziehen.

Als die Geräte auf den Markt kamen, konnte in einer Tierstudie an 14 Schweinen ein verbesserter zerebraler Blutfluss und höhere end-tidale CO_2 Werte in der Gruppe gemessen werden, welche mit dem LUCAS-Gerät behandelt wurde [Rubertsson et al., 2005]. Andere Tierstudien kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass die Geräte gleich gute oder bessere Ergebnisse erzielen [Gates et al., 2012].

Auch am Menschen konnten verbesserte physiologische Messwerte festgestellt werden. Durch Vermessung des Herzens mittels transösophagealer Echokardiographie bei 20 Patienten, während entweder manueller oder mechanischer Thoraxkompressionen, konnte eine stärkere ventrikuläre Wandbewegung in der Interventionsgruppe festgestellt werden. Obgleich die tatsächlichen Folgen für den Patienten unklar sind [Colombo et al., 2019].

Auch wenn die Auswertung physiologischer Daten in kontrollierten Szenarien beziehungsweise Laborbedingungen durchaus vielversprechend wirkt, so muss dennoch der Effekt in klinischen Erhebungen differenzierter beobachtet werden.



Abbildung 1 LUCAS-Reanimationssystem:

Das vom Rettungsdienst und im Schockraum verwendete LUCAS-Kompressionssystem. Das Gerät wird um den Brustkorb fixiert. Im Anschluss führt der Stempel (in der Mitte des Bildes) nach Einstellung die Thoraxkompressionen durch.

Die Abbildung des LUCAS®3 Thoraxkompressionssystem auf dieser Seite dient Anschauungszwecken und erfolgt mit freundlicher Unterstützung der Stryker GmbH & Co. KG.

Das LUCAS-System zeigte, in randomisiert kontrollierten Studien zur Nichtunterlegenheit, keinen signifikanten Unterschied in den Überlebensraten, oder gutem neurologischen Ergebnis² [Perkins et al., 2015, Rubertsson et al., 2014].

² Ein gutes neurologisches Ergebnis wird als CPC-score von 1 oder 2 definiert, diese zwei Kategorien (CPC 1,2 vs. CPC 3,4) bieten den Vorteil in der Regel direkt aus einem Arztbrief

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Metaanalyse, die neben den oben beschriebenen Arbeiten noch eine Arbeit zum LUCAS-System und zwei zum AutoPulse System (ZOLL Medical, Chelmsford USA) enthält. Die Autoren konnten auch keine Hinweise auf eine Überlegenheit des Systems gegenüber der manuellen Thoraxkompression feststellen. [Gates et al., 2015]

Auch eine Metaanalyse mittels eines bayesschen Netzwerks konnte keine Unterschiede zwischen manueller Kompression und dem LUCAS Gerät feststellen³. Dabei wurden Überleben an verschiedenen Zeitpunkten sowie neurologische Erholung und Reanimationsverletzungen mit einbezogen, sofern die Daten in der Publikation vorhanden waren [Khan et al., 2018].

Dem gegenüber steht eine clusterrandomisierte Studie über vier Rettungsdienstbereiche, die ein signifikant niedrigeres 30-Tage-Überleben in der LUCAS-Gruppe feststellte. Dies mag aber auch dem Aspekt geschuldet sein, dass die Patienten in der Interventionsgruppe signifikant älter waren. Da nach 180 Tagen keine signifikanten Unterschiede in der Überlebensrate mehr festzustellen waren, ist die Aussagekraft der Untersuchung trotz der 278 eingeschlossenen Patienten eher gering. [Karasek et al., 2020]

Darüber hinaus gibt es auch Hinweise darauf, dass unter mechanischer Thoraxkompression die Inzidenz von Verletzungen wie Atemwegsblutungen zunimmt [Asha et al., 2020]. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass eine ungünstige zeitliche Zusammenkunft von Überdruckbeatmung und Thoraxkompression den intrathorakalen Druck zu stark erhöht.

Auch eine Metaanalyse beschreibt auf Basis zweier post-mortem Beobachtungsstudien an Patienten nach erfolgloser Reanimation eine höhere Wahrscheinlichkeit von Verletzungen unter mechanischer Thoraxkompression. Allerdings ist die Relevanz derartiger Verletzungen für das Outcome nicht bekannt. [Gates et al., 2012]

Ähnliche Befunde zeigten sich auch in einer Autopsie Studie über sieben Jahre an Individuen nach Reanimation. Hier wurden ebenfalls höhere Verletzungsraten bei Patienten nach

[Fortsetzung ²] ableitbar zu sein, ohne den Patienten nochmals untersuchen zu müssen. Allerdings fehlt durch dieses Vorgehen auch die detaillierte Einordnung eventueller Residuen. Dennoch bietet dieser Score wohl eine bessere patientenrelevante Klassifikation als der Vergleich des Überlebens an spezifischen Zeitpunkten. [Ajam et al., 2011]

³ Im Gegensatz zum AutoPulse Gerät, welches hier aber nicht weiter Thema sein soll.

mechanischer Thoraxkompression festgestellt, jedoch ohne signifikant höhere Schwere oder Hinweise darauf, dass diese Verletzungen die Todesursache gewesen sein könnten.

[Ondruschka et al., 2018]

Bei derartigen Erhebungen mag es schwierig sein etwaige Störfaktoren zu isolieren. Die Beobachtung der vergleichbaren Schwere der Verletzungen und die fehlenden Hinweise auf deren Zusammenhang mit dem Versterben der Patienten ist, bis zum Vorliegen weiterer Studien, kein ausreichender Grund mechanische Kompressionsgeräte nicht zu verwenden.

Allerdings zeigte eine Registeranalyse des Deutschen Reanimationsregisters an über 26000 Patienten eine Überlegenheit der manuellen Kompression gegenüber dem mechanischen Vorgehen in Hinblick auf Überleben und Eintreten eines Spontankreislaufes. [Bernhard et al., 2018] Leider umfasst die Arbeit nur <10 % Patienten mit Kompressionshilfe. Was am Ehesten auf die restriktive Haltung des ERC in der Leitlinien-Empfehlung zurückzuführen ist [Deakin et al., 2010, Nolan et al., 2005, Soar et al., 2015].

Die Anwendung von mechanischen Thoraxkompressionssystemen scheint, nach bisherigem Kenntnisstand, der manuellen Thoraxkompression nicht überlegen, während potentielle Schäden, noch unklarer Relevanz, weiterer Klärung bedürfen. Deshalb sieht die aktuelle ERC-Leitlinie keinen regulären Einsatz der Geräte vor [Soar et al., 2021].

Obgleich sie in der präklinischen Notfallmedizin bereits weite Verbreitung gefunden haben [Govindarajan et al., 2012]. Auch in Bayern sollen diese auf jedem notarztbesetzten Rettungsmittel vorgehalten werden [ÄLRD-Bayern, 2016]. Dies mag daran liegen, dass die Kompressionshilfe auch in schwierigen Lagen, wie dem Transport über eine Treppe unter Reanimation, weiterhin angemessene Leistung erbringen kann [Bekgoz et al., 2020] und personelle Ressourcen für andere Maßnahmen, wie beispielsweise das Anlegen von Gefäßzugängen, verfügbar machen kann. Aber auch innerklinisch scheinen die Geräte unter anderem die Durchführung interventioneller Verfahren, wie die perkutane transluminale Koronarangioplastie, unter Reanimation zu erleichtern [Wagner et al., 2010]. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da, wie bereits beschrieben, ein Großteil der Todesfälle durch koronare Herzkrankheit mit dem plötzlichen Herztod in Verbindung stehen [Grasner et al., 2013].

2 Problemstellung

Kardiopulmonale Reanimation ist aufgrund der hohen Inzidenz des plötzlichen Herztodes von hoher Bedeutung sowohl für die prä- als auch die innerklinische Notfallmedizin. Insbesondere die präklinische Versorgung findet meist unter widrigen Bedingungen statt, die nicht mit den räumlichen, materiellen und personellen Ressourcen einer Schockraumversorgung vergleichbar sind. Deshalb müssen unter diesen Umständen therapeutische Optionen, neben ihrem medizinischen, auch in Bezug auf ihren praktischen Nutzen abgewogen werden.

Mechanische Thoraxkompressionssysteme stehen zwar im Verdacht mit höheren Verletzungsraten verbunden zu sein, deren klinische Bedeutung für das funktionale Behandlungsergebnis aber unklar bleibt. Allerdings können sie geringere Unterbrechungen bei konstanter Leistung gewährleisten. Diese Eigenschaft ist vor allem für schwierige Rettungs- und Transportwege vorteilhaft, aber auch dann, wenn nicht genug Personal verfügbar ist um ermüdungsbedingte Qualitätsminderungen zu vermeiden.

Für die flächendeckende Anwendung sind aber noch einige Forschungsfragen zu beantworten. Es bedarf einer Klärung der Auswirkungen der vermehrten Verletzungen durch die angewendeten Systeme. Zudem muss die Frage nach der angemessenen Beatmungsform im Speziellen auch für diese Systeme untersucht werden. Um an die bisher noch sehr dürftige Studienlage zu diesem Thema anschließen zu können, ist es gerechtfertigt, sich lediglich auf Patienten mit ETI festzulegen, um andere Störfaktoren durch SGA aus der Erhebung zu eliminieren.

Da bisher noch keine Empfehlungen zur idealen Beatmung bei Reanimation mit automatischer Kompressionshilfe existieren [Bernhard et al., 2016], versucht diese Arbeit mit einer Pilotstudie darauf einzugehen.

Hierfür wird der Einfluss der oben genannten häufig verwendeten Beatmungsmodi, BIPAP-ASB, CPAP und VCV, auf die Reanimation mit mechanischem Kompressionssystem und Atemwegssicherung mittels ETI untersucht. Dabei gilt es die Hypothese abzulehnen, dass es keinen Unterschied zwischen den drei Protokollen in Bezug auf die gemessenen Beatmungsvariablen gibt.

3 Material und Methoden

Die randomisierte kontrollierte Pilotstudie wurde zwischen 1. November 2017 und 12. Dezember 2019 monozentrisch am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM), Deutschland, durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der TUM (159/17) genehmigt, die eine aufgeschobene Einwilligung für überlebende Patienten und einen Verzicht auf die Einwilligung für verstorbene Patienten genehmigte. Die Studie wurde bei Clinicaltrials.gov registriert (NCT03347175).

Die Patientenrekrutierung erfolgte durch den behandelnden Anästhesisten. Potentielle Probanden mussten bei Ankunft im Schockraum einen anhaltenden präklinischen Herzkreislauf-Stillstand haben, über eine erweiterte Atemwegssicherung mittels Endotrachealtubus verfügen und Thoraxkompressionen mit einem AMCCD erhalten. Dabei handelte es sich ausschließlich um das LUCAS® System (Stryker GmbH & Co. KG, Kalamazoo USA). Darüber hinaus wurden Patienten ausgeschlossen, wenn das Behandlungsteam erwartete, die Reanimation nicht für mindestens 15 Minuten fortzusetzen.

Nach Ankunft und Übergabe im Schockraum wurde der Patient auf dem Tisch des Computertomographen (CT) positioniert, während die HLW mit dem AMCCD des präklinischen Notfallteams fortgesetzt wurde. Nach Anschluss des Monitorings und des Beatmungsgeräts des Schockraums wurde der Patient entsprechend dem Studienprotokoll beatmet und der Studienzeitraum begann. Parallel dazu wurde ein Ganzkörper-CT durchgeführt und die Blutproben wurden analysiert. Es wurden zusätzliche periphere oder zentrale venöse Zugänge und ein arterieller Zugang gelegt.

Alle Patienten wurden mit einem Oxylog3000® (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) beatmet. Die Auswertung umfasste die Beatmung während der ersten 15 Minuten nach Ankunft im Schockraum und dem Beginn der Beatmung mit den schockraumeigenen Geräten.

Die Patienten der „BIPAP“-Gruppe wurden mit BIPAP-ASB (s. Kapitel 1.5.3) beatmet. Der Inspirationsdruck wurde auf 26 cm H₂O eingestellt, während die Spontanatmung mit 10 cm H₂O und einer steilen Rampe unterstützt wurde. Außerdem wurde der PEEP auf 5 cm H₂O und die Atemfrequenz auf 12/min festgelegt.

Der Beatmungsmodus für Patienten in der „CPAP“-Gruppe war eine passive Ein- und Ausatmung durch die Thoraxkompression in Kombination CPAP-Beatmung (s. Kapitel 1.5.2). Die für die Atmung notwendigen Druckdifferenzen sollen dabei lediglich durch

äußeren Druckveränderungen des Kompressionssystems erzeugt werden. Die Beatmungsparameter für diesen Modus waren ein PEEP von 20 cm H₂O und kein ASB.

Die Patienten in der „VCV“-Gruppe wurden mit VCV (s. Kapitel 1.5.1) beatmet. Das Tidalvolumen wurde auf 6 - 8 ml/kg (angenommenes ideales Körpergewicht) eingestellt. Der PEEP lag bei 5 cm H₂O und die Atemfrequenz bei 12/min.

Alle Gruppen hatten den gleichen maximalen Inspirationsdruck von 40 cm H₂O. Das Behandlungsteam durfte die Beatmungseinstellungen aus Sicherheitsgründen zu jedem Zeitpunkt innerhalb des 15-minütigen Studienzeitraums ändern, wenn die Beatmung des Patienten als unzureichend erachtet wurde.

Das Augenmerk der Studie lag auf der Qualität der Beatmung während der ersten 15 Minuten nach Aufnahme in die Notaufnahme, Anschluss an das Studienbeatmungsgerät und Beginn des zugewiesenen Beatmungsprotokolls. Der primäre Endpunkt war das Tidalvolumen, die sekundären Endpunkte waren Atemminutenvolumen und end-tidales CO₂. Tidalvolumen und Atemminutenvolumen wurden als Qualitätsmarker für die Ventilation gewählt, das end-tidale CO₂ als Qualitätsmarker für den Gasaustausch. Diese Werte wurden von der Software des Beatmungsgerätes automatisch erfasst. Mehrere explorative Endpunkte wurden zusätzlich bewertet, wie die effektive Atemfrequenz, der effektive PEEP und der effektive maximale Inspirationsdruck.

Als Rückkehr des Spontankreislaufs (ROSC) wurde es gewertet, wenn der Patient während der Reanimation mindestens einmal ohne Thoraxkompressionen spontane Kreislaufaktivität zeigte. Da die Etablierung eines arteriellen Zugangs unter HLW in der Regel schwierig ist und nicht zuverlässig von einem venösen Zugang unterschieden werden kann, wurden pH- und pCO₂-, aber nicht pO₂-Werte, einmalig am Ende des Studienzeitraums ausgewertet.

Kontinuierliche Variablen wurden automatisch von einem Computer erfasst, der über die RS-232 Schnittstelle mit dem Beatmungsgerät verbunden war. Dieser betrieb die VentView® Software (Drägerwerk AG & Co. KgaA, Lübeck, Deutschland). Diese speichert alle Daten des Beatmungsgeräts (wie Druckwerte und Beatmungsmodus) in Intervallen von zehn Sekunden.

Die Blutgasproben wurden mit einem Rapid-Point 500® (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) Point-of-Care-Analysegerät untersucht.

Patientencharakteristika wurden aus den Krankenblättern der präklinischen Behandlungsteams und der Anästhesiedokumentation des klinikinternen Notfallteams erfasst. Die Patientenanamnese wurde durch Informationen aus dem Rettungsdienstprotokoll, der Befragung von Angehörigen oder dem Krankenhaussystem erhoben.

Die Randomisierung erfolgte 1:1:1 unter Verwendung des auf randomization.com bereitgestellten Algorithmus [Gerard E. Dallal, 2017]. Es wurde keine Blockrandomisierung durchgeführt. Die Zuteilungen wurden in versiegelten blickdichten Umschlägen aufbewahrt.

Die Studie konnte nicht als vollständig verblindete Studie durchgeführt werden, da das Behandlungsteam das Beatmungsgerät entsprechend der Gruppenzuordnung einstellen musste. Aufgrund des Studiensettings und der erwarteten niedrigen Rekrutierungsrate von zwei Patienten pro Monat konnte kein zweites verblindetes Team vorgehalten werden, um das Management der Intervention von der Patientenversorgung zu trennen. Die Verblindung der Patienten kann als gegeben angenommen werden. Das Team, das für die Plausibilitätsprüfung der Daten, die Auswertung und die Analysen zuständig war, wurde nicht über die Interventionsgruppe informiert, obwohl nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Behandlungszuordnung aus den gesammelten Daten abgeleitet werden könnte.

Die Zielgröße von 10 Patienten pro Gruppe wurde ohne Berechnung des Stichprobenumfangs festgelegt, da hierfür noch keine Daten aus der Literatur zur Verfügung standen.

Die primäre Analyse war eine Per-Protokoll-Analyse, bei der alle Patienten dem Beatmungsmodus zugeordnet wurden, den sie tatsächlich erhalten hatten. Es wurden also nur Werte analysiert, die während der zugewiesenen Behandlung erhoben wurden.

Die statistische Analyse wurde mit R Version 3.6.2 [R Core Team, 2019] durchgeführt. Für zeitliche Verlaufsdaten wurden generalisierte lineare gemischte Modelle für wiederholte Messungen verwendet [Bates et al., 2015, Kuznetsova et al., 2017]. Eine Varianzanalyse wurde als Post-hoc-Analyse durchgeführt. Weitere Post-hoc-Analysen und Analysen von diskontinuierlich verfügbaren Datenpunkten wurden mit Kruskal-Wallis-Tests, Mann-Whitney-U-Tests und Chi-Quadrat-Tests durchgeführt, je nach Notwendigkeit. Der hierarchische Ansatz wurde zur Korrektur von Alphafehler-Kumulierung innerhalb gleicher Variablen ausgewählt. Aus Machbarkeitsgründen im Rahmen der Pilotstudie erfolgte keine Korrektur einer Alphafehler-Kumulierung bei ähnlichen Variablen. Eine vollständige Auflistung der verwendeten Pakete findet sich in Kapitel 10.1.

Allen Blutprobenwerten, die vom Point-of-Care-Blutgasanalysegerät als „hoch“ oder „niedrig“ gemeldet wurden, wurde die obere oder untere Grenze ihres jeweiligen Bereichs zugewiesen, entsprechend dem von Lachin beschriebenen Konzept der informativ fehlenden Werte [Lachin, 1999]. Die Analysen von end-tidalem CO₂, pH- und pCO₂-Werten wurden um ihre jeweiligen Störfaktoren bereinigt, einschließlich Natriumbicarbonat-Infusionen, Zeitpunkt der Blutentnahme und Quelle der Probe (venös oder arteriell).

4 Ergebnisse

Es wurden 30 von 53 untersuchten Patienten randomisiert, wobei je zehn Patienten jedem Beatmungsmodus zugewiesen wurden (s. Abbildung 2). Die Patienten waren überwiegend männlich (80 %), mit einem medianen Alter von 67 [Q₂₅-Q₇₅: 56-77] Jahren. Zwei Patienten wurden nicht entsprechend dem zugewiesenen Modus beatmet. Ein Patient, der CPAP zugewiesen war, wurde mit dem BIPAP-ASB-Modus beatmet, während ein anderer BIPAP-ASB zugewiesen war und mit VCV beatmet wurde. Es gab nahezu keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die Ausnahme bildet das mittlere etCO₂ der CPAP-Gruppe in der ersten Minute, welches signifikant niedriger war, als in den anderen beiden Gruppen. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die ersten Studien-Beatmungshübe bereits in die Berechnung eingeflossen sind. Das Gros der Studienpatienten zeigten in der BGA eine deutliche Azidose mit einem medianen pH von 6,86 [Q₂₅-Q₇₅: 6,67-6,99], sowie eine Hyperglykämie im Median von 296 mg/dl [Q₂₅-Q₇₅: 220-338 mg/dl]. Nur ein Patient, welcher sich in der BIPAP-Gruppe befand, konnte im weiteren Verlauf lebend entlassen werden (s. Tabelle 1).

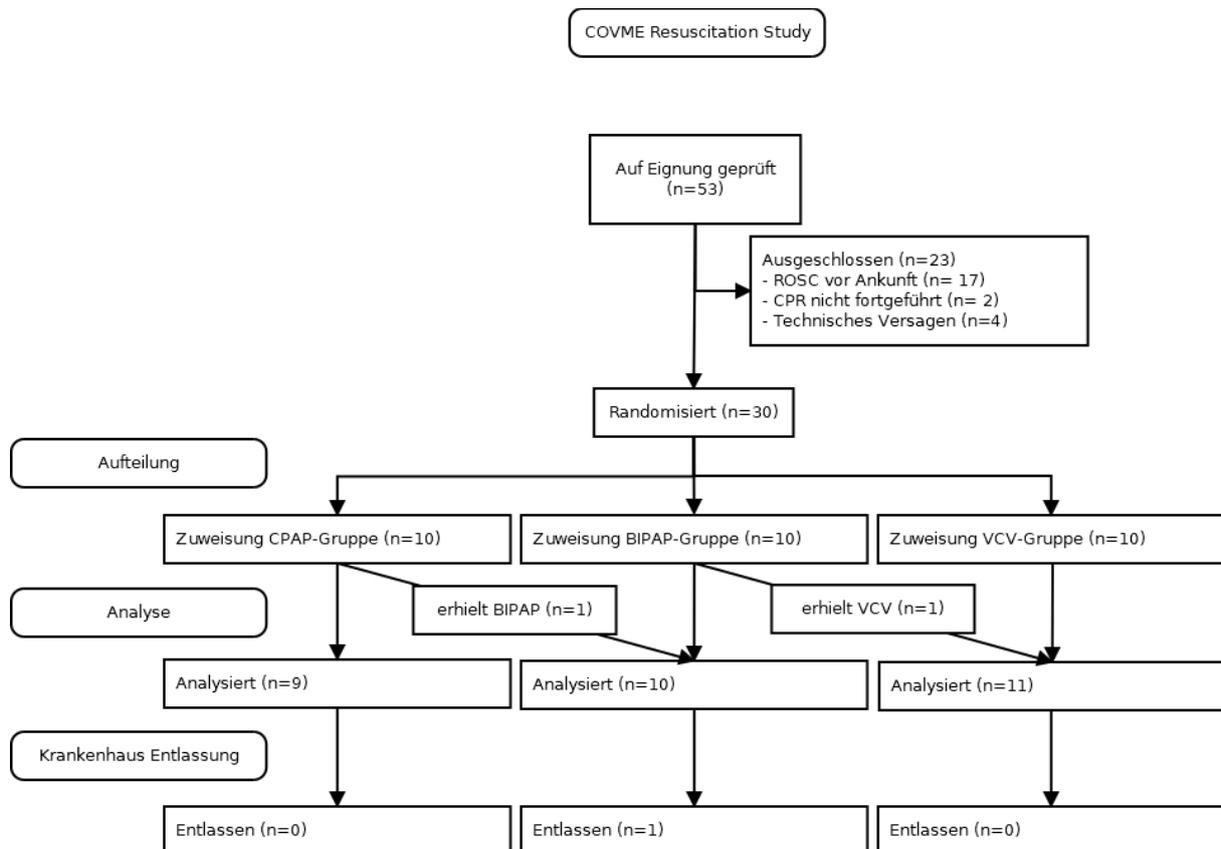


Abbildung 2 CONSORT-Diagramm:
Verbleib der 53 gescreenten Patienten und Verteilung auf die Studiengruppen

	BIPAP	CPAP	VCV	Gesamt
Männlich [n (%)]	9 (90%)	7 (70%)	8 (80%)	24 (80%)
Alter [Jahre]	71 [51-78]	66 [57-80]	65 [57-75]	67 [56 -77]
Kreatinin [mg/dl]	1,5 [1,3-1,7]	1,6 [0,8-1,8]	1,5 [1,3-1,7]	1,5 [1,3-1,7]
Troponin [ng/l]	72 [52-142]	76 [75-292]	85 [54-189]	76 [52-222]
CRP [mg/dl]	0,8 [0,4-1,6]	1,6 [0,2-2,1]	0,3 [0,1-1,1]	0,7 [0,2-1,8]
Glucose [mg/dl]	296 [249-321]	309 [229-432]	264 [191-324]	296 [220-338]
Procalcitonin [ng/ml]	0,1 [0,1-0,1]	0,1 [0,1-0,3]	0,1 [0,1-0,1]	0,1 [0,1-0,1]
Initialer pH	6,93 [6,82-7,28]	6,71 [6,58-6,89]	6,73 [6,63-6,95]	6,86 [6,67-6,99]
Initialer paCO₂ [mmHg]	28 [23-34]	12 [2-20]	16 [8-36]	20 [7-32]
Initiales etCO₂ [mmHg]	29 [16-36]	12 [2-19]	28 [15-40]	21 [11-34]*\$

Tabelle 1 Baseline Daten:

Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei $\alpha=0.05$ bis auf den mittleren etCO₂ Wert der ersten Minute ($p=0.03$).

Kontinuierliche Variablen werden als Mediane [25%-75% Quantile] dargestellt, dichotome Variablen als n (%).

*Ergebnisse der Post-Hoc Analyse sind mit * BIPAP-ASB vs. CPAP, \$ VCV vs. CPAP, § BIPAP vs. VCV gekennzeichnet.*

Diese Daten wurden vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

Die Beatmungsparameter im zeitlichen Verlauf sind in den Abbildungen von S. 24-29 dargestellt. Die Endpunkte und Ergebnisse der statistischen Analysen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Tidalvolumina unterschieden sich signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (Intervention: $p = 0,031$) mit signifikant höheren Werten bei BIPAP-ASB im Vergleich zu CPAP. Die Kurve von VCV verläuft zwischen den beiden anderen Kurven. Während des 15-minütigen Studienzeitraums nahmen die Tidalvolumina geringfügig zu oder blieben, im Fall der CPAP-Gruppe, verhältnismäßig konstant (Zeit: $p = 0,006$) (s. Abbildung 3). Die Atemminutenvolumina hingegen nahmen tendenziell ab (Zeit: $p = 0,019$). In der Analyse der Interaktionen zeigte sich, dass der Abfall am ehesten auf die Verringerung des AMV in der CPAP-Gruppe zurückzuführen ist. (Zeit x Intervention: $p = 0,002$). Die Post-hoc Analyse mit Vergleich zu den anderen Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). (s. Abbildung 4).

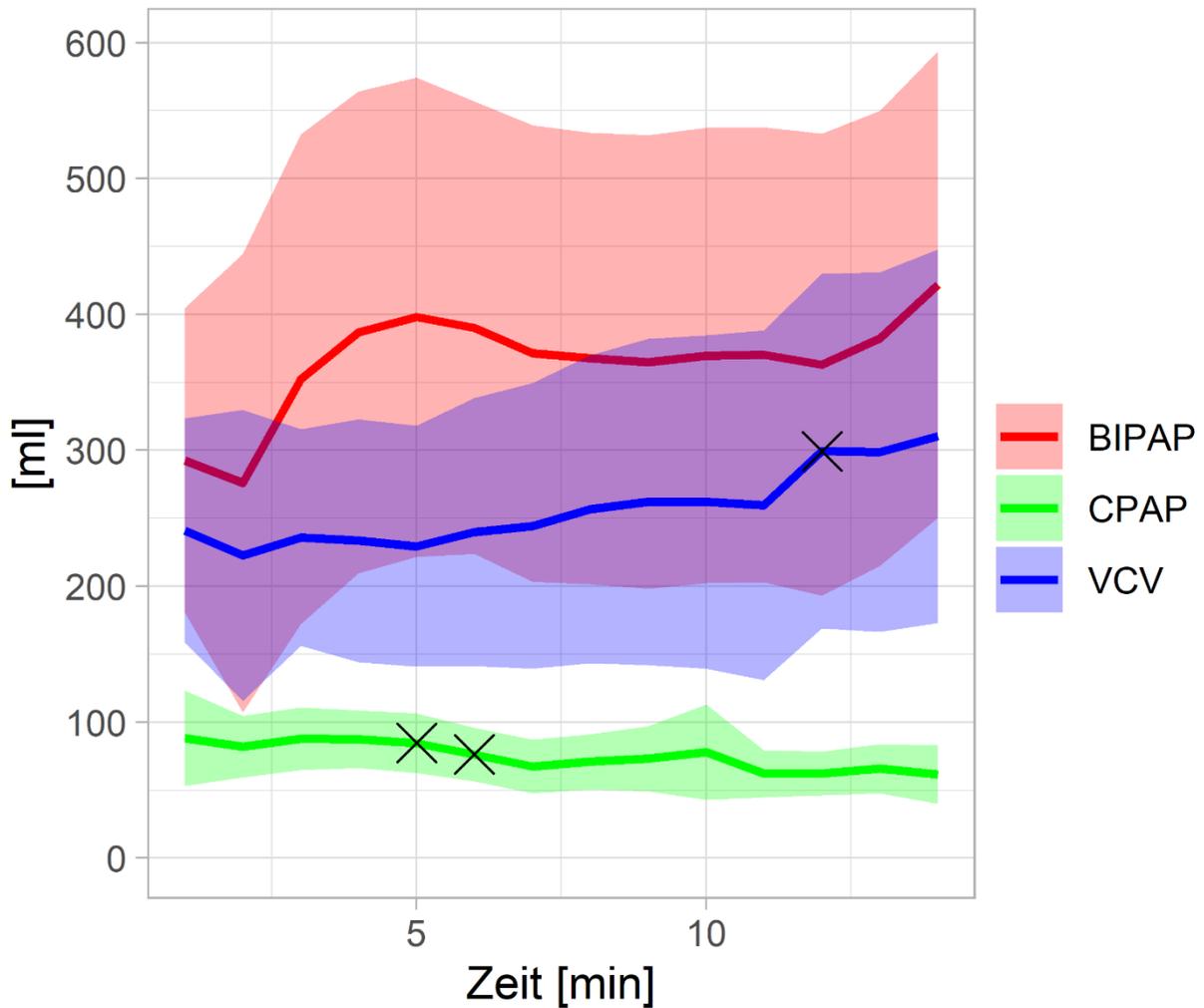


Abbildung 3 **Atemzugvolumen** über Zeit in den drei Beatmungsmodi

Verlauf des Atemzugsvolumen über den 15-minütigen Studienstudienzeitraum als Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall.

Die CPAP-Gruppe zeigte ein signifikant niedrigeres Atemzugvolumen im Vergleich zur BIPAP-Gruppe (s. Tabelle 2)

BIPAP wird als rote, VCV als blaue und CPAP als grüne Linie dargestellt.

Die Kreuze bezeichnen den Wechsel im Beatmungsmodus bei einem Patienten innerhalb des Studienzeitraums. Bei einem Patienten der CPAP-Gruppe wurde in der letzten Minute der Modus gewechselt, deshalb ist er nicht separat verzeichnet.

Diese Grafik wurde vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

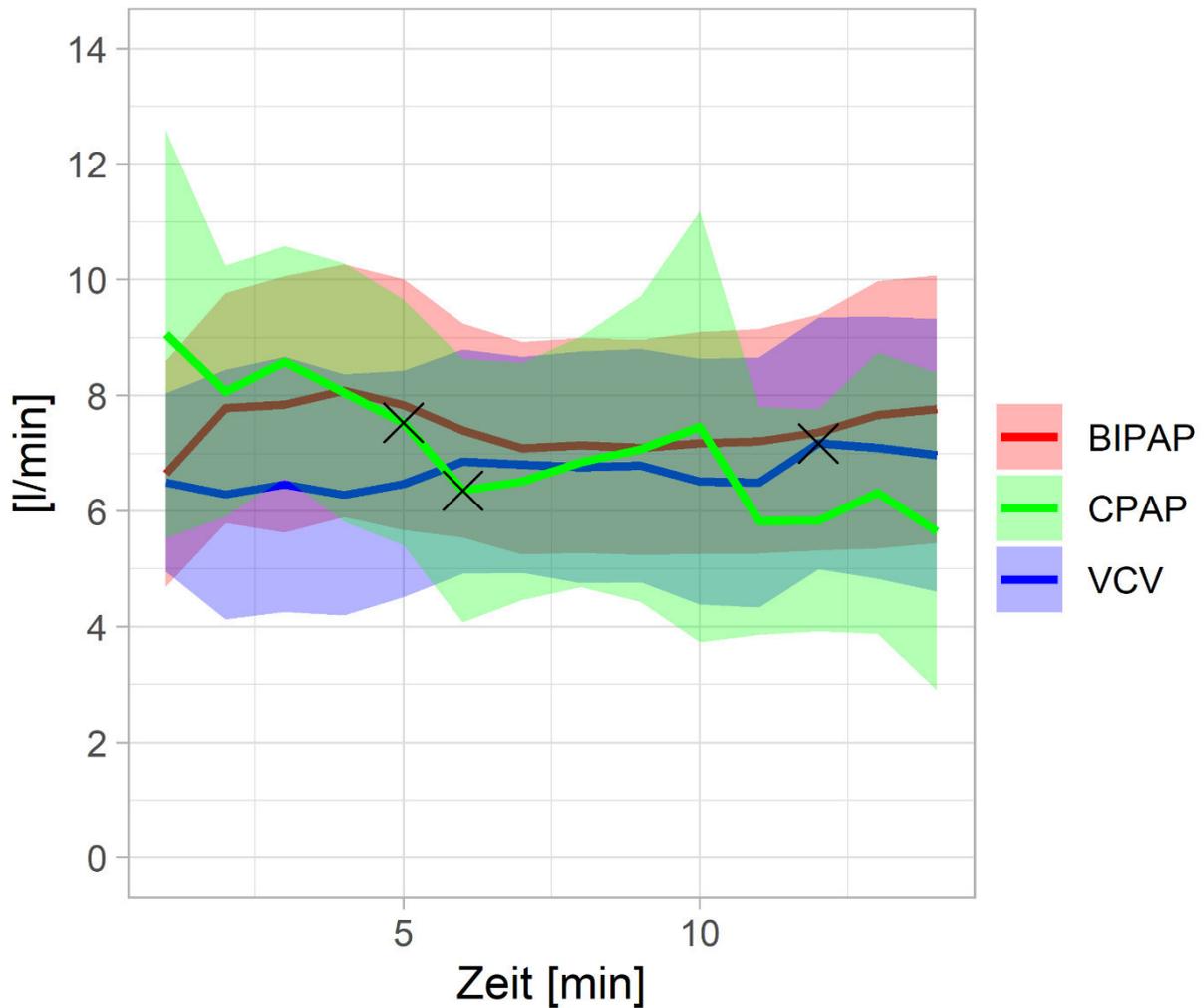


Abbildung 4 **Atemminutenvolumen** über Zeit in den drei Beatmungsmodi

Verlauf des Atemminutenvolumen über den 15-minütigen Studienstudienzeitraum als Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall.

Das Atemzugsvolumen wich zwischen den Gruppen nicht signifikant ab, wobei sich in der CPAP-Gruppe eine stärkere Veränderung über die Zeit zeigte, als in den beiden anderen Gruppen (s. Tabelle 2)

BIPAP wird als rote, VCV als blaue und CPAP als grüne Linie dargestellt.

Die Kreuze bezeichnen den Wechsel im Beatmungsmodus bei einem Patienten innerhalb des Studienzeitraums. Bei einem Patienten der CPAP-Gruppe wurde in der letzten Minute der Modus gewechselt, deshalb ist er nicht separat verzeichnet.

Diese Grafik wurde vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

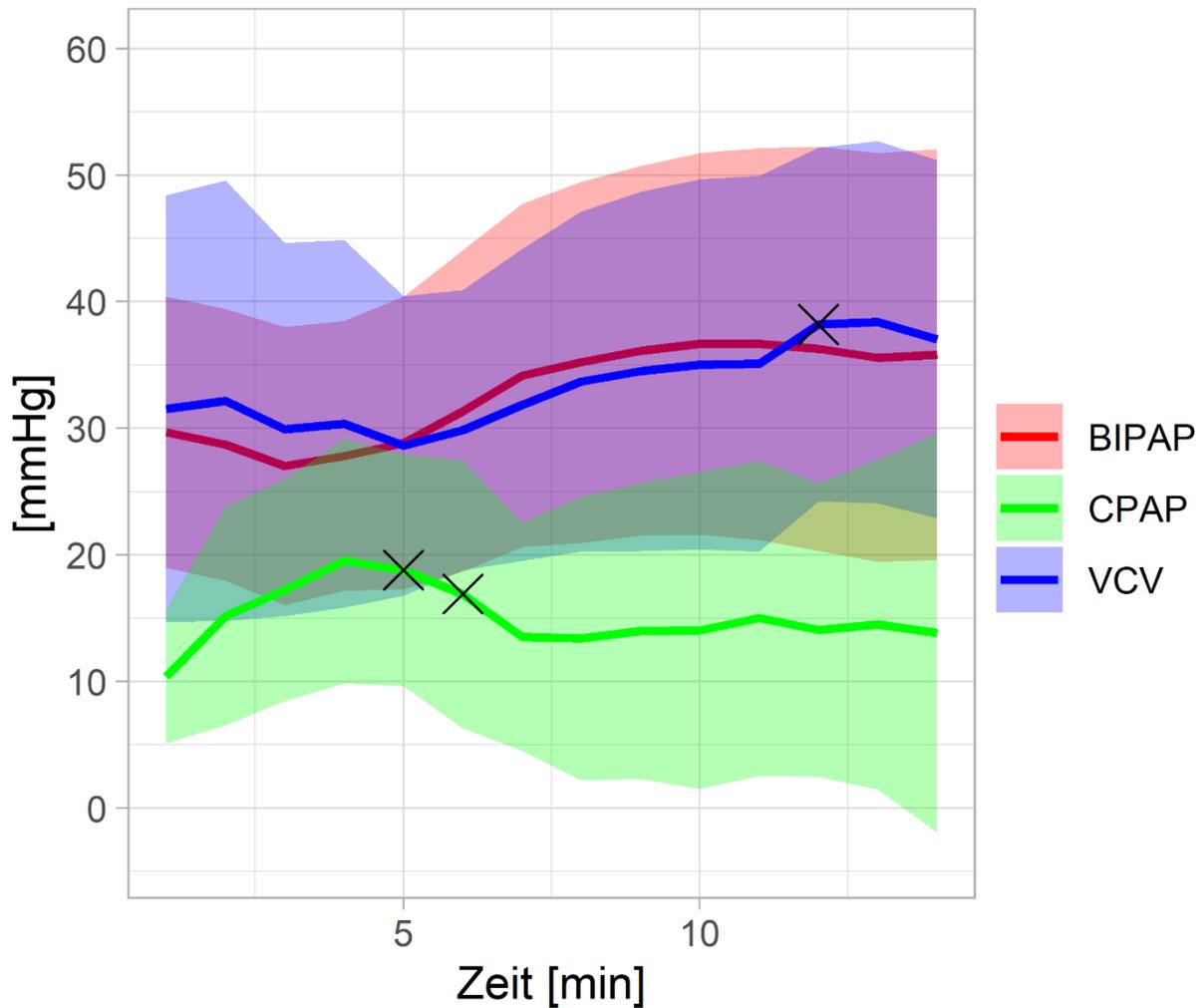


Abbildung 5 **End-tidales CO₂** über Zeit in den drei Beatmungsmodi

Verlauf des end-tidalen CO₂ über den 15-minütigen Studienstudienzeitraum als Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall.

Trotz des optischen Eindrucks geringerer Mittelwerte in der CPAP-Gruppe, konnte die statistische Analyse keinen signifikanten Unterschied nach Bereinigung um den Faktor Natriumbicarbonat nachweisen (s. Tabelle 2)

BIPAP wird als rote, VCV als blaue und CPAP als grüne Linie dargestellt.

Die Kreuze bezeichnen den Wechsel im Beatmungsmodus bei einem Patienten innerhalb des Studienzeitraums. Bei einem Patienten der CPAP-Gruppe wurde in der letzten Minute der Modus gewechselt, deshalb ist er nicht separat verzeichnet.

Diese Grafik wurde vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

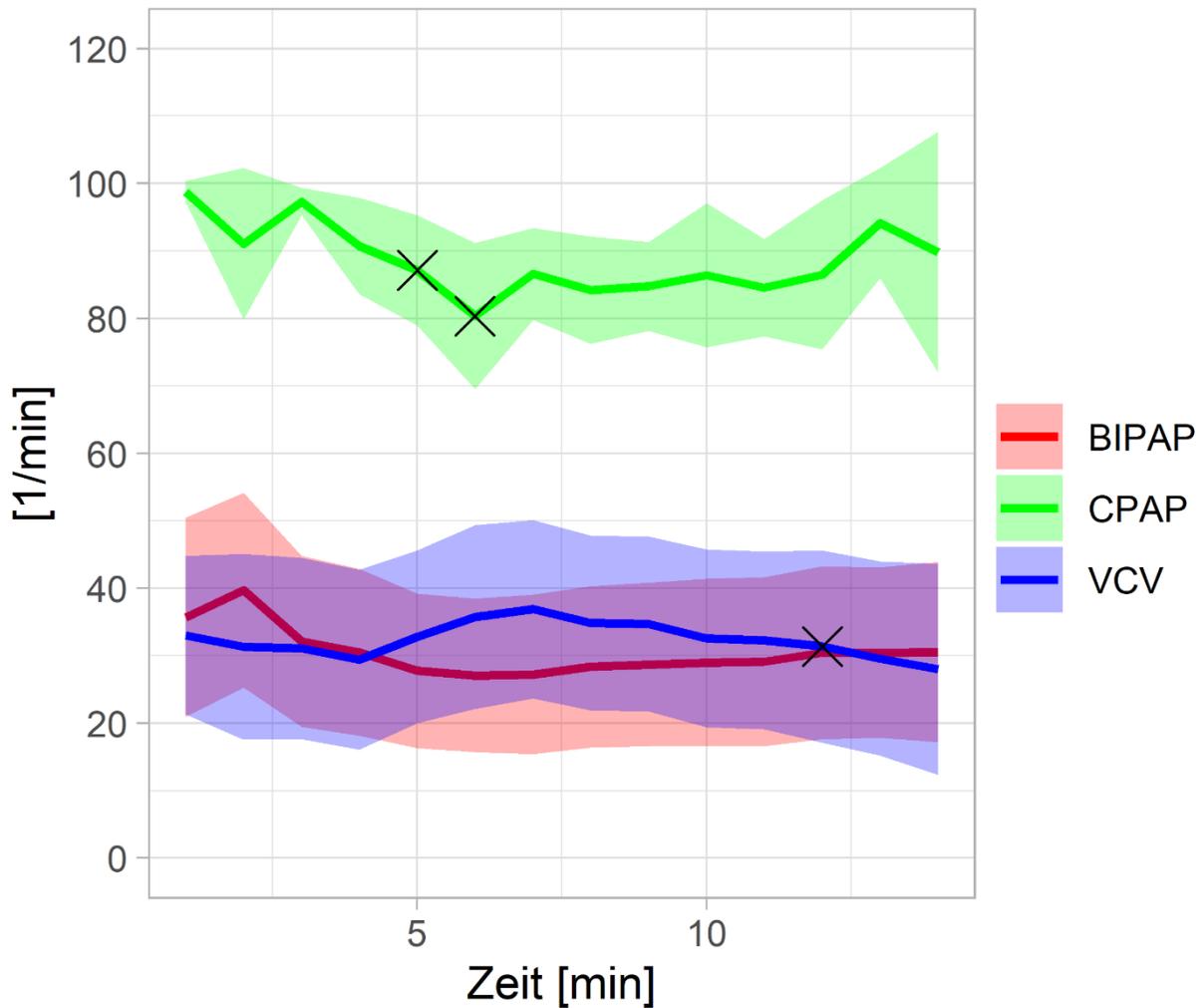


Abbildung 6 **Atemfrequenz** über Zeit in den drei Beatmungsmodi:

Verlauf der Atemfrequenz über den 15-minütigen Studienstudienzeitraum als Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall.

Die signifikant höhere Atemfrequenz in der CPAP-Gruppe war zu erwarten, da in dieser Gruppe die Atemzüge vor allem durch die Thoraxkompressionen erzeugt werden, welche mit einer Frequenz um 100/min erfolgen sollen.

BIPAP wird als rote, VCV als blaue und CPAP als grüne Linie dargestellt.

Die Kreuze bezeichnen den Wechsel im Beatmungsmodus bei einem Patienten innerhalb des Studienzeitraums. Bei einem Patienten der CPAP-Gruppe wurde in der letzten Minute der Modus gewechselt, deshalb ist er nicht separat verzeichnet.

Diese Grafik wurde vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

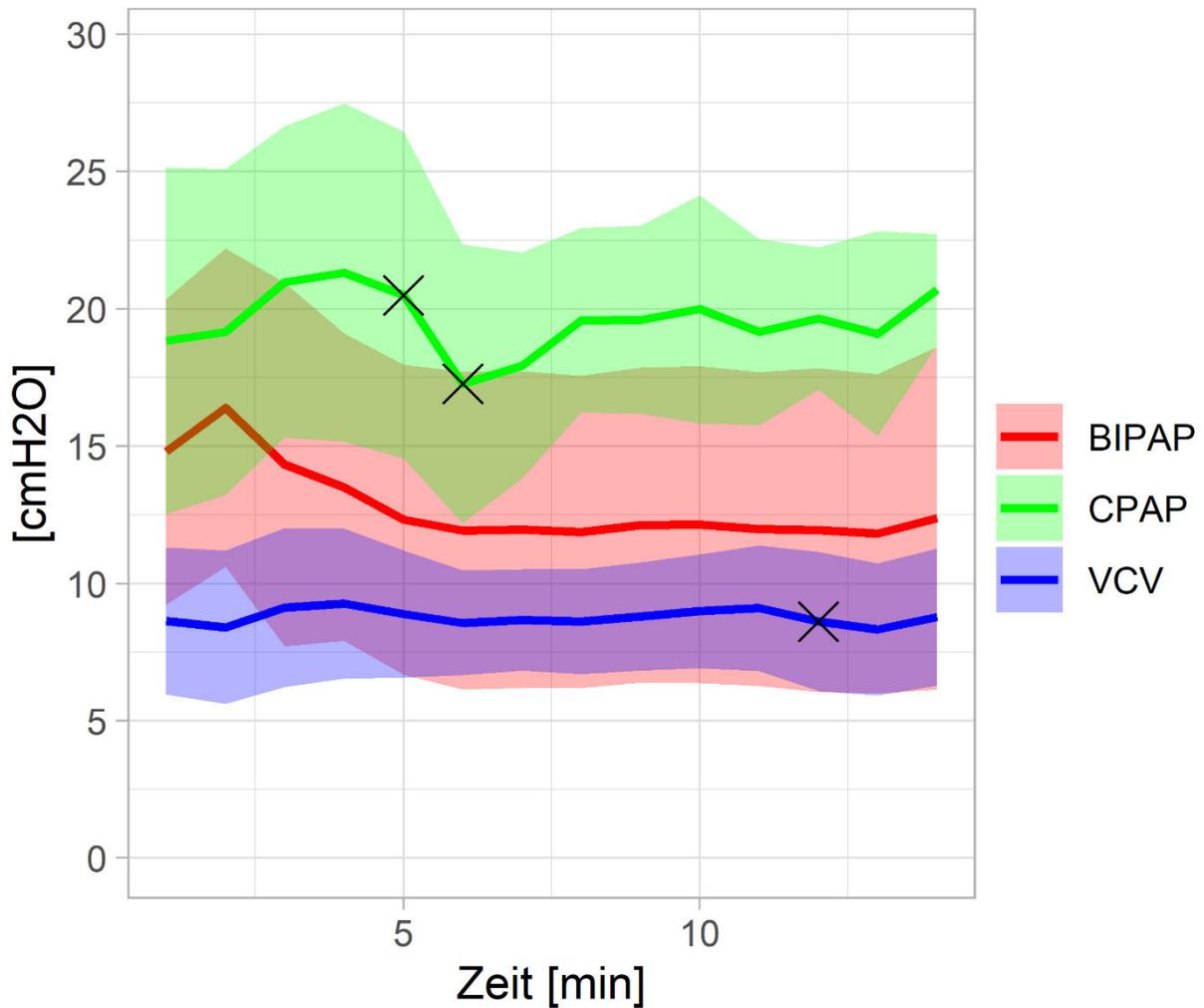


Abbildung 7 **PEEP** über Zeit in den drei Beatmungsmodi

Verlauf des PEEP über den 15-minütigen Studienstudienzeitraum als Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall.

Hier zeigte sich im kombinierten Faktor (Zeit x Intervention) ein signifikanter Unterschied zwischen allen Gruppen (s. Tabelle 2). Ursächlich ist am ehesten, dass diese Einstellung nicht häufig bei einzelnen Probanden geändert wird.

BIPAP wird als rote, VCV als blaue und CPAP als grüne Linie dargestellt.

Die Kreuze bezeichnen den Wechsel im Beatmungsmodus bei einem Patienten innerhalb des Studienzeitraums. Bei einem Patienten der CPAP-Gruppe wurde in der letzten Minute der Modus gewechselt, deshalb ist er nicht separat verzeichnet.

Diese Grafik wurde vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

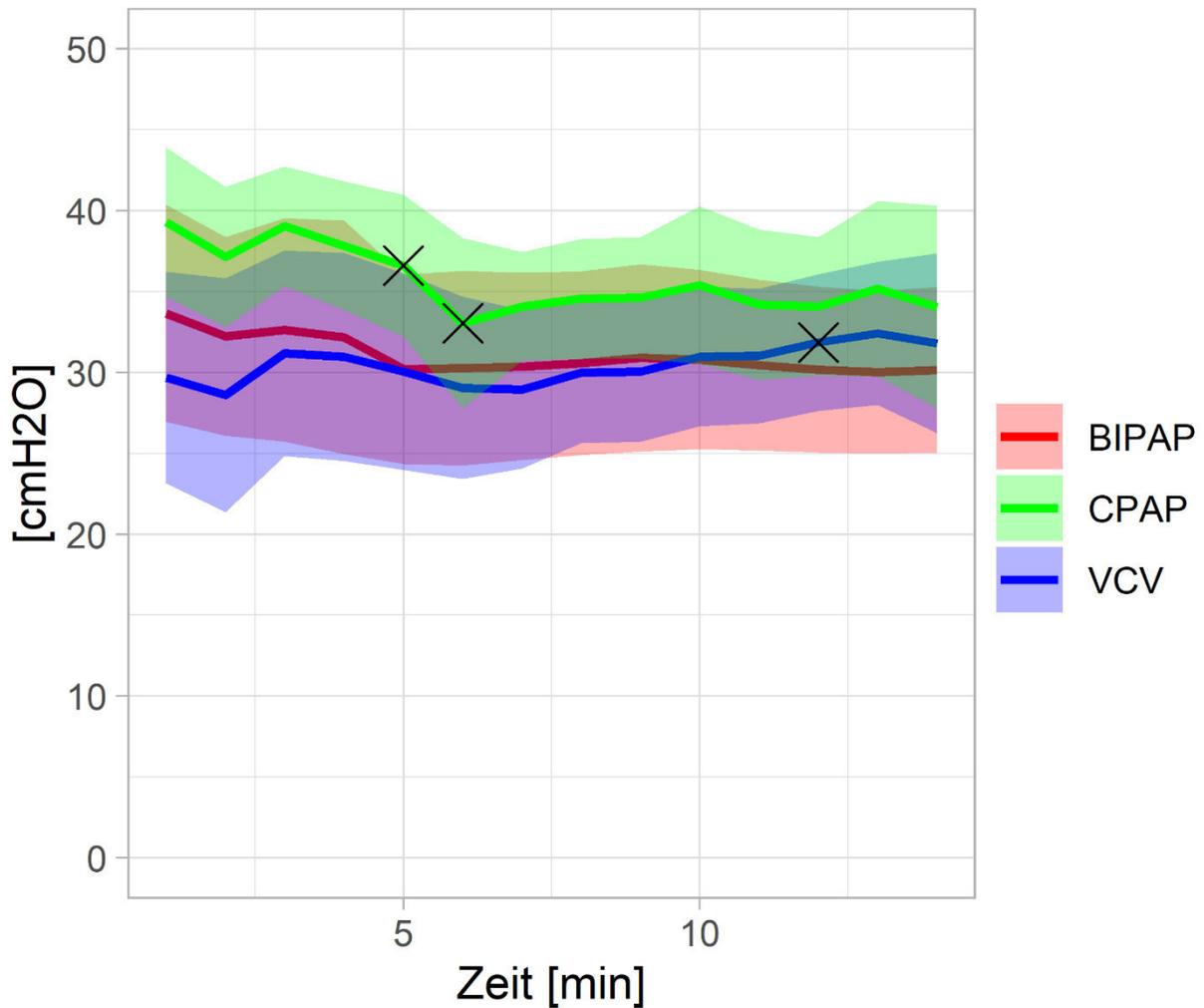


Abbildung 8 **Maximaler inspiratorischer Druck** über Zeit in den drei Beatmungsmodi

Verlauf des maximalen inspiratorischen Drucks über den 15-minütigen Studienzeitraum als Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall.

Die Entwicklung der VCV-Gruppe über Zeit unterschied sich von den anderen beiden Gruppen (s. Tabelle 2), dies lässt sich auch als sanfter Trend in den Mittelwerten ablesen.

BIPAP wird als rote, VCV als blaue und CPAP als grüne Linie dargestellt.

Die Kreuze bezeichnen den Wechsel im Beatmungsmodus bei einem Patienten innerhalb des Studienzeitraums. Bei einem Patienten der CPAP-Gruppe wurde in der letzten Minute der Modus gewechselt, deshalb ist er nicht separat verzeichnet.

Diese Grafik wurde vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

Die Analyse der end-tidalen CO₂-Werte wurde um die intravenöse Gabe von Natriumbicarbonatlösung (8,4 g in 100 ml) bereinigt, die 17 von 30 Patienten während des 15-minütigen Studienzeitraums verabreicht wurde. Insgesamt kam es zu einem Anstieg des end-tidalen CO₂ (Zeit: $p = 0,014$), basierend auf unterschiedlichen Verläufen in den Behandlungsgruppen (Zeit x Intervention: $p = 0,020$). Die Kurven von BIPAP und VCV scheinen in Abbildung 5 im Mittelwert auf einem ähnlichen Niveau zu liegen, während CPAP optisch geringere Werte aufweist. In der Post-hoc Analyse konnte hier jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In der explorativen Analyse bestätigten die Variablen PEEP und Atemfrequenz die eingestellten Beatmungswerte nach den Behandlungsgruppen. Der mittlere PEEP der CPAP-Gruppe lag im vorgegebenen Rahmen. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass die Messungen durch das AMCCD beeinflusst wurden. In der BIPAP-Gruppe lag der PEEP im Mittel mehr als doppelt so hoch wie vorgegeben. Die VCV-Gruppe hatte hier den niedrigsten Mittelwert. Die Post-hoc Analyse zeigte auch einen signifikanten Unterschied zwischen allen Gruppen über die Versuchszeit (Zeit x Intervention: $p = 0,002$). Die Atemfrequenz zeigte sich in der CPAP-Gruppe signifikant und deutlich höher als die beiden anderen Gruppen (Intervention: $p < 0,001$). Sie lag mit 87/min [85 – 92] jedoch nicht bei der erwarteten Thoraxkompressionsfrequenz des AMCCD von 100/min.

Der maximale Inspirationsdruck unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p = 0,035$) und nahm über die Zeit ab (Zeit: $p < 0,001$), aber auch mit unterschiedlichen Verläufen zwischen den Gruppen (Zeit x Intervention: $p < 0,001$). Dies beruhte in erster Linie auf den abnehmenden beziehungsweise gleichbleibenden Verläufen innerhalb der BIPAP- und der CPAP-Gruppe, im Gegensatz zum eher ansteigenden Verlauf der VCV-Gruppe ($p < 0,05$ für die Post-hoc-Vergleiche der Verläufe von BIPAP vs. VCV bzw. von CPAP vs. VCV).

Die Analyse der zuletzt gemessenen BGA-Daten, unter Einbezug der Bikarbonat-Gaben, zeigte bei den pH-Werten einen signifikanten Unterschied zwischen der CPAP-Gruppe und den beiden anderen Kohorten ($p = 0,022$). Bei den pCO₂-Werten konnten ähnliche Resultate nur zwischen der BIPAP und CPAP-Gruppe festgestellt werden ($p = 0,042$). Es ist jedoch festzuhalten, dass die Entnahmezeitpunkte sehr heterogen waren. Ein Grund dafür war, dass nicht gewährleistet werden konnte, dass die letzte BGA exakt nach 15-Minuten stattfand. (s. Tabelle 2)

	BIPAP (n=10)	CPAP (n=9)	VCV (n=11)	p-Wert (Intervention)	p-Wert (Zeit)	p-Wert (Zeit x Intervention)
Primärer Endpunkt						
Atemzugvolumen [ml]	349 [137 - 500]	68 [64 - 83]	196 [159 - 278]	0,031*	0,006	0,073
Sekundäre Endpunkte						
Atemminutenvolumen [l/min]	7,1 [6,7 – 10,2]	6,2 [5,3 - 8,1]	7,2 [3,7 - 8,4]	0,411	0,019	0,002*\$
End-tidales CO₂ [mmHg]⁴	33 [24 - 34]	16 [6 - 26]	31 [18 - 39]	0,462	0,014	0,020
Explorative Endpunkte						
Beatmung						
Atemfrequenz [/min]	27 [15 - 39]	87 [85 - 92]	27 [17 - 44]	<0,001*\$	<0,001	0,176
PEEP [mbar]	12 [7 - 14]	22 [19 - 25]	7 [6 - 11]	0,006	0,273	0,002*\$§
Max. inspiratorischer Druck [mbar]	32 [24 - 39]	39 [33 - 40]	29 [25 - 36]	0,035	<0,001	<0,001§§
Blutgas Analyse						
pCO₂ [mmHg]	58 [42 – 125]	103 [60 – 143]	96 [90 – 127]	0,042*	n. a.	n. a.
pH	6,94 [6,82 – 7,23]	6,72 [6,58 – 6,86]	6,76 [6,65 – 7,03]	0,022*\$	n. a.	n. a.
Allgemein						
Wechsel des Beatmungsmodus [n]	0 (0%)	3 (33%)	1 (9%)	0,892	n. a.	n. a.
ROSC⁵ [n (%)]	2 (20%)	2 (22%)	1 (9%)	0,866	n. a.	n. a.

Tabelle 2: Primäre und sekundäre Endpunkte

Kontinuierliche Variablen werden als Mediane [25%-75% Quantile] dargestellt, dichotome Variablen als n (%).

*Ergebnisse der Post-Hoc Analyse sind mit * BIPAP-ASB vs. CPAP, § VCV vs. CPAP, § BIPAP vs. VCV gekennzeichnet.*

Diese Daten wurden vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

⁴ *Das Modell wurde um die Infusion von Natriumbicarbonat bereinigt*

⁵ *Die Rückkehr des Spontankreislaufs wurde mindestens einmal bei dem Patienten erreicht*

Insgesamt erreichten nur fünf Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt einen Spontankreislauf. Darüber hinaus wurde nur ein Patient, aus der BIPAP-Gruppe, lebend aus dem Krankenhaus entlassen.

Während des Studienzeitraums wurden die Beatmungseinstellungen von drei Patienten mit VCV ohne Änderung des Modus angepasst. Damit ist die deutliche Veränderung der vorgegebenen Beatmungsparameter wie beispielsweise PEEP gemeint, nicht aber der Wechsel auf BIPAP oder CPAP.

Bei vier weiteren Patienten wurde der Beatmungsmodus geändert. Zwei ursprünglich mit CPAP beatmete Patienten wurden auf BIPAP (7. Minute) bzw. VCV (6. Minute) umgestellt. Der dritte Patient wurde von VCV auf CPAP umgestellt (13. Minute). Aufgrund der geringen Fallzahlen ist dieser Endpunkt nicht statistisch signifikant. Als Gründe für den Wechsel wurden beim VCV-Patienten ein niedriges AMV und bei den CPAP-Patienten „Pausen“ und ein niedriges AMV angegeben. Am Ende des Studienzeitraums wurde die CPAP-Beatmung eines vierten Patienten auf BIPAP-ASB-Beatmung umgestellt. Die Verlaufswerte der drei erstgenannten Patienten vor und nach dem Wechsel sind in den Abbildungen auf S. 33-38 dargestellt.

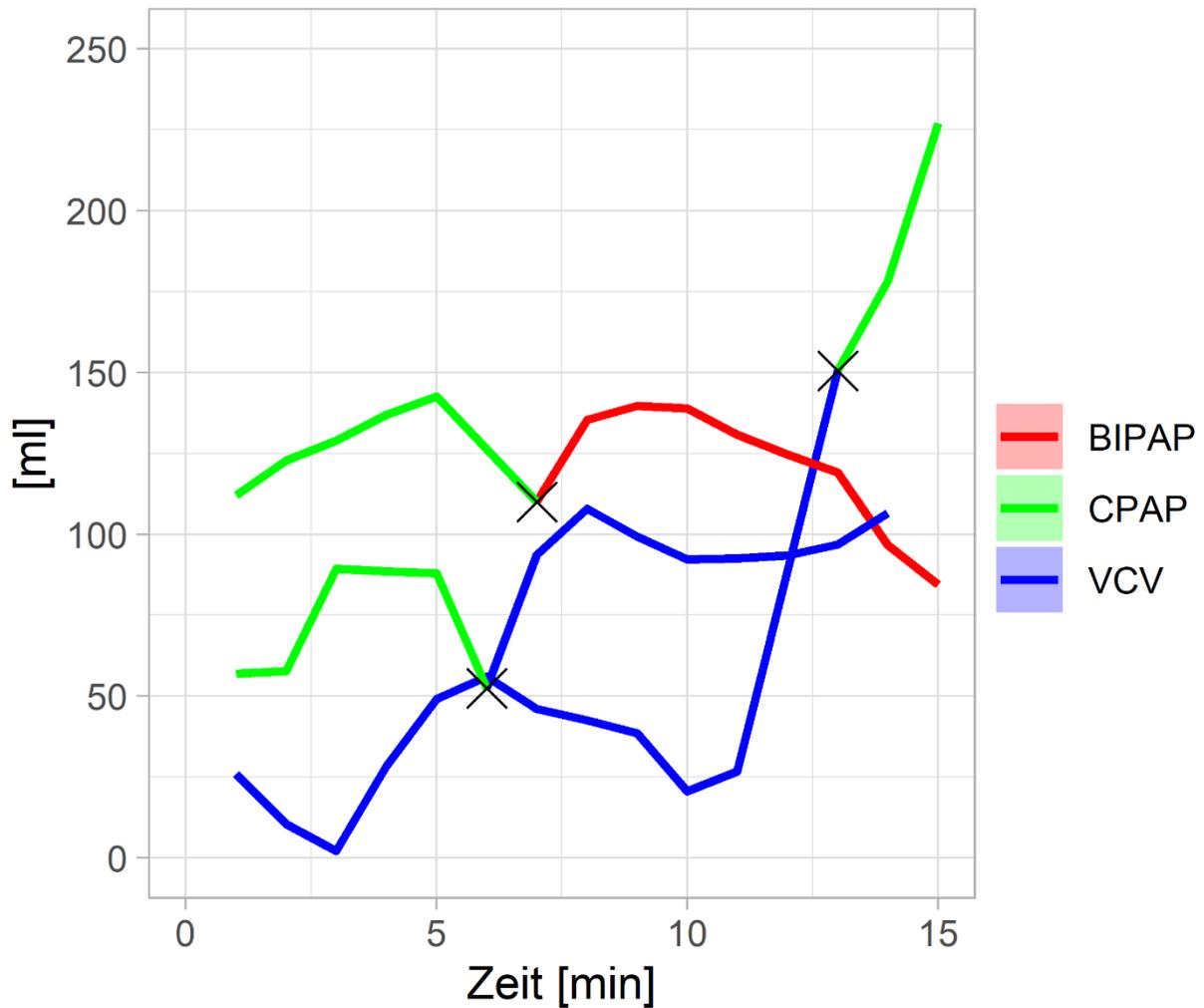


Abbildung 9 **Atemzugvolumen** vor und nach dem Wechsel des Modus

Verlaufskurve der drei Patienten die während des Studienzeitraums den Beatmungsmodus wechselten. Gezeigt wird der Mittelwert pro Minute.

BIPAP wird als rote, VCV als blaue und CPAP als grüne Linie dargestellt.

Die Kreuze bezeichnen den Wechsel im Beatmungsmodus bei einem Patienten innerhalb des Studienzeitraums. Bei einem Patienten der CPAP-Gruppe wurde in der letzten Minute der Modus gewechselt, deshalb ist er nicht separat verzeichnet.

Diese Grafik wurde vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

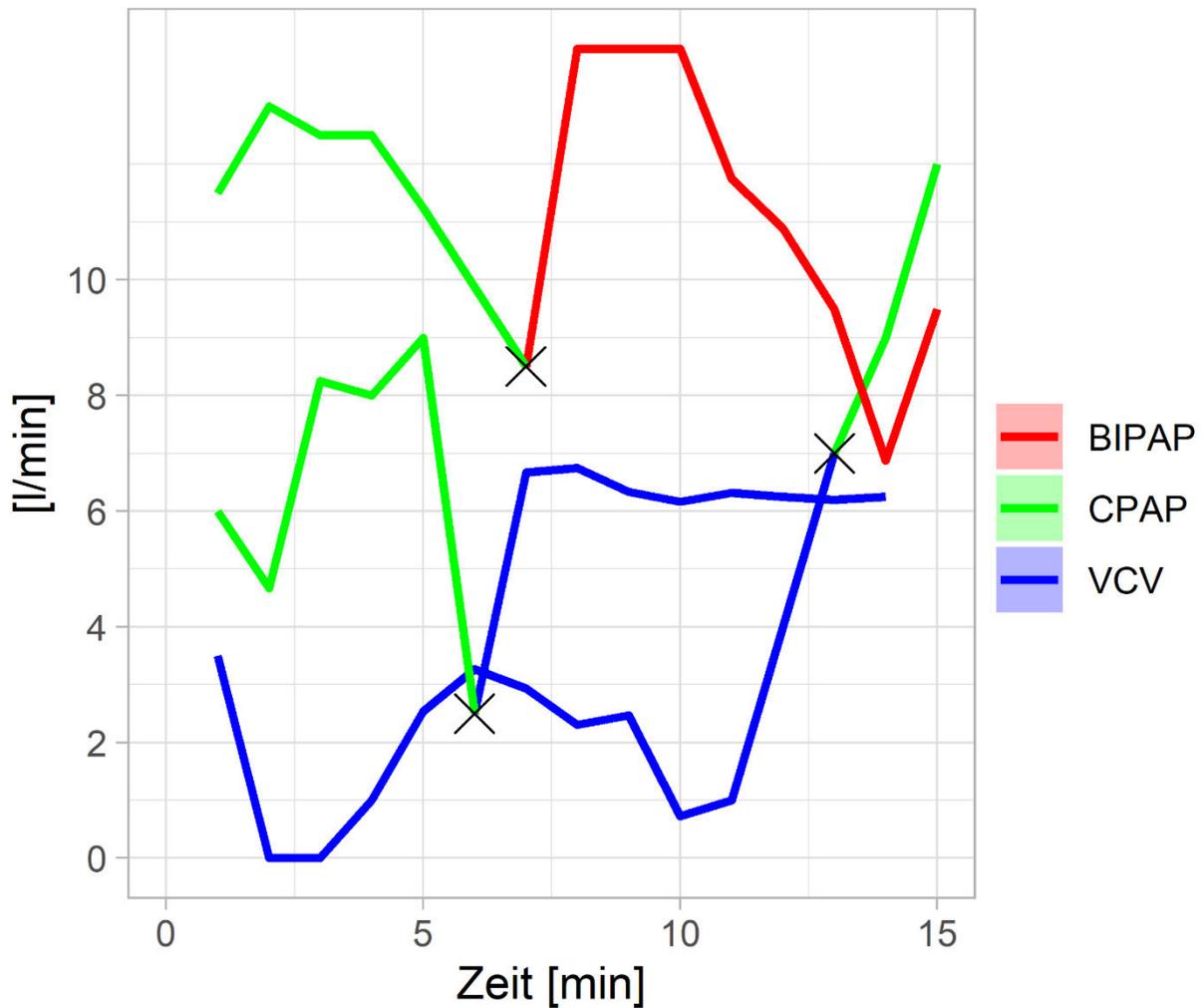


Abbildung 10 **Atemminutenvolumen** vor und nach dem Wechsel des Modus

Verlaufskurve der drei Patienten die während des Studienzeitraums den Beatmungsmodus wechselten. Gezeigt wird der Mittelwert pro Minute.

BIPAP wird als rote, VCV als blaue und CPAP als grüne Linie dargestellt.

Die Kreuze bezeichnen den Wechsel im Beatmungsmodus bei einem Patienten innerhalb des Studienzeitraums. Bei einem Patienten der CPAP-Gruppe wurde in der letzten Minute der Modus gewechselt, deshalb ist er nicht separat verzeichnet.

Diese Grafik wurde vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

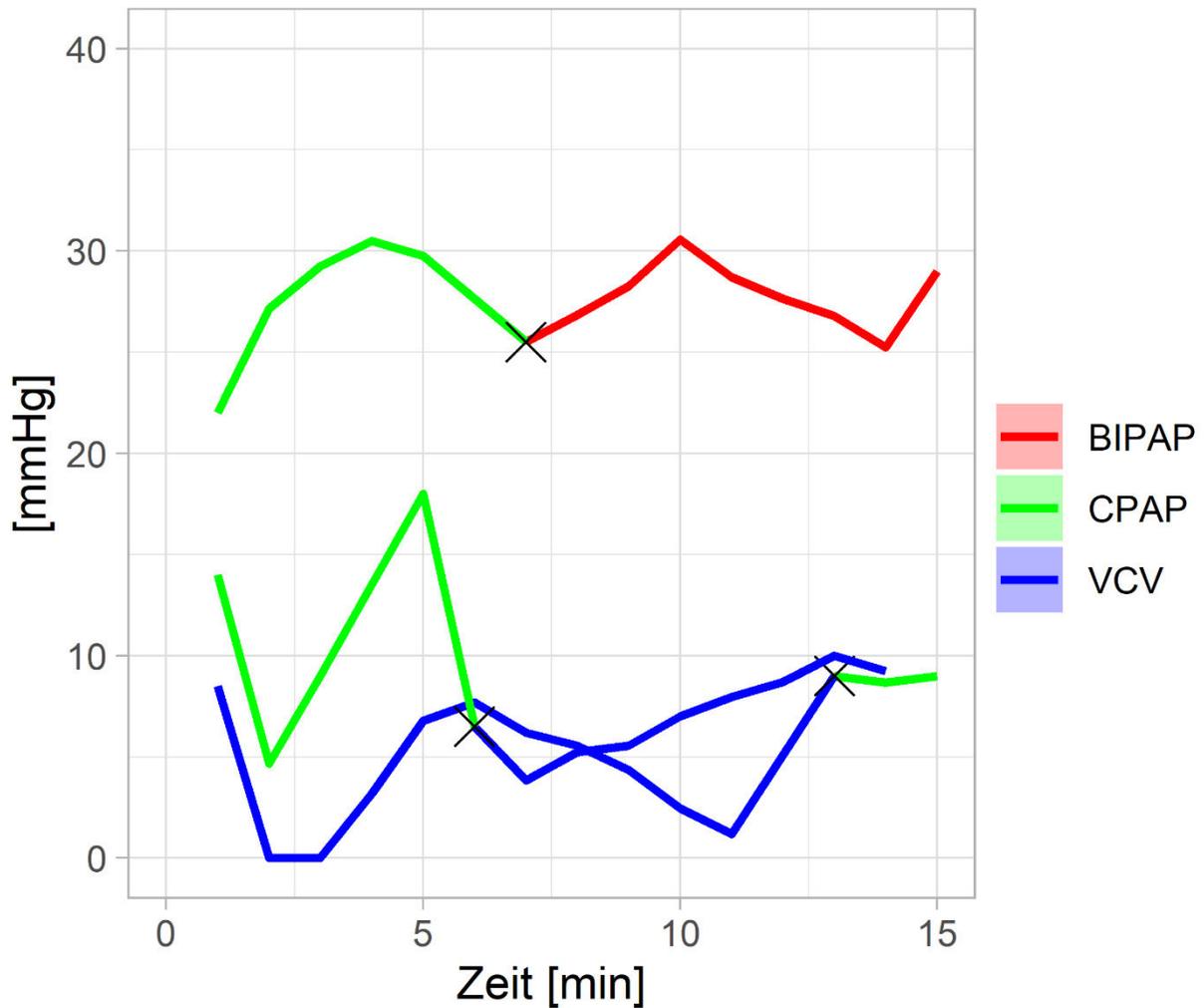


Abbildung 11 **End-tidales CO₂** vor und nach dem Wechsel des Modus

Verlaufskurve der drei Patienten die während des Studienzeitraums den Beatmungsmodus wechselten. Gezeigt wird der Mittelwert pro Minute.

BIPAP wird als rote, VCV als blaue und CPAP als grüne Linie dargestellt.

Die Kreuze bezeichnen den Wechsel im Beatmungsmodus bei einem Patienten innerhalb des Studienzeitraums. Bei einem Patienten der CPAP-Gruppe wurde in der letzten Minute der Modus gewechselt, deshalb ist er nicht separat verzeichnet.

Diese Grafik wurde vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

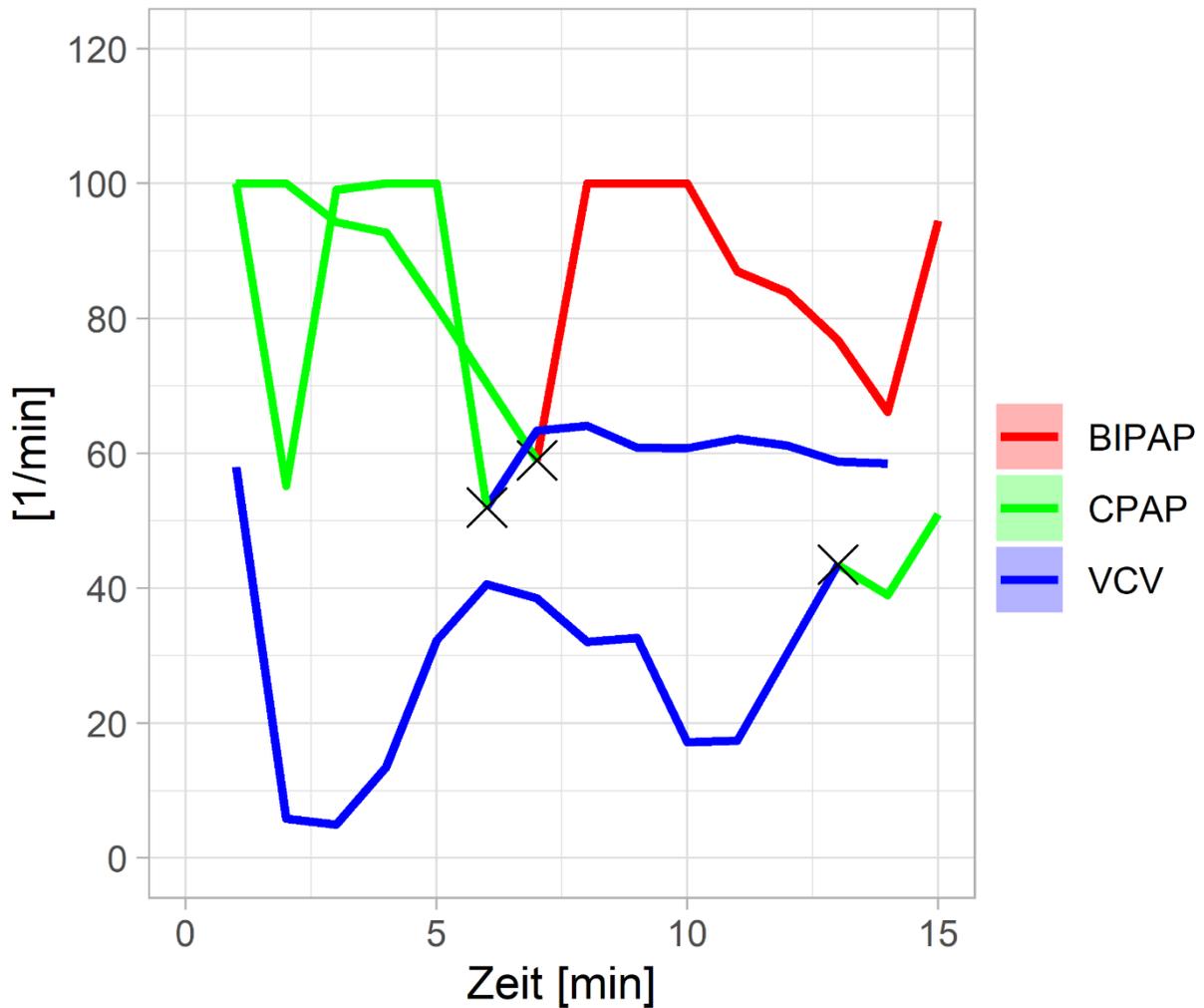


Abbildung 12 **Atemfrequenz** vor und nach dem Wechsel des Modus

Verlaufskurve der drei Patienten die während des Studienzeitraums den Beatmungsmodus wechselten. Gezeigt wird der Mittelwert pro Minute.

BIPAP wird als rote, VCV als blaue und CPAP als grüne Linie dargestellt.

Die Kreuze bezeichnen den Wechsel im Beatmungsmodus bei einem Patienten innerhalb des Studienzeitraums. Bei einem Patienten der CPAP-Gruppe wurde in der letzten Minute der Modus gewechselt, deshalb ist er nicht separat verzeichnet.

Diese Grafik wurde vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

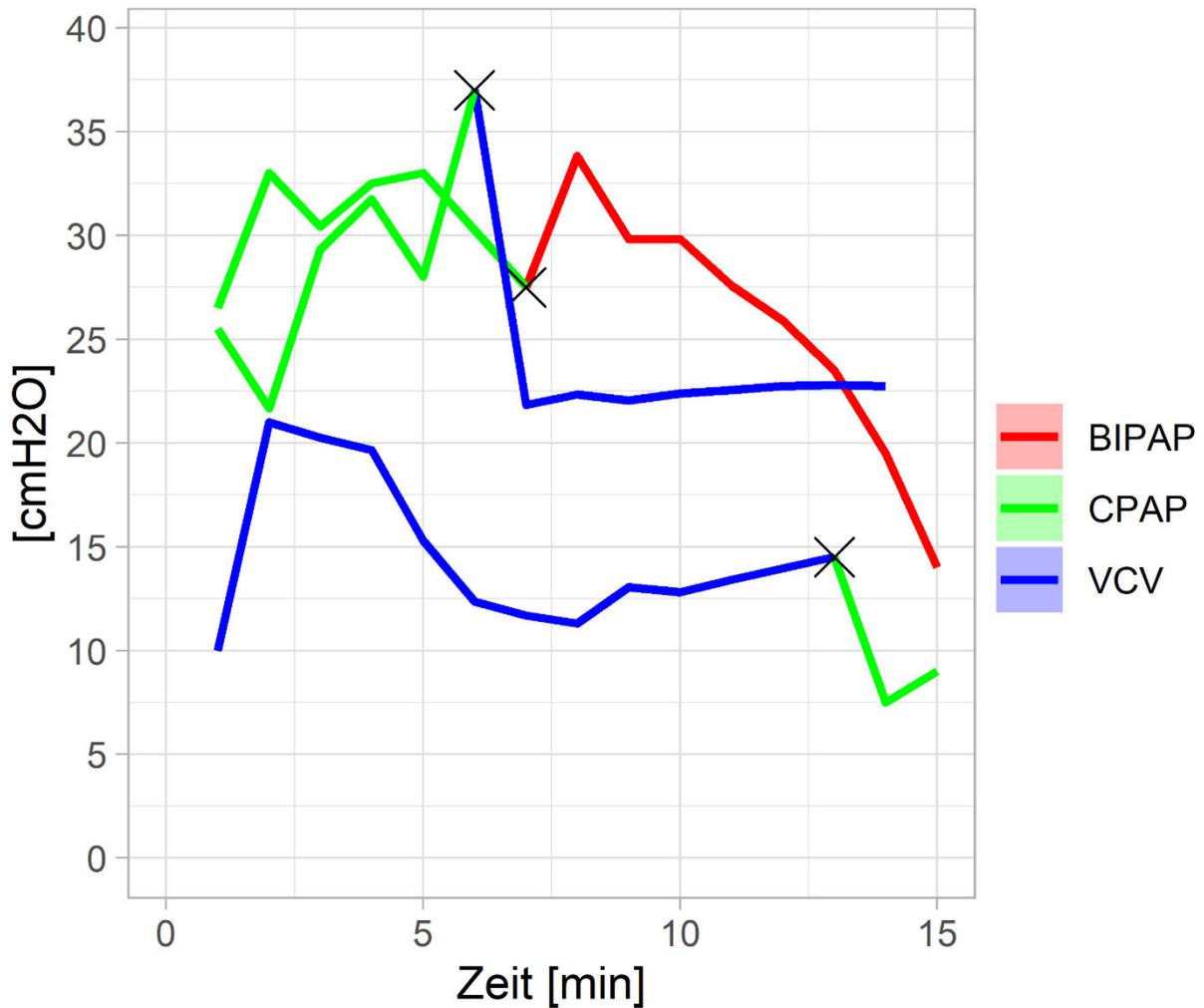


Abbildung 13 **PEEP** vor und nach dem Wechsel des Modus

Verlaufskurve der drei Patienten die während des Studienzeitraums den Beatmungsmodus wechselten. Gezeigt wird der Mittelwert pro Minute.

BIPAP wird als rote, VCV als blaue und CPAP als grüne Linie dargestellt.

Die Kreuze bezeichnen den Wechsel im Beatmungsmodus bei einem Patienten innerhalb des Studienzeitraums. Bei einem Patienten der CPAP-Gruppe wurde in der letzten Minute der Modus gewechselt, deshalb ist er nicht separat verzeichnet.

Diese Grafik wurde vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

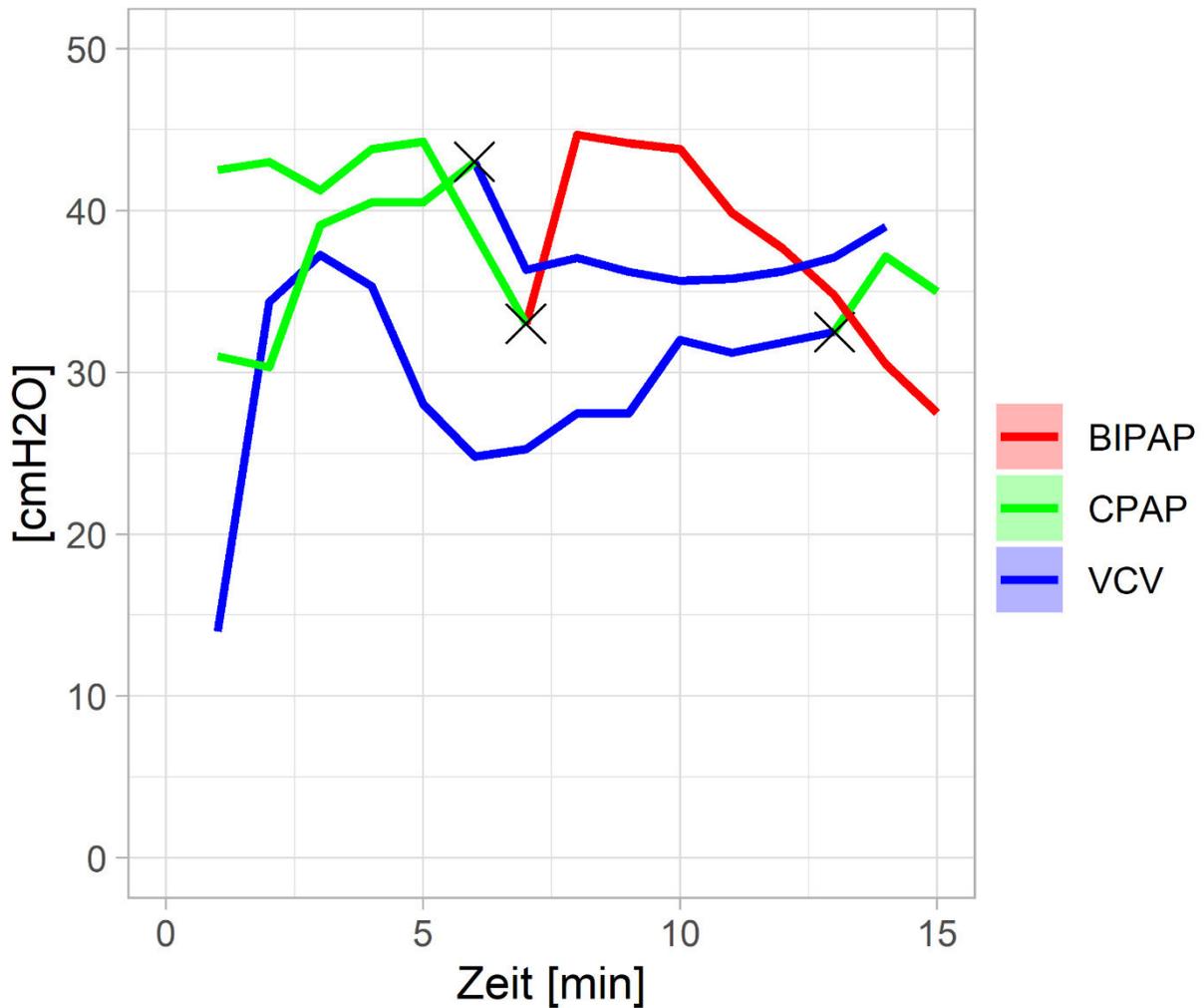


Abbildung 14 **Maximaler inspiratorischer Druck** vor und nach dem Wechsel des Modus

Verlaufskurve der drei Patienten die während des Studienzeitraums den Beatmungsmodus wechselten. Gezeigt wird der Mittelwert pro Minute.

BIPAP wird als rote, VCV als blaue und CPAP als grüne Linie dargestellt.

Die Kreuze bezeichnen den Wechsel im Beatmungsmodus bei einem Patienten innerhalb des Studienzeitraums. Bei einem Patienten der CPAP-Gruppe wurde in der letzten Minute der Modus gewechselt, deshalb ist er nicht separat verzeichnet.

Diese Grafik wurde vorab in [Fuest et al., 2021] veröffentlicht.

5 Diskussion

Diese Pilotstudie deutet darauf hin, dass BIPAP-ASB signifikant höhere Tidalvolumina generieren kann, was zu steigenden Atemminutenvolumina und end-tidalen CO₂-Werten, höherem pH-Wert und niedrigeren pCO₂-Werten bei Patienten unter HLW mit einem AMCCD im Vergleich zu einer durch Brustkompression induzierten Beatmung mit Unterstützung von CPAP führen kann. Während sich der maximale Inspirationsdruck und der PEEP nicht signifikant zwischen BIPAP-ASB- und VCV-beatmeten Patienten unterschieden, unterstützen der höhere pH-Wert und der niedrigere pCO₂-Wert in der BIPAP-Gruppe die Hypothese, dass der Trend zu höheren Tidalvolumina mit BIPAP-ASB im Laufe der Zeit zu einer überlegenen Beatmung beitragen könnte. Außerdem kann die Abnahme des effektiven PEEP und des maximalen inspiratorischen Drucks in der BIPAP-Gruppe bei unveränderten Einstellungen während des Verlaufs auf eine weniger traumatische Beatmung hinweisen.

Der Nutzen der mechanischen Beatmung während der Thoraxkompression war viele Jahre lang aufgrund von zwei wesentlichen Nebenwirkungen umstritten. Erstens war die Beatmung von Patienten ohne eine sichere Atemwegsvorrichtung von Natur aus ineffektiv, mit dem zusätzlichen Risiko, den Magen zu überblähen, die Belüftung der basalen Lungensegmente zu behindern, den Blutfluss zum rechten Herzen zu reduzieren und das Risiko von Regurgitation, Aspiration und im schlimmsten Fall einer Ösophagus- oder Magenruptur zu erhöhen [Paal et al., 2009, Wenzel et al., 1998]. Zweitens erhöhte die mechanische Beatmung bei Patienten mit gesichertem Atemweg das Risiko eines pulmonalen Barotraumas aufgrund der hohen Inspirationsdrücke bei gleichzeitiger Thoraxkompression und Inspiration [Buschmann et al., 2009]. Dementsprechend konzentrierten sich entsprechende Tierstudien (meist an Schweinen) entweder auf passive, assistierte oder synchronisierte Beatmungsmodi.

Die Idee, eine mechanische Beatmung mit jeder Art von intermittierendem Überdruck während der Brustkompression zu vermeiden, basierte auf der passiven Ein- und Ausatmung durch die Brustkompression. Da die sogenannte brustkompressionsinduzierte Beatmung zu Hyperkapnie und Hypoxie führte [Idris et al., 1994], wurde sie in Schweinemodellen erfolgreich entweder mit CPAP unter Verwendung von 100% Sauerstoff [Hevesi et al., 1999] oder High-Flow-Sauerstoffinsufflation [Brochard et al., 1996] kombiniert. In unserer Studie am Menschen konnten wir jedoch keine ausreichende CO₂-Elimination bestätigen, wenn CPAP zur thoraxkompressions-induzierten Beatmung eingesetzt wird. Der niedrige end-tidale Partialdruck von CO₂ und die hohen pCO₂-Werte in Blutproben von Patienten in der CPAP-Gruppe deuten auf eine Hypoventilation hin, die höchstwahrscheinlich auf die niedrigen

Tidalvolumina und die damit verbundene höhere Fraktion der Totraumventilation zurückzuführen ist.

Obwohl der High-Flow-Ansatz mit dem Boussignac-Schlauch zusätzlich die Totraumventilation durch die Trennung von Einatmungs- und Ausatemströmen reduziert, wodurch die Oxygenierung bei der HLW mit AMCCD verbessert [Bertrand et al., 2006, Saissy et al., 2000], erfordert diese Technologie große Sauerstoffvorräte, was das Risiko einer Explosion aufgrund eines konstanten Sauerstoffflusses von 15 l/min bei der Verwendung in einem Rettungswagen erhöht.

Verbesserungen in der Beatmungstechnologie, insbesondere in Bezug auf Drucksensoren, lassen vermuten, dass assistierte oder kontrollierte Beatmungstechniken unter AMCCD ohne Barotrauma der Lunge möglich sind [Schaller et al., 2019]. Ein fortschrittlicheres Beatmungsprotokoll, das als „chest compression synchronized ventilation“ bezeichnet wird, sorgt für einen sofortigen inspiratorischen Druck zu Beginn der Thoraxkompressionen, wobei der gleichzeitige Anstieg des Atemwegsdrucks gemessen wird [Kill et al., 2015]. Beide Technologien beatmen die Patienten jedoch mit einer Rate von 100/min, synchron zu den Thoraxkompressionen mit kleinen Tidalvolumina und großen Totraumfraktionen.

Normoventilation ist eher möglich, wenn die Beatmungsgeräte entweder im volumen- oder druckgesteuerten Modus verwendet werden. In dieser Pilotstudie waren die Tidalvolumina, die durch beide Modi bereitgestellt wurden, signifikant höher als bei der durch CPAP unterstützten Beatmung mit Thoraxkompression. Die geringere Varianz innerhalb der VCV-Gruppe ist auf den Modus zurückzuführen und durch dessen Einstellung gegeben. Der BIPAP-Modus berücksichtigt jedoch den unterschiedlichen Körperhabitus, ohne dass Gewicht und Größe erforderlich sind, was in einer außerklinischen Reanimationssituation oft nicht bekannt ist. Wichtig ist, dass bei beiden Techniken die Grenzen für den maximalen Inspirationsdruck auf 40 cm H₂O gesetzt wurden, die effektiven Werte jedoch deutlich niedriger lagen. Tatsächlich sank der effektive maximale Beatmungsdruck in der BIPAP-ASB-Gruppe im Laufe der Zeit nicht nur im Vergleich zur CPAP-Gruppe, sondern auch zur VCV-Gruppe, was darauf hindeutet, dass sie das Risiko eines Barotraumas verringern könnte.

Die höheren Tidalvolumina bei Patienten, die mit BIPAP-ASB beatmet wurden, können auch auf die assistierte Spontanatmungskomponente mit 10 cm H₂O und einer steilen Rampe mit hohem Anfangsflow (100 l/min) zurückgeführt werden, die zusätzlich inspiratorische

Volumina bereitstellt, die mit der „chest compression synchronized ventilation“ vergleichbar sind [Kill et al., 2015].

Interessanterweise wurde der Beatmungsmodus in der CPAP-Gruppe am häufigsten geändert, was möglicherweise darauf hindeutet, dass Anästhesisten mit diesem Modus während der HLW unzufrieden sind. Die sich daraus ergebenden Änderungen innerhalb der Beatmungsparameter (s. Abbildungen S. 33-38) deuten nicht darauf hin, dass das Umschalten der Modi notwendig war oder dass es die Beatmung wesentlich verbesserte.

Die Studie hat Grenzen, insbesondere wenn man sie über das eigentliche Ziel einer Pilotstudie hinaus betrachtet. Wir haben bewusst darauf verzichtet, Aussagen zum Behandlungserfolg oder zum pulmonalen Barotrauma zu machen. Außerdem war das Legen einer arteriellen Leitung während der AMCCD eine Herausforderung, so dass der Verlauf von arteriellen O₂-, CO₂- und pH-Werten nicht in jedem Fall überwacht werden konnte. Wir haben auch Werte aus Blutproben einbezogen, die aus venösen Gefäßen entnommen wurden. Die gemessenen Beatmungsparameter werden nicht nur von den Beatmungsmodi, sondern auch von den gewählten Einstellungen und nicht zuletzt von den Patienten beeinflusst. Die geringen Vorteile von BIPAP-ASB würden höchstwahrscheinlich verschwinden, wenn die VCV auch mit assistierter Spontanatmung verstärkt worden wäre. Da nicht jedes Beatmungsgerät die angewandten Beatmungsmodi nutzen kann, sind die gezeigten Beatmungsstrategien möglicherweise nicht in allen Situationen anwendbar. Trotz der Randomisierung erlauben die kleinen Gruppengrößen keine abschließende Empfehlung für die am besten geeignete Beatmungsmethode. Die Vorgabe von zehn Patienten für jede Gruppe wurde ohne Berechnung der Stichprobengröße festgelegt, da das Protokoll als Pilotstudie durchgeführt wurde. Darüber hinaus war die Studie einfach verblindet, um die Patientenrekrutierung rund um die Uhr ohne die Anwesenheit eines zusätzlichen verblindeten Studienteams zu ermöglichen.

In dieser Pilotstudie wurden zum ersten Mal verschiedene Beatmungsmodi bei Patienten während der HLW mit AMCCDs untersucht. Alle Beatmungsmodi erreichten ein adäquates Atemminutenvolumen, jedoch scheint BIPAP-ASB während der HLW mit AMCCD beim Erreichen eines adäquaten Tidalvolumens überlegen zu sein. Da niedrige Tidalvolumina das Risiko einer Beatmung im Totraum erhöhen, deuten unsere Analysen darauf hin, dass BIPAP-ASB derzeit die überlegene Alternative sein könnte.

6 Zusammenfassung

Bei der kardiopulmonalen Reanimation kommen gehäuft mechanische Reanimationshilfen zum Einsatz. Nach den bisher erschienenen einschlägigen Guidelines wird der Regeleinsatz solcher Geräte nicht empfohlen. Allerdings sind diese in manchen Situationen der manuellen Thoraxkompression aus praktischen Gründen überlegen. Bisher gab es zwar schon einige Studien zur Frage des richtigen Atemwegsmanagements für diese Situation, dennoch wurden kaum Anstrengungen betrieben, um die Beatmung in solchen Fällen qualitativ hochwertig durchzuführen. Gerade um Lungenverletzungen und damit verbundenen Spätkomplikationen entgegen zu wirken, ist es immanent nach einem möglichst lungenprotektiven Beatmungsregime zu suchen. Des Weiteren ist eine ausreichende Oxygenierung ein entscheidender Faktor für den Zellerhalt und damit das Überleben.

Im Rahmen der COVME-Studie konnte erstmals die Praktikabilität gängiger Beatmungsmodi bei der Reanimation mit mechanischer Kompressionshilfe geprüft werden. Hierzu wurden die Patienten den Gruppen für BIPAP-ASB, CPAP und VCV zugewiesen. Alle Patienten mussten mit AMCCD reanimiert werden und spätestens im Schockraum einen Endotrachealtubus zur Atemwegssicherung erhalten. Wenn nach dem Eintreffen keine weiteren 15 Minuten Reanimation geplant waren, erfolgte der Studienausschluss.

Die Randomisierung der 30 Patienten erfolgte 1:1:1, wobei zwei Patienten nicht den entsprechenden Modus erhielten, weshalb eine PP-Analyse durchgeführt wurden.

Die VCV-Gruppe erhielt ein Atemzugvolumen von 6-8ml/kg IBW und einen PEEP von 5 cm H₂O mit einem eingestellten pMax von 40 cm H₂O, sowie einer Atemfrequenz von 12/min. Bei der BIPAP-ASB Gruppe wurde ebenfalls ein PEEP von 5 cm H₂O und eine Atemfrequenz von 12/min angewendet. Außerdem wurde ein P_{insp} von 26 cm H₂O sowie ein ASB von 10 cm H₂O appliziert.

Die CPAP Gruppe erhielt lediglich einen PEEP von 20 cm H₂O. Aus Sicherheitsgründen konnte das Behandlungsteam den Modus zu jedem Zeitpunkt im 15-minütigen Studienzeitraum ändern.

Von 53 gescreenten Patienten wurden 30 randomisiert. Das Tidalvolumen bei Patienten der CPAP-Gruppe (Median: 68 [Q₂₅-Q₇₅: 64-83] ml) war signifikant (p<0,05) niedriger im Vergleich mit der BIPAP-Gruppe (349 [137-500] ml). Das Atemminutenvolumen unterschied sich zwischen der CPAP-Gruppe (6,2 [5,3-8,1] l/min) und sowohl der BIPAP-Gruppe (7,1 [6,7-10,2] l/min) als auch der VCV-Gruppe (7,2 [3,7-8,4] l/min).

Alle Beatmungsmodi erreichten ein adäquates Atemminutenvolumen während der HLW mit einem AMCCD. BIPAP scheint jedoch, wegen des höheren Tidalvolumens, überlegen zu sein. Da es sich um eine Pilotstudie handelt und keine Aussagen über Mortalität und neurologische Funktion der Patienten möglich sind, sind keine klaren Handlungsempfehlungen aus den Ergebnissen ableitbar. Es ist nach dem aktuellen Wissensstand am ehesten ratsam die Reanimation mit einem AMCCD und BIPAP-Beatmung durchzuführen, um Risiken im Zusammenhang mit Totraumbeatmung zu vermeiden.

7 Abstract

Aim: Mechanical chest compression devices (AMCCD) are frequently used in cardiopulmonary resuscitation. According to the relevant guidelines published to date, the regular use of such devices is not recommended. However, in some situations they are superior to manual chest compressions for practical reasons. So far, there have been some studies on the issue of proper airway management for this scenario, yet little effort has been made to provide high-quality ventilation in such cases. One goal is to avoid pressure related lung injury. Furthermore, sufficient oxygenation is a crucial factor for cell preservation and thus survival.

Methods: The COVME study was the first to test the practicality of common ventilation modes during resuscitation with AMCCD. For this purpose, patients were assigned to BIPAP-ASB, CPAP, and VCV groups. All patients had to be resuscitated with AMCCD and receive an endotracheal tube for airway protection at the latest in the resuscitation room. Patients were excluded, if no additional 15 minutes of resuscitation were planned after arrival.

Randomization of the 30 patients was 1:1:1, with two patients not receiving the appropriate mode, so a PP analysis was performed. The VCV group received a ventilatory volume of 6-8ml/kg IBW and a PEEP of 5 cm H₂O with a set pMax of 40 cm H₂O, and a respiratory rate of 12/min. In the BIPAP-ASB group, a PEEP of 5 cm H₂O and a respiratory rate of 12/min were also applied. In addition, a P_{insp} of 26 cm H₂O and an ASB of 10 cm H₂O were applied. The CPAP group received only a PEEP of 20 cm H₂O. For safety reasons, the treatment team could change the mode at any time during the 15-minute study period.

Results: Of 53 patients screened, 30 were randomized. Tidal volume in patients in the CPAP group (median: 68 [Q₂₅-Q₇₅: 64-83] ml) was significantly ($p < 0.05$) lower compared with the BIPAP group (349 [137-500] ml). Respiratory minute volume differed between the CPAP group (6.2 [5.3-8.1] l/min) and both the BIPAP group (7.1 [6.7-10.2] l/min) and the VCV group (7.2 [3.7-8.4] l/min).

Conclusion: All ventilation modes achieved adequate respiratory minute volume during CPR with an AMCCD. BIPAP, however, appears to be superior, due to the higher tidal volume. As it was a pilot study, no conclusions can be drawn about mortality and neurologic function of patients. Thus, the level of evidence is limited. According to the current state of knowledge, it is most advisable to perform resuscitation with an AMCCD and BIPAP ventilation to avoid risks associated with dead space ventilation.

8 Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AMCCD	Automated chest compression device = Automatisches Thoraxkompressionssystem
ASB	Assisted spontaneous breathing
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	Biphasic positive airway pressure
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
CPC	Cerebral Performance Category
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CSV	Comma separated values
CT	Computer-Tomograph
ERC	European Resuscitation Council
etCO ₂	End tidales CO ₂
HLW	Herzlungenwiederbelebung
IBW	Ideal body weight/Ideales Körpergewicht
LUCAS	Lund University Cardiac Arrest System
mmHg	mm-Quecksilbersäule
n.a.	nicht anwendbar
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PC	Personal Computer
PEEP	Positive endexpiratory pressure
P _{insp}	Inspiratorischer Druck
p _{Max}	Maximaler Druck
PP	Per Protocol
Q ₂₅	25 Quantil
Q ₇₅	75 Quantil
ROSC	Return of spontaneous circulation
RS 232	Recommended Standard 232
SD	Standardabweichung
TUM	Technische Universität München
USB	Universal Serial Bus
VCV	Volume controlled ventilation

9 Literatur

Adamzik, M., Bauer, A., Bein, T., Benk, C., Bock, E., et al. (2017). "Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz." Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(1. Auflage).

Ajam, K., Gold, L.S., Beck, S.S., Damon, S., Phelps, R., et al. (2011). "Reliability of the Cerebral Performance Category to classify neurological status among survivors of ventricular fibrillation arrest: a cohort study." Scand J Trauma Resusc Emerg Med **19**: 38.

ÄLRD-Bayern Mechanische Reanimationshilfe Vorhaltung auf öffentlich-rechtlichen Rettungsmitteln. (Hrsg.), Rettungsdienst, A.Ä.L., München, AG Medizin TECHNISCHE Ausstattung des ÄLRD Ausschuss Bayern, AG Beschaffung der Durchführenden in Bayern, 2016 (<https://www.aelrd-bayern.de/images/stories/pdf/6.1.MechanischeReanimationshilfe.pdf>)

Alt, T., Becker, C., Bielmeier, S., Birk, A., Dudinova, D., et al. 2020. Rettungsdienstbericht Bayern 2020. *In: Medizinmanagement, I.f.N.u. (ed.)*. München: Institut für Notfallmedizin und Medizinmanagement.

Asha, S.E., Doyle, S., Paull, G., Hsieh, V. (2020). "The incidence of airway haemorrhage in manual versus mechanical cardiopulmonary resuscitation." Emerg Med J **37**(1): 14-18.

Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., Walker, S. (2015). "Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4." Journal of Statistical Software **67**(1): 1-48.

Bekgoz, B., San, I., Ergin, M. (2020). "Quality Comparison of the Manual Chest Compression and the Mechanical Chest Compression During Difficult Transport Conditions." J Emerg Med **58**(3): 432-438.

Benger, J.R., Kirby, K., Black, S., Brett, S.J., Clout, M., et al. (2018). "Effect of a Strategy of a Supraglottic Airway Device vs Tracheal Intubation During Out-of-Hospital Cardiac Arrest on Functional Outcome: The AIRWAYS-2 Randomized Clinical Trial." JAMA **320**(8): 779-791.

Benger, J.R., Lazaroo, M.J., Clout, M., Voss, S., Black, S., et al. (2020). "Randomized trial of the i-gel supraglottic airway device versus tracheal intubation during out of hospital cardiac arrest (AIRWAYS-2): Patient outcomes at three and six months." Resuscitation **157**: 74-82.

Benzer, H. Ventilatory support by intermittent changes in PEEP levels. 4th European Congress on Intensive Care Medicine. Baveno-Stresa, 1988.

Bernhard, M., Behrens, N.H., Wnent, J., Seewald, S., Brenner, S., et al. (2018). "Out-of-hospital airway management during manual compression or automated chest compression devices : A registry-based analysis." Anaesthetist **67**(2): 109-117.

Bernhard, M., Hossfeld, B., Kumle, B., Becker, T.K., Bottiger, B., et al. (2016). "Don't forget to ventilate during cardiopulmonary resuscitation with mechanical chest compression devices." Eur J Anaesthesiol **33**(8): 553-556.

Bernhard, M., Mohr, S., Weigand, M.A., Martin, E., Walther, A. (2012). "Developing the skill of endotracheal intubation: implication for emergency medicine." Acta Anaesthesiol Scand **56**(2): 164-171.

Bertrand, C., Hemery, F., Carli, P., Goldstein, P., Espesson, C., et al. (2006). "Constant flow insufflation of oxygen as the sole mode of ventilation during out-of-hospital cardiac arrest." Intensive Care Med **32**(6): 843-851.

Brochard, L., Boussignac, G., Adnot, S., Bertrand, C., Isabey, D., et al. (1996). "Efficacy of cardiopulmonary resuscitation using intratracheal insufflation." Am J Respir Crit Care Med **154**(5): 1323-1329.

Buis, M.L., Maissan, I.M., Hoeks, S.E., Klimek, M., Stolker, R.J. (2016). "Defining the learning curve for endotracheal intubation using direct laryngoscopy: a systematic review." Resuscitation **99**: 63-71.

Buschmann, C.T., Tsokos, M. (2009). "Frequent and rare complications of resuscitation attempts." Intensive Care Med **35**(3): 397-404.

Colombo, R., Fossali, T., Ottolina, D., Borghi, B., Bergomi, P., et al. (2019). "Kinetics of manual and automated mechanical chest compressions." Resuscitation **145**: 70-74.

Cordioli, R.L., Brochard, L., Suppan, L., Lyazidi, A., Templier, F., et al. (2018). "How ventilation is delivered during cardiopulmonary resuscitation: an international survey." Respiratory care **63**(10): 1293-1301.

Couper, K., Taylor-Phillips, S., Grove, A., Freeman, K., Osokogu, O., et al. (2020). "COVID-19 infection risk to rescuers from patients in cardiac arrest.". Retrieved 26.05, 2021, from <https://costr.ilcor.org/document/covid-19-infection-risk-to-rescuers-from-patients-in-cardiac-arrest>.

Deakin, C.D., Nolan, J.P., Soar, J., Sunde, K., Koster, R.W., et al. (2010). "European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support." Resuscitation **81**(10): 1305-1352.

Fischer, M., Wnent, J., Gräsner, J.-T., Seewald, S., Brenner, S., et al. (2021). "Öffentlicher Jahresbericht 2020 des Deutschen Reanimationsregisters: Außerklinische Reanimation 2020." Deutsches Reanimationsregister.

Fischer, M., Wnent, J., Gräsner, J.-T., Seewald, S., Brenner, S., et al. (2020). "Jahresbericht des Deutschen Reanimationsregisters - Außerklinische Reanimation 2019." Anästh Intensivmed(61): V89-93.

Fuest, K., Dorfhuber, F., Lorenz, M., von Dincklage, F., Morgeli, R., et al. (2021). "Comparison of volume-controlled, pressure-controlled, and chest compression-induced ventilation during cardiopulmonary resuscitation with an automated mechanical chest compression device: A randomized clinical pilot study." Resuscitation **166**: 85-92.

Gajic, O., Frutos-Vivar, F., Esteban, A., Hubmayr, R.D., Anzueto, A. (2005). "Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients." Intensive Care Med **31**(7): 922-926.

Gates, S., Quinn, T., Deakin, C.D., Blair, L., Couper, K., et al. (2015). "Mechanical chest compression for out of hospital cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis." Resuscitation **94**: 91-97.

Gates, S., Smith, J.L., Ong, G.J., Brace, S.J., Perkins, G.D. (2012). "Effectiveness of the LUCAS device for mechanical chest compression after cardiac arrest: systematic review of experimental, observational and animal studies." Heart **98**(12): 908-913.

Gattinoni, L., Marini, J.J., Collino, F., Maiolo, G., Rapetti, F., et al. (2017). "The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past." Critical Care **21**(1): 1-11.

Gerard E. Dallal, P.D. (2017). "Randomization.com." Retrieved 24.10, 2020, from <http://www.randomization.com/>.

Govindarajan, P., Lin, L., Landman, A., McMullan, J.T., McNally, B.F., et al. (2012). "Practice variability among the EMS systems participating in Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES)." Resuscitation **83**(1): 76-80.

Grasner, J.T., Bossaert, L. (2013). "Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing." Best Pract Res Clin Anaesthesiol **27**(3): 293-306.

Grasner, J.T., Herlitz, J., Tjelmeland, I.B.M., Wnent, J., Masterson, S., et al. (2021). "European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe." Resuscitation **161**: 61-79.

Heradstveit, B.E., Sunde, K., Sunde, G.A., Wentzel-Larsen, T., Heltne, J.K. (2012). "Factors complicating interpretation of capnography during advanced life support in cardiac arrest--a clinical retrospective study in 575 patients." Resuscitation **83**(7): 813-818.

Hevesi, Z.G., Thrush, D.N., Downs, J.B., Smith, R.A. (1999). "Cardiopulmonary resuscitation: effect of CPAP on gas exchange during chest compressions." Anesthesiology **90**(4): 1078-1083.

Hörmann, C., Baum, M., Putensen, C., Mutz, N., Benzer, H. (1994). "Biphasic positive airway pressure (BIPAP)--a new mode of ventilatory support." European journal of anaesthesiology **11**(1): 37-42.

Hothorn, T., Bretz, F., Westfall, P. (2008). "Simultaneous Inference in General Parametric Models." Biometrical Journal **50**(3): 346-363.

Idris, A.H., Banner, M.J., Wenzel, V., Fuerst, R.S., Becker, L.B., et al. (1994). "Ventilation caused by external chest compression is unable to sustain effective gas exchange during CPR: a comparison with mechanical ventilation." Resuscitation **28**(2): 143-150.

Jo, C.H., Cho, G.C., Ahn, J.H., Park, Y.S., Lee, C.H. (2015). "Rescuer-limited cardiopulmonary resuscitation as an alternative to 2-min switched CPR in the setting of inhospital cardiac arrest: a randomised cross-over study." Emerg Med J **32**(7): 539-543.

JOLIFE-AB 2014. LUCAS 2 Thoraxkompressions-System – Bedienungsanleitung. 9. *Technische Daten*. LUND, Schweden: Jolife AB.

JOLIFE-AB 2018. LUCAS 3 Thoraxkompressions-System – Bedienungsanleitung. 9. *Technische Daten*. LUND, Schweden: Jolife AB.

Karasek, J., Ostadal, P., Klein, F., Rechova, A., Seiner, J., et al. (2020). "LUCAS II Device for Cardiopulmonary Resuscitation in a Nonselective Out-of-Hospital Cardiac Arrest Population Leads to Worse 30-Day Survival Rate Than Manual Chest Compressions." J Emerg Med **59**(5): 673-679.

Kassambara, A. 2020. ggpubr: 'ggplot2' Based Publication Ready Plots. 0.4.0 ed.

Kelly, A.M. (2010). "Review article: Can venous blood gas analysis replace arterial in emergency medical care." Emerg Med Australas **22**(6): 493-498.

Khan, S.U., Lone, A.N., Talluri, S., Khan, M.Z., Khan, M.U., et al. (2018). "Efficacy and safety of mechanical versus manual compression in cardiac arrest - A Bayesian network meta-analysis." Resuscitation **130**: 182-188.

Kill, C., Galbas, M., Neuhaus, C., Hahn, O., Wallot, P., et al. (2015). "Chest Compression Synchronized Ventilation versus Intermittent Positive Pressure Ventilation during Cardiopulmonary Resuscitation in a Pig Model." PLoS One **10**(5): e0127759.

Kuznetsova, A., Brockhoff, P.B., Christensen, R.H.B. (2017). "lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models." Journal of Statistical Software **82**(13): 1-26.

Lachin, J.M. (1999). "Worst-rank score analysis with informatively missing observations in clinical trials." Control Clin Trials **20**(5): 408-422.

Larsen, M.P., Eisenberg, M.S., Cummins, R.O., Hallstrom, A.P. (1993). "Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model." Ann Emerg Med **22**(11): 1652-1658.

Larsen, R., Ziegenfuss, T. "Beatmung" Springer Berlin Heidelberg, 2009

Levine, R.L., Wayne, M.A., Miller, C.C. (1997). "End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest." N Engl J Med **337**(5): 301-306.

Lott, C., Truhlář, A., Alfonzo, A., Barelli, A., González-Salvado, V., et al. (2021). "Kreislaufstillstand unter besonderen Umständen." Notfall + Rettungsmedizin **24**(4): 447-523.

Murphy, D.L., Bulger, N.E., Harrington, B.M., Skerchak, J.A., Counts, C.R., et al. (2021). "Fewer Tracheal Intubation Attempts are Associated with Improved Neurologically Intact Survival Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest." Resuscitation.

Neumamm, L.B.A., Jardim-Neto, A.C., Motta-Ribeiro, G.C. (2021). "Empirical evidence for safety of mechanical ventilation during simulated cardiopulmonary resuscitation on a physical model." Am J Emerg Med **48**: 312-315.

Nolan, J.P., Deakin, C.D., Soar, J., Bottiger, B.W., Smith, G., et al. (2005). "European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support." Resuscitation **67 Suppl 1**: S39-86.

Ogle, D.H., Wheeler, P., Dinno, A. 2020. FSA: Fisheries Stock Analysis. 0.8.30 ed.

Olasveengen, T.M., Semeraro, F., Ristagno, G., Castren, M., Handley, A., et al. (2021). "European Resuscitation Council Guidelines 2021: Basic Life Support." Resuscitation **161**: 98-114.

Ondruschka, B., Baier, C., Bayer, R., Hammer, N., Dressler, J., et al. (2018). "Chest compression-associated injuries in cardiac arrest patients treated with manual chest compressions versus automated chest compression devices (LUCAS II) - a forensic autopsy-based comparison." Forensic Sci Med Pathol **14**(4): 515-525.

Paal, P., Neurauter, A., Loedl, M., Brandner, J., Herff, H., et al. (2009). "Effects of stomach inflation on haemodynamic and pulmonary function during spontaneous circulation in pigs." Resuscitation **80**(4): 470-477.

Paiva, E.F., Paxton, J.H., O'Neil, B.J. (2018). "The use of end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) measurement to guide management of cardiac arrest: A systematic review." Resuscitation **123**: 1-7.

Pepe, P.E., Roppolo, L.P., Fowler, R.L. (2005). "The detrimental effects of ventilation during low-blood-flow states." Curr Opin Crit Care **11**(3): 212-218.

Perkins, G.D., Lall, R., Quinn, T., Deakin, C.D., Cooke, M.W., et al. (2015). "Mechanical versus manual chest compression for out-of-hospital cardiac arrest (PARAMEDIC): a pragmatic, cluster randomised controlled trial." Lancet **385**(9972): 947-955.

R Core Team 2019. R: A Language and Environment for Statistical Computin. 3.6.2 ed.: R Foundation for Statistical Computing.

Rubertsson, S., Karlsten, R. (2005). "Increased cortical cerebral blood flow with LUCAS; a new device for mechanical chest compressions compared to standard external compressions during experimental cardiopulmonary resuscitation." Resuscitation **65**(3): 357-363.

Rubertsson, S., Lindgren, E., Smekal, D., Ostlund, O., Silfverstolpe, J., et al. (2014). "Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: the LINC randomized trial." JAMA **311**(1): 53-61.

Saissy, J.M., Boussignac, G., Cheptel, E., Rouvin, B., Fontaine, D., et al. (2000). "Efficacy of continuous insufflation of oxygen combined with active cardiac compression-decompression during out-of-hospital cardiorespiratory arrest." Anesthesiology **92**(6): 1523-1530.

Schaller, S.J., Altmann, S., Unsworth, A., Schneider, G., Bogner-Flatz, V., et al. (2019). "Continuous chest compressions with a simultaneous triggered ventilator in the Munich Emergency Medical Services: a case series." Ger Med Sci **17**: Doc06.

Scharffenberg, M., Laux, G., Gama de Abreu, M. Lungenphysiologie und Beatmung in Allgemeinanästhesie. In: "Die Anästhesiologie", Rossaint, R., Werner, C., Zwißler, B. (Hrsg.) Springer-Verlag GmbH, Berlin, Heidelberg, 2017

Segal, N., Yannopoulos, D., Mahoney, B.D., Frascone, R.J., Matsuura, T., et al. (2012). "Impairment of carotid artery blood flow by supraglottic airway use in a swine model of cardiac arrest." Resuscitation **83**(8): 1025-1030.

Soar, J., Bottiger, B.W., Carli, P., Couper, K., Deakin, C.D., et al. (2021). "European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support." Resuscitation **161**: 115-151.

Soar, J., Nolan, J.P., Bottiger, B.W., Perkins, G.D., Lott, C., et al. (2015). "European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support." Resuscitation **95**: 100-147.

Sugerman, N.T., Edelson, D.P., Leary, M., Weidman, E.K., Herzberg, D.L., et al. (2009). "Rescuer fatigue during actual in-hospital cardiopulmonary resuscitation with audiovisual feedback: a prospective multicenter study." Resuscitation **80**(9): 981-984.

Sulzgruber, P., Datler, P., Sterz, F., Poppe, M., Lobmeyr, E., et al. (2017). "The impact of airway strategy on the patient outcome after out-of-hospital cardiac arrest: A propensity score matched analysis." Eur Heart J Acute Cardiovasc Care: 2048872617731894.

Sutton, R.M., French, B., Meaney, P.A., Topjian, A.A., Parshuram, C.S., et al. (2016). "Physiologic monitoring of CPR quality during adult cardiac arrest: A propensity-matched cohort study." Resuscitation **106**: 76-82.

Timmermann, A., Böttiger, B., Byhahn, C., Dörge, V., Eich, C., et al. (2019). "S1-Leitlinie: Prähospitales Atemwegsmanagement." Anästhesiologie Intensivmedizin **60**: 316-336.

Wagner, H., Terkelsen, C.J., Friberg, H., Harnek, J., Kern, K., et al. (2010). "Cardiac arrest in the catheterisation laboratory: a 5-year experience of using mechanical chest compressions to facilitate PCI during prolonged resuscitation efforts." Resuscitation **81**(4): 383-387.

Wang, H.E., Schmicker, R.H., Daya, M.R., Stephens, S.W., Idris, A.H., et al. (2018). "Effect of a Strategy of Initial Laryngeal Tube Insertion vs Endotracheal Intubation on 72-Hour Survival in Adults With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial." JAMA **320**(8): 769-778.

Wang, H.E., Simeone, S.J., Weaver, M.D., Callaway, C.W. (2009). "Interruptions in cardiopulmonary resuscitation from paramedic endotracheal intubation." Ann Emerg Med **54**(5): 645-652 e641.

Wenzel, V., Idris, A.H., Banner, M.J., Kubilis, P.S., Band, R., et al. (1998). "Respiratory system compliance decreases after cardiopulmonary resuscitation and stomach inflation: impact of large and small tidal volumes on calculated peak airway pressure." Resuscitation **38**(2): 113-118.

White, J.M., Braude, D.A., Lorenzo, G., Hart, B.L. (2015). "Radiographic evaluation of carotid artery compression in patients with extraglottic airway devices in place." Acad Emerg Med **22**(5): 636-638.

Wickham, H. (2011). "The Split-Apply-Combine Strategy for Data Analysis." Journal of Statistical Software **40**(1): 1-29.

Wickham, H. "ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis" Springer-Verlag, New York, 2016

Wickham, H. 2020. tidy: Tidy Messy Data. 1.1.2 ed.

Wickham, H., François, R., Henry, L., Müller, K. 2020. dplyr: A Grammar of Data Manipulation. 1.0.2 ed.

Wiese, C.H., Semmel, T., Muller, J.U., Bahr, J., Ocker, H., et al. (2009). "The use of the laryngeal tube disposable (LT-D) by paramedics during out-of-hospital resuscitation-an observational study concerning ERC guidelines 2005." Resuscitation **80**(2): 194-198.

Wozniak, E. 2015. Table1: Summary Table. 1.0 ed. Wisconsin.

Zipes, D.P., Wellens, H.J. (1998). "Sudden cardiac death." Circulation **98**(21): 2334-2351.

10 Anhang: R-Script

10.1 Bibliotheken

Für die Durchführung der Analyse wurde neben der Basisversion von R [R Core Team, 2019], die Pakete „plyr“ [Wickham, 2011], „dplyr“ [Wickham et al., 2020], „tidyr“ [Wickham, 2020] zur Erleichterung der Programmierprozesse verwendet.

Die Bibliotheken „FSA“ [Ogle et al., 2020], „lme4“ [Bates et al., 2015], „lmerTest“ [Kuznetsova et al., 2017], „multcomp“ [Hothorn et al., 2008] dienen der statistischen Auswertung.

Die graphische Darstellung wurde mit „ggplot2“ [Wickham, 2016], „ggpubr“ [Kassambara, 2020], „Table1“ [Wozniak, 2015] durchgeführt.

10.2 Quellcode

```
001: # COVME-Skript
002: require("plyr")
003: #library(devtools)
004: #install_github("emwozniak/Table1")
005: library(Table1)
006: library(FSA)
007: library(ggplot2)
008: library("ggpubr")
009: library(tidyr)
010: library(lme4)
011: library(lmerTest)
012: library(multcomp)
013: require("dplyr")
014: #Set Workingdirectory
015:
016: `%notin%` <- Negate(`%in%`)
017: #Redirect output to log
018: con <- file("covme.log")
019: sink(con, append=TRUE)
020: sink(con, append=TRUE, type="message")
021:
022: openfile=function(basedir=".", filename, dec=",") {
023:   df=read.csv2(paste(basedir,filename,sep="/"), dec=dec)
024:   return(df)
025: }
026: langGer=T #Should the output be in German on Graphs
027: #####
028: #           Datacleaning-Area           #
029: #####
030:
031: #Baseline
032: baseline = openfile(filename="COVME_Baseline.csv")
033: baseline$group=(as.character(baseline$COVME_gruppe.IPPV..CPAP..BIPAP))
#Spalte umbenennen
034: baseline$group_f=as.factor(baseline$group)
035: baseline$COVME_gruppe.IPPV..CPAP..BIPAP=NULL
036: baseline$geschlecht=revalue(baseline$geschlecht, c("m"="male",
"w"="female"))
```

```

037:
038:
039:
040: #Verlaufsdaten
041: verlauf =
042: verlauf$vent_mode=as.character(verlauf$vent_mode)
043:
044: sr=openfile(filename="COVME_SR.csv")
045: sr$group=as.character(sr$COVME_gruppe.IPPV..CPAP..BIPAP) #Spalte
umbenennen
046: sr$COVME_gruppe.IPPV..CPAP..BIPAP=NULL
047: sr$ever_rosch=ifelse(sr$CPR_erfolgreich_zeit!="", "Yes", "No")
048: sr$mode_change=ifelse(sr$aendern_modus_grund!="", "Yes", "No")
049: #explicitly change nr.39 The entry is on crf but no real change
050: sr$mode_change=ifelse(sr$id==39, "No", sr$mode_change)
051:
052: nabic=openfile(filename="Nabic.csv",dec=".")
053: sr=merge(sr,nabic,by="id",all=T)
054:
055: merged=merge(verlauf,sr,by="id",all=T)#Verbinden von Schockraum und
Verlauf
056: #merged=merged%>%filter(vent_mode==group)# Filter nur auf
Randomisierte Zeit
057:
058: vent_cols=c("vent_fio2",
"vent_vt","vent_amv","vent_af","vent_etco2","vent_peep","vent_pinsp","vent_pmax")
059: merged[vent_cols] <- replace(merged[vent_cols], merged[vent_cols]<0,0)
060: merged$vent_etco2=ifelse(merged$vent_etco2>=118,NA,merged$vent_etco2)
061:
062: merged$vent_mode=as.factor(merged$vent_mode)
063:
064: start_punkte=openfile(filename="COVME_Startpunkte.csv")
065:
066: output=data.frame();
067: output_pswitch=data.frame();
068: output_means=data.frame();
069: output_itt=data.frame();
070: output_means_itt=data.frame();
071: output_pp=data.frame();
072: output_pp_pswitch=data.frame();
073: output_means_pp=data.frame();
074: output_deltaph=data.frame();
075:
076: extract_vals=function(output_g,output_means_g,block) {
077:   output_g=rbind(output_g,block)
078:   if(nrow(block)>0) {
079:     r_0=block%>%head(1)
080:     r_0$vent_vt=mean(block$vent_vt,na.rm = T)
081:     r_0$vent_etco2=mean(block$vent_etco2,na.rm = T)
082:     r_0$vent_amv=mean(block$vent_amv,na.rm = T)
083:     r_0$vent_af=mean(block$vent_af,na.rm = T)
084:     r_0$vent_peep=mean(block$vent_peep,na.rm = T)
085:     r_0$vent_pmax=mean(block$vent_pmax,na.rm = T)
086:     r_0$first_etco2=block$vent_etco2[1]
087:     r_0$last_etco2=block$vent_etco2[length(block$vent_etco2)]
088:     r_0$delta_co2=r_0$last_etco2-r_0$first_etco2
089:     r_0$endtime=round(nrow(block)/6)
090:
output_means_g=rbind(output_means_g,r_0%>%select(id,vent_mode,Nabic,vent_vt

```

```

,vent_amv,vent_af,vent_etco2,ever_ros,mode_change,delta_co2,first_etco2,la
st_etco2,vent_peep,vent_pmax,endtime))
091:   }
092:   return(list(output_g,output_means_g))
093: }
094: extract_delta=function(output_m,block) {
095:   if(nrow(block)>0){
096:     r_0=block%>%head(1)
097:     res=block%>%filter(!is.na(bga_pH))#?bga art?#&bga_art==1
098:
099:     r_0["bga_pH"]=res[2,"bga_pH"]-res[1,"bga_pH"]
100:     r_0["bga_pH_1"]=res[1,"bga_pH"]
101:     r_0["bga_pH_2"]=res[nrow(res),"bga_pH"]
102:
103:
res=block%>%filter(!is.na(bga_co2))#%>%filter(zeit_nach_beginn<=20&zeit_nac
h_beginn>=10)
104:     r_0["bga_o2"]=res[nrow(res),"bga_o2"]
105:     r_0["bga_o2_1"]=ifelse(nrow(res)>1,res[1,"bga_o2"],NA)
106:     r_0["bga_o2_2"]=ifelse(nrow(res)>1,res[nrow(res),"bga_o2"],NA)
107:
108:     r_0["bga_co2"]=res[nrow(res),"bga_co2"]
109:     r_0["bga_co2_1"]=ifelse(nrow(res)>1,res[1,"bga_co2"],NA)
110:     r_0["bga_co2_2"]=ifelse(nrow(res)>1,res[nrow(res),"bga_co2"],NA)
111:
112:     r_0["bga_lac"]=res[nrow(res),"bga_lactat"]
113:     r_0["bga_lac_1"]=ifelse(nrow(res)>1,res[1,"bga_lactat"],NA)
114:
r_0["bga_lac_2"]=ifelse(nrow(res)>1,res[nrow(res),"bga_lactat"],NA)
115:
116:
117:
output_m=rbind(output_m,r_0[c("id","bga_pH","bga_co2","bga_o2","bga_pH_1","
bga_pH_2","bga_o2_1","bga_o2_2","bga_co2_1","bga_co2_2","bga_lac","bga_lac_
1","bga_lac_2")])
118:   }
119:   return(output_m)
120: }
121: for(i in 1:max(merged$id,na.rm=T)){
122:
block=merged%>%filter(id==i)%>%filter(nr>=start_punkte[start_punkte$id==i,"
startnr"])%>%
123:   filter(vent_mode==group)%>%head(15*6)# nur die ersten 15 minuten
(bei messung alle 10s)
124:
block2=merged%>%filter(id==i)%>%filter(nr>=start_punkte[start_punkte$id==i,
"startnr"])%>%
125:   filter(vent_mode!=group)%>%head(15*6-nrow(block))#get rest of time
in other mode
126:   output_deltaph=extract_delta(output_deltaph,merged%>%filter(id==i))
127:   if(nrow(block)==0){
128:     df=as.data.frame(merged%>%filter(id==i)%>%group_by(vent_mode)
%>%summarize(count = n()))
129:     n_mode=df[which.max(df$count),"vent_mode"];
130:     if(length(n_mode)>0&&!is.na(n_mode)){
131:
block=merged%>%filter(id==i)%>%filter(vent_mode==n_mode)%>%head(15*6)
132:
block2=merged%>%filter(id==i)%>%filter(vent_mode!=n_mode)%>%head(15*6-
nrow(block))
133:
134:     block$vent_mode=as.character(n_mode)

```

```

135:     l=extract_vals(output_pp,output_means_pp,block)
136:     output_pp=l[[1]]
137:     output_means_pp=l[[2]]
138:
139:     #switch group for PP
140:     block$vent_mode=block$group
141:
142:     l=extract_vals(output_itt,output_means_itt,block)
143:     output_itt=l[[1]]
144:     output_means_itt=l[[2]]
145:   }
146: }else{
147:   l=extract_vals(output,output_means,block)
148:   output=l[[1]]
149:   output_means=l[[2]]
150: }
151: output_pswitch=rbind(output_pswitch,block2)
152: }
153:
154: output_means_itt=rbind(output_means_itt,output_means)
155: output_itt=rbind(output_itt,output)
156: output_means_pp=rbind(output_means_pp,output_means)
157: output_pp=rbind(output_pp,output)
158: output_pp_pswitch=rbind(output_pp_pswitch,output_pswitch)
159:
160: output_deltaph$bga_o2=as.numeric(sub(",",".",
as.character(output_deltaph$bga_o2), fixed = TRUE))
161: output_deltaph$bga_o2_1=as.numeric(sub(",",".",
as.character(output_deltaph$bga_o2_1), fixed = TRUE))
162: output_deltaph$bga_o2_2=as.numeric(sub(",",".",
as.character(output_deltaph$bga_o2_2), fixed = TRUE))
163: output_deltaph$bga_co2_1=as.numeric(sub(",",".",
as.character(output_deltaph$bga_co2_1), fixed = TRUE))
164: output_deltaph$bga_co2_2=as.numeric(sub(",",".",
as.character(output_deltaph$bga_co2_2), fixed = TRUE))
165: output_deltaph$bga_ch_1=10**(-output_deltaph$bga_ph_1)
166: output_deltaph$bga_ch_2=10**(-output_deltaph$bga_ph_2)
167:
168: output_means_itt=merge(output_means_itt,output_deltaph,by="id",all=T)
169: output_means_pp=merge(output_means_pp,output_deltaph,by="id",all=T)
170:
171:
172:
output_deltaph_itt=merge(output_deltaph,output_means_itt%>%select(id,vent_m
ode),by="id",all=T)
173:
output_deltaph_pp=merge(output_deltaph,output_means_itt%>%select(id,vent_mo
de),by="id",all=T)
174:
175: counts=output %>%group_by(vent_mode) %>%
176:   summarize(count = n())
177:
178:
179: #####
180: #           Table 1           #
181: #####
182:
183: cont_vars=c("alter",
"lab_na","lab_k","lab_krea","lab_harnstoff","lab_alkphosphatase","lab_bili"
,"lab_gammaGT","lab_GPT","lab_GOT",

```

```

184: "lab_cholesterinesterase", "lab_lipase", "lab_eiweis", "lab_ca", "lab_gfr_mord"
, "lab_gfr_ckd", "lab_gluc", "lab_ck", "lab_trop", "lab_crp",
185: "lab_ethanol", "lab_PCT", "lab_quick", "lab_inr", "lab_aPTT", "lab_fibrinogen", "
lab_leukos", "lab_erys", "lab_haem", "lab_Haematokrit",
186: "lab_MCH", "lab_MCV", "lab_MCHC", "lab_thrombos", "lab_TSH")
187: cont_header=c("Age", "Potassium")
188: cont_header=cont_vars
189: table_1=make.table(dat          = baseline,
190:                    caption      = "<h3><b>COVME Resuscitation
Trial</b></h3>",
191:                    colnames     = c(" ", "BIPAP", "CPAP", "CMV",
"Overall"),
192:                    strat        = "group",
193:                    cat.varlist  = c("geschlecht", "group"),
194:                    cat.header   = c("Sex", "Group"),
195:                    cat.rmstat   = list(c("row", "col", "count"),
c("row", "col")),
196:                    cat.rownames = list(c("Male", "Female"), c("BIPAP",
"CPAP", "CMV")),
197:                    cont.varlist = cont_vars,
198:                    cont.rmstat  =
rep(list(c("minmax")), length(cont_vars)),
199:                    cont.header  = cont_header,
200:                    footer=NULL, tspanner = NULL, n.tspanner =
NULL, cgroup=NULL, n.cgroup = NULL,
201:                    output="html")
202:
203: #####
204: #           Table2-Area           #
205: #####
206:
207: make.table_2=function(output_means, title="<h3><b>COVME Resuscitation
Trial</b></h3>"){
208:
209:   table_2=make.table(dat          = output_means,
210:                     caption      = title,
211:                     strat        = "vent_mode",
212:                     cat.varlist  = c(),
213:                     cat.rmstat   = list(c("row"), c("col")),
214:                     colnames     = c(" ", "BIPAP", "CPAP", "CMV",
"Overall", "P-Value"),
215:                     cat.ptype    = c("kruskal", "kruskal"),
216:                     cont.varlist = c("vent_vt", "vent_etco2",
"vent_amv"),
217:                     cont.header  = c("Tidalvolume", "Endtidal
CO2", "Respiratory minute volume"),
218:                     cont.rmstat =
list(c("minmax"), c("minmax"), c("minmax")),
219:                     cont.ptype   = c("kruskal"),
220:                     footer=NULL, tspanner = NULL, n.tspanner =
NULL, cgroup=NULL, n.cgroup = NULL,
221:                     output      = "html")
222:   return(table_2);
223: }
224: table_2_pp=make.table_2(output_means =
output_means_pp, title="<h3><b>COVME Resuscitation Trial PP</b></h3>")
225:
226:
227: #Post-Hoc:
228: make.posthoc=function(x, y, name="") {

```

```

229:   if(kruskal.test(x,y)[["p.value"]]<0.05){
230:     Data=data.frame(x,y)
231:     DT = dunnTest(x ~ y,
232:                 data=Data,
233:                 method="bh")
234:     #with paired=F (default) its Mann-Whitney-U
235:     DT = pairwise.wilcox.test(Data$x,
236:                               Data$y,
237:                               p.adjust.method="none")
238:     print(name)
239:     print(kruskal.test(x,y)[["p.value"]])
240:     print(DT)
241:     return(DT)
242:   }
243:   print(kruskal.test(x,y)[["p.value"]])
244: }
245: make.med_quant=function(x,y,round_pos=2){
246:   qt=round(quantile(x,probs=c(0.25,0.75),na.rm=T),round_pos)
247:   print(paste("Overall", " ", round(median(x,na.rm = T),round_pos), "
[",qt[1],"-",qt[2],"]", " Missing: ", sum(is.na(x)), sep=""))
248:   for(g in levels(factor(y))){
249:     sub=x[y==g]
250:     qt=round(quantile(sub,probs=c(0.25,0.75),na.rm=T),round_pos)
251:     print(paste(g, " ", round(median(sub,na.rm = T),round_pos), "
[",qt[1],"-",qt[2],"]", " Missing: ", sum(is.na(sub)), sep=""))
252:   }
253:   print(kruskal.test(x~y))
254: }
255:
256:
make.posthoc(output_means_pp$vent_vt,output_means_pp$vent_mode,"pp_VT")
257:
make.posthoc(output_means_pp$vent_etco2,output_means_pp$vent_mode,"pp_CO2")
258:
make.posthoc(output_means_pp$vent_amv,output_means_pp$vent_mode,"pp_amv")
259:
260: #####
261: #           Table3-Area           #
262: #####
263:
264: make.table_3=function(output_means,title="<h3><b>COVME Resuscitation
Trial</b></h3>"){
265:
266:   table_3=make.table(dat           = output_means,
267:                     caption       = title,
268:                     strat         = "vent_mode",
269:                     cat.varlist   = c("ever_rose","mode_change"),
270:                     cat.header    = c("Ever ROSC","Ventilation Mode
changed"),
271:                     cat.rmstat    =
list(c("row","count","col","row%"), c("row","count","col","row%")),
272:                     colnames      = c(" ", "BIPAP", "CPAP", "CMV",
"Overall","P-Value"),
273:                     cat.ptype     = c("kruskal", "kruskal"),
274:                     cont.varlist  = c("delta_co2","bga_pH",
"vent_peep", "vent_pmax","bga_o2"),
275:                     cont.header   = c("Delta etCO2", "Delta
pH", "PEEP", "pMax", "pO2"),
276:                     cont.rmstat   =
list(c("minmax"),c("minmax"),c("minmax"),c("minmax"),c("minmax")),
277:                     cont.ptype    = c("kruskal"),

```

```

278:                                     footer=NULL, tspanner = NULL, n.tspanner =
NULL, cgroup=NULL, n.cgroup = NULL,
279:                                     output      = "html")
280:   return(table_3);
281: }
282: table_3_pp=make.table_3(output_means =
output_means_pp, title="<h3><b>COVME Resuscitation Trial PP</b></h3>")
283:
284:
285:
make.posthoc(output_means_pp$mode_change, output_means_pp$vent_mode, "vent_ch
anged")
286:
make.posthoc(output_means_pp$vent_peep, output_means_pp$vent_mode, "vent_peep
")
287:
288: #####
289: #           Ergänzung-Area           #
290: #####
291:
292: #Tab2/3
293: make.med_quant((output_deltaph_pp$bga_o2_2-
output_deltaph_pp$bga_o2_1), output_deltaph_pp$vent_mode)
294: make.med_quant((output_deltaph_pp$bga_lac_2-
output_deltaph_pp$bga_lac_1), output_deltaph_pp$vent_mode)
295: make.med_quant((output_means_pp$vent_af), output_means_pp$vent_mode, 0)
296: make.posthoc((output_means_pp$vent_af), output_means_pp$vent_mode)
297:
298: #Ref 4: bga co2, pH
299: print("+++BGA cO2 and pH+++")
300: bgas=output_pp%>%filter(!is.na(bga_art))
301: bgas$entnahmetyp=bgas$bga_art+1
302: bgas$entnahmetyp=ifelse(bgas$entnahmetyp==3, 1, bgas$entnahmetyp)
303:
304: bgas$beatmungsmodus=as.factor(bgas$vent_mode)
305: bgas$int_modus=as.integer(bgas$beatmungsmodus)
306:
307: bgas=bgas%>%select(zeit_nach_beginn, beatmungsmodus,
Nabic, entnahmetyp, id, bga_co2, bga_pH)
308: print("Testing paCO2 Values")
309: CO2formula=bga_co2 ~ beatmungsmodus
+Nabic+zeit_nach_beginn+entnahmetyp + (1 | id)
310: CO2model=lmer(CO2formula, data = bgas)
311: print(anova(CO2model))
312: print(summary(CO2model, correlation=T))
313: print("Switching Reference Group to CPAP")
314: bgas <- within(bgas, beatmungsmodus <- relevel(beatmungsmodus, ref =
"SPN-CPAP"))
315: CO2formula=bga_co2 ~ beatmungsmodus
+Nabic+zeit_nach_beginn+entnahmetyp + (1 | id)
316: CO2model=lmer(CO2formula, data = bgas)
317: print(summary(CO2model, correlation=T))
318:
319: print("pH Model")
320: PHformula=bga_pH ~ beatmungsmodus +Nabic+zeit_nach_beginn+entnahmetyp
+ (1 | id)
321: PHmodel=lmer(PHformula, data = bgas)
322: print(anova(PHmodel))
323:
324:
endtimes=output_means_pp%>%select(id, vent_mode, endtime)%>%filter(endtime<14
&(id %in% output_pp_pswitch$id))

```

```

325: endtimes$vent_mode=ifelse (endtimes$vent_mode=="SPN-CPAP", "CPAP",
326:                             ifelse (endtimes$vent_mode=="VC-
CMV", "CMV", "BIPAP"))
327:
328:
plotco2curve=function (block, title, scale, endtimes=data.frame (), maximum, minimum,
by, digits, alpha=0.3) {
329:   BIPAP=block%>%filter (mode=="BIPAP")
330:   BIPAP=BIPAP[order (BIPAP$min), ]
331:   CMV=block%>%filter (mode=="CMV")
332:   CMV=CMV[order (CMV$min), ]
333:   CPAP=block%>%filter (mode=="CPAP")
334:   CPAP=CPAP[order (CPAP$min), ]
335:   if (missing (maximum)) {
336:     maximum=max (block$CI_right, na.rm = T)+2
337:     #print (maximum)
338:   }
339:   if (missing (minimum)) {
340:     minimum=min (block$CI_left, na.rm = T)-2
341:     if (minimum>0) minimum=0
342:   }
343:   if (missing (by)) {
344:     by=10;
345:     if (maximum>150) {
346:       by=100
347:     }
348:     if (maximum<=2) {
349:       by=0.1
350:     }
351:   }
352:   if (missing (digits)) {
353:     digits=-1;
354:     if (maximum>150) {
355:       digits=-2
356:     }
357:     if (maximum<=2) {
358:       digits=1
359:     }
360:   }
361:
plot=ggplot (BIPAP, aes (x=min, y=MEAN, group=1, color="BIPAP"))+geom_line (size=1
)+
362:   geom_ribbon (aes (ymin=CI_left, ymax=CI_right, fill="BIPAP"),
linetype="solid", alpha=alpha, colour = NA, show.legend=F)+
363:   geom_line (y=CMV$MEAN, aes (color="VCV"), linetype = "solid", size=1)+
364:   geom_ribbon (aes (ymin=CMV$CI_left, ymax=CMV$CI_right, fill="VCV"),
linetype="solid", alpha=alpha, colour = NA, show.legend=F)+
365:   geom_line (y=CPAP$MEAN, aes (color="CPAP"), linetype =
"solid", size=1)+
366:   geom_ribbon (aes (ymin=CPAP$CI_left,
ymax=CPAP$CI_right, fill="CPAP"), linetype="solid", alpha=alpha, colour =
NA, show.legend=T);#, color="#619cff", color="#00ba38"
367:
368:   if (!missing (endtimes) & nrow (endtimes)>0) {
369:     #transform endtimes to graphline
370:     endtimes$Y=endtimes$endtime
371:     endtimes$min=endtimes$endtime
372:     for (i in 1:nrow (endtimes)) {
373:       if (endtimes [i, "vent_mode"]=="BIPAP") {
374:         endtimes [i, "Y"]=BIPAP [endtimes [i, "endtime"], "MEAN"];
375:       }
376:       if (endtimes [i, "vent_mode"]=="CPAP") {

```

```

377:     endtimes[i,"Y"]=CPAP[endtimes[i,"endtime"],"MEAN"];
378:   }
379:   if(endtimes[i,"vent_mode"]=="CMV"){
380:     endtimes[i,"Y"]=CMV[endtimes[i,"endtime"],"MEAN"];
381:   }
382:
plot=plot+geom_point(aes_string(x=endtimes[i,"endtime"],y=endtimes[i,"Y"]),
shape=4,color="black",size=4);
383:   }
384: }
385: manpalette=c("#FF0000", "#00FF00", "#0000FF")
386: plot=plot+
387:   scale_x_continuous(name="Zeit
[min]",breaks=c(0,5,10,15),labels=c("0","5","10","15"))+
388:   scale_y_continuous(name=scale,breaks=seq(round(minimum,
digits=digits), round(maximum, digits=digits), by
=by),limit=c(minimum,maximum))+
389:   guides(color = guide_legend(title="",override.aes = list(linetype
= c("solid","solid","solid"),fill=paste(manpalette,"AA",sep=""))))+
390:   theme_light()
391:
392: plot=plot+scale_colour_manual(values = manpalette)
393: plot=plot+scale_fill_manual(values = manpalette)
394:
395: plot2=plot + theme(legend.position = "none")
396: print(plot2)
397: ggsave(paste(title, ".tiff", sep=""),width=85.5,height =
89.1,units="mm",dpi=600);#57=>85.5, 59.4=>89.1
398: plot=plot+ggtitle(title)
399: return(plot)
400: }
401: CI=function(df,alpha=0.05){
402:   error=qnorm(1-(alpha/2))*df$SD/sqrt(df$N)
403:   df$CI_left <- df$MEAN-error
404:   df$CI_right <- df$MEAN+error
405:   return(df)
406: }
407:
408: # etCO2 plots
409: ts_analysis=function(ou,col="vent_etco2",suf=""){
410:   step=6;#how many values á 10 sec are combined
411:   minmeans=data.frame();#will hold the mean for every minute per
person
412:   deltaetco2=data.frame();#will hold the means for the first and the
last minute
413:   #Build values
414:   for(i in 1:max(ou$id,na.rm=T)){
415:     pl=ou%>%filter(id==i);
416:     ind=0;
417:     time=1;
418:     first=-999;
419:     last=-1;
420:     while(ind<=nrow(pl) & nrow(pl)>0){
421:       mu=mean(pl[ind+1:ind+step,col],na.rm=T);
422:       minute=time;
423:
v=c(as.integer(pl$id[1]),mu,as.character(pl$vent_mode[1]),minute,paste(as.c
haracter(pl$vent_mode[1]),"|",minute,sep=""),as.integer(pl$Nabic[1]));
424:       minmeans=rbind(minmeans,v);
425:       names(minmeans)=c("ID","value","mode","min","group","Nabic");
426:       minmeans$ID=as.integer(minmeans$ID)
427:       minmeans$value=as.double(minmeans$value)

```

```

428:     minmeans$mode=as.character(minmeans$mode)
429:     minmeans$min=as.integer(minmeans$min)
430:     minmeans$Nabic=as.integer(minmeans$Nabic)
431:     minmeans$group=as.character(minmeans$group)
432:     if(nrow(minmeans)==1){
433:         minmeans[1,"min"]=minute
434:         minmeans$value=mu
435:     }
436:     if(!is.na(mu))last=mu;
437:     if(first==-999&&!is.na(mu))first=mu;
438:     if(ind>=nrow(pl)){ind=nrow(pl)+2;}
439:     else{
440:         ind=ind+step;
441:         if(ind>=nrow(pl))ind=nrow(pl);
442:     }
443:     time=time+1;
444: }
445: if(first!=-999){
446:     deltaetco2=rbind(deltaetco2,c(pl$id[1],last-
first,as.character(pl$vent_mode[1]),first,last))
447:     names(deltaetco2)=c("ID","delta","mode","first","last");
448:     deltaetco2$ID=as.integer(deltaetco2$ID)
449:     deltaetco2$delta=as.double(deltaetco2$delta)
450:     deltaetco2$mode=as.character(deltaetco2$mode)
451:     deltaetco2$first=as.double(deltaetco2$first)
452:     deltaetco2$last=as.double(deltaetco2$last)
453: }
454: }
455: # Now condens mean of Records per group
456:
457: group_means=minmeans %>%group_by(group) %>%summarize(MEAN =
mean(value, na.rm=TRUE),SD = sd(value, na.rm=TRUE),N= n())
458: splited=unlist(strsplit(group_means$group,"[|]"))
459: group_means$mode=splited[seq(1,length(splited),by=2)];
460: group_means$min=splited[seq(2,length(splited),by=2)];
461: group_means=group_means%>%separate(group,into=c("Pre","mode","min"))
462: group_means$min=as.integer(group_means$min)
463: group_means=group_means %>% drop_na()
464: group_means=CI(group_means)
465: #group_mean<-group_means
466: minmeans$factormode=as.factor(minmeans$mode)
467: minmeans$Nabic=as.logical(minmeans$Nabic)
468: print(paste("repeated Measurement GLM for",col,suf))
469:
470: if(col=="vent_etco2"){
471:     formula=value ~ min * factormode * Nabic + (1 | ID)
472: }else{
473:     formula=value ~ min * factormode + (1 | ID)
474: }
475: model=lmer(formula, data = minmeans)
476: print(anova(model))
477: print(summary(model))
478:
479: print("Reference switch CPAP")
480: minmeans <- within(minmeans, factormode <- relevel(factormode, ref =
"SPN-CPAP"))
481: model2=lmer(formula, data = minmeans)
482: print(summary(model2))
483:
484: print("+++++")
485: return(group_means)
486: }

```

```

487:
plotco2=plotco2curve(ts_analysis(output_pp,"vent_etco2","PP"),ifelse(langGer,"End-tidales CO2","End-tidal CO2"),"[mmHg]",endtimes=endtimes,max=60)
488:
plotaf=plotco2curve(ts_analysis(output_pp,"vent_af","PP"),ifelse(langGer,"Atemfrequenz","Respiratory rate"),"[l/min]",endtimes=endtimes,max=120,by=20)
489:
plotvt=plotco2curve(ts_analysis(output_pp,"vent_vt","PP"),ifelse(langGer,"Tidalvolumen","Tidal volume"),"[ml]",endtimes=endtimes)
490:
plotamv=plotco2curve(ts_analysis(output_pp,"vent_amv","PP"),ifelse(langGer,"Atemminutenvolumen","Respiratory minute volume"),"[l/min]",endtimes=endtimes,max=14,digits=0,by=2)
491:
plotpeep=plotco2curve(ts_analysis(output_pp,"vent_peep","PP"),"PEEP","[cmH2O]",endtimes=endtimes,by=5)
492:
plotpmax=plotco2curve(ts_analysis(output_pp,"vent_pmax","PP"),ifelse(langGer,"Maximaler inspiratorischer Druck","Maximum inspiratory pressure"),"[cmH2O]",endtimes=endtimes,max=50)
493:
494: figure = ggarrange(plotco2, plotaf, plotamv, plotvt, plotpeep, plotpmax,
495:                   labels = c(" (a) ", " (b) ", " (c) ", " (d) ", " (e) ", " (f) "),
496:                   legend="none",
497:                   common.legend = T,
498:                   ncol = 2, nrow = 3)
499: print(figure)
500: ggsave(paste("figure2",".tiff",sep=""),width=171,height =
267.3,units="mm",dpi=600);
501: ggsave(paste("figure2",".png",sep=""),width=171,height =
267.3,units="mm",dpi=600);
502:
503:
504: #Changed modes
505: output_pp_pswitch$vent_mode=as.character(output_pp_pswitch$vent_mode)
506: output_pp_pswitch$vent_mode=ifelse(output_pp_pswitch$vent_mode=="VC-SIMV","VC-CMV",output_pp_pswitch$vent_mode)
507:
508:
ts_analysis_noCI=function(ou,col="vent_etco2",suf="",endtimes,before=F){
509:   step=6;#how many values á 10 sec are combined
510:   minmeans=data.frame();#will hold the mean for every minute per
person
511:   #Build values
512:   for(i in 1:max(ou$id,na.rm=T)){
513:     pl=ou%>%filter(id==i);
514:     ind=0;
515:     time=1;
516:     while(ind<=nrow(pl) & nrow(pl)>0){
517:       mu=mean(pl[ind+1:ind+step,col],na.rm=T);
518:
minute=time+ifelse(before,0,as.integer(endtimes%>%filter(id==i)%>%select(endtime)))
519:
v=c(as.integer(pl$id[1]),mu,as.character(pl$vent_mode[1]),minute,paste(as.character(pl$vent_mode[1]),"|",minute,sep=""));
520:   minmeans=rbind(minmeans,v);
521:   names(minmeans)=c("ID","value","mode","min","group");
522:   minmeans$ID=as.integer(minmeans$ID)
523:   minmeans$value=as.double(minmeans$value)
524:   minmeans$mode=as.character(minmeans$mode)
525:   minmeans$min=as.integer(minmeans$min)

```

```

526:     minmeans$group=as.character(minmeans$group)
527:     if(nrow(minmeans)==1) {
528:         minmeans[1,"ID"]=pl$id[1]
529:         minmeans[1,"min"]=minute
530:         minmeans$value=mu
531:     }
532:     if(ind>=nrow(pl)) {ind=nrow(pl)+2;}
533:     else{
534:         ind=ind+step;
535:         if(ind>=nrow(pl)) ind=nrow(pl);
536:     }
537:     time=time+1;
538: }
539: }
540: minmeans=minmeans %>% drop_na()
541: return(minmeans)
542: }
543:
544:
plotfollowcurve=function(block,before,title,scale,endtimes=data.frame(),max
imum,minimum,by,digits,alpha=0.3) {
545:     if(missing(maximum)) {
546:         maximum=max(block$value,na.rm = T)+2
547:         #print(maximum)
548:     }
549:     if(missing(minimum)) {
550:         minimum=min(block$value,na.rm = T)-2
551:         if(minimum>0) minimum=0
552:     }
553:     if(missing(by)) {
554:         by=10;
555:         if(maximum>150) {
556:             by=100
557:         }
558:         if(maximum<=2) {
559:             by=0.1
560:         }
561:     }
562:     if(missing(digits)) {
563:         digits=-1;
564:         if(maximum>150) {
565:             digits=-2
566:         }
567:         if(maximum<=2) {
568:             digits=1
569:         }
570:     }
571:     plot=ggplot()
572:     print.line=function(b,i,plot,xatend=F) {
573:         part=b%>%filter(ID==i);
574:         color_val="blue";#CMV
575:         linetype="solid";
576:         group="VCV"
577:         if(nrow(part)>0) {
578:             if(part[1,"mode"]=="PC-BIPAP") {
579:                 color_val="red"
580:                 linetype="solid";
581:                 group="BIPAP"
582:             }else if(part[1,"mode"]=="SPN-CPAP") {
583:                 color_val="green";
584:                 linetype="solid";
585:                 group="CPAP"

```

```

586:     }
587:   }
588:
589:   if(nrow(part)>1){
590:     plot=plot+geom_line(aes_string(x=part$min,y=part$value),colour=color_val,linetype=linetype,size=1);
591:   }else if(nrow(part)==1){
592:     plot=plot+geom_point(aes_string(x=as.integer(part$min),y=as.numeric(part$value)),color=color_val);
593:   }
594:   if(xatend&& nrow(part)>0){
595:     plot=plot+geom_point(aes_string(x=part$min[nrow(part)],y=part$value[nrow(part)]),shape=4,color="black",size=4);
596:   }
597:   return(plot);
598: }
599: for(i in 1:max(block$ID,na.rm=T)){
600:   plot=print.line(block,i,plot)
601:   pers=block%>%filter(ID==i)
602:   minrow=pers[which.min(pers$min),]
603:   before=rbind(before,minrow)
604:   plot=print.line(before,i,plot,T)
605: }
606:
607:
608:
609: plot=plot+
610:   scale_x_continuous(name="Zeit
[min]",breaks=c(0,5,10,15),labels=c("0","5","10","15"),limit=c(0,15))+
611:   scale_y_continuous(name=scale,breaks=seq(round(minimum,digits=digits),round(maximum,digits=-1),by=by),limit=c(minimum,maximum))+
612:   theme_light()
613:
614: plot2=plot + theme(legend.position = "none")
615: print(plot2)
616: ggsave(paste(title,"_2",".tiff",sep=""),width=85.5,height =
89.1,units="mm",dpi=600);#57=>85.5, 59.4=>89.1
617: plot=plot+ggtitle(title)
618: return(plot)
619: }
620: switched=unique(output_pp_pswitch$id)
621: switched=c(7,15,18)#id of switched patients
622: pre_switch=output_pp%>%filter(id %in% switched)
623:
624:
switch_plotco2=plotfollowcurve(ts_analysis_noCI(output_pp_pswitch,"vent_etc
o2","PP",endtimes),
625:
ts_analysis_noCI(pre_switch,"vent_etcO2","PP",endtimes,before=T),
626:                 ifelse(langGer,"End-tidales CO2","End-
tidal CO2"), "[mmHg]",endtimes,max=40)
627:
switch_plotaf=plotfollowcurve(ts_analysis_noCI(output_pp_pswitch,"vent_af",
"PP",endtimes),
628:
ts_analysis_noCI(pre_switch,"vent_af","PP",endtimes,before=T),

```

```

629:
ifelse(langGer, "Atemfrequenz", "Respiratory
rate"), "[1/min]", endtimes, max=120, by=20)
630:
switch_plotvt=plotfollowcurve(ts_analysis_noCI(output_pp_pswitch, "vent_vt",
"PP", endtimes),
631:
ts_analysis_noCI(pre_switch, "vent_vt", "PP", endtimes, before=T),
632:
ifelse(langGer, "Tidalvolumen", "Tidal
volume"), "[ml]", endtimes, max=250, by=50)
633:
switch_plotamv=plotfollowcurve(ts_analysis_noCI(output_pp_pswitch, "vent_amv
", "PP", endtimes),
634:
ts_analysis_noCI(pre_switch, "vent_amv", "PP", endtimes, before=T),
635:
ifelse(langGer, "Atemminutenvolumen", "Respiratory minute
volume"), "[l/min]", endtimes, max=14, digits=0, by=2)
636:
switch_plotpeep=plotfollowcurve(ts_analysis_noCI(output_pp_pswitch, "vent_pe
ep", "PP", endtimes),
637:
ts_analysis_noCI(pre_switch, "vent_peep", "PP", endtimes, before=T),
638:
"PEEP", "[cmH2O]", endtimes, by=5)
639:
switch_plotpmax=plotfollowcurve(ts_analysis_noCI(output_pp_pswitch, "vent_pm
ax", "PP", endtimes),
640:
ts_analysis_noCI(pre_switch, "vent_pmax", "PP", endtimes, before=T),
641:
ifelse(langGer, "Maximaler
inspiratorischer Druck", "Maximum inspiratory
pressure"), "[cmH2O]", endtimes, max=50)
642:
643: figure = ggarrange(switch_plotco2, switch_plotaf, switch_plotamv,
switch_plotvt, switch_plotpeep, switch_plotpmax,
644:
labels = c(" (a)", " (b)", " (c)", " (d)", " (e)", " (f)"),
645:
legend="none",
646:
common.legend = T,
647:
ncol = 2, nrow = 3)
648: print(figure)
649: ggsave(paste("figure3", ".tiff", sep=""), width=171, height =
267.3, units="mm", dpi=600);
650:
651: #Redirect output back
652: sink()
653: sink(type="message")

```

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich Prof. Manfred Blobner und Prof. Stefan Schaller für die ausgezeichnete Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Bei dieser Gelegenheit muss ich zudem Marie Kreis, Karl Friedrich Kuhn Danke sagen, die meine Arbeit durch ihre Unterstützung geprägt haben.

Für die Durchsicht danke ich meinen Eltern und Veit Hollrieder.