

## ***Arginin Vasopressin bei der kardiopulmonalen Reanimation mit schwerer Hypothermie nach einem Ertrinkungsunfall: Ein Fallbericht und Analyse der Literatur***

*Arginin Vasopressin during cardiopulmonary resuscitation with severe hypothermia after a near-drowning accident: A case report, and analysis of the literature*

### **SUMMARY**

We describe the tragic case of a 19-year old women kajaking on a July afternoon who capsized in a creek, was then trapped under water under a log, and subsequently developed during the 15-minute near-drowning phase cardiac arrest with asystole, and severe hypothermia (27 °C). After arrival of the first physician on the scene, the patient was intubated and ventilated, but cardiopulmonary resuscitation (CPR) employing 2 mg epinephrine was unsuccessful, with refractory asystole. Subsequently, the anesthesiologist of a helicopter emergency medical service injected 40 IU of arginine vasopressin (AVP), which resulted into return of spontaneous circulation without defibrillation; the patient was then airlifted to a county hospital. The patient was stabilized in the emergency room, and warmed up on the intensive care unit, which had to be performed by employing massive amounts of blood products, coagulation factors, catecholamines, and AVP to support cardiocirculatory function. The patient died on the morning after the accident because of refractory multiorgan failure.

The American Heart Association and the European Resuscitation Council do not recommend administration of any vasopressor when body temperature is < 30 °C. This report demonstrates that AVP may be efficient during hypothermic cardiac arrest, as suggested by several laboratory studies. This also suggests that AVP is especially effective when endogenous catecholamines are high, or if epinephrine was injected prior to AVP administration. Although the present case reports indicates that AVP

is useful during hypothermic cardiac arrest, a prospective randomized trial is necessary to further evaluate if AVP should be recommended for routine usage in patients.

*Keywords:* Hypothermic cardiac arrest, vasopressin, epinephrine, cardiopulmonary resuscitation, multorgan failure.

## **ZUSAMMENFASSUNG**

Wir beschreiben den tragischen Fall einer 19-jährigen Kajakfahrerin, die an einem Julinachmittag nach einer Kenterung in einem Wildbach unter einem Baumstamm unter Wasser eingeklemmt war, und anschließend während der 15-minütigen Beinahe-Ertrinkungsphase einen Kreislauf-Stillstand mit Hypothermie (27 °C) und Asystolie erlitt. Nach Eintreffen des Notarztes wurde die Patientin intubiert und beatmet sowie erfolglos mit 2 mg Adrenalin reanimiert. Anschließend gelang dem eingetroffenen Hubschrauber-Notarzt mit 40 IE Arginin Vasopressin (AVP) die Stabilisierung des Kreislaufs ohne Defibrillation; danach wurde die Patientin in ein Spital geflogen. Die Patientin wurde im Schockraum stabilisiert und auf der Intensivstation aufgewärmt, wobei der Kreislauf mit Blutprodukten, Gerinnungsfaktoren, Katecholaminen und AVP massiv unterstützt werden musste. Am Morgen nach dem Unfalltag verstarb die Patientin im irreversiblen Multiorganversagen.

Die American Heart Association und das European Resuscitation Council empfehlen nicht die Applikation von Vasopressoren beim Kreislauf-Stillstand mit einer Körpertemperatur < 30 °C. Dieser Fallbericht demonstriert, dass AVP auch beim hypothermen Kreislauf-Stillstand wirkt, wie es auch in zahlreichen Labor-Untersuchungen gezeigt werden konnte. Möglicherweise beweist dieser Fallbericht auch, dass AVP beim prolongierten Kreislauf-Stillstand besonders gut wirkt, wenn entweder die endogenen Katecholaminspiegel hoch sind oder durch den Notarzt Adrenalin injiziert wurde. Obwohl dieser Fallbericht suggeriert, dass AVP auch im hypothermen Kreislauf-Stillstand gut wirkt, ist eine prospektive klinische Studie notwendig, um die Wirkung von AVP beim hypothermen Kreislauf-Stillstand weiter zu untersuchen, bevor eine allgemeine Empfehlung für den klinischen Einsatz gemacht werden kann.

*Schlüsselwörter:* Hypothermer Kreislauf-Stillstand, Arginin Vasopressin, Adrenalin, kardiopulmonale Reanimation, Multiorganversagen.

## **EINLEITUNG**

Am Nachmittag des 20. Juli 2001 gehen drei Studenten in einem nach einem Gewittersturm Hochwasser führenden Wildbach (6–7 m breit) im Tiroler Unterland Kajak fahren. Eine 19-jährige Frau kentert dabei mit ihrem Kajak, kann sich nicht wieder aufrichten und gerät mit dem Kopf unter Wasser, wobei sie unter einem im Wasser treibenden Baumstamm eingeklemmt wird. Im weiteren Verlauf wird die Kajakfahrerin ca. 500 m flussabwärts abgetrieben, wobei sie ca. 15 Minuten mit dem Kopf unter Wasser bleibt. Anschließend gelingt einem der sie begleitenden Kajakfahrer nach einem beherzten Sprung ins Wasser die junge Dame von dem Baumstamm zu befreien und bringt sie ans Ufer. Der zuerst Eintreffende Notarzt findet die Patientin mit einem Kreislauf-Stillstand bei Asystolie, 27 °C Körpertemperatur und weiten lichtstarrten Pupillen vor, beginnt unverzüglich mit der kardiopulmonalen Reanimation (CPR) und lässt den Notarzthubschrauber Christophorus 4 alarmieren. Bis zum Eintreffen des Notarzthubschraubers ca. 20 Minuten nach dem Unfall wird die Patientin intubiert, beatmet und erhält über einen peripheren venösen Zugang insgesamt 2 mg Suprarenin. Bei Eintreffen des Notarzthubschraubers wird die Patientin reanimiert, hat weiterhin eine Asystolie im EKG sowie weite lichtstarre Pupillen. Der Hubschrauber-Notarzt injiziert insgesamt zweimal 20 IE Arginin Vasopressin (AVP) im Abstand von zwei Minuten, woraufhin die Patientin einen spontanen Sinusrhythmus entwickelt. Die Patientin wird anschließend bei stabilen Kreislaufverhältnissen mit dem Notarzthubschrauber in das Bezirkskrankenhaus St. Johann in Tirol geflogen und dort zur weiteren Intensivtherapie aufgenommen. Bei der Aufnahme im Spital werden die Diagnosen Zustand nach Ertrinkungsunfall mit Kreislauf-Stillstand und CPR, massives Lungenödem, ausgeprägtes Hirnödem, Multiorganversagen (Kreislauf, Leber, Gerinnung), akutes Nierenversagen, Laktatazidose, Hypothermie und Aspiration gestellt. Aufgrund des instabilen Kreislaufs müssen im Schockraum erneut 1 mg Suprarenin und 20 IE AVP injiziert werden. Wesentliche Befunde bei der Aufnahme waren arterieller Blutdruck nach initialer Stabilisierung 140/60, Herzfrequenz 50/min, weite lichtstarre Pupillen, Körpertemperatur 25,9 °C, arterieller pH 6,49, PaCO<sub>2</sub> 30 mm Hg, PaO<sub>2</sub> 300 mm Hg, BE -39 und HCO<sub>3</sub> 2,3. Nach weiterer Stabilisierung wird ein zentralvenöser und arterieller Katheter angelegt sowie ein Blasenkatheter gelegt. Nach der Verlegung auf die Intensivstation am frühen Abend des Unfalltages wird die Patientin langsam aufgewärmt, wobei der Kreislauf aufgrund einer gastrointestinalen Blutung nur mit Katecholaminen,

einer Infusion mit AVP sowie Transfusion mit 10 Erythrozytenkonzentraten, 12 Frischplasmen und massiver Substitution der Gerinnungsfaktoren (3 g Fibrinogen, 3600 IE Prothrombex und 2000 IE AT3) stabil gehalten werden kann. Am Vormittag nach dem Unfall müssen erneut sieben Erythrozytenkonzentrate, 22 Frischplasmen sowie Gerinnungsfaktoren injiziert werden; eine einsetzende disseminierte intravasale Gerinnung wird mit 5000 IE Heparin therapiert. Ein Kreislauf-Stillstand kann aber nicht verhindert werden. Bei der sich anschließenden CPR kann weder mit pharmakologischen (mehrfache Injektion von Suprarenin, Atropin, Calcium, Natrium-Bikarbonat und AVP) noch mechanischen Maßnahmen ein eigener Kreislauf wiederhergestellt werden; trotz Beatmung mit 100 % Sauerstoff steigt das PaCO<sub>2</sub> auf 260 mm Hg. Nach 90 Minuten werden die Reanimationsbemühungen schließlich abgebrochen.

## **DISKUSSION**

Der Einsatz von Vasopressoren bei reanimationspflichtigen Patienten mit Hypothermie ist umstritten. Bisher wurde argumentiert, dass die Injektion von Adrenalin bei der hypothermen CPR wirkungslos ist und möglicherweise sogar in eine iatrogene Katecholamin-Intoxikation resultiert. Bei der normothermen CPR konnten  $\beta$ -Rezeptor-vermittelte Nebenwirkungen des Adrenalins, wie zum Beispiel ein erhöhter myokardialer Sauerstoffverbrauch (1), ventrikuläre Rhythmusstörungen (2), Ventilations-Perfusions-Störungen (3, 4) sowie Herzversagen in der Postreanimationsphase, nachgewiesen werden. Ferner konnte gezeigt werden, dass durch die Applikation von Adrenalin myokardiale Aktionspotenziale signifikant verkürzt werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, dass Re-Entry-Aktionspotenziale auf erregbare Zellen treffen; dadurch kann letztendlich ein Kammerflimmern provoziert oder sogar stabilisiert werden (5). In einer präklinischen Studie konnte normal dosiertes (1 mg) oder hoch dosiertes (10 mg) Adrenalin im Vergleich mit Kochsalz-Placebo das Kurzzeitüberleben nicht verbessern (6). Auch andere große Studien, bei denen normal dosiertes (1 mg) oder hoch dosiertes Adrenalin (5 oder sogar 15 mg) eingesetzt wurde, zeigten keine Verbesserung des CPR-Ergebnisses durch eine Dosis-Steigerung (7). Im Gegenteil korrelierte die Applikation einer kumulativen Dosis von 4 mg Adrenalin sogar mit einem schlechteren neurologischen Leistungsvermögen, während Patienten, die nur 1 mg Adrenalin erhalten hatten, eine gute neurologische Erholung aufwiesen (8). Aus diesen Erfahrungen muss ernüchert festgestellt wer-

den, dass Adrenalin trotz einer mittlerweile über 100-jährigen Tradition (9, 10) bei der kardialen Reanimation hinsichtlich seiner Effektivität und seines Nebenwirkungsprofils kritisch beurteilt werden muss (11). Vor diesem Hintergrund stellte ein amerikanischer Wissenschaftler in einem Editorial die berechnete Frage (12): „Haben wir das adrenerge Pferd so weit geritten, wie es uns tragen kann?“ Aus diesem Grund haben die American Heart Association (13) und das European Resuscitation Council (14) in ihren bisherigen Richtlinien zur CPR Adrenalin bei der kardialen Reanimation eines hypothermen Patienten mit Kreislauf-Stillstand bei einer Körpertemperatur unter 30 °C ausdrücklich nicht empfohlen.

In tierexperimentellen CPR-Untersuchungen konnte mit Vasopressin, dem in der Hirnanhangsdrüse gebildeten antidiuretischen Hormon, ein signifikant höherer linksventrikulärer myokardialer und zerebraler Blutfluss nachgewiesen werden als mit der maximal wirksamen Adrenalindosis (15). Weiterhin war bei Schweinen das zerebrale Sauerstoffangebot mit Vasopressin höher als bei einer CPR mit Adrenalin (16). Die gleiche Dosis Vasopressin kann bei der CPR alternativ intravenös, endobronchial (17) oder auch intraossär (18) appliziert werden. Wenn Vasopressin vs. Adrenalin, wie in den internationalen CPR-Richtlinien empfohlen, repetitiv im Tiermodell appliziert wurde, konnte nur die erste Adrenalindosis, aber alle drei Vasopressin-Injektionen den koronaren Perfusionsdruck signifikant steigern (19); ebenso ermöglichte Vasopressin, aber nicht Adrenalin oder Kochsalz-Placebo, eine komplette neurologische Regeneration nach erfolgreicher CPR (20). In unserem Forschungslabor haben wir gezeigt, dass sowohl Adrenalin als auch AVP bei einer Körpertemperatur von 26 °C bei der CPR den koronaren Perfusionsdruck steigern können; allerdings konnte in diesem Experiment nur ein Überlebensvorteil der Vasopressoren gemeinsam gegenüber Kochsalz-Placebo gezeigt werden (21). Wenn parallel zur CPR die Versuchstiere mit einer thorakalen Lavage aufgewärmt wurden, konnte der Anstieg des koronaren Perfusionsdrucks weiter optimiert werden (22). Diese Erfahrungen suggerieren, dass Vasopressin möglicherweise nützlich sein könnte, um bei einem reanimationspflichtigen hypothermen Patienten zunächst einen Spontankreislauf herzustellen und anschließend mit dem Aufwärmen zu beginnen. Diese Strategie könnte dem Patienten und dem Rettungspersonal eine prolongierte mechanische CPR ersparen.

Der vorliegende tragische Fall eines Kajakunfalls ist eine sehr wertvolle Erfahrung, um die tierexperimentellen und klinischen Erfahrungen mit AVP weiter zu verstehen. Interessanterweise konnte bei der Kajakfahrerin mit Kreislauf-Stillstand und Asystolie mit Adrenalin kein Spontan-

kreislauf wiederhergestellt werden, was jedoch mit insgesamt 40 IE AVP sehr schnell gelang. Dieses Phänomen kann man wahrscheinlich am besten mit früheren Beobachtungen erklären, dass bei einer fundamentalen Azidose Adrenalin kaum oder gar nicht mehr wirkt, während die Wirkung von AVP relativ normal bleibt. In einem In-vitro-Modell konnte gezeigt werden, dass bei einer ausgeprägten Azidose AVP einen starken vasopressorischen Effekt besitzt, während die Wirkung der Katecholamine deutlich abgeschwächt war (23). Dies würde darauf hindeuten, dass AVP einen Vorteil bei einem prolongierten Kreislauf-Stillstand mit ausgeprägter Azidose und signifikanter globaler Ischämie haben könnte, wie dies in dem Fall der hier beschriebenen außerklinischen CPR der Fall war. In einem diesem Fallbericht ähnlichen Kreislauf-Stillstands-Modell mit 15 Minuten Kammerflimmern und anschließender pulsloser elektrischer Aktivität fanden wir mit einer eskalierenden Adrenalin-Dosis nur eine schwache Blutdruckreaktion während der CPR, während AVP den Blutfluss in Herz und Gehirn sowie die Überlebenschance signifikant steigern konnte (24). Die neuen internationalen CPR-Empfehlungen der American Heart Association (25) und des European Resuscitation Council (26) empfehlen aufgrund der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse 40 Einheiten AVP gleichberechtigt mit 1 mg Adrenalin für die CPR von normothermen erwachsenen Patienten mit Kammerflimmern; für eine Erweiterung der Indikation auf Patienten mit Asystolie, pulsloser elektrischer Aktivität oder Hypothermie sowie auf die besondere Patientengruppe der Kinder fehlen derzeit noch klinische Daten. Ohne Zweifel ist dieser Fallbericht eine Einzelbeobachtung; diese Erfahrung ist aber in vollem Einklang mit bisherigen Berichten über AVP im Forschungslabor und aus klinischen Studien mit normothermem Kreislauf-Stillstand (27).

Ian G. Stiell et al. haben bei 200 mit Vasopressin oder Adrenalin als initialem Vasopressor reanimierten Patienten in den Krankenhäusern von Ottawa/Kanada vergleichbare Ergebnisse für beide Vasopressoren und keine schweren unerwarteten Ereignisse gefunden (28). Obwohl AVP in der kanadischen Studie bei allen Patienten mit Kammerflimmern, Asystolie und pulsloser elektrischer Aktivität eingesetzt und somit nicht immer entsprechend den neuen internationalen CPR-Richtlinien (die Empfehlung gilt nur für Kammerflimmern, nicht aber für Asystolie und pulslose elektrische Aktivität) appliziert wurde, konnten mit Adrenalin und Vasopressin vergleichbare Resultate erzielt werden – ein Ergebnis, das die Sicherheit und Effektivität von Vasopressin für den Einsatz bei einer Asystolie wie im vorliegenden Fallbericht bestätigt.

Wenn im Tiermodell das Intervall des nicht therapierten Kreislauf-Stillstandes vier Minuten betrug und deswegen die Ausprägung der kardialen Ischämie relativ moderat war, erwiesen sich Vasopressin und Adrenalin als äquipotent. Diese experimentelle Beobachtung ist vergleichbar mit den klinischen Ergebnissen der Studie von Stiell et al., wo nach einem Intervall von ca. sechs Minuten Kreislauf-Stillstand die Studienmedikamente injiziert wurden. Die Unterschiede der kanadischen Studie (28) mit innerklinischen Kreislauf-Stillstand-Patienten und einer moderaten Ischämie im Vergleich zu einer deutschen Untersuchung aus dem Ulmer Rettungsdienst (29), die einen Vorteil von AVP zeigte mit außerklinischen Kreislauf-Stillstand-Patienten und einer folglich vergleichsweise stärker ausgeprägten Ischämie, sind offensichtlich [~6 Minuten (28) vs. ~15 Minuten (29) Kreislauf-Stillstand bis zur Applikation der Medikamente]. Es muss aber zusätzlich darauf hingewiesen werden, dass in unserem Fallbericht und in beiden Studien viele Patienten zunächst Vasopressin erhielten und anschließend Adrenalin, was die Frage nach dem Effekt dieser Vasopressoren-Sequenz aufwirft.

In einer tierexperimentellen Untersuchung mit einem Asphyxie-Modell (Abklemmung des Endotrachealtubus in Vollnarkose bei Muskelrelaxierung) konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Adrenalin und Vasopressin, nicht aber Vasopressin oder Adrenalin allein, den koronaren Perfusionsdruck während der CPR auf einem hohen Niveau hält, was zu einer deutlich verbesserten Überlebensrate führte (30). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Interaktionen zwischen Adrenalin und Vasopressin mehr voneinander abhängen könnten, als bisher vermutet wurde. In einem Experiment mit vierminütigem Kammerflimmern waren die endogenen Katecholaminspiegel extrem erhöht; anschließend injiziertes Vasopressin konnte den koronaren Perfusionsdruck während der CPR von ~15 auf ~50 mm Hg erhöhen (31). Im Gegensatz dazu wurden in der oben erwähnten Asphyxie-Studie sofort nach Abklemmung des Endotrachealtubus massiv endogene Katecholamine ausgeschüttet, um die kardiozirkulatorische Homöostase bis zum letztendlichen Kreislauf-Zusammenbruch ca. acht Minuten nach Induktion der Asphyxie aufrechtzuerhalten. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass die endogenen Adrenalin-Plasmaspiegel ~19 Minuten nach Abklemmen des Endotrachealtubus stark erniedrigt waren, als Vasopressin allein keinen vasopressorischen Effekt erzeugen konnte. Interessanterweise konnte zu diesem Zeitpunkt aber die Kombination aus Vasopressin und Adrenalin den koronaren Perfusionsdruck und somit die Überlebenschance signifikant erhöhen (30).

Dies deutet darauf hin, dass unter bestimmten Umständen Vasopressin nur dann effektiv wirkt, wenn der Adrenalin-Plasma-Spiegel aufgrund von endogen ausgeschüttetem oder exogen injiziertem Adrenalin erhöht ist. Diese experimentellen Ergebnisse sind dabei in völliger Übereinstimmung mit Beobachtungen an acht in der Klinik reanimierten Patienten, bei denen im Rahmen von ~15–25-minütigen erweiterten Reanimationsmaßnahmen mit ~2–15 mg Adrenalin keine erfolgreiche Defibrillation möglich war; andererseits aber mit 40 Einheiten Vasopressin die Wiederherstellung eines Spontankreislaufs bei allen Patienten sofort gelang (32). Ähnlich wie bei dieser klinischen Studie beobachteten auch Morris et al., dass bei vier von zehn Patienten nach ~45 Minuten erfolgloser CPR mit jeweils ~18 mg Adrenalin ein Spontankreislauf nach Injektion von 1 U/kg Vasopressin wiederhergestellt werden konnte (33). Diese Beobachtungen sind voll übereinstimmend mit unserem Fallbericht, als die initiale Adrenalin-Injektion wirkungslos war; möglicherweise war diese Adrenalin-Injektion dann aber der Schlüssel für den durchschlagenden Erfolg des anschließend injizierten AVP. Daraus kann abgeleitet werden, dass eine Kombination aus Adrenalin und Vasopressin möglicherweise gerade dann besonders effektiv wirkt, wenn die CPR-Dauer prolongiert und/oder die globale Ischämie somit besonders stark ausgeprägt ist. Ein ähnlicher Mechanismus könnte auch die Wirkung einer zur Noradrenalin-Therapie zusätzlich verabreichten Vasopressin-Infusion bei Patienten mit vasodilatorischem Schock erklären, wodurch in vielen Fällen der Kreislauf wieder stabilisiert werden konnte (34,35). Auch in unserem Fallbericht konnte der Kreislauf der Patientin nur mit einer adjuvierenden AVP-Infusion auf der Intensivstation stabilisiert werden.

Einige Einschränkungen dieses Fallberichts sollen erwähnt werden. Zwar konnte mit AVP die Kajakfahrerin initial erfolgreich reanimiert werden, aber letztendlich verstarb die Patientin am ersten Tag nach dem Ertrinkungsunfall im irreversiblen Multiorganversagen. Dies bestätigt, dass man in diesem Fall den Kreislauf-Stillstand nicht als isoliertes Problem betrachten darf, sondern als komplexes Bild aus einem Kreislauf-Stillstand bei Hypothermie, Beinahe-Ertrinken mit Aspiration sowie einem Multiorganversagen. Trotzdem könnte dieser Fall ein Anstoß sein, alte Behandlungsdogmata weiter kritisch zu hinterfragen, um die Notfalltherapie weiter zu verbessern.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die klinischen und tierexperimentellen Erfahrungen mit AVP beim normothermen Kreislauf-Stillstand möglicherweise auch auf den hypothermen Kreislauf-Stillstand übertragbar sind, wie es dieser Fallbericht suggeriert. Ohne Zweifel ist

jedoch eine prospektive klinische Studie notwendig, um die Wirkung von AVP beim hypothermen Kreislauf-Stillstand weiter zu untersuchen, bevor eine allgemeine Empfehlung gemacht werden kann.

## **ANERKENNUNG**

Unterstützt durch den Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Projekt P14169.

## **LITERATUR**

- (1) Ditchey R. V., Lindenfeld J. A.: Failure of epinephrine to improve the balance between myocardial oxygen supply and demand during CPR in dogs. *Circulation* 78, 382-389 (1988).
- (2) Nieman J. T., Haynes K. S., Garner D., Renie C. J., Jagels G., Storm O.: Postcountershock pulseless rhythms. Response to CPR, artificial cardiac pacing, and adrenergic agonists. *Ann. Emerg. Med.* 15, 112-120 (1986).
- (3) Tang W., Weil M. H., Gazmuri R., Sun S., Duggal C., Bisera J.: Pulmonary ventilation/perfusion defects induced by epinephrine during CPR. *Circulation* 84, 2101-2107 (1991).
- (4) Thrush D. N., Downs J. B., Smith R. A.: Is epinephrine contraindicated during cardiopulmonary resuscitation? *Circulation* 96, 2709-2714 (1997).
- (5) Tovar O. H., Jones J. L.: Epinephrine facilitates cardiac fibrillation by shortening action potential refractoriness. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 29, 1447-1455 (1997).
- (6) Woodhouse S. P., Cox S., Boyd P., Case C., Weber M.: High dose and standard dose adrenaline do not alter survival, compared with placebo, in cardiac arrest. *Resuscitation* 30, 243-249 (1995).
- (7) Wenzel V., Krismer A. C., Mayr V. D., Voelckel W. G., Strohmenger H. U., Lindner K. H.: Medikamentöse Therapie bei der kardiopulmonalen Reanimation. *Wien Klin. Wochenschr.*, im Druck (2001).
- (8) Behringer W., Kittler H., Sterz F., Domanovits H., Schoerhuber W., Holzer M., Mullner M., Laggner A. N.: Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation and neurological outcome. *Ann. Intern. Med.* 129, 450-456 (1998).

- (9) Gottlieb R.: Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck. Arch.Exp.Path.Pharm. 38, 99-112 (1897).
- (10) Crile G. D., Dolley H.: An experimental research into resuscitation of dogs killed by anaesthetics and asphyxia. J.Exp.Med. 8, 713-725 (1906).
- (11) Paradis N. A., Koscove E. M.: Epinephrine in cardiac arrest: A critical review. Ann.Emerg.Med. 19, 1288-1301 (1990).
- (12) Paradis N. A.: If one receptor doesn't do it, try another. Acad. Emerg. Med. 3, 97-99 (1996).
- (13) Emergency Cardiac Care and Subcommittees, American Heart Association: Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. JAMA 268, 2171-2302 (1992).
- (15) Robertson C., Steen P., Adgey J., Bossaert L., Carli P., Chamberlain D., Dick W., Ekstrom L., Hapnes S. A., Holmberg S., Juchems R., Kette F., Koster R., de Latorre F. J., Lindner K., Perales N.: The European Resuscitation Council guidelines for adult advanced life support. Resuscitation 37, 81-90 (1998).
- (16) Prengel A. W., Lindner K. H., Keller A.: Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. Stroke 27, 1241-1248 (1996).
- (17) Wenzel V., Lindner K. H., Prengel A. W., Lurie K. G., Strohmenger H. U.: Endobronchial vasopressin improves survival during CPR in pigs. Anesthesiology 86, 1375-1381 (1997).
- (18) Wenzel V., Lindner K. H., Augenstein S., Voelckel W., Strohmenger H. U., Prengel A. W., Steinbach G.: Intraosseous vasopressin improves coronary perfusion pressure rapidly during cardiopulmonary resuscitation in pigs. Crit.Care Med. 27, 1565-1569 (1999).
- (19) Wenzel V., Lindner K. H., Krismer A. C., Miller E. A., Voelckel W. G., Lingnau W.: Repeated administration of vasopressin, but not epinephrine, maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. Circulation 99, 1379-1384 (1999).
- (20) Wenzel V., Lindner K. H., Krismer A. C., Voelckel W. G., Schocke M. F., Hund W., Witkiewicz M., Miller E. A., Klima G., Wissel J., Lingnau

W., Aichner F. T.: Improved survival and neurological outcome with vasopressin after prolonged resuscitation in pigs. *J.Am.Coll. Cardiol.* 35, 527-533 (2000).

- (21) Krismer A. C., Lindner K. H., Kornberger R., Wenzel V., Mueller G., Hund W., Oroszy S., Lurie K. G., Mair P.: Cardiopulmonary resuscitation during severe hypothermia in pigs: Does epinephrine or vasopressin increase coronary perfusion pressure? *Anesth.Analg.* 90, 69-73 (2000).
- (22) Kornberger E., Lindner K. H., Mayr V. D., Schwarz B., Rackwitz K. S., Wenzel V., Krismer A. C., Mair P.: Hypothermic cardiopulmonary resuscitation with concomitant rewarming: effects of epinephrine on coronary perfusion pressure, body oxygen supply and outcome. *Resuscitation, im Druck* (2001).
- (23) Fox A. W., May R. E., Mitch W. E.: Comparison of peptide and non-peptide receptormediated responses in rat tail artery. *J.Cardio-vasc.Pharmacol.* 20, 282-289 (1992).
- (24) Wenzel V., Lindner K. H., Prengel A. W., Maier C., Voelckel W., Lurie K. G., Strohmenger H. U.: Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with postcountershock pulseless activity in pigs. *Crit.Care Med.* 27, 486-492 (2000).
- (25) Tang W., Weil M. H., Gazmuri R., Sun S., Duggal C., Bisera J.: Pulmonary ventilation/perfusion defects induced by epinephrine during CPR. *Circulation* 84, 2101-2107 (1991).
- (25) Anonymous: Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. International consensus on science. *Circulation* 102(suppl), I-1-I-384 (2000).
- (26) Anonymous: Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. International consensus on science. *Resuscitation* 46, 1-447 (2000).
- (27) Wenzel V., Lindner K. H.: Employing vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and vasodilatory shock as a lifesaving vasopressor. *Cardiovasc.Res.* 51, 529-541 (2001).
- (28) Stiell I. G., Hebert P. C., Wells G. A., et al.: Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet* 358, 105-109 (2001).

- (29) Lindner K. H., Dirks B., Strohmenger H. U., Prengel A. W., Lindner I. M., Lurie K. G.: Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 349, 535-537 (1997).
- (30) Mayr V. D., Wenzel V., Voelckel W. G. et al.: Developing a vasopressor combination in a pig model of adult asphyxial cardiac arrest. *Circulation* 102(suppl II), II-572/2771 (2001); *Circulation*, im Druck (2001).
- (31) Wenzel V., Lindner K. H., Baubin M. A. et al.: Vasopressin decreases endogenous catecholamine plasma levels during CPR in pigs. *Crit.Care Med.* 28, 1096-1100 (2000).
- (32) Lindner K.H., Prengel A.W., Brinkmann A. et al.: Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann.Intern Med.* 124, 1061-1064 (1996).
- (33) Morris D. C., Dereczyk B. E., Grzybowski M., et al.: Vasopressin can increase coronary perfusion pressure during human cardiopulmonary resuscitation. *Acad.Emerg.Med.* 4, 878-883 (1997).
- (34) Landry D. W., Levin H. R., Gallant E. M. et al.: Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory shock. *Crit.Care Med.* 25, 1279-1282 (1997).
- (35) Dünser M., Wenzel V., Mayr A. J., Hasibeder W. R.: Arginin Vasopressin im vasodilatatorischen Schock: Eine Analyse der Wirkungsmechanismen, Erfahrungen und Vorschläge für den klinischen Einsatz. Eingereicht zur Veröffentlichung (2001).