



Aalborg Universitet

AALBORG UNIVERSITY  
DENMARK

## **Behandling af hypotermi, lungeemboli og andre livstruende tilstande med extra korporal membran oxygenering**

*Fra grisemodel til praktisk brug hos patienter*

Kjærsgaard, Benedict

*Publication date:*  
2022

*Document Version*  
Også kaldet Forlagets PDF

[Link to publication from Aalborg University](#)

*Citation for published version (APA):*

Kjærsgaard, B. (2022). *Behandling af hypotermi, lungeemboli og andre livstruende tilstande med extra korporal membran oxygenering: Fra grisemodel til praktisk brug hos patienter*. Aalborg Universitet.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal -

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at [vbn@aub.aau.dk](mailto:vbn@aub.aau.dk) providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

# **Behandling af hypotermi, lungeemboli og andre livstruende tilstande med extra korporal membran oxygenation.**

**Fra grisemodel til praktisk brug hos patienter**

**Af Benedict Kjærgaard**

**Overlæge**

**Thoraxkirurgisk afdeling**

**Aalborg Universitetshospital**

Afleveret: Juli 2021

Bedømmelsesudvalget: Erik Berg Schmidt, professor emeritus, MD, Dr. Med. (formand)  
Klinisk institut, Aalborg Universitet

Torben Wisborg, professor, MD, PhD  
IKM, Campus Hammerfest, Det helsevidenskabelige fakultet  
UIT Norges arktiske universitet  
Tromsø, Norge

Hans Kirkegaard, professor, MD, Dr. Med., forskningsleder  
Institut for Klinisk Medicin, Center for akutforskning  
Aarhus Universitet og Aarhus Universitetshospital

Forsvaret finder sted: Fredag d. 17. juni 2022, kl 13  
Auditoriet, Medicinerhuset  
Mølleparkvej 4, 9000 Aalborg

## Indhold

Forord og taksigelser .....	5
Afhandlingen er baseret på følgende 13 artikler .....	6
Forkortelser .....	7
Resumé .....	8
Summary in English .....	11
Introduktion.....	14
Formålet med studierne .....	15
Baggrund .....	16
Accidental hypotermi historisk set.....	17
Lungeemboli historisk set.....	19
Udvikling af extra corporal cirkulation .....	20
Dyreforsøg .....	21
<b>Accidental hypotermi .....</b>	<b>23</b>
Epidemiologi .....	23
Et mobilt ECMO-system, artikel I.....	23
EKG-måling hos hypotermie, artikel II.....	24
Kalium og døds-kriterium hos hypotermie, artikel III.....	26
Opvarmning med pleuraskylning hos hypotermie, artikel IV.....	29
Et paramilitært udrykningshold til behandling af hypotermie, artikel V .....	32
<b>Lungeemboli.....</b>	<b>36</b>
Epidemiologi og sygehistorie.....	36
Avancerede røntgenundersøgelser med ECMO trods hjertestop, artikel VI .....	37
En grisemodel ved akut lungeemboli, artikel VII.....	39
Livreddende ECMO efter massiv lungeemboli i en dyremodel, artikel VIII.....	40
Retrograd perfusion i lungekredsløbet ved lungeemboli, artikel IX.....	44
ECMO ved livstruende lungeemboli hos mennesker, artikel X .....	45
<b>Præhospital behandling.....</b>	<b>50</b>
Luft-evakuering ved lungeinsufficiens, artikel XI.....	50
Fire måder at ventilere på ved hjertestop, artikel XII .....	53
En ITD forbedrer ikke hjernens blodtilførsel under hjertemassage, artikel XIII.....	55
Samlet diskussion om egne arbejder.....	58
Konklusion på de enkelte studier i afhandlingen .....	59

Erfaringer for et udrykningshold med ECMO .....	60
Veno-arteriel ECMO.....	60
Veno-venøs ECMO .....	61
Apnøisk ventilation eller apnøisk oxygenation .....	62
Perspektiver for andre dyreforsøg med ECMO .....	62
Perspektiver for organdonation .....	63
Referencer .....	64

## Forord og taksigelser

Arbejdet der førte til denne afhandling startede i 1990'erne og kan ses som en følge af, at jeg både var ansat som thoraxkirurg, og gennem mange år havde været tilknyttet forsvarets sanitetsenheder med ophold i krigszoner og flyvning med redningshelikoptere, og at jeg desuden fik enestående muligheder for dyreeksperimentelle undersøgelser.

Det vil være umuligt at takke alle, der har hjulpet til med studierne, men der skal dog lyde en særlig tak til følgende civile personer:

Professor dr.med. Jens Chr. Djurhuus, Klinisk Institut i Aarhus, tidligere ledende overlæge dr.med. Poul Alstrup, og tidligere ledende overlæge Uffe Niebuhr, Aalborg Sygehus for støtte og opmuntring da udrykningsholdet blev startet. Alle medforfattere og samarbejdspartnere takkes for deres bidrag gennem mange år. Professor dr.med. Henrik Vorum og professor dr.med. Søren Risom Kristensen takkes for kritisk kommentering af afhandlingen. Dyrepassere i Aarhus og i Aalborg takkes for hjælp gennem mange år.

Følgende militært ansatte har bidraget i betragtelig grad med velvilje og opmuntring:

Afdøde generallæge Knud Jessen, generalmajor ved flyvevåbnet Leif Simonsen, major Ove Urup Madsen ved redningscentralen, kaptajn og pilot ved eskadrille 722 Boy Allan Thomsen.

Følgende fonde takkes for støtte til projekterne: Mærsk McKinneys Møllers fond, Jørgen Møllers fond, Stine og Martinus Sørensens fond.

## Afhandlingen er baseret på følgende 13 artikler

- I **Kjaergaard B**, Tolboll P, Lydich S, Trautner S. A mobile system for the treatment of accidental hypothermia with extracorporeal circulation. *Perfusion*. 2001;16(6):453-9.
- II **Kjaergaard B**, Yoshida K, Christensen T, Tosato M. Ordinary surface ECG electrodes accurately reflect cardiac electric activity at hypothermia. *Eur J Emerg Med*. 2008;15(5):256-60.
- III **Kjaergaard B**, Jakobsen LK, Nielsen C, Knudsen PJ, Kristensen SR, Larsson A. Low plasma potassium in deep hypothermic cardiac arrest indicates that cardiac arrest is secondary to hypothermia: a porcine study. *Eur J Emerg Med*. 2010;17(3):131-5.
- IV **Kjaergaard B**, Bach P. Warming of patients with accidental hypothermia using warm water pleural lavage. *Resuscitation*. 2006;68(2):203-7.
- V **Kjaergaard B**, Vestergaard AV, Simonsen C, Wiberg S. A paramilitary retrieval team for accidental hypothermia. Insights gained from a simple classification with advanced treatment over 16 years in Denmark. *Resuscitation* 2020;156(16): 114-9.
- VI **Kjaergaard B**, Frost A, Rasmussen BS, Krüger K, Ravkilde J. Extra corporeal life support makes advanced radiologic examinations and cardiac interventions possible in patients with cardiac arrest. *Resuscitation*. 2011;82(5):623-6.
- VII **Kjaergaard B**, Kristensen SR, Risom M, Larsson A. A porcine model of massive, totally occlusive, pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2009;124(2):226-9.
- VIII **Kjaergaard B**, Rasmussen BS, de Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb Res*. 2012;129(4):e147-51.
- IX **Kjaergaard B**, Hønge JL, Magnusdottir SO, Rasmussen BS, Baandrup UT, Hasenkam JM, Kristensen SR. Retrograde lung perfusion in the treatment of massive pulmonary embolism. A randomised porcine study. *Thromb Res*. 2015;135(2):410-4.
- X **Kjaergaard B**, Kristensen JH, Sindby JE, de Neergaard S, Rasmussen BS. Extra corporeal membrane oxygenation in life-threatening massive pulmonary embolism. *Perfusion*. 2019; 34(6):467-74.
- XI **Kjaergaard B**, Christensen T, Neumann P, Nürnberg B. Aero medical evacuation with interventional lung assist in lung failure patients. *Resuscitation* 2007;72: 280 - 5
- XII **Kjaergaard B**, Bavarskis E, Magnusdottir SO, Runge C, Erentaite D, Vogt JS, Bendtsen MD. Four ways to ventilate during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model: a randomized study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2016; 24:67.
- XIII **Kjaergaard B**, Holdgaard HO, Magnusdottir SO, Lundbye-Christensen S, Christensen EF. An Impedance Threshold Device did not Improve Carotid Blood Flow in a Porcine Model of Prolonged Cardiac Arrest. *J Trans Med*. 2020;18(1):83.

## Forkortelser

ASD	Atrie septum defekt
CPS	Cardio pulmonal support
DC	Jævnstrøm
DVT	Dyb vene trombose
ECC	Extra corporal circulation
ECMO	Extra corporal membrane oxygenation
EKG	Elektrokardiogram
EtCO <sub>2</sub>	End tidal kuldioxidtension
FELASA	Federation of European Laboratory Animal Science Associations
FiO <sub>2</sub>	Fraction of inspired oxygen
HLM	Hjertelungemaskine
HLR	Hjerte-lunge-redning
HOPE	Hypothermia outcome prediction after extra corporeal life support
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
ITD	impedance threshold device
KAG	Koronar arteriografi
LE	Lungeemboli
LMWH	Low molecular weight heparin
PaCO <sub>2</sub>	Arteriel kuldioxidtension
PaO <sub>2</sub>	Arteriel ilttension
PEEP	Positive end-expiratory pressure
ROSC	Return of spontaneous circulation
rtPA	Recombinant tissue plasminogen activator
tPA	Tissue plasminogen activator
VF	Ventrikelflimren
VSD	Ventrikel septum defekt



## Resumé

Afhandlingen bygger på 13 artikler. Fem artikler handler om hypotermi, hvoraf de tre er baseret på dyreforsøg og to omhandler behandling af mennesker. Der er fire artikler om lungeemboli, hvoraf de tre er baserede på dyreforsøg og en handler om redning af mennesker. Endelig er der fire artikler som handler om håndtering af patienter med svært lungekredsløbssvigt fordelt på tre artikler baseret på dyreforsøg og en artikel om CT-udredning af patienter med hjertestop.

Studierne om hypotermi startede med undersøgelser i dyrestald, og herefter med transport af dyr i ambulancer og i helikoptere. Formålet var at teste, om det var muligt at sammensætte et mobilt brugbart system til extra corporal membran oxygenation (ECMO), der både skulle kunne behandle en patient med hypoterm hjertestop på et hvilket som helst sygehus og om nødvendigt under transport. Der blev senere basis for at oprette et mobilt udrykningshold med støtte fra Falck, politi og flyvevåbnet, da der var et klart interessefællesskab ved behandling af de patienter som redningstjenesten beskæftiger sig med.

Efter nogle tilfælde hvor patienter med accidentel hypotermi og asystoli blev reddet, kom der mange henvendelser om tilfælde, hvor patienten ikke kunne reddes, og det viste sig nødvendigt at afgrænse patientkategorier, hvor der bare var en minimal chance for overlevelse, eftersom de gængse sikre dødstegn ikke er sikre hos hypotermie.

For tyve år siden var der i guidelines for genoplivning anbefalinger for brug af nåleelektroder ved elektrokardiografi (EKG) måling, hvis der blev målt asystoli hos hypotermie. Det var indforstået, at asystoli målt med nåleelektroder, var ensbetydende med manglende overlevelseschance.

I et forsøg med grise blev der undersøgt impedanser og målinger af EKG på hudoverfladen og med nåleelektroder gennem huden og med elektroder direkte på hjertet, og der fandtes ikke nogen fordel ved nåleelektroder. De elektriske potentialer fra hjertet aftager med et mønster, hvor det sidste, der helt forsvinder, er aktivitet fra sinusknuden, og det er også det første, der kommer i gang igen ved opvarmning fra afkøling ned til 12 grader, hvor man ikke kunne måle nogen form for EKG-aktivitet. Selv under disse forhold med "ægte asystoli" kunne grisen genoplives med ECMO.

Kaliumniveaueet i plasma er brugt som tegn på, at en hypoterm, livløs ikke kan reddes. I en undersøgelse blev fem grise kølet til 20 grader med ECMO og fem grise havde normal temperatur, men fik hjertestop af iltmangel og derefter kølet på overfladen. Blodprøver viste, at kolde grise brugte 3-4 timer på at få en kaliumstigning til 10 mmol/l, mens de varme, der først blev afkølet efter hjertestop, nåede dette niveau indenfor en time. Dette tolkes som at et lavt kaliumniveau hos hypotermie bør tilskynde til genoplivningsforsøg, da dette ikke ses hos personer, der blot er afkølede flere timer efter dødens indtræden.

Kritisk hypotermie patienter, der ikke har hjertestop, kan have brug for hjælp til opvarmning, uden brug af ECMO. Tilførsel af ydre varme kan være uhensigtsmæssig og i arbejdet beskrives central opvarmning via pleuradræn med ECMO-beredskab. I en lille artikel med de første fem patienter foreslås en simpel klinisk inddeling af hypotermie i vågne, bevidstløse eller livløse, hvilket man nu har vedtaget internationalt.

Efter 16 år med udrykningsholdet blev resultaterne beskrevet. Der indgik 204 patienter, men for 47 patienter blev behandlingen umiddelbart afsluttet efter en vurdering af holdet. I 35 tilfælde blev holdet transporteret til andre sygehuse og i to tilfælde for at være standby ved nærliggende skibsforslis. I 10 tilfælde blev en patient fragtet i ambulance eller helikopter under pågående ECMO. Af de 157 patienter, som blev behandlet, overlevede 108 (69%). Heraf havde 54 hjertestop og blev behandlet med ECMO og

opvarmning og 21 (39%) af disse overlevede til udskrivelse fra hospital. Af 56 bevidstløse blev 21 behandlet med pleuraopvarmning, og 46 i denne gruppe overlevede. I dette materiale var der næsten kun hypoterme patienter med konkurrerende tilstande, modsat hvad der ofte kan være tilfældet i arktiske områder. Patienterne blev altid undersøgt for konkurrerende lidelser, og 10 patienter fik foretaget CT-skanning under anvendelse af ECMO.

Også patienter med lungeemboli (LE) fik fordel af CT-skanning under ECMO-behandling, idet hypotermiholdet lejlighedsvist blev involveret i tilfælde med hjertestop, hvor der var en mistanke om LE. Man kunne derfor købe sig tid til en korrekt diagnose og behandling.

Der blev iværksat forsøg, hvor det var muligt at give grise store blodpropper lavet af grisens eget blod ind i vena cava indtil hjertestop af LE og efterfølgende redde grisene med ECMO. Der blev dels undersøgt effekten af trombolyselbehandling, dels om køling efter hjertestop på grund af LE havde gavnlig effekt, og dels om retrograd perfusion af lungekredsløbet havde en gavnlig effekt, hvoraf dog kun trombolysel havde effekt. Et interessant fund var, at man efter hver gentagen indgift af embolimateriale hurtigt så nærnormalisering af blodtryk, puls og saturation indtil  $\frac{3}{4}$  af de dødelige mængder var indgivet, men  $\text{CO}_2$  i udåndingsluften ( $\text{EtCO}_2$ ) faldt hele tiden svarende til et øget ventilatorisk dead space. Dette vil hos mennesker give åndenød.

Der indgår en artikel med 38 konsekutive patienter, der under eller lige efter hjertestop blev behandlet af teamet. Det var tilfældigt at teamet blev involveret i de enkelte patienter, men det ser ud til at være det største materiale, der hidtil er beskrevet. Hos 19 af disse patienter var der kommet hjerteaktion igen, da holdet blev involveret, mens der hos 17 blev anlagt ECMO under pågående hjertemassage. To patienter blev vurderet som udenfor terapeutisk rækkevidde. Også patienter med genvunden hjerteaktion blev betragtet som i overhængende livsfare under behandling med trombolysel, og de blev forberedt med al udstyr til ECMO i nærheden. I fem af disse tilfælde blev det nødvendigt med ECMO, hvilket reddede livet for to personer. Otte personer blev behandlet efter udrykning til andre sygehuse, og to blev transporteret under pågående ECMO. Patienterne blev behandlet med trombolysel, eller hvis dette var kontraindiceret med enten operation eller blot heparin og afventen af kroppens egen trombolyselaktivitet. Den samlede overlevelse var 25 af 36 behandlede patienter (69%).

ECMO kan også bruges ved lunge svigt, hvilket var ved at blive aktuelt for flyvevåbnet efter tsunami-katastrofen i 2004. Flyvevåbnet blev bedt om at sende Hercules fly til Thailand for at hente danskere, der angiveligt havde svære iltningproblemer efter nærdrkning. Der blev meldt om så mange personer, at brugen af ECMO var umuligt. Der var lige opfundet et ikke særlig afprøvet system med pumpeløst arteriovenøst ECMO. Vi planlagde dette i nødsituationen, men det viste sig dog ikke at blive nødvendigt. Derefter planlagde flyvevåbnet studier over brugen af dette system, og gennemførte bl.a. en flyvetur til Grønland med 2 grise med intenderet elendig respirator indstilling som et gennemførlighedsstudie. Det virkede nogenlunde tilfredsstillende, og US Airforce brugte metoden i nogle år.

Ved genoplivning er der ofte lange transportveje, og ofte kun to ambulancereddere. Brugen af automatiske hjertemassageapparater har lettet dette, men den bedste måde at ventilere på, indtil man er fremme på et hospital, er mere usikkert. En af artiklerne handler om fire forskellige måder at ventilere på under 60 minutters hjertestop i en grisemodel. De fire måder var en gruppe med uændret respiratorindstilling, en gruppe med kun frie luftveje under hjertemassage, en gruppe med en kontinuerlig insufflation af ilt i luftvejene med et tyndt kateter gennem trachealtuben, og en gruppe med et konstant ilttryk i tuben uden ventilation. Det bedste resultat var med kontinuerlig ilt insufflation.

Den sidste artikel handler om en kontroltest af en impedance threshold device (ITD), som hævdes at forbedre effekten af hjertemassage betydeligt. Således skulle det i en grisemodel øge hjernens blodforsyning med 50%. Effekten fremkommer ved at en ITD sættes på tuben, hvor den hindrer, at der blæses luft ind i den fase, hvor thorax udvider sig efter hver kompression, og således giver bedre muligheder for at blodet i venerne kan returnere til hjertet. Det var et randomiseret grisestudie med 60 minutters hjertemassage, mens flowet i begge carotisarterier blev målt. Der var imidlertid ingen effekt af en ITD i dette studie.

Den samlede konklusion baseret på de gennemførte studier er, at der er perspektiver i at benytte forsøgsdyr behandlet med ECMO til undersøgelser, der ellers ikke ville være muligt, og dette medvirkede til at udvikle et udrykningshold til behandling af patienter med hypotermi og LE. Der synes også at være perspektiver i at behandle organdonorer.

## Summary in English

The dissertation is based on 13 articles. Five articles are about hypothermia: three articles are based on animal experiments, and two deal with the treatment of humans. There are four articles about pulmonary embolism: three articles are based on animal experiments, and one is about rescuing people. Finally, there are four articles about the management of patients with severe pulmonary circulatory failure: three articles are based on animal experiments, and one article is based on CT examination of patients with cardiac arrest.

The articles on hypothermia started with studies conducted in animal laboratories and continued with the transport of animals in ambulances and helicopters. The purpose was to test whether it was possible to put together a mobile system for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) that would allow treatment of a patient with hypothermic cardiac arrest at any hospital and, if necessary, during transportation. This system later became a basis for setting up a mobile emergency team with the support of the Falck rescue company, the police and the Air Force, as there was a clear common interest in treating patients who were dealt with by the rescue service.

After some patients with accidental hypothermia and asystole were rescued, there were many inquiries about cases where the patient could not be rescued, and it became necessary to delimit patient categories in which there was only a minimal chance for survival, since the usual signs of death are not safe to use in hypothermia.

Twenty years ago, resuscitation guidelines included recommendations for the use of needle electrodes in electrocardiography (ECG) measurements if asystole was measured in hypothermia. It was understood that asystole measured with needle electrodes indicated no chance for survival.

In an experiment in pigs, impedances and ECG measurements were performed on the skin surface, with needle electrodes inserted through the skin and directly placed on the heart, and no benefit of needle electrodes was found. The heart's electrical potential decreases in a pattern in which the last thing that completely disappears is the activity from the sinus node, and it is also the first thing that reappears upon heating after cooling down to 12 degrees, when we could not measure any type of ECG activity. Even under these conditions of 'true asystole', the pig could be revived using ECMO.

The potassium level in the plasma is used as an indicator that a hypothermic, lifeless person cannot be rescued. In one study, five pigs were cooled to 20 degrees with ECMO, and another five pigs had normal temperatures but developed cardiac arrest due to the lack of oxygen and were then cooled on the surface. Blood tests showed that it took 3-4 hours for the cold pigs to increase the potassium level to 10 mmol/l, while the warm pigs, which were only cooled after cardiac arrest, reached this level within an hour. These findings are interpreted as follows: a low potassium level in hypothermia should encourage resuscitation attempts, as this is not observed in people who were simply cooled down for several hours after the onset of death.

Critically hypothermic patients who do not have cardiac arrest may need warm-up assistance without the use of ECMO. Supplying external heat may be harmful, and the work describes central heating via pleural drainage with ECMO preparedness. A small study of the first five patients suggested a simple clinical division of hypothermia into awake, unconscious and lifeless hypothermia, which has now been adopted internationally.

After 16 years with the emergency team, the results were described. A total of 204 patients were included, but for 47 patients, treatment was immediately terminated after an assessment by the team. In 35 cases, the team was transported to other hospitals, and in two cases, the team was on standby at nearby shipwrecks. In 10 cases, a patient was transported in an ambulance or helicopter with ongoing ECMO. Of the 157 patients treated, 108 (69%) survived. Of these, 54 had cardiac arrest and were treated with ECMO and warm-up, and 21 (39%) of them survived and were discharged from the hospital. Of 56 unconscious patients, 21 were treated with warm pleural lavage, and 46 in this group survived. In this category, there were almost only hypothermic patients with competing conditions, contrary to what can often be the case in Arctic areas. Patients were always examined for competing disorders, and 10 patients underwent CT scans using ECMO.

Patients with pulmonary embolism (LE) also benefitted from CT scans during ECMO treatment, as the hypothermia team was occasionally involved in cases of cardiac arrest where LE was suspected. One could use the ECMO buy time for a correct diagnosis and treatment.

The experiments were initiated when it was possible to administer large blood clots made from pig's own blood into their vena cava until cardiac arrest due to LE occurred and subsequently rescue the pigs with ECMO. The effect of thrombolysis was tested to evaluate whether cooling after cardiac arrest due to LE had a beneficial effect and whether retrograde perfusion of the pulmonary circulation had a beneficial effect; however, only thrombolysis had an effect.

An interesting finding was that after each repeated administration of the embolic material, near-normalization of the blood pressure, pulse and saturation was quickly observed until  $\frac{3}{4}$  of the lethal amount was administered; however, CO<sub>2</sub> in the exhaled air (EtCO<sub>2</sub>) constantly decreased, corresponding to an increased ventilatory dead space. This would cause shortness of breath in humans.

There is an article reporting 38 consecutive patients who were treated by the team during or just after cardiac arrest. It was incidental that the team became involved with each patient, but this seems to be the greatest material described thus far. In 19 of these patients, cardiac function had returned when the team became involved, while in 17 patients, ECMO was initiated during ongoing cardiac massage. Two patients were assessed to be out of the therapeutic range. The patients with recovered cardiac function were also considered to be in imminent danger of death during treatment with thrombolysis, and they were prepared with all equipment for ECMO. In five of these cases, ECMO became necessary and saved the lives of two patients. Eight patients were treated by the team at other hospitals, and two were transported with ongoing ECMO. Patients were treated with thrombolysis or, if this was contraindicated, with either surgery or simple heparin in anticipation for body's own thrombolytic activity to occur. Overall survival was 25 of the 36 treated patients (69%).

ECMO can also be used for lung failure, which has become relevant for the Air Force after the tsunami disaster in 2004. The Air Force was asked to send Hercules planes to Thailand to pick up Danes who allegedly had severe oxygenation problems after drowning. So many patients were reported that the use of ECMO was impossible. A system with pumpless arteriovenous ECMO that was not well tested had just been invented. We planned this for an emergency, but it did not turn out to be necessary. Thereafter, the Air Force planned studies on the use of this system and conducted i.a. a flight to Greenland with 2 pigs with an intentionally poor ventilator setting as a feasibility study. It worked fairly satisfactorily, and the U.S. Air Force used this method for several years.

When performing resuscitation, there are often long transport routes and only two ambulance rescuers. The use of automatic heart compression devices has facilitated resuscitation, but the best way to perform

ventilation until arrival to a hospital is still uncertain. One of the articles is about four different ways to perform ventilation during a 60-minute cardiac arrest in a pig model. The four modes included a group with an unchanged ventilator setting, a group with only free airways during cardiac massage, a group with continuous insufflation of oxygen in the airways, and a group with constant oxygen pressure in a tube without ventilation. The best result was obtained with continuous oxygen insufflation.

The last article is about a test of an impedance threshold device (ITD), which is claimed to significantly improve the effect of heart-lung rescue. In a pig model, it was claimed to increase the brain's blood supply by 50%. The effect is obtained by putting an ITD on a tube, where it prevents air from being blown into the phase in which the thorax expands after each compression, thus providing better opportunities for the blood in the veins to return to the heart. It was a randomized pig study with 60 minutes of cardiac massage, while the flow in both carotid arteries was measured. However, there was no effect of an ITD in this study.

The overall conclusion based on the completed studies is that there are prospects in using experimental animals treated with ECMO for studies that would not otherwise be possible, and this helped develop an emergency team for the treatment of patients with hypothermia and LE. There also seem to be prospects in treating organ donors.

## Introduktion

Danmark har siden 1950 haft et flyvevåben, og som noget specielt er der døgnet rundt 3 redningshelikoptere på vagt, som alle er lægebemandede. Disse helikoptere udfører mest civile opgaver, såsom søredning, eftersøgning og overflytning af patienter i tilfælde, hvor de mindre civile lægehelikoptere ikke magter opgaven. Ifølge forsvarrets redningscentral sejler der årligt ca. 115.000 kommercielle skibe i de danske farvande, og der bliver ikke helt sjældent brug for medicinsk hjælp til disse. Forsvaret har desuden lægebemandede mindre helikoptere på søværnets skibe, der sejler i de af Danmark kontrollerede arktiske områder. Disse opgaver har gjort, at forsvarrets lægetjeneste i særlig grad har haft fokus på druknede og på accidentelt hypotermie.

Mulighederne for behandling i tilfælde af dyb hypotermi med hjertestop var yderst begrænsede, indtil man begyndte at bruge hjertelungemaskiner (HLM). I løbet af 1990'erne kom der nogen erfaring i at genoplive livløse accidentelt hypotermie personer, og da der blev udviklet mindre cirkulationspumper og mindre oxygenatorer, som oftest benævnes ECMO (extra corporal membran oxygenation), var det oplagt at lave en mobil enhed, der kunne rykke ud til det sygehus, hvor en kritisk hypoterm patient måtte være blevet indlagt.

Der kom et godt tværfagligt samarbejde i gang, hvor grise blev brugt dels til mere basal forskning i hypotermi, dels som forsøgsdyr ved sammensætning af mobilt materiel til ECMO under transport i ambulancer og helikoptere. ECMO er i denne sammenhæng veno-arteriel, så det iltede og opvarmede blod blev returneret til arteriesiden, og på denne måde opretholdt cirkulation. Hvis ikke andet er nævnt i teksten menes veno-arteriel ECMO i hele afhandlingen.

Da arbejdet startede, var brugen af det man nu ofte benævner CPS (cardio pulmonal support), eller ofte bare ECMO, ikke rutine ved refraktært hjertestop. Der var en vis skepsis de første gange ECMO blev prøvet på en patient med hjertestop af hypotermi og lidt senere hjertestop betinget af lungeemboli (LE), men faktisk overlevede begge, hvor HLR ikke havde kunne fremkalde ROSC (return of spontaneous circulation).

Disse tilfælde opmuntrede til supplerende dyreeksperimentelle studier med undersøgelser af accidentel hypotermi og til udvikling af en grisemodel med LE. ECMO gjorde det muligt at opretholde cirkulationen under undersøgelser, der ellers ikke vil være muligt. Udover undersøgelser af patofysiologiske ændringer ved disse lidelser, blev der også testet en metode til at foretage CT-skanning ved hjertestop af ukendt årsag.

Den store tsunamikatastrofe ved Thailand i julen 2004 gjorde behovet for luftevakuering af lungeinsufficiente akut. Flyvevåbnet blev anmodet om at være klar med Hercules fly til at evakuere et ukendt stort antal patienter, som man antog havde svære lungeproblemer efter nærdrukning i forurenede vand. Opgaven så yderst vanskelig ud, for hvis det kniber med at optage ilt ved atmosfærisk lufttryk, bliver det endnu værre under flyvning, hvor partialtrykket af ilt er lavere. Men det viste sig hurtigt, at der heldigvis ikke var så stort et behov for evakuering af personer med lungeproblemer. Dette gav overvejelser, om der med simple teknikker end regulært ECMO kunne opretholdes livreddende lungefunktion, hvilket førte til griseforsøg i Hercules fly med et pumpeløst arterio-venøst ECMO-system.

Hos mange af de patienter, som potentielt ville kunne hjælpes med ECMO, er der vanligtvis allerede iværksat HLR, sommetider i længere tid med lange afstande for transport af patienten til sygehus. Der er guidelines for hjerte-lunge-redning (HLR) (1) og gennem årene har der været forslag til nye metoder og nye

devices ved HLR. I USA er det således ikke let at få lægmand til at give kunstigt åndedræt, og visse guidelines anviser, at dette kan vente, indtil fagfolk er fremme (2, 3). Afprøvning af en impedance threshold device (ITD), der skal sættes på trachealtuben under HLR, blev angivet at give en øget blodtilførsel til hjernen på mindst 50% i grise under HLR (4). Det kunne vores undersøgelse imidlertid ikke bekræfte.

## Formålet med studierne

Alle arbejderne har været med henblik på at udnytte den større viden om ECMO til at forbedre behandlingen af patienter med accidentel hypotermi og patienter med massiv LE, som kan være en anden ikke hjertebetinget årsag til hjertestop. Undersøgelserne har alle haft det formål at sikre ilttilførsel under forhold, hvor kroppen ikke vil kunne klare det selv. Desuden var ønsket at udvikle et nationalt baseret udrykningshold til patienter med akut brug for ECMO-behandling for kredsløbssvigt.

Formålene med de fem artikler om hypotermi var

- 1) Udvikle og teste et mobilt ECMO-system
- 2) Undersøge EKG-optagelse på hypotermie
- 3) Undersøge udviklingen af p-kalium efter hjertestop
- 4) Beskrive behandling af hypotermie med pleuraopvarmning
- 5) Beskrive 16 års behandling af hypotermie patienter

Formålene med de fem artikler om lungeemboli var

- 1) Udvikle en metode til at undersøge en patient med hjertestop med CT-skanning
- 2) Udvikle en grisemodel med autolog LE
- 3) Påvise at ECMO kan redde grise efter hjertestop efter lungeemboli
- 4) Teste effekten af retrograd perfusion i lungekredsløbet efter LE
- 5) Beskrive behandlingen med ECMO af 36 patienter med hjertestop efter LE

Formålet med de tre artikler om behandling af hjertestop eller lungesvigt

- 1) Udvikle og teste en metode til flyevakuering af patienter med lungesvigt
- 2) Undersøge forskellige mulige ventilationsmåder under hjertelungeredning
- 3) Teste om anvendelse af en ITD øger hjernens blodforsyning under HLR hos grise



## Baggrund

Der er ikke skrevet meget om hverken forsøgsdyr eller genoplivning før 1940. Der blev dog brugt forsøgsdyr i militær sammenhæng, oftest til undersøgelse af effekten af giftstoffer. Den ældste beskrivelse af forsøgsdyr, er fra 1. Mosebog, hvor det beskrives, at Noa efter 40 dage i arken ville have underretning, om der skulle være land i sigte. Han benyttede først en ravn, som han sendte ud, men det var et uegnet forsøgsdyr, som så blev skiftet ud med en due, som vendte tilbage med et frisk blad i næbet (5). Man havde faktisk under 1. verdenskrig udstyret duer med automatiske fotoapparater, som kunne tage billeder over fjendens linjer, og brevduer blev først udfaset af det danske hjemmeforsvar i 1984, hvor man efterhånden stolede på andre kommunikationsmuligheder i en krigssituation.

I 1755 udførte John Hunter forsøg med hunde, hvor han fjernede sternum, så han kunne se hjertet, samtidigt med at han ventilerede dyret, men det øgede ikke den generelle forståelse for genoplivning (6). Der var allerede i 1700-tallet flere videnskabelige selskaber, der beskæftigede sig med behandling af druknede, som gennemgik i Dansk Medicinsk Årbog i 2017 (7). Der blev dannet selskaber både i Holland og i England, der tog stilling til bedste behandling af druknede og hypotermie. Først var der en nogenlunde ensartet tilgang til behandling af livløse druknede, der omfattede opvarmning, og kunstigt åndedræt med en stor blæsebælg samt i stor stil brug af tobak. Der havde tidligere været forslag om mund-til-mund-metoden, men det følte ulækkert og med risiko for smitte. Den fremsynede Charles Kite havde allerede i 1788 anbefalet en slags intubation med et blærekateter i trachea og ventilation med en ventilationspose, og i øvrigt arbejdede han også med et primitivt apparat, der kunne give den livløse et elektrisk stød (6, 8). Efter nogle muligvis succesfulde behandlinger af livløse med elektricitet fra primitive opfindelser publicerede Royal Humane Society i 1802 en rapport, der anbefalede brug af elektrisk strøm til at skelne døde fra skinddøde (8), men der fandtes imidlertid ikke apparatur eller mulighed for at teste dette i virkelighedens verden.

Senere ændrede englænderne de hollandske retningslinjer efter forsøg af den engelske fysiolog Marshall Halls. Han udnyttede, at mange kattekillinger alligevel ville blive druknet, fordi der blev født for mange, hvorfor han druknede nogle i koldt vand og nogle i varmt vand. Det viste sig, at koldt vand holdt dem i live i længere tid end varmt vand. Han havde problemer med at få resultaterne optaget i et videnskabeligt tidsskrift, men et par år efter sin død blev han i 1861 hædret i det anerkendte tidsskrift *The Lancet* af Charles Hunter (9). Opvarmning blev herefter betragtet som en fejl i Royal Humane Societys konkurrent, *The Royal National Life Boat*, som nu kun gik ind for kunstigt åndedræt.

Men der var også tit problemer med lungeskader påført ved kunstigt åndedræt. I 1858 beskrev man en ny metode til at genoplive både dødfødte og druknede ved hjælp af en form for manipulation med kroppen, og bevægelser af armene, benævnt Silvestermetoden (10). I princippet var det en mere naturlig måde at ventilere på, da man tilstræbte at frembringe intermitterende undertryk i brystkassen. I 1932 blev den danske oberstløjtnant Holger Nielsen verdensberømt for at videreudvikle metoden, der ved hjælp af manipulation af brystkassen på en person der ligger på maven, skulle give kunstigt åndedræt til en livløs (11, 12). Røde Kors underviste i denne metode til op i 1950'erne. Metoden viste sig desværre ikke at kunne bruges ved HLR og metoden blev udfaset sidst i 1950'erne (13). Kunstigt åndedræt ved hjælp af manipulation med kroppen var under alle omstændigheder kun tiltænkt genoplivning og ikke egnet som hjælp til længerevarende behov for respirationshjælp. Flere havde arbejdet med tanken om at lægge en patient i en beholder, hvor kun hovedet var synligt, mens trykket i beholderen vekslede mellem positivt og negativt, så brystkassen bevægede sig. Det blev senere til den respirator, der blev benævnt jernlungen, hvilket forklarer

udtrykket at blive lagt i respirator. I 1929 udkom en artikel om en jernlunge, hvor man havde testet hvor højt et tryk der skulle til hos raske personer for at foretage vejtrækning på en for så vidt ret fysiologisk måde (14).

I 1952 blev Danmark ramt af en svær polioepidemi, som især belastede Blegdamshospitalet i København, hvor mange blev indlagt. De få jernlunger, de havde til rådighed, kunne ikke stille meget op. Imidlertid udviklede Bjørn Ibsen (1915-2007) en metode, der gik ud på at tracheostomere en patient og via en gummi-slange lagt ned i trachea overtryksventilere med en ballon. Det blev en verdenskendt metode, hvor mange poliopatienter blev reddet af medicinstuderende og sygeplejersker, der på skift håndventilerede patienterne i dagevis. Det blev startskuddet til udvikling af de respiratortyper vi bruger i dag (15, 16). Man udviklede senere trachealtuber beregnet til intubation gennem mund eller næse, så man kunne undgå tracheostomi ved kortere varende respiratorbehandling. Det var faktisk lidt mærkeligt, at de først blev udviklet så sent, idet Charles Kite som tidligere anført allerede i 1788 anbefalede en slags intubation med et kateter i trachea og ventilation (6).

Det var først efter en vellykket behandling med hjertemassage til en patient, der i 1958 havde fået for megen anæstesi, at hjertemassage blev generelt accepteret (17). Kort før år 1900 kom de første observationer af hjertets elektriske påvirkninger i et måleapparat (18), men først i 1948 præsenterede det senere Siemens fra Sverige et apparat, der kunne foretage elektrokardiografi (EKG), kaldet mingograf med en blækskriver, som blev produceret i mere end million eksemplarer, og EKG blev en rutineundersøgelse. Der blev et marked for pacing af forskellige former for bradykardi, som Paul Zoll fra Boston beskrev i 1955 (19) og i 1956 foretog han en vellykket ekstern konvertering af ventrikelflimren (VF) med vekselstrøm (20). I Sovjetunionen var man nok lidt længere fremme med eksterne konverteringer og her brugte man jævnstrøm (DC) (8), som senere også blev det man brugte i resten af verden, om end man i dag bruger en bifasisk strøm. Det var også i denne periode, at man fik mulighed for at behandle med ilt fra flasker.

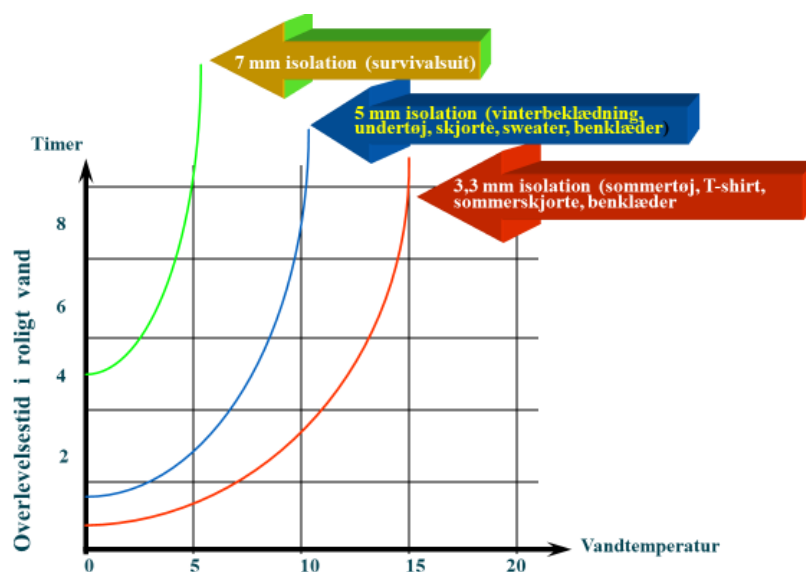
Fra 1992 blev man enige om en ensartet tilgang til patienter med hjertestop, og man dannede en international sammenslutning senere benævnt ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation), så de forskellige videnskabelige selskaber, der beskæftiger sig med HLR enedes om guidelines, der nu kommer i reviderede udgaver hvert 5. år og offentliggøres.

Hjertekateterisationer blev beskrevet i 1929, hvor den tyske urolog Werner Forssmann indførte et kateter via en vene til sit eget hjerte for at demonstrere muligheden af at give medicin den vej, men det forbød hans chef ham at fortsætte med. I 1941 blev hjertekateterisation taget op i New York (21). Ved en fejl kom man senere til at lave en koronar angiografi (KAG), men det blev herefter en mulighed og basis for at lave koronar bypassoperationer og senere ballonudvidelser af koronarkar, som så småt startede i 1970'erne (22). Forssmann fik i 1956 Nobelprisen for sit arbejde med hjertekateterisationer.

### Accidentel hypotermi historisk set

Anden verdenskrig medførte ny interesse for drukning og hypotermi, især i Tyskland. Mange jagerfly blev skudt ned, og i takt med dette forsøgte man at øge produktionen af nye fly, men man kunne ikke uddanne piloter i samme takt. Man ønskede at få viden om, hvor længe en pilot kunne overleve i koldt vand, så man kunne vurdere, om det fra et militært synspunkt kunne betale sig at lede efter piloten, hvis han var skudt ned over vand. Den tyske stabslæge Rascher var en af de læger, der undersøgte dette. Han havde i starten et nært forhold til SS-rigsfører Heinrich Himmler, som han altid adlød, trods dennes mange uvidenskabelige

idéer, som de sammen førte deres form for bevis for ved forsøg på koncentrationslejrfanger. Dyreforsøg var utænkeligt i Tyskland i 1940'erne, da deres Fører var en stor dyreven. Derfor brugte man straffefanger klædt ud som piloter i forskellig beklædning og lod dem ligge i koldt vand til de var livløse. Man fandt en sammenhæng mellem vandtemperaturen og personens påklædning på det tidspunkt, hvor personen døde. Man forsøgte også opvarmning af ikke livløse hypoterme, som blev kastet i kogende vand, men det døde de angiveligt af. Der var så megen svindel i de notater, der blev lavet, at det kom Himmler for øre, og Rascher blev fængslet og skudt lige før Hitlers selvmord. Man har overvejet, om resultaterne fra disse forsøg skulle bruges, selv om forsøgene var etisk dybt uforsvarlige og så dårlige rent videnskabeligt (23-25).



Fra Søværnets Operative Kommandos Joint Rescue Coordination Centre

Figur 1

Man benytter dog i en vis grad kurver over mulig overlevelse i vand i relation til vandtemperatur og beklædning, oprindeligt ud fra amerikanske erfaringer fra anden verdenskrig, men dog løbende modificeret (26). Men selv om der er en sammenhæng mellem beklædning og vandtemperatur, tager sådanne kurver ikke højde for, at netop de mest afkølede kan have en bedre chance for overlevelse, hvis man benytter moderne behandlingsmetoder. Desuden er det sjældent, man er klar over hverken eksakte tidspunkter eller beklædning. Og nogle mennesker drukner på grund af det kuldechok, de oplever ved pludselig kontakt med koldt vand, uden at de er blevet hypoterme. Man er derfor mere varsom med at bruge disse kurver end tidligere (27, 28).

Før 1990 bestod behandlingen af accidentelt hypoterme stort set af opvarmning af kroppens overflade, men hvis personen er meget afkølet og uden påviselig cirkulation får man næppe nogen effekt af dette. I 1978 beskrev den senere generallæge Knud Jessen fra det danske flyvevåben en metode med peritoneal

opvarmning af livløse hypoterme hos tre personer, hvoraf to blev reddet (29). Jeg havde senere mange samtaler med Jessen om behandling af hypoterme, og hans velvillighed var medvirkende til det samarbejde med flyvevåbnet, som dele af denne afhandling baserer sig på.

Der kom i 1986 en opgørelse over nogle få patienter med hypotermi, der mere eller mindre succesfuldt var behandlet med en HLM, men behandlingen var ikke rutine endnu på daværende tidspunkt (30).

Man kendte udmærket til hypoterme patienter på danske hospitaler, og i 1992 blev der publiceret en opgørelse over 15 års indlæggelser på en intensiv afdeling, hvor 4,5% af patienterne var hypoterme på indlæggelsestidspunktet (31). I 1995 udkom en oversigtsartikel i *The Lancet* baseret på 249 tidligere artikler om hypotermi (32). Der var i denne gennemgang betragtninger om, hvem der skulle forsøges reddet fra hypotermi, f.eks. om personen var kold og livløs eller død og kold. Der blev diskuteret kaliumniveauer, hvor 10 mmol/l syntes at være en øvre grænse ved livløse kolde for mulig genoplivning, det måske skadelige i ekstern opvarmning under visse omstændigheder, og opvarmningsmetoder med hæmodialyse og om brug af HLM til opvarmning blev diskuteret og nævnt. I oversigten blev det beskrevet, at der manglede kliniske forsøg, der ville kræve rigtig mange afdelingers deltagelse og i praksis ikke var muligt at gennemføre. Netop sådanne betragtninger gjorde det ikke tillokkende at gå i gang med at undersøge behandlingen af hypoterme. I 1994 beskrev man fra Østrig prognostiske markører i en retrospektiv opgørelse, og forfatterne fandt en vis sammenhæng mellem kaliumniveau, og andre blodprøver og overlevelse efter hypotermi med hjertestop (33). I 1996 udkom en artikel i *Resuscitation*, hvor Lloyd beskrev, at behandlingen af hypoterme var belastede af misforståelser og dogmer (34).

Lloyds oversigt var med mange gode anvisninger til behandling af hypoterme patienter, og forsøgte at aflive mange misforståelser, f.eks. om afterdrop og om perifer opvarmning af meget kolde, hvilket kan have mange uønskede bivirkninger. Dette gjaldt også praksis med at lægge kritisk hypoterme i et varmt bad, som i mange år var standard blandt andet i det danske søværn (35).

## Lungeemboli historisk set

Selvom kendskabet til LE ligger flere århundreder tilbage, var det først efter anden verdenskrig, at man begyndte at kunne behandle tilstanden, og forstå hvad der kunne fremprovokere og dermed også forebygge det (36). Man har beskrivelser af dyb vene trombose (DVT) der ligger mange hundrede år tilbage, og f.eks. observerede man, at lidelsen kunne opstå hos barselskvinder, hvor man antog at det skyldtes mælkeproduktionen, der metastaserede til et ben, hvorfor lidelsen også blev kaldt "milk leg". Ideen, at kvinder skulle blive liggende i sengen i op til 3-4 uger efter en fødsel, har næppe været god, og i en bog fra 1911 angives at incidensen af DVT blandt barselskvinder var 8 ud af 1000, hvor 1 ud af 3 døde (37). Enkelte læger dristede sig til at foreslå tidlig mobilisering, men mødte betragtelig modstand.

I 1858 beskrev Rudolph Virchow at LE kan skyldes en venetrombe, der følger blodstrømmen til lungekredsløbet. Virchows triade, der omfatter skader på venen, langsom blodgennemstrømning og øget tendens til at få blodpropper (dvs. trombofili), blev først beskrevet af andre en del år efter hans død, og i 1872 beskrev Trendelenburg en åben operation med ekstraktion af blodproppen fra lungearterien, men først i 1924 beskrev Martin Kirschner en vellykket operation for LE (38, 39). Havde patienten først fået hjertestop var der ingen chance for overlevelse. Mange tiltag såsom aflukning af venetilbageløbet til hjertet på forskellige niveauer har været forsøgt indtil nu, f.eks. med vena cava filtre (40). Det var et uheldigt forsøg på operation for LE, der blev inspiration for den unge læge John Gibbon til at arbejde med

udvikling af extra corporal cirkulation (ECC). I starten af 1900-tallet opdagede man antikoagulantia, hvor heparin var det første der kom i brug ved behandling af DVT i 1935 og fra 1941 havde man også vitamin K antagonist til behandling af DVT (36).

I 1962 beskrev Edward Sharp en vellykket operation for LE under brug af extra corporal cirkulation (ECC). Patienten havde været syg et stykke tid, og da man indledte operationen fik han hjertestop og fik ekstern hjertemassage (41). Der var senere en sjælden gang en patient med hjertestop grundet LE ganske tæt på en thoraxkirurgisk afdeling, der uden en sikker diagnose blev opereret med sternotomi. Imens måtte man pausere hjertemassagen og herefter overgå til intern hjertemassage indtil tilkobling af en HLM. Herefter ekstraherede man så megen trombomasse som muligt fra pulmonalarterierne, hvis altså diagnosen var korrekt. De fleste af dem, der døde af LE, fik imidlertid ikke en korrekt diagnose. En norsk opgørelse over 21.529 obduktioner i et generelt materiale fra 1960 til 1984 påviste lungeemboli hos 9%, men i 84% af disse var ikke diagnosticeret før obduktionen (42). En dansk opgørelse over retsmedicinske obduktioner udført mellem 1992 og 2005, som naturligvis var stærkt selekteret, fandt kun 2% med LE som dødsårsag, men de udgjorde 58 personer, hvoraf ikke en eneste var diagnosticeret, mens patienten var i live (43).

Den største udvikling i behandlingen var, at man blev klar over, at man kunne forebygge LE hos patienter i særlig høj risiko, hvilket især er ældre, nyopererede, cancerpatienter, immobiliserede, og personer med kongenitte trombofilier. Man blev klar over, at kvinder der ikke lå ugevis i barselsseng havde færre tilfælde af LE, og langsomt ændredes praksis (37). Heparin og senere lavmolekylære hepariner (LMWH) blev udbredt efter 1980 og viste sig at være en ganske sikker behandling, der ikke krævede megen monitorering ved tilfælde af dyb DVT (44). Man opdagede, at hofteoperationer og andre større operationer ofte var forbundet med DVT og LE (45), og man begyndte nogle steder med profylaktisk behandling med LMWH, om end det først er de seneste ca. 30 år, at det er blevet praksis her i landet.

### Udvikling af extra corporal cirkulation

Der var ikke megen accept af den amerikanske læge John Gibbon der i 1930'erne arbejdede med idéen om at bruge extra corporal circulation (ECC) med brug af katte som forsøgsdyr. Dette var inspireret af et ikke succesfuldt tilfælde med operation for massiv LE (46). Der skulle gå 23 år inden Gibbon i 1953 kunne anvende HLM til at operere en 18-årig kvinde for en stor atriaseptum defekt (ASD) med godt resultat (47). Nogenlunde samtidigt hermed foretog Lillehei en bemærkelsesværdig operation for ventrikelseptumdefekt (VSD) uden HLM, hvor han koblede en far til et barn med VSD sammen med barnet med slanger, så blod fra faderens femoralarterie forsynede barnets aorta med blod, mens man pumpede veneblod tilbage fra barnets venesystem til faderens femoralvene, en slag cross-over cirkulation. Under denne form for brug af faderens iltede blod var han en slags HLM, og det lykkedes at operere en VSD for første gang med godt resultat (48). Lillehei døde i 1999, men det er stadig hans gennemgang af historien, der gengives som kapitel 1 i bogen Cardiopulmonary Bypass, hvor han også beskriver brugen af hypotermi under behandling med HLM (49). Da man startede med at bruge HLM til hjerteoperationer, fandt man ud af, at det gik bedst under brug af samtidig hypotermi (50). Dette var rutine i mange år, og bruges stadig i udvalgte tilfælde.

Den første koronar bypassoperation i Danmark blev lavet i 1973 i Gentofte og kort tid efter foretog thoraxkirurgen Johannes Christensen den første i Aalborg.

Efterhånden som ECC blev udbredt til hjertekirurgi, begyndte man at bruge mobile former for ECC til genoplivning i tilfælde hvor almindelig HLR, DC-konvertering og forskellige medikamenter ikke fik hjertet til at fungere, eller hvor lungerne ikke fungerede trods respiratorbehandling.

At bruge en HLM til andet end hjerteoperationer har sine begrænsninger. Dels er traditionelle HLM yderst vanskelige at flytte, så patienten må flyttes. Desuden vil længerevarende behandlinger kunne blokere for hjerteoperationer af andre patienter på grund af mangel på materiel. Mindre mobile systemer kan i et vist omfang fungere som erstatning for hjerte- og lungfunktion i en kortere periode, omend disse systemer ikke egner sig til større hjerteoperationer. Man har mange benævnelser for mobile systemer til ECC, men den mest udbredte er ECMO. Efterhånden bruges ECMO betegnelsen ganske vist mest om et veno-venøst kredsløb med henblik på støtte til ventilationen, mens kredsløbs- og ventilationsstøtte med et mobilt system benævnes CPS, og den stationære behandling med HLM til operation benævnes ECC. I denne afhandling benævnes det ECMO, når det er veno-arteriel, medmindre andet præciseres. At gøre ECC mobilt var i starten forbundet med mange tekniske begrænsninger. Der var fra dansk side allerede i 1990'erne en del patienter med lungevigt, som blev transporteret under brug af veno-venøs ECMO fra andre sygehuse til Skejby sygehus af et udrykningshold, hvorefter patienten blev behandlet i en periode, mens lungefunktionen forhåbentligt efterhånden blev forbedret eller helt normaliseret (51). Dette blev til dels udviklet efter resultater af griseforsøg. Parallelt med dette gjorde man i Norge tiltag, hvor en patient kunne flyttes under brug af ECMO i en specialambulance med 2 bårer bundet sammen. Patienten lå på den ene bære og udstyret på den anden. Ambulancen kunne herefter transporteres i et Hercules fly (52).

## Dyreforsøg

Tilladelse til dyrestudier i Danmark kræver dels et godkendt kursus i dyreforsøg (53), og dels en specifik tilladelse fra Rådet for Dyreforsøg under Fødevareministeriet til de enkelte forsøg. Tilladelsen er i princippet en dispensation fra dyrevelfærdsloven og er tilpasset et fælles europæisk samarbejde om dyreforsøg benævnt FELASA (Federation of European Laboratory Animal Science Associations). Forsøgene skal udføres så skånsomt som muligt og med færrest mulige dyr, efter de såkaldte 3R principper, der tilgodeser Reduction, Refinement og Replacement (54). Man stiler mod at bruge så små dyrearter som muligt, f.eks. mus hvis de er egnede, måske rotter hvis det er nødvendigt med større dyr, og her i landet er det ofte grise, hvis endnu større dyr er nødvendige. Der kan være tilfælde, hvor brug af primater som diverse aber kan være nødvendige, ligesom brug af hunde og katte kan komme på tale. De sidst nævnte dyr er meget sværere at få tilladelse til at anvende i dyrestudier, men at det skulle være mere etisk korrekt at bruge laverestående dyrearter er måske diskuterbart.

Det overvågningsudstyr, man normalt benytter under operationer eller ophold på intensiv afdeling hos mennesker, kan i stort omfang benyttes hos grise, som kan kobles til respirator med tænkeligt udstyr tilkoblet. Med lidt træning kan man anlægge perkutane arterie- og veneadgange, eventuelt ultralydsvejledt, så der kan indgives medicin- og væskeinfusioner, måles kontinuerligt blodtryk, udtages blodprøver til bestemmelse af blodgasser med videre, ligesom hos en intensiv human patient (figur 2). Grise op til ca. 40 kg kan behandles med hjertemassage med f.eks. LUCAS™ hjertemasseapparat efter påført hjertestop (55). Grise der vejer mere end 40 kg har lyskekar store nok til kanylering med udstyr beregnet til voksne mennesker, så hos disse kan man teste forskellige former for ECMO (figur 3).





Arterie og veneadgange

Figur 2



Gris koblet til et arterio-venøs ECMO-system

Figur 3

Man kan ofte anlægge kanyler over guidewirer ad modum Seldinger efter ultralydsvejledt punktur af karrene. Dette forudsætter dog ofte, at man har nyt udstyr, og til mange forsøg er det nødvendigt at genbruge ting fra humane operationer. Trods grundig rengøring kan der være risiko for at dyrets reaktioner påvirkes heraf.

Det er med en vis varsomhed, man kan tolke dyrenes reaktioner på diverse indgreb, men test af teknisk udstyr kan ofte med fordel foretages på grise. Der er internationalt ensartede retningslinjer for laboratorieforskning hvad angår genoplivning i dyreforsøg, og disse er fulgt i alle de undersøgelser, der indgår i afhandlingen (56).

Danske forskere har været banebrydende ved anvendelse af dyreeksperimentel forskning, og de sidste 100 år har følgende fem danskere fået nobelprisen baseret på dyreforsøg: August Krog i 1920, Johannes Fibiger i 1927, Henrik Dam i 1943, Niels Jerne i 1984 og Jens Christian Skou i 1997.

# Accidental hypotermi

## Epidemiologi

Det kliniske billede ved hypotermi kan være meget varierende, og der er forskellige sværhedsgrader. Temperatur har indflydelse på al biokemi, og accidental hypotermi kan være en komplicerende faktor ved ulykker, drukning, sygdom og forgiftninger. I Danmark er hypotermi sjældent eneste lidelse, sådan som det kan ses i arktiske områder hos vildfarne. De indberettede tal til Landspatientregistret er stigende fra 66 personer i 2005 til 177 personer i 2018, men hyppigheden er sandsynligvis større.

## Et mobilt ECMO-system, artikel I

### Formål:

Forsøget gik ud på at udvikle og teste et sammensat system til mobil ECMO i en dyremodel med henblik på senere at kunne bruge det til et landsdækkende udrykningshold til behandling af hypotermie.

### Baggrund:

Det var velkendt at man i nogle tilfælde kunne redde en livløs hypoterm patient ved hjælp af HLM eller med ECMO, hvis patienten blev indlagt på en thoraxkirurgisk afdeling, men der var ikke oprettet egentlige hypotermiberedskaber. I 1994 blev en druknet mand med hypotermi og asystoli beskrevet reddet ved hjælp af ECMO i Iowa i USA (57). Det var sandsynligvis den først beskrevne vellykkede genoplivning efter længerevarende drukning og asystoli. I 1997 udkom en artikel fra Schweitz med en serie på 32 hypotermie personer med hjertestop, samlet over en længere årrække, som var behandlet med HLM efter langvarig transport, hvoraf 15 var reddet (58). I 2000 udkom en kasuistik i The Lancet fra Tromsø i Norge, hvor en ung læge var blevet reddet efter hypotermi på 13,7 °C og hjertestop gennem ca. 6 timer inden hun blev koblet til en HLM (59). Hun overlevede som den koldeste, der var beskrevet. Jeg har flere gange fået mails fra hende, og hun har det stadig godt. Kort før vi startede med udrykning til hypotermie, beskrev man fra Finland, hvorledes man havde genoplivet 14 ud af 23 hypotermie med hjertestop ved hjælp af HLM på et universitetshospital (60).

Disse artikler gav mod på at forbedre forholdene ved om nødvendigt at rykke ud til et perifert hospital hvis en ustabil hypoterm patient var indlagt der, men det krævede forskellige test af udstyr blandt andet med dyreforsøg, hvilket er basis for den første artikel i denne afhandling (61).

### Metode:

De første overvejelser gik på at sammensætte et letvægtsudstyr, som kunne fungere under transport på en bære, hvor der også lå en patient. Cirkulationspumpen kunne enten være en rullepumpe eller en centrifugalpumpe. Vi valgte centrifugalpumpen, som man også brugte i et udrykningshold fra Skejby sygehus til transport af patienter med lungesvigt (51). Fordelen ved rullepumpen er, at flowet er kontrollerbart, men systemet påvirker blodets formede elementer og organismens inflammatoriske respons mere end centrifugalpumpen (62, 63). Der er stadig divergerende meddelelser om hvilket system der er bedst, men stort set alle ECMO-systemer baserer sig i dag på centrifugalpumpen (64).



Udstyret blev sammensat, så der på en bære kunne monteres alt nødvendigt til, at patient og udstyr kunne flyttes som en enhed, om end vægten blev øget med 43 kg. Vægten på en ambulancebære var 53 kg og de grise, der blev brugt til testene, var på 80 kg, hvilket bragte den samlede vægt op på 176 kg. Det var 20 kg mere end den standard bære var beregnet til. Udstyret er senere blevet lettere og bærerne stærkere.

Der blev brugt seks bedøvede grise til afprøvningen. De blev alle koblet til ECMO via iliacakarrene, og afkølet til dyb hypotermi med hjertestop. De første to blev transporteret lidt rundt i laboratoriet, mens de næste to grise blev kørt i ambulance i en time, og de sidste 2 grise blev desuden fløjet en tur i en af flyvevåbnets redningshelikoptere.

#### Resultater:

Alle grise blev holdt i live med ECMO og genoplivet i laboratoriet efter opvarmning. Forsøget gav et godt indtryk af hvilket udstyr, der måtte medtages, når et udrykningshold skulle fungere.

Forsøget var medvirkende til, at der fra 1. maj 2004 blev der oprettet et landsdækkende system i et samarbejde mellem det nuværende Aalborg Universitetshospital, Falck, politiet og flyvevåbnet. Så vidt vides, er det første gang sådan et system var sat i gang på verdensplan. Udrykningsenheden er stadig aktiv, men i takt med at andre universitetshospitaler har fået udstyr til ECMO, er det nu blevet sjældnere, at holdet rykker ud til andre sygehuse.

#### Diskussion:

Inden der blev brugt dyr til test af et system tiltænkt et udrykningshold, blev der lavet tests af udstyrssammensætning og dets anvendelse i ambulancer og helikoptere, hvilket ikke fremgår af artiklen. Da dette så ud til at kunne anvendes, var det den endelige test af, om det kunne bruges med et levende individ af human størrelse. Det blev f.eks. også klart, at man ikke kunne medbringe en heater-cooler på grund af vægt og størrelse på de apparater, der fandtes dengang, og derfor måtte vi støtte os til interimistiske opsætninger med vandhaner og blandingsbatterier ved udrykning til andre sygehuse.

Det var en begrænsning, at der kun blev brugt seks dyr, heraf kun to under flyvning i redningshelikopter, hvorimod artsforskellen mellem grise og mennesker i dette tilfælde ikke var en begrænsende faktor. Dog blev de første patienter behandlet med udstyret hjemme på eget hospital, og der blev lavet flere justeringer af det materiel, der skulle tages med ved udrykning.

#### Konklusion:

Dette studie viste, at man kunne sammensætte materiel til et udrykningshold, som kunne transportere en patient behandlet med ECMO i en standard ambulance eller i en helikopter.

## [EKG-måling hos hypotermie, artikel II](#)

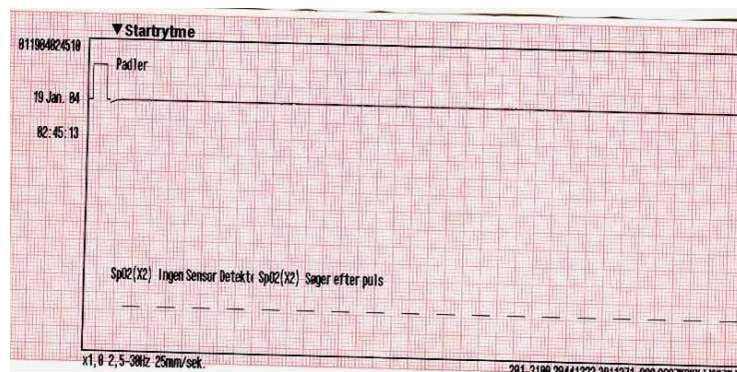
#### Formål:

At undersøge om asystoli målt med nåleelektroder er ensbetydende med at anvendelse af ECMO er nyttesløst hos hypotermie.

### Baggrund:

Der kom ret hurtigt henvendelser til udrykningsholdet, men vi fandt også hurtigt ud af, at der var mange uafklarede punkter, hvoraf nogle kunne belyses ved dette dyreforsøg (65). Efter flere vellykkede indsatser, blev der naturligt flere henvendelser, hvor personen var for dårlig til at kunne reddes. Man havde brug for mere viden om grænserne for, hvornår en livløs hypoterm ikke kan genoplives

En af de første, der blev reddet af vores udrykningshold, blev indlagt efter at hun havde været eftersøgt i mange timer og til sidst fundet af en politihund i frostvej på en mark. Faktisk var udrykningsholdet ikke startet endnu, og hun havde asystoli, og blev betragtet som død af redningsmandskabet. Blæretemperatur var på 20 grader. Hendes p-kalium var ca. 8 mmol/l. Falck lavede en udskrift fra ambulancens EKG-måling, (figur 4):



Figur 4

Trods beskeden forventning om et godt resultat blev der iværksat HLR og hun fik anlagt kanyler via lyskekarrene, og der blev startet ECMO med det udstyr, der senere skulle bruges af udrykningsholdet. Hun bestod senere en universitetseksamen.

Der sker forandringer i hjertets nervesystem, ligesom i andre nerver ved afkøling. Der er f.eks. ofte skrevet om Osborn eller j-tak lige efter QRS-komplekset, men det har formentlig ingen betydning og er ikke altid til stede (66, 67). Som regel kommer der bradykardi i takt med afkøling, men risikoen for VF øges med lav temperatur, dog først under 32 °C, hvorfor det er denne grænse, man normalt har for, om patienten skal EKG-overvåges (68).

Det var tidligere en del forvirring om asystoli. I Guidelines for genoplivning i 2000 blev der som en fodnote i et skema under vurdering af livløse hypotermie anført, at man burde bruge nåleelektroder til EKG-optagelse, hvis der blev fundet asystoli (69). Nåleelektroder nævnes også i en fodnote i et skema i en oversigtsartikel i 1993 (70). Nogle mente, at EKG-signalet gik dårligt gennem den kolde ikke vaskulariserede hud, men problemet var nok, at elektroderne kunne være svære at få til at sidde på evt. våd hud (69). Man hørte ofte om høj impedans ved måling af EKG via hudelektroder hos hypotermie, og at man derfor skulle bruge nåleelektroder, men i næsten alle fysiske materialer falder modstanden med temperaturen. En undersøgelse havde ganske vist tidligere vist, at impedansen stiger ved lav temperatur (71). Der var så sent som i 2012 referencer til brugen af nåleelektroder hos hypotermie (72, 73).

#### Metode:

Der blev brugt fire grise til studiet. Ved hjælp af ECC og overfladekøling kunne temperaturen i kropskernen og i huden varieres, mens cirkulationen kunne opretholdes. I forsøget blev der målt, hvad der sker elektrisk i hjertet med myokardielle elektroder og på overfladen med både nåleelektroder og normale hudelektroder under ekstrem køling af dels kropskernen ned til 12 °C og endnu værre af huden, som på et tidspunkt var på minus 70 °C.

#### Resultater:

Resultaterne af forsøget viste, at almindelige hudelektroder er lige så gode som nåleelektroder, og der skete ikke en stigning i impedansen ved afkøling af huden. Forsøget påviste at EKG-signalerne forsvinder efter et bestemt hierarki med lavere og lavere spænding ved hypotermi, hvor det sidste der forsvinder, er sinusknudens signaler. Ved 12 grader kunne man ikke måle nogen aktivitet, men ved opvarmning med ECMO fik grisene igen sinusrytme, startende med breddede p-takker svarende til aktivitet i sinusknuden og efterhånden et normalt EKG, medmindre der var udløst VF, men det kunne behandles med DC-konvertering. Selv asystoli målt med fintfølende udstyr hindrede ikke at dyret kunne genoplives, hvorfor asystoli ikke i sig selv er en sikker dødsdiagnose hos hypotermie.

#### Diskussion:

I de fleste forsøg med grise, kan artsforskellen også være en begrænsende faktor, om end et EKG hos normotermie grise ligner et menneskets. Et antal på kun fire grise er meget lille for at slutte noget om det normale hos hypotermie grise, men temperaturen kunne reguleres op og ned hos de samme grise, og målingerne var meget nøjagtige og afslørede, at selv dyb hypotermi med manglende EKG-signaler målt med fintfølende udstyr direkte på hjertet ikke hindrede genoplivning. Derfor turde vi slutte at asystoli ikke i sig selv kan tillægges betydning ved beslutning om forsøg på genoplivning. Forsøget afslørede ligeledes at aktivitet fra sinusknuden fortsætter ved lavere temperatur end aktivitet i ventriklernes.

Konklusion: Nåleelektroder er ikke nødvendige og asystoli hos hypotermie kan ikke bruges til dødserklæring.

### Kalium og døds-kriterium hos hypotermie, artikel III

#### Formål:

At belyse ændringer i p-kalium efter hjertestop i varm tilstand og efter hjertestop efter hypotermi.

#### Baggrund:

Det blev således klart, at man ikke kan benytte EKG som døds-kriterium hos en livløs hypoterm. Det er imidlertid klart, at ikke alle hypotermie med hjertestop kan reddes. Hvis en person bliver kølet med bevaret cirkulation og ventilation indtil en meget lav temperatur inden hjertestop, er skaderne selvfølgelig mindre, end hvis personen så at sige først dør og så køles ned.

Man har i mange år været enige om, at den eneste sikre måling, som viser at genoplivning hos hypotermie er umulig, er et meget højt p-kalium, dvs. extracellulært kalium niveau. Dette er baseret på retrospektive opgørelser over reddede og ikke reddede hypotermie, ofte med et materiale med relativt få patienter. En amerikansk multicenteropgørelse fra 1987 med 401 patienter over 2 år beskrev at viden om accidental hypotermie var sparsom, og at megen viden baserede sig på anekdoter, og selve opgørelsen var en blanding af multicenteropgørelse og oversigtsartikel (74).

Det gik i opgørelserne værst med de koldeste. Der var en smule højere kaliummålinger hos de der døde, men der var intet system i opvarmningsmetoder og ingen fik ECMO. I 1994 blev der i Østrig lavet en opgørelse over 22 hidtil raske unge med hjertestop af hypotermie, som alle blev behandlet med ECMO. Her var der markant højere kaliumværdier hos de, der ikke overlevede, og blandt de overlevende havde ingen over 8 mmol/l (33). Allerede i 1990 foreslog Schaller forsigtigt en øvre grænse for p-kalium på 10 mmol/l (75). Opfattelsen var, at det skyldes manglende effekt af Na-K-pumpen. Andre har været meget optaget af, at der ved celledød sker destruktion af cellemembranen og dermed udslip af det højere indhold af kalium fra cellerne indre, men da er man nok ret langt henne i dødsprocessen. Gennem årene er der kommet megen ny biokemisk viden, men det beskrives stadig meget kompliceret, og man har ikke et fuldstændigt overblik over, hvad der sker i cellerne. Det synes klart at mitokondrierne er de særligt iltkrævende dele af cellerne, og at de blandt meget andet forsyner Na-K-pumpen med energi i form af ATP. Når der er iltmangel, kniber det med at opretholde denne funktion, og den nedreguleres for at spare cellens liv et stykke tid, resulterende i et efterhånden for højt extracellulært indhold af kalium (76, 77).

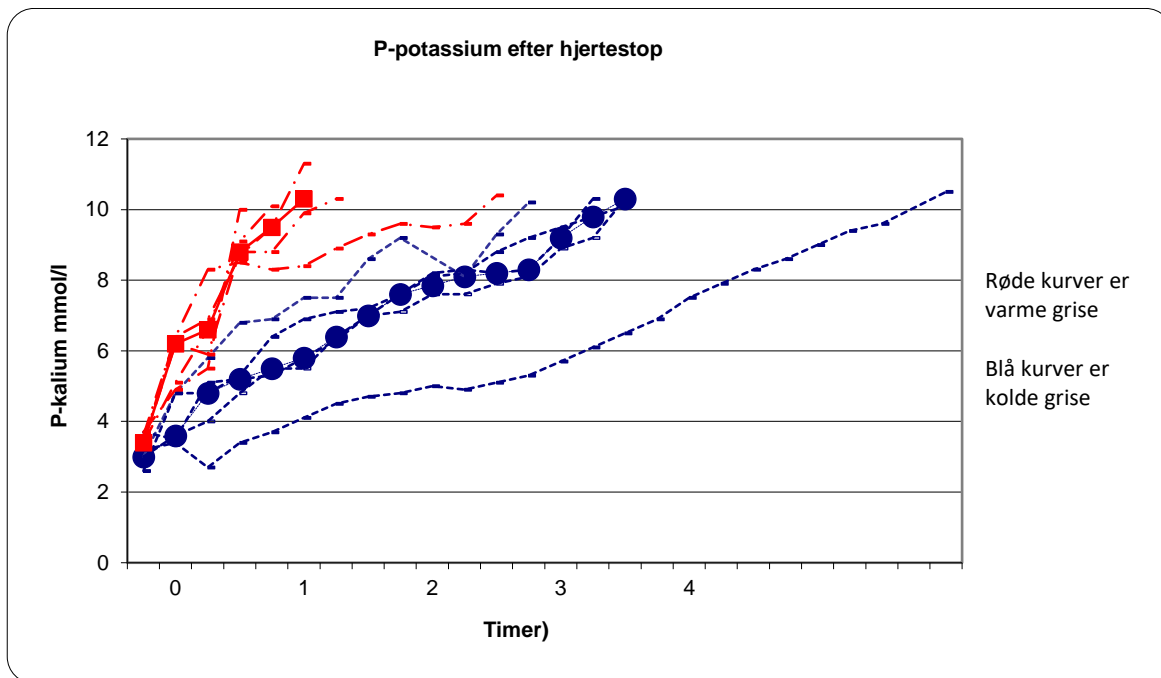
Man er imidlertid stadig ikke i stand til at bruge en blodprøve der mere sikkert end kalium kan påvise om redning er umulig. Det verdensomspændende ATLS traumekoncept, har hele tiden beskrevet en grænse på 10 mmol/l hos voksne, mens flere har ment, at den bør være 12 mmol/l hos børn, efter at flere børn er reddet trods p-kalium over 10 mmol/l (78, 79). Omvendt er der for nylig kommet en europæisk multicenter opgørelse over lavineofre over en godt 20-årig periode, hvor materialet kunne tyde på, at kun personer med en kaliumværdi under 7 mmol/l overlever hypoterm hjertestop, og temperaturen i så fald skal være under 30 °C (80). Sådanne opgørelser er imidlertid behæftet med mange fejlkilder. Man havde 106 patienter og de 42 blev ikke genopvarmet og døde, og i øvrigt overlevede kun seks personer. Lavineofre er, som de nævner, ikke helt sammenlignelige med hypotermiofre i almindelighed, og det er måske de færreste der dør af hypotermie, men snarere af asfyksi og traumer. Man kendte heller ikke til, hvor hurtigt p-kalium stiger efter hjertestop. Dog havde Schaller i en artikel fra 1990 forsøgt sig med at udtage blod fra et central venekateter igennem en time hos afdøde på en intensiv afdeling, hvor de fandt en mindre stigning i kalium end vi fandt, men det er begrænset hvad man kan trække ud af blod fra venesystemet fra en afdød. I griseforsøget kunne det bedre belyses (75). Dyreforsøget med måling af p-kalium efter hjertestop i kold eller varm tilstand er basis for artikel III i afhandlingen (81).

#### Metode:

Fem grise blev kølet til 20 grader ved hjælp af ECMO inden påført hjertestop, mens fem andre grise blev påført hjertestop med iltmangel ved normal temperatur. For at simulere en tilstand med køling af kroppen efter hjertestop blev de varme grise kølet med is på huden efter varmt hjertestop. Metoden med at tage blodprøver på livløse grise krævede en speciel tilgang. Alle grise havde fået heparin så blodet ikke koagulerede, og alle grise havde centrale katetre i arterier og vener. Hver gang der var gået 15 minutter, fik grisen meget kortvarigt hjertemassage med et LUCAS hjertemassage apparat (55), hvilket gav så megen tryk i karrene, at man kunne tage en blodprøve fra centrale dele af kredsløbet. Grisene var intuberede, men tuberne var afklemte for at modvirke, at der skulle ske nogen form for iltning af blodet under de kortvarige brug af LUCAS.

## Resultater:

Der gik mere end 3 timer hos de hypoterme grise inden kaliumniveauet var over 10 mmol/l, og der gik der op mod en time inden dette niveau var nået hos de varme grise med hjertestop, så måske havde den eksterne køling efter hjertestop nogen effekt (figur 5). Man kan vel dårligt forestille sig, at man kan genoplive en person efter en times hjertestop uden afkøling, men reelt ved man ikke, hvorledes kaliumniveauet udvikler sig efter varmt hjertestop hos mennesker.



Figur 5

## Diskussion:

I forsøget med undersøgelser af kaliumniveauer efter kold eller varmt hjertestop var artsforskellen en begrænset faktor, da man ikke kan slutte fra dette forsøg at p-kalium vil udvikle sig på samme måde som hos mennesker, om end grises metabolisme på mange måder ligner menneskers. Omvendt var det muligt at lave et forsøg, som ingen andre havde foretaget med påført hjertestop og en metode til at udtage en central blodprøve under kortvarig hjertemassage med et LUCAS massageapparat oprindeligt udviklet til mennesker ved hjælp af grise (55). Der sker mange ændringer i p-kalium under hypotermi, og man må antage at den mest repræsentative prøve skal tages fra blod, som kan bringes til at cirkulere ved HLR, da f.eks. en blodprøve fra en ekstremitet uden blodcirkulation ikke nødvendigvis repræsenterer hele kroppens forskydninger af kalium mellem intra- og ekstracellulært niveau (77). Hvis patienten har fået suxamethonium i forbindelse med intubation, kan p-kalium være ekstra forhøjet som en bivirkning til dette, hvilket også må tages i betragtning (82). Hypotermiholdet har støttet sig til kaliummålinger, når det skulle besluttes, om en livløs person var kandidat til ECMO. En lille opgørelse på 34 patienter, som var et samarbejde mellem forsvaret og Rigshospitalet, var med undersøgelse af andre biomarkører for en så svær hjerneskade hos dybt hypoterme, at en god overlevelse ikke er mulig, og der var en vis relation til øget niveauet af

neuron enolase og af protein s100B dagen efter indlæggelsen (83). Forsøg III kunne måske have været forbedret med målinger af neuron enolase og protein S100b, som man nu har fokus på.

De sidste par år er der forsøgt at lave en bedre score for om man bør tilbyde en livløs ECMO-behandling, benævnt HOPE (hypothermia outcome prediction after extra corporeal life support). Denne baserer sig på retrospektive opgørelser først i 2018 med 286 patienter og i 2019 suppleret med 122 patienter (84, 85). Der indgår her seks parametre: alder, køn, kernetemperatur, s-kalium, afkølingsmekanismen og længden af HLR inden ECMO. Selvom disse retrospektive opgørelser efterhånden får betydning for valg af behandling ved hypoterm hjertestop, er p-kalium stadig den eneste umiddelbart objektive undersøgelse, vi har til at vurdere om ECMO behandling med sikkerhed er udsigtsløs.

Konklusion:

Dette studie viste, at et lavt p-kalium hos en hypoterm livløs tyder på at hypotermi gik forud for hjertestopet.

## Opvarmning med pleuraskylning hos hypoterme, artikel IV

Formål:

At belyse tilfælde med mulig behandling af bevidstløse med accidentel hypotermi uden brug af ECMO, men med central opvarmning med varmt vand i pleura.

Baggrund:

Da vi havde fået etableret et hypotermihold, så vi mange grader af hypotermi og mange kliniske situationer, og vi kunne ikke bare relatere temperaturen til den behandling, der burde tilbydes. En ofte foreslået inddeling i hypotermi på under henholdsvis 35, 32 og 28 grader siger ikke meget om den behandling der bør tilbydes (86, 87), men inddelingen beskrives endnu i 2018 (88). Der er foreslået mere kliniske inddelinger end temperaturen alene, hvor især en Schweizisk inddeling i fire eller fem klasser relaterer sig til både kernetemperatur og en inddeling i, om patienten er vågen, har svækket bevidsthed, er bevidstløs, er mulig død eller med sikkerhed død (89). Vi valgte vores egen enklere inddeling ved den primære visitation af patienterne i kun tre klasser, hvor den lette gruppe er vågne med en temperatur under 35 grader, den moderate gruppe er bevidstløse med en temperatur under 32 grader og den svære gruppe er livløse, også med en temperatur under 32 grader.

Da muligheden for ECMO blev kendt, var der flere steder en tendens til, at alle under en vis temperatur, ofte 28 °C, skulle behandles hermed for en sikkerheds skyld, selv om der var cirkulation. Det kan endda i en amerikansk opgørelse fra 1993 se ud til, at man tilbød ECMO, når temperaturen var under 30 °C, selv om der var cirkulation (70).

Ud fra en betragtning af, at personer med bevaret cirkulation ikke nødvendigvis skal behandles med ECMO, valgte vi en anden strategi for opvarmning end ECMO hos alle med bevaret cirkulation. Når vi ikke bare valgte ECMO er det fordi der kan være komplikationer til denne behandling. Der kan f.eks. komme blødning fra kanyleringssteder, og arterierne kan være præget af arteriosklerose, og på grund af behov for en vis form for antikoagulation under brug af ECMO, kan dette forværre blødning i organer, der måske er skadet i

forbindelse med traume eller HLR. Der er dog ikke tvivl, om at en sådan patient hurtigt kan få brug for ECMO og derfor anbefales overflyttet til et ECMO-center (90), men i en del tilfælde har hypotermiholdet behandlet sådanne patienter på lokalsygehuse under ECMO-beredskab.

Artiklen kan godt beskrives som fem kasuistikker, men med et forslag til en klinisk inddeling, der ikke så meget relaterer sig til temperaturen alene. Artikel IV handler kun om patienter i den moderate gruppe, hvor vi skønnede at aktiv opvarmning var indiceret (91). Årsagen kunne være dårlig cirkulation, men det kunne også være blødning, hvor hypotermi havde forårsaget koagulationsforstyrrelser (92, 93).

#### Metode:

Udstyret der blev medtaget af udrykningsholdet indeholdt udover det ECMO-relaterede også pleuradræn. I de tilfælde hvor der hos patienter i den moderate gruppe fandtes indikation for aktiv opvarmning, var alle intuberede og respiratorbehandlede. Der blev anlagt et pleuradræn på hver side. Under observation af vitale parametre blev der hos voksne skiftevis indhældt ½ liter opvarmet saltvand på hver side, og efter nogle minutter blev det tappet ud igen. Saltvandet blev opvarmet i en mikroovn, som vi typisk lånte på det sygehus holdet rykkede ud til. Der blev brugt betragtelige mængder saltvand, da man ikke kan hælde meget opvarmet vand ind i patienten, i dette tilfælde kun 40 grader varmt. Under denne ofte timelange procedure blev respiratoren justeret i takt med temperaturstigningen, der blev målt med et blæretermometer.

Under disse behandlinger er det vigtigt konstant at være opmærksom på patientens tilstand. Ofte blev der anlagt 7 Fr. sheaths i lyskekarrene, dels til invasiv blodtryksmåling, dels som forberedelse til eventuel hurtig kanylering, hvis kredsløbet skulle blive ustabil, og der skulle blive brug for ECMO. Alle disse patienter var intuberede og behandlet med respirator. Der var hele tiden mulighed for at konvertere behandlingen til ECMO. Under eller efter opvarmningen blev konkurrerende lidelser behandlet.

#### Resultater:

De fem patienter overlevede alle. En 85-årig led kun af hypotermi efter et fald i sne, hvor han blev fundet sent, mens de andre led af traumer eller forgiftninger. I fire tilfælde foregik opvarmningen på sygehus, som holdet var rykket ud til, idet man anså transport af patienten for risikabel.

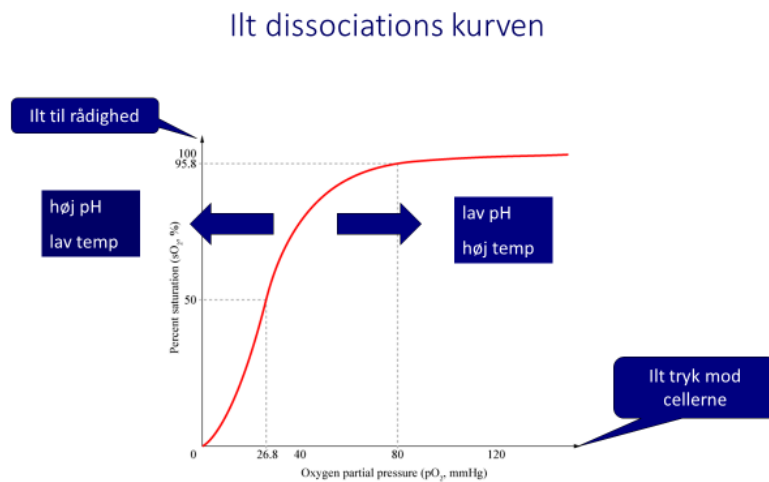
#### Diskussion:

Dette studie viste, at det er muligt at opvarme kritisk hypotermie patienter med varmt vand i pleura.

Fra gammel tid er der foretaget mange former for ekstern opvarmning, men der er også i mange sammenhænge blevet advaret imod dette, uden at det generelt baserer sig på konkret viden. Der bliver ofte refereret til begrebet afterdrop, som vist mest dækker over, at man frygter at koldt, surt blod fra en ekstremitet pludselig kommer til at cirkulere og påvirker den centrale cirkulation u hensigtsmæssigt, måske endda giver VF (34, 94). Men der kommer af og til beskrivelser af, at det ikke er farligt med ekstern opvarmning af hypotermie (35). Begge synspunkter kan være korrekte, helt afhængigt af patientens tilstand, der ikke kun drejer sig om kernetemperatur. En nylig oversigt baserer sig på en søgning på over 3000 artikler, der så blev kogt ned til otte artikler, og det endte med at der ikke var bevis for, at det er farligt at varme hypotermie patienter præhospitalt (95). En af denne oversigts referencer var til Napoleons læge, Jean Pierre Moricheau-Beaupré, der skrev en bog om krigen mod Rusland om vinteren. Soldaterne led de frygteligste skæbner

med frostskeer og hypotermi, og alle de patienter, de forsøgte at varme op, døde. Så ud fra den betragtning synes det da netop at være farligt (96).

Mange hypotermie patienter får selv varmen, når de bringes indenfor og pakkes i tæpper. Det gælder også for mange bevidstløse, men nogle patienter er i en tilstand, hvor der er indikation for aktiv tilførsel af varme. De samme patienter kan være i en tilstand, hvor den perifere cirkulation er helt ophørt, og hvor hud og ekstremiteter er meget kolde. I sådanne tilfælde kan det være risikabelt at varme huden på arme og ben, da det enten kan modvirke den vasokonstriktion, der er til stede med katastrofalt fald i BT, eller man kan risikere at opvarme væv, der ikke får tilstrækkelig iltforsyning og alligevel øge iltbehovet (34, 97). Skulle der være blodforsyning til området, vil det forbigående blod blive varmet op, hvilket vil højre-forskyde ilt-dissociationskurven og bevirke, at iltafgivelsen til området stiger (figur 6). Men hos en kredsløbstruet patient, er der mere brug for den begrænsede mængde ilt, der er til rådighed i de centrale områder af kroppen.



Figur 6

Disse betragtninger ligger bag anvendelse af central opvarmning hos de mest påvirkede i gruppen af bevidstløse med bevaret hjertefunktion. Disse patienter er omtalt både i artikel IV og V, således at det samlede antal patienter opvarmet i pleura er 22.

Brugen af pleuradræn til opvarmning var kun beskrevet få gange tidligere og også kun kasuistisk (98-100). Flere havde beskrevet en metode med at hælde varmt vand ind i peritoneum via et dræn, hvis man skønnede at spontan opvarmning ikke var tilstrækkelig, og hvor der ikke var hjertestop (29). Det er endda beskrevet med godt resultat hos en patient med HLR på grund af hjertestop og uden brug af ECMO (101). Der var tidligere lavet et forsøg på hunde, hvor pleuravarme var bedre end peritonealopvarmning (102). Flere har også brugt hæmodialyse, hvor man kan opvarme blodet, hvilket kan foregå på flere hospitaler end ECMO, men det kræver, at der er hjerteaktion (103-105). I en stor oversigtsartikel fra 1996 i Resuscitation nævntes brug af opvarmning i pleura ganske overfladisk, mens metoden med peritonealdræn nævntes i et underafsnit for sig (34). Hvis man skal varme op med varmt vand i legemshuler, skal der ganske store



mængder vand til, da man kun kan indhælde vand, der er op til ca. 45 grader varmt. Vandet kan kun gives i mindre portioner, og det skal fjernes igen. Erfaringsmæssigt tager det længere tid at få vand ud fra peritoneum, mens det går hurtigere fra pleurahulerne, som i øvrigt er tættere på hjertet. Efter et tilfælde med en svært tilskadekommet med en temperatur på 30,2 °C og massiv blødning, hvor der var succes med at varme op med varmt vand i pleura, tog vi denne metode op (106). I øvrigt er der et enkelt beskrevet tilfælde, hvor man anlagde dræn i perikardiet og opvarmede hjertet på denne måde. Det blev beskrevet i 1982 og endte godt, men krævede en thorakotomi (107).

Man kan være for aggressiv med pleuraopvarmning. I et tilfælde er det sandsynligt, at opvarmningen gik for hurtigt i forhold til at kunne følge med hvad angår væskeindgift, og patienten fik hjertestop, men blev reddet af, at der var truffet alle forberedelser til ECMO. Der var også et tilfælde på Grønland, hvor der var hjertestop og hypotermi, og hvor redningsholdet forsøgte telefonisk at guide pleuraopvarmning under pågående HLR, men det gik ikke godt. Denne tilgang er dog gået godt i flere beskrevne tilfælde (100, 108).

Konklusion:

Den simple inddeling af hypotermi i vågen, bevidstløs og livløs har senere bevist sin værdi og opvarmningsmetoden er brugt i adskillige tilfælde efterfølgende og begge dele citeres i nyere arbejder (109).

## [Et paramilitært udrykningshold til behandling af hypotermie, artikel V](#)

Formål:

At beskrive resultater af 16 års virke med et landsdækkende udrykningshold til behandling af kritisk hypotermie patienter.

Baggrund:

Da udrykningsholdet blev etableret i 2004, var det ikke almindeligt at få hjælp fra forsvaret til at sende et behandlerhold ud fra et sygehus. Der var dog et interessesammenfald, da flyvevåbnets redningshelikoptere ofte er involveret i redning af druknede og i eftersøgning i naturen, hvor accidentel hypotermi har en vigtig rolle. Der var forud lidt erfaring med opvarmning af accidentelt hypotermie, og i få tilfælde var det lykkedes at redde en livløs hypoterm, hvis en sådan patient blev indlagt på en thoraxkirurgisk afdeling og koblet til en HLM, men erfaringen var yderst sparsom. Udover træning med dyreforsøg som i artikel I, skulle det bestemmes hvilket materiel, og hvilket personale, der skulle med på en udrykning, og hvor hurtigt holdet skulle kunne rykke ud. Det drejede sig om både at begrænse udrykningsenheden til det allerhøjst nødvendige, og om at vælge de rigtige patienter. Det var som hovedregel vagthavende bagvagt på thoraxkirurgisk afdeling og vagthavende perfusionist, der skulle rykke ud. I nogle tilfælde blev der blot givet et godt råd til rekvirerende sygehus, og efterhånden fik holdet mere erfaring og kunne bedre bedømme situationen, men det var til dels fordelt på ret mange forskellige læger fra bagvagtslaget, hvilket kan siges at være en svaghed, men det var det muliges kunst. Skulle der være akut brug for det samme personale på afdelingen under en udrykning, måtte man kalde andre ind fra hjemmet. Holdet blev begrænset til det absolut mindste og satsede på hjælp på lokalsygehuse, da flere deltagere med sikkerhed ville forsinke en udrykning, ligesom der kunne blive pladsmangel i almindelige ambulancer.

Der blev lavet en aftale, så holdet hurtigst muligt kunne komme frem til et rekvirerende sygehus, med stor velvilje fra Falck, politiet og flyvevåbnet. De professionelle planlagde udrykningen, og personalet med udstyr blev fragtet i ambulance og helikopter.

Sundhedsstyrelsens godkendte dette setup fra 1. maj 2004, hvorfor opgørelsen i artikel V starter fra denne dato (110).

#### Resultater:

I opgørelsen over 16 år med udrykningsholdet, var der i alt 204 patienter, der blev søgt hjulpet. I mange tilfælde fløj flyvevåbnets redningshelikoptere direkte til vores hospital i Aalborg med hypotermie patienter, men i takt med at andre universitetshospitaler fik mere interesse og ekspertise også til disse steder med de hypotermie, som flyvevåbnet reddede fra naturen. I 35 tilfælde blev holdet transporteret til andre sygehuse for at behandle patienter og i to tilfælde for at være standby ved nærliggende skibsforlis. I 10 tilfælde blev en patient fragtet i ambulance eller helikopter under pågående ECMO.

I 47 tilfælde blev behandling anset for udsigtsløst og stoppet uden at holdet satte behandling i gang. Det var som om, der i en periode kom lidt for stor tiltro til, hvad der kunne behandles, og i perioden fra 2009 til 2013 blev 28 af disse tilfælde afvist på grund af patientens tilstand, mens der nu kun er omkring et tilfælde om året, der afvises. Nitten patienter blev primært opgivet på grund af livløshed og p-kalium højere end 10 mmol/l. 11 patienter havde andre alvorlige skader, heraf var tre formentligt blevet myrdet og forsøgt skjult som drukning, ni patienter viste sig kun at have hypotermi mellem 32 og 35 grader, men med hjertestop, og disse blev behandlet som varmt hjertestop. I fem tilfælde blev holdet først tilkaldt efter 3-5 timers HLR på det primære hospital. I tre tilfælde havde en overlæge på det primære hospital stoppet HLR uden at informere holdet, der var på vej.

Af de 157 patienter, som blev behandlet, overlevede 108 (69%) indtil udskrivelse fra hospital, og for de 54 patienter, der kom på ECMO overlevede 21 (39%) til udskrivelse. I 10 tilfælde blev der foretaget CT-skanning, mens patienten var på ECMO, med henblik på at kunne afhjælpe konkurrerende lidelser eller måske indstille behandlingen. Overlevelsen var fuldt ud på højde med patienterne i HOPE studiet, hvor den var 37%, vel at bemærke hos patienter der var indbragt til en thoraxkirurgisk afdeling og hvor de dårligste patienter formentligt var selekteret fra, inden transporten var gennemført (84). Hos en enkel hypotermie traumepatient, som under behandlingen med ECMO ikke helt uventet blev hjernedød, fortsatte holdet alligevel behandlingen på et lokalsygehus. Årsagen var et ønske om organ donation og flere personer fik en organtransplantation.

Overordnet bestod antallet af patienterne af 49 reddet op fra vand, 18 med traumer, 57 med alvorlig sygdom eller over 80 år gamle, og 41 var påvirkede af alkohol eller stoffer.

#### Diskussion:

Dette studie viste, at det var muligt i et samarbejde at drive et udrykningshold til behandling af hypotermie patienter, og at inddelingen i 3 kliniske klasser mere baseret på om patienten er vågen, bevidstløs eller livløs end på den målte temperatur, var brugbart.

Man kan mene, at patienten lige så hurtigt kan flyttes til universitetshospitalet som et team kan flyttes til patienten. Det er en vanskelig balancegang, og det er unægtelig lettere at behandle en kompliceret patient

hjemme på universitetshospitalet, hvor der er mange at støtte sig til. Transport af en dybt hypoterm patient til et ECMO-center kan være farligt for patienten, og det var grunden til at lave et udrykningsteam til det hospital, patienten primært var indlagt på. Man må antage at en del af de patienter, som hypotermiholdet rykkede ud til, ikke ville være blevet overflyttet til et ECMO-center. Det skete også at hypotermiholdet rykkede ud til patienter, hvor beslutningen om at rykke ud var lidt forhastet, og hvor en bedre anamnese ville have forhindret udrykningen, men ingen patienter fik en dårligere behandling af denne grund.

Udrykningsholdet blev generelt godt modtaget på danske sygehuse. I starten var der ikke så mange henvendelser, men efter nogle få år kom der mange. De senere år har der været et fald i antallet af henvendelser til teamet. Det skyldes måske delvist milde vintre, men det er nok af større betydning, at de andre universitetshospitaler er blevet mere interesserede i hypotermi og har fået indført ECMO-behandling. Det er dog stadig kun Aalborg Universitetshospital, der har et tilbud om at hjælpe på det primære sygehus.

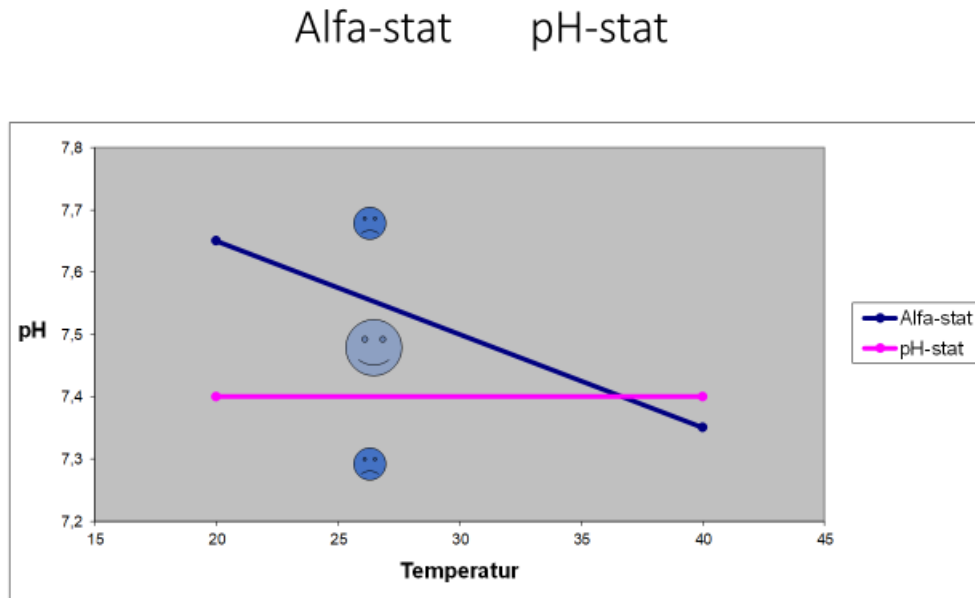
Der er mange ting ved evalueringen og behandlingen af patienterne, der kan diskuteres, og ved udviklingen af hypotermiholdet er der løbende sket tilpasninger både på det tekniske område og på det behandlingsmæssige område. Holdet medbringer nu en transportabel heater-cooler og katetre og instrumenter er tilpasset det behov, der har vist sig at være. Der er stadig divergerende meddelelser om hvilket ECMO-system der er bedst, men stort set alle baserer sig i dag på centrifugalpumpen (64). De fleste systemer er lavet med biocoatede materialer, så man til nød kan undvære at give heparin, om end man normalt tilrådes dette, men i en mindre dosis end ved brug af en HLM (111-113).

Man kan diskutere hvilken temperaturmåling der er mest korrekt. For få år siden, havde man knapt nok termometre, der var beregnet til andet end febermåling på mange danske sygehuse, og de kunne ikke måle under 34 grader. Hos den meget kolde kan der være stor forskel på fordelingen af temperatur, så den samme kernetemperatur ikke behøver at vise, hvor store dele af kroppen der er afkølet og i hvilket omfang. Selv under kontrollerede forhold under hjertekirurgi med køling er der meget uens fordeling af kroppens temperatur (114). Man har i de fleste artikler foreslået måling af temperatur i oesophagus (90). Det er en god metode, men det har man traditionelt ikke udstyr liggende til på mange sygehuse, og man skal have en mistanke om hypotermi for at benytte det. For nogle år siden fik vi her i landet indført blærekatetre med termofølere på akutmodtagelser, idet alle bevidstløse før eller siden får anlagt et blærekateter. Måske ville synet af den ledning, der stikker ud sammen ved katetret få personalet til at måle temperaturen og måske i nogle tilfælde opdage, at der er hypotermi. Det følte for år tilbage som om en bevidstløs lettere fik foretaget en CT-skanning af hjernen end målt en nogenlunde sikker legemstemperatur. Tidligere tiders termometre der kun var beregnet på febermåling, f.eks. mundhuletermometre, viste sig i en undersøgelse for en del år siden også at være uegnede i den daglige klinik (115).

Vores simple klassifikation af hypotermi baserer sig ikke så meget på den målte temperatur, hvilket næsten som udgangspunkt kun er, om temperaturen er under 35 eller 32 grader inden den første behandling indsættes.

Ved genopvarmning af hypoterme sker der ændringer i blodprøver alene på grund af temperaturen, hvor forskellige målinger af tryk, såsom den arterielle kuldioxidtension ( $\text{PaCO}_2$ ) stiger med temperaturen, uden at indholdet af  $\text{CO}_2$  ændrer sig af den grund. På samme måde falder pH med stigende temperatur. Det har givet grund til flere skoler for regulering af pH under behandling af hypoterme. En skole mener at pH justering hele tiden skal justeres til 7,4 når man temperaturkorrigerer, kaldet pH stat, og en metode går ud på at man ikke temperaturkorrigerer kaldet alfa-stat (116, 117). Alfa-stat er nemmest for personalet, for så

skal man ikke korrigere for temperaturen på et ABL-apparat, men blot lade som om, patientens temperatur er 37 °C, som apparatet er indstillet til. Der er ingen der helt ved, hvad der er bedst, men ved 37 °C mødes de to kurver, og er man mellem de to kurver, må man mene, at man er på rette vej (figur 7).



Figur 7

Det er en begrænsning ved vurderinger af resultaterne at der ikke er en langtidsopfølgning af patienterne. De fleste andre opgørelser er også kun fulgt indtil udskrivelse. I starten lå vi inde med CPR nr. på patienterne i en mappe, men ny datalovgivning gjorde, at data skulle anonymiseres, og man kan desværre ikke finde patienterne ved at få lov til at søge på diagnosen hypotermi i hele landet. Dels vil det kræve tilladelse til at se alle disse journaler, dels er mange formentligt fejkodet, ligesom der ikke er en behandlingskode for opvarmning af hypotermie.

Det udrykningshold, der blev etableret, blev også medvirkende til andre arbejder, såsom artikel VI, idet ikke ret mange af de hypotermie eller andre patienter holdet blev involveret i, kun havde hypotermi. Derfor udviklede vi metoder til at kunne lave CT-skanning efter anlæggelse af ECMO, så alvorlige konkurrerende lidelser eller organskader kan belyses (118). Der var også følgeskader i form af perifer neuropati efter behandling af hypotermi, som vi især blev opmærksom på hos patienter behandlet i forbindelse med Præstøulykken i 2011 (119). Vi lavede senere en dyremodel med hypoterm hjertestop og genopvarmning, hvor nerveledningen viste sig at være ret så upåvirket efter genoplivningen, men vi målte ikke elektromyografi, hvilket måske ville kunne hjælpe med viden om tilstanden (120). Dyremodellerne er dog stadig basis for forsøg på at få ny viden om patofysiologien ved accidentel hypotermi.

Konklusion:

Det lykkedes at opretholde et landsdækkende hypotermihold og mange patienter blev reddet på trods af at de primært var blevet indlagt på et sygehus uden muligheder for ECMO.

## Lungeemboli

### Epidemiologi og sygehistorie

Det kliniske billede ved LE har forskellig sværhedsgrad og kan forveksles med andre årsager til åndenød, og med hjertesvigt af andre årsager. Meget tyder på, at mange tilfælde er blevet overset og indberettet med en forkert diagnose. Men i takt med bedre diagnostiske muligheder indberettes der flere tilfælde, hvilket står i kontrast til, at der burde være færre tilfælde i takt med bedre forebyggelse af LE efter større kirurgi mm. Ved udtræk fra landspatientregistret ses at det samlede antal med LE var 1882 i 2005, 3158 i 2010 og 4614 i 2018. Det er altså en hyppig lidelse, som før eller siden rammer mindst 5% af befolkningen, hvis man frit relaterer det årlige antal tilfælde med det årlige fødselstal, der ifølge Danmarks statistik toppede med 96.111 i 1946 og var 60.937 i 2020.

Udviklingsarbejdet med et mobilt ECMO-team var baseret på behandling af hypotermie, men allerede inden arbejdet kunne tilbyde hjælp til hypotermie, blev vi involveret i et tilfælde med intraktabelt hjertestop hos en 49-årig kvinde, der kort tid inden var opereret for en meniskskade. Hun nåede selv at ringe til alarmcentralen hjemmefra, inden hun faldt om med hjertestop. Trods ihærdig indsats fra læger og ambulancepersonel kunne man ikke få hjertet i gang, men ambulancelægen mistænkte LE, og ringede til os med et forslag om, at vi skulle koble hende til det nyopsatte system tiltænkt behandling af hypotermie. Der gik omkring 30 minutter inden de var fremme, og efterhånden var pH i arterieblod faldet til 6,6, dvs. under grænsen på 6,8 der ofte angives som ensbetydende med, at man ikke kan eller bør forsøges reddet. Der var på dette tidspunkt asystoli, og stemningen på hospitalet var ikke entydigt til, at hun skulle kobles til ECMO. Hun blev dog koblet til ECMO og det gav ganske vist cirkulation og ventilation, men ingen diagnose, og den gammelkendte metode med bare at åbne brystkassen med en sternotomi uden en diagnose kom ikke på tale. En røntgenlæge hjalp med at lave en angiografi af arteria pulmonalis via venen i den lyske hvor vena femoralis ikke var benyttet til ECMO systemet, og undersøgelsen viste, at der var en massiv LE. Patienten blev behandlet med trombolyse og heparininfusion. Imens begyndte hjertet at slå, og efter nogle timer kunne ECMO afvikles. Patienten kom sig fuldstændigt, og på 10 årsdagen mødte hun uventet op i mit hjem ( fig 8). Hun har givet tilladelse til at bruge billedet nedenfor.



På 10-års dagen for hjertestop af lungeemboli hos patienten

Figur 8

## Avancerede røntgenundersøgelser med ECMO trods hjertestop, artikel VI

### Formål:

Studiet gik ud på at udvikle en metode til at foretage avancerede røntgenundersøgelser, oftest CT-skanning, trods hjertestop, behandlet med ECMO. Før dette arbejde blev iværksat, var det kun retsmedicinere, der foretog CT-skanning på personer med hjertestop, men eftersom ECMO-systemet er mobilt, var det oplagt at foretage CT-skanning på en person med hjertestop med henblik på at finde en mulig årsag eller konkurrerende lidelser.

### Baggrund:

I lande med skisportsområder og risiko for laviner eller store ødeområder angives ren hypotermi som en ikke sjældent årsag til patientens indlæggelse, men i Danmark er der ofte konkurrerende årsager til tilstanden (121). Dette gælder endnu mere patienter, der ikke er hypoterm, og har hjertestop. De kan have koronarokklusion eller LE, og der kan være mange andre årsager, som man bør være opmærksom på, inden man fortsætter behandlingen med ECMO og iværksætter en kausal behandling, eller måske afslutter behandlingen. I årene før denne opgørelse, var der tiltagende, men spredt opmærksomhed på at ECMO kunne bruges til at købe tid ved behandling af refraktært hjertestop. Dette blev blandt andet offentliggjort af de samme forfattere i to tidsskrifter i 2008 (122, 123). Det er det samme, mange i dag kalder for CPS, og som i dag ofte bliver anlagt i et kardiologisk laboratorium, hvortil patienten er fragtet under HLR under mistanke om, at det drejer sig om en koronarokklusion. I heldige tilfælde kan det behandles med en stent (124, 125). Men der er ikke alle med hjertestop, der fejler noget med hjertet. I tilfælde af, at man mistænker LE, kan man som regel lave en pulmonalisangiografi på det leje, hvor man laver koronarangiografi (KAG). Men for mange af de patienter der indgik i hypotermigruppen, var det ikke umiddelbart oplagt eller muligt at køre til et kardiologisk laboratorium. I 2009 kom en kasuistik i *Resuscitation*, der handlede om en patient med hjertestop, behandlet med HLR, som blev helkrops CT-skannet. Det endte med at man på skanningen fandt mistanke om arteriosklerose i venstre hovedstamme i hjertet, hvilket blev bekræftet ved obduktion (126). Denne patient kunne formentligt lige så godt have været undersøgt med CT-skanning under igangværende ECMO, og måske være reddet. Der blev lavet et fantomstudie i Tyskland, hvor man testede brugen af LUCAS og konkurrenten Autopulse i en CT-skanner, og det lykkedes også at undersøge 3 patienter med hjertestop med brugbare billeder til følge (127). Der var en opgørelse fra Sverige i 2002, hvor 52 patienter behandlet med ECMO for lungesvigt over en periode på 7 år var undersøgt med CT-skanning for at vurdere underliggende lidelser og komplikationer til ECMO (128). Det så ud til, at der i dette materiale både var tilfælde med veno-venøs og veno-arteriel ECMO. Der blev benyttet rullepumpe i ECMO-systemet. Samme artikel kom med i en Ph.d.-afhandling af Marika Lidegran fra 2006 om børn med respiratoriske problemer, men også voksne intensive patienter behandlet med ECMO, i alt 63 patienter. De var alle på et tidspunkt kørt til CT-skanning (129). Man opdagede at det ikke var så enkelt at undersøge lungekredsløbet med kontrast, hvilket vi senere fandt var særligt besværligt i tilfælde af LE. Der fandtes ingen undersøgelser med ECMO efterfulgt af avancerede røntgenundersøgelser under hjertestop, da arbejdet, der lå som basis for artikel VI blev startet i 2004 (118).

### Metode:

Forud måtte grise være forsøgsdyr, og da det rent teknisk kunne lade sig gøre at foretage CT-skanning under ECMO-behandling, blev metoden udviklet til at undersøge en patient med hjertestop. Der blev lavet

en protokol for CT-skanningen, hvor patienten blev lejret med hovedet først ind i skanneren, mens ECMO-pumpen stod nedenfor fødderne på lejet. Først blev hjernen skannet uden kontrast. Efter tomskanning af thorax og abdomen, blev der givet i.v. kontrast, hvilket sikkert kunne have været gjort lige så godt i arteriebenet fra ECMO-systemet, og efter 10-15 sekunder blev ECMO-pumpen slukket i 15-20 sekunder, hvilket gav et meget bedre billede af lungekredsløbet, hvor kontrasten ellers var tilbøjelig til at løbe udenom gennem ECMO systemet, især i tilfælde af LE. I nogle tilfælde kom patienten først til KAG, i andre først til CT-skanning, afhængig af det kliniske billede.

#### Resultater:

Den første patient indgik i 2004 og i alt indgik 15 patienter i opgørelsen. Kun fem af de 15 patienter i overlevede, men resultatet af røntgenundersøgelserne havde stor indflydelse på den videre behandling. Der var ikke komplikationer til undersøgelserne.

#### Diskussion:

Dette studie viste dels, at det var muligt at undersøge en person med hjertestop med avancerede røntgenundersøgelser, og det fik betydning for behandlingen for de patienter, der blev undersøgt.

Der er siden kommet lidt flere opgørelser, der demonstrerer, at man kan lave CT-skanning trods igangværende ECMO. I 2014 kom en review, hvor ingen af artiklerne dog var mindre end 9 år gamle (130), og samme år udkom en artikel, der blandt andet konkluderede, at man skal reducere blodflowet efter kontrastindgift, når man vil undersøge for LE (131).

Desværre er mange artikler i selv anerkendte tidsskrifter ikke meget bevendte. Kelvin Yang imponerede med 700 patienter behandlet med ECMO fra 2006 til 2019 i en artikel om CT-skanning under ECMO hos patienter med hjertestop udenfor hospital. Lidt mærkeligt at de nævner de 700, idet det kun var 93 af disse personer der fik foretaget CT-skanning, og i øvrigt var det kun 136 patienter der havde hjertestop udenfor hospital. De fandt her kun tre med LE, og ud fra denne artikel kan man f.eks. ikke konkludere noget om hyppigheden af LE i et materiale med hjertestop udenfor hospital (132).

Akutte anoksiske forandringer i hjernen har stor interesse hos ECMO-patienter med hjertestop, idet skader af en vis karakter kan indicere, at man stopper behandlingen. MR-skanning er imidlertid bedre til at vise tidlige skader efter anoksi (133, 134). I nævnte svenske Ph.d.-afhandling omhandlede den sidste artikel MR skanning af en enkelt gris i en 1,5 Tesla MR skanner med succes, hvor man benyttede specielle kanyler, der ikke var magnetiske og det var stadig en rullepumpe i ECMO-systemet og god afstand mellem apparatur og selve skanneren (135). Det er aldrig slået an med MR og ECMO, fordi man ikke kan have noget der tiltrækkes af magneter i skannerrummet.

Der synes at være en fremtid i at benytte CT-skanning og andre avancerede undersøgelsesmetoder hos patienter med hjertestop, mens man køber tid ved hjælp af ECMO. Det vil nok kunne blive perfekt på en endnu bedre hybridstue, end dem vi har i dag, hvor der måske både kunne laves helkrops CT-skanning og interventioner af koronarkar og andre kar. Og hvis det i fremtiden skal være helt optimalt, skal man også kunne lave MR skanning trods brug af ECMO.

Det er en begrænsning i artikel VI, at der kun er 15 patienter, men det var første gang metoden blev beskrevet. Det er også en begrænsning, at metoden ikke er god til at belyse tidlige anoksiske hjerneskader.

## Konklusion:

CT-skanning er en nyttig undersøgelse hos patienter med hjertestop af ukendt årsag, hvor man med ECMO kan købe tid til at vurdere mulig behandling af den underliggende årsag.

## En grisemodel ved akut lungeemboli, artikel VII

### Formål:

At udvikle en dyremodel med mulighed for genoplivning med ECMO efter hjertestop på grund af LE forårsaget af autologe blodpropper.

### Baggrund:

Der manglede en dyremodel til at undersøge, hvad der sker og hvad man kan gøre ved det, når der opstår hjertestop på grund af LE. Der var mange forskellige behandlingsmodaliteter ved akut LE uden hjertestop, men det ville være at foretrække, hvis man kunne teste nogle af dem i en dyremodel med hjertestop. Det ville give mulighed for at teste behandlinger f.eks. med transvenøs kateterbaseret embolektomi, som Meyer beskrev i 2001 (136) eller undersøge effekten af trombolyse, eller andre tænkelige interventioner. Der var beskrevet en del dyremodeller, især med mus, og en del med hunde, men ingen egnede til behandling med ECMO. I 2005 kom en artikel med dannelse af LE i hunde ved midlertidigt at isolere et stykke af vena jugularis og sprøjte et toksisk stof ind så der kom en blodprop. Senere blev blodproppen frigjort i kredsløbet, og der blev indgivet et sporstof, der kunne spore fibrinogen (137). Mange forsøg forud for artikel VII var primært møntet på kronisk pulmonal hypertension, som har en sammenhæng med LE, om end denne sammenhæng ikke er fuldt belyst (138). Der fandtes på daværende tidspunkt ikke en dyremodel, som egnede sig til undersøgelse i at forbedre behandling af patienter med hjertestop på grund af PE.

### Metode:

Afprøvningen startede med et lille in vitro forsøg med en griseblodprop i laboratoriet. Det påviste, at human rt-PA (recombinant tissue plasmin activator) kan opløse fibrin fra grise og i øvrigt at grises egen trombolyse aktivitet er relativt lav. Til forsøget forberedtes i alt syv grise til behandling med ECMO via lyskekarrene. Der blev fra de syv grise og fra en kontrolgris, der ikke skulle på ECMO, udtaget 3 sprøjter med 100 ml blod i hver, og de blev tilsat en mængde bovint trombin, som vi forud havde undersøgt i eksperimenter. Efter en time, var der opstået en stabil blodprop i sprøjterne, der i øvrigt var modificerede, så blodproppen kunne presses ud gennem en stor kanal. Via vena jugularis var der lagt et tommelfingertykt kateter ned i vena cava superior. Blodpropperne blev sprøjtet ind i dyret med 30 sekunders interval, og alle dyr fik hjertestop, de fleste efter 2 indsprøjtninger. Kontroldyret blev obduceret for at bedømme udbredningen af LE i grisen. For de øvrige dyrs vedkommende blev der efter fem minutters hjertestop indgivet heparin og der blev startet ECMO, som kørte i tre timer. I tilfælde af VF, blev der gjort DC-konvertering. Der blev hos disse syv grise på ECMO indgivet 100 mg Actilyse (rt-PA) over 2 timer.

### Resultater:

Alle grise fik hjertestop efter indsprøjtning af knapt 300 ml trombemasse (figur 9). På nær kontrolgrisen gennemførte de ECMO behandling i hele perioden, og der kunne opretholdes acceptable blodgasværdier



og blodtryk. En ting, der var vigtigt at observere var, at end tidal kuldioxid ( $\text{EtCO}_2$ ) på dette tidspunkt var betragteligt lavere end forventet ud fra  $\text{PaCO}_2$ , svarende til et øget ventilatorisk dead space, som også andre har påvist som et vigtigt symptom ved LE (139). Efter tre timer kunne alle dyr afvikles fra ECMO og havde egenrytme.



Injektion af store blodpropper i vena cava  
Figur 9

#### Diskussion:

Vi troede, at det var den første dyremodel med massiv lungeemboli (140), og det var det nok også, men ikke den første, hvor der var indgivet autologe blodpropper i lungearterierne. Det var beskrevet af Tsang i 2004, hvor der blev undersøgt for ventilations-perfusion mismatch (141), men det var ikke, som i dette tilfælde, et forsøg, hvor dyret ville have mistet livet, hvis ikke cirkulationen var vedligeholdt med ECMO. Der er flere begrænsninger i dette dyrestudie. Der var ikke kontroldyr, der var tilkoblet ECMO lige så længe uden behandling med rt-PA, og der var få dyr. Griseblod reagerer ikke helt på samme måde som humant blod ved behandling med rt-PA, hvilket også er en begrænsning, og man kan ikke slutte at rt-PA har samme virkning i mennesker (142). Metoden blev dog taget op efterfølgende både i forsøg der indgår i denne afhandling og i andre forsøg, hvor metoderne er blevet udviklet (143-146).

Konklusion: Det var muligt at lave en model med så massive autologe blodpropper i lungerne, at det medførte hjertestop men alligevel holde grisene i live med ECMO.

#### Livreddende ECMO efter massiv lungeemboli i en dyremodel, artikel VIII

##### Formål:

At belyse effekten af ECMO i en grisemodel med hjertestop af LE, med eller uden samtidig behandling med rt-PA eller med køling med henblik på at optimere behandlingen af massiv LE.

### Baggrund:

Efter artikel VII, rejste der sig interessante spørgsmål om, hvorledes den humane krop reagerer, og hvilke behandlingsmuligheder, der måtte være ved massiv LE. I takt med at man kunne holde liv i en patient med hjertestop ved hjælp af ECMO, og med at der kunne laves CT-skanning trods hjertestop, blev der også tid til at beslutte hvilken behandling der er bedst. Sådant var det ikke før brugen af ECMO, hvor diverse mere eller mindre heroiske operationer ofte blev gjort uden en sikker diagnose på forhånd. Måske mest berømte operation for LE blev beskrevet helt tilbage i 1908 af Tredelenburg, hvor dog alle tre patienter døde, men man blev mere opmærksom på lidelsen (147). I årene indtil HLM kom i brug var der flere ikke så vellykkede operationer for LE, og ofte kom der nye tilfælde af LE kort tid efter operationen trods overlevelse i første omgang (39, 148). Det var først fra 1935 at heparin blev tilgængeligt, og selv efter HLM-æraen, er diagnosen af LE ofte først noget man opdager, når det er meget akut. Der er en del gange foretaget akutte sternotomier under intermitterende HLR og efter anlæggelse af HLM, ekstraktion af en stor LE uden en forudgående diagnose. Og det gik godt enkelte gange, men de gange, der ikke gik godt, er næppe beskrevet. Det ville være bedre, om man kunne holde patienten i live trods hjertestop og finde ud af, hvad der er den udløsende årsag, så man kunne foretage en relevant behandling.

Inden planlægningen af dette forsøg, var der flere muligheder for behandling, selv om der var refraktært hjertestop, hvis man enten benyttede et mekanisk hjertemassageapparat såsom LUCAS eller Autopulse (55, 149), eller ECMO inden man besluttede den endelige behandling. Det var meget almindeligt at køle hjertestoppatienter i håb om, at der sker mindre neurologisk skade. Men når man måske anlægger ECMO hos en patient med hjertestop, har man sjældent en diagnose af den bagvedliggende årsag, og det var ukendt, hvorledes køling ville influere på behandlingen af LE. Hvis der påvises en LE, vil man ofte vælge at give trombolysemedicin, i dette tilfælde rt-PA, men i tilfælde af køling virker det knapt så godt i laboratorieforsøg (150). Omvendt havde et forsøg med hunde vist øget autogen fibrinolyse aktivitet ved køling på grund af øget sekretion af t-PA (tissue plasminogen activator) (151).

Vores forsøg skulle vise effekten af trombolyse, effekten af moderat hypotermi og effekten af kun at benytte ECMO med heparin og afvente, hvad dyrets egentrombolyse betød (152).

### Metode:

Der blev brugt 20 dyr, hvoraf 2 som kontroller, som kun fik LE med hjertestop og efterfølgende blev obduceret. Alle grise fik hjertestop af LE, og herefter blev de randomiseret til de forskellige behandlingsgrupper, og alle fik startet ECMO ligesom i artikel VII, men først 10 minutter efter hjertestop og randomisering. For bedre at efterligne en klinisk situation blev tromberne indgivet i lidt mindre mængder end i artikel VII, og med 5 minutters interval, så man kunne måle, hvad der skete med cirkulationen imens. Dyrene fik typisk hjertestop efter 4-5 injektioner.

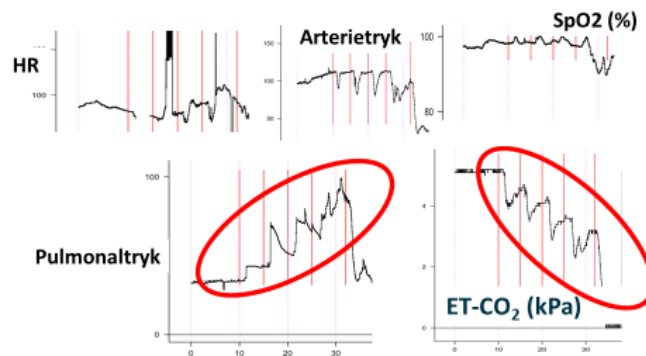
Seks dyr blev blot behandlet med ECMO og heparin i tre timer ved normaltemperatur (38-39 °C). Seks dyr blev efter anlæggelse af ECMO og heparin kølet ved hjælp af dette system til 33-34 °C i tre timer. De sidste seks dyr blev behandlet som de andre, men de fik alle 100 mg Actilyse (rt-PA) over to timer, og halvdelen af disse dyr blev kølet og den anden halvdel blev holdt på normal temperatur. Indgiften af rt-PA var gennem et indlagt Swan-Ganz kateter direkte ind i arteria pulmonalis. ECMO blev i alle tilfælde afviklet efter tre timer, og på dette tidspunkt fik alle dyr ROSC og blev herefter aflivet med pentobarbital. Der blev foretaget obduktion med nøje opsamling af rest-embolimateriale i lungerne, og mængden blev vejlet.

## Resultater:

Alle dyrene havde trombemasse i størrelsesorden 14 – 20 gram. Det så ud til, at det gik bedst i trombolysegruppen, efterfulgt af hypotermigruppen og værst i gruppen der kun blev behandlet med ECMO og heparin, men der var ikke signifikant forskel. Der var højere niveau af d-dimer i gruppen, der fik rt-PA.

Der var flere interessante resultater af undersøgelsen, som ikke alle er offentliggjort. F.eks. fik de fleste grise hjertestop efter 4 injektioner af tromber med fem minutters mellemrum, men mellem hver injektion kom de sig næsten, på den måde at forstå, at blodtryk, puls, og saturation hurtigt normaliseredes, svarende til de normalt målte vitale parametre, men trykket i højre side af hjertet steg hele tiden og EtCO<sub>2</sub> faldt, svarende til at det fysiologiske ekspiratoriske dead space steg (153) (figur 10).

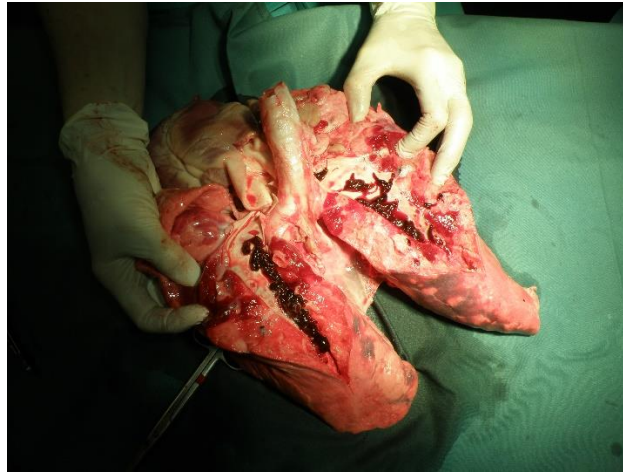
¾ død, men normalt blodtryk, puls og saturation



De røde streger indicerer injektioner af trombemasser

Figur 10

De to kontroldyr havde så udbredte LE, at man ikke kan forestille sig, at alle tromber ville kunne fjernes ved en operation eller ved en kateterekstraktion (figur 11).



Udbredte centrale og distale embolier i opklippede pulmonalarterier

Figur 11

#### Diskussion:

Der var ikke signifikant forskel på den mængde trombemasse, der blev opløst i de forskellige grupper. Det lille antal dyr kan sagtens forklare, at selv en større forskel blev overset. Man ved ikke om 100 mg Actilyse er nok til en gris på 60 kg med en massiv LE, og man ved stadig knapt nok hvilken dosis, der er optimal i den humane klinik, ligesom det stadig diskuteres om det er bedre at foretage kirurgisk embolektomi (154). Men under alle omstændigheder kunne 3 timer med ECMO give dyrene ROSC, og i en klinisk situation vil man næppe standse ECMO behandlingen efter 3 timer.

Forsøget kunne have været bedre designet ved ikke at opdele grisene, der fik Actilyse i tre varme og tre afkølede grise, og i stedet have seks grise i hver gruppe, men økonomi gjorde, at antal grise måtte begrænses, og måske gabte undersøgelsen over for meget.

En yderligere begrænsning er naturligvis artsforskellen, idet man ikke kan slutte, at mennesker vil reagere på samme måde som grise

Det øgede EtCO<sub>2</sub> kan måske forklare, hvorfor mange patienter med LE klager over vejtrækningsbesvær trods normale vitale parametre og måske et normalt røntgenbillede af thorax. Grisene kunne på en måde være næsten døde med normale målinger, men hvis en tilsvarende patient bliver undersøgt med ekkokardiografi, eller andre avancerede metoder, vil diagnosen sandsynligvis blive opdaget, måske i tide til livreddende behandling.

Modellen har vist sig egnet til yderligere undersøgelser, men den kan ikke vise hvilken behandling der er bedst ved hjertestop på grund af LE hos mennesker.

#### Konklusion:

Alle grise fik ROSC efter 3 timers behandling med ECMO, men vi kunne ikke påvise effekt af køling eller af den dosis rt-PA der blev brugt.

## Retrograd perfusion i lungekredsløbet ved lungeemboli, artikel IX

### Formål:

At teste en flere gange rejst hypotese om gavnlig effekt af at cirkulere blodet baglæns gennem lungekredsløbet i tilfælde af operation for LE med brug af HLM.

### Baggrund:

Gennem nogle år havde kasuistiske meddelelser rejst den hypotese, at man i tilfælde af operation med fordel kunne supplere med at køre blodet baglæns gennem lungekredsløbet, når patienten alligevel var koblet til en HLM. I 2006 beskrev Spagnolo fra Texas det i en serie på 21 patienter, hvor alt gik godt (155). I 2011 beskrev Zarrabi fra Iran en serie på 30 patienter, der blev opereret på samme måde med åben operation, og efter ekstraktion af trombemasser fra arteria pulmonalis, blev der via infusion gennem venstre atrie perfunderet blod baglæns i lungekredsløbet (156). Begge forfattere var enige om, at man ikke får al trombemateriale ud ved konventionel ekstraktion med antegrad perfusion, og at der er risiko for luftembolier, og begge var enige om at deres egne resultater var gode. Dog var Zarrabis resultater med nogle komplikationer og dødsfald, men det var også en lidt mere blandet type af patienter. Der var ingen kontrolgrupper, men hos begge forfattere var der en fornemmelse af, at det gik bedre for patienterne end det ville have gjort ved en konventionel ekstraktion for LE.

### Metode:

Tolv grise blev påført LE i artikel IX (157), stort set som i artikel VII og VIII. I dette forsøg blev der benyttet HLM, idet ECMO ikke egner sig til dette ganske komplicerede opsæt. Der blev benyttet 12 grise, hvoraf halvdelen blev randomiseret til retrograd cirkulation i lungekredsløbet og de seks andre til normal cirkulation. De fleste kanyler blev anlagt via lyske og halskar, og 10 minutter efter hjertestop efter injektioner af blodpropper i vena cava, blev HLM startet. Herefter der blev lavet sternotomi, og der blev der lagt en kanyle ind i venstre atrium hos alle grisene, men den blev kun brugt i den gruppe der blev randomiseret til retrogradt flow. Denne kanyle blev koblet sammen med den, der forsynede aorta med blod. Inden randomisering blev arteria pulmonalis åbnet og man forsøgte at fjerne så meget trombemasse som muligt. Herefter fik begge grise behandling med HLM i en time, den ene gruppe suppleret med retrograd perfusion med et flow på 2-300 ml/min i lungekredsløbet, og incisionerne i arteria pulmonalis stod åbne i begge grupper. Efter en time forsøgte man igen at fjerne tromber fra arteria pulmonalis, og incisionerne blev sutureret, og HLM blev afviklet. Alle grise overlevede og fik ROSC. Mængden af det trombevæv der kunne fjernes, blev vejret, og det blev sammenholdt med den mængde de enkelte grise havde fået sprøjtet ind inden hjertestop.

### Resultater:

Medianværdierne af fjernet trombemasse i procent var lidt højere i gruppen med retrograd perfusion, men der var stor variation, og der var ikke en statistisk forskel. Ved mikroskopi af lungevævet fandtes en del mikroatektaser, som muligvis støtter en hypotese om, at lungeembolier har en tendens til at medføre atelektaser, hvilket kunne tænkes at reducere den opståede ventilations-perfusions mismatch (158-160).

#### Diskussion:

Hvis man går ud fra resultaterne fra artiklerne VII og VIII, ser det ikke ud til, at LE vil kunne fjernes fuldstændigt ved en kirurgisk embolektomi, men heller ikke fuldstændigt ved trombolysebehandling. Når begge synes at hjælpe på mennesker med hjertestop af LE, skyldes det sandsynligvis, at der trods alt forsvinder så megen trombemasse, at hjertet igen kan pumpe blodet gennem systemet, og i modsætning til på Trendelenburgs tid, gives der nu antikoagulationsbehandling i efterforløbet. Trombolysebehandling vil nok også fjerne trombemasser, der var på vej til hjertet fra de dybe vener i modsætning til en operation, men omvendt vil trombolysebehandling give en risiko for at større stykker trombemasser river sig løs fra de dybe vener, inden de er opløste, og på denne måde påfører patienten med massiv PE uden hjertestop en risiko for at få dette under behandlingen, der typisk tager et par timer.

Forsøget kan ikke påvise om operation eller trombolyse kombineret med ECMO er bedste tilgang til en patient med hjertestop på grund af LE. Dette forsøg gav ikke basis for at vi kunne anbefale retrograd perfusion i de tilfælde, hvor der opereres for LE.

Der er flere begrænsninger ved forsøget. En dyremodel med en kunstig påført LE og med 6 dyr i hver gruppe er ikke nødvendigvis repræsentativ for den humane klinik.

#### Konklusion:

Studiet støtter ikke brugen af retrograd perfusion under operation for LE.

### [ECMO ved livstruende lungeemboli hos mennesker, artikel X](#)

#### Formål:

Vi ønskede med artiklen at vise, at selv patienter med hjertestop på grund af LE kan reddes ved hjælp af HLR, efterfulgt af ECMO.

#### Baggrund:

Der har i mange år været speciel interesse i LE i Danmark grupperet i selskaberne for Kardiologi, Thoraxkirurgi og Trombose og Hæmostase, og der er lavet et stort arbejde for forebyggelse og medicinsk behandling af LE. Således kom der på tidspunktet, hvor udrykningsenheden startede i 2004, en fælles rapport, som kom med forslag til ensretning af behandlingen (161). Rapporten indeholdt ikke anbefaling om patienter med hjertestop af LE, som i stort omfang syntes at blive betragtet som udenfor terapeutisk rækkevidde. En opgørelse i 2018 dækkende perioden 2004 til 2014 viste en incidens på 64 pr 100.000 i Danmark med en klar stigning gennem de 10 undersøgte år, måske også som følge af bedre diagnostik (162). Omregnet betyder det, at mere end 5% af alle danskere før eller siden får LE, men det er hyppigst hos gamle, hos cancerpatienter (163, 164) og hos prædisponerede med f.eks. protein S eller C mangel. Sammenlignet med antallet af accidentelt hypotermi her i landet er der formentligt et betragteligt større potentiale i ECMO til livstruende tilstande med LE.

#### Metode:

Udrykningsholdet var tiltænkt accidentelt hypotermi, men efter det tidligere nævnte tilfælde fra 2004, hvor en kvinde med massiv LE blev reddet, gik vi dels i gang med forskning med forsøgsdyr, og dels fik vi af

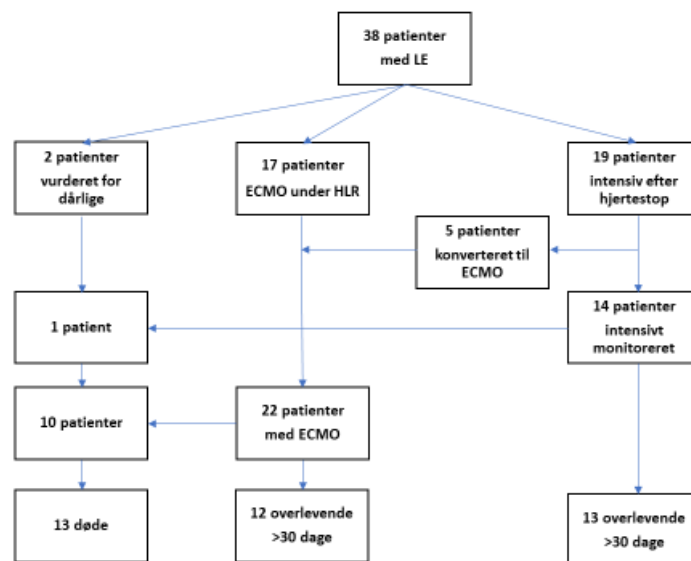
og til lejlighed til at behandle en patient mistænkt for svær LE. Det var ofte tilfældigheder, at holdet hørte om tilfældet og blev indblandet, men efterhånden kom der også henvendelser fra andre sygehuse. Behandlingen var altid startet, inden holdets ankomst. I 19 tilfælde var der atter hjertefunktion efter hjertestop, og i 17 tilfælde havde patienten hjertestop, da behandlingen med ECMO blev startet. De, der havde haft hjertestop, blev betragtet som værende i stor risiko for at få dette igen, og efter diagnose og oftest under behandling med trombolyse, blev de intensivt monitoreret med ECMO udstyr lige ved siden af. I mange tilfælde fik de anlagt små sheaths i arteria og vena femoralis, så der hurtigt kunne anlægges større kanyler til ECMO. Dette blev indiceret i fem tilfælde, hvoraf dog kun de to blev reddet af ECMO. Hos ni patienter fandtes trombolyse kontraindiceret. Blandt disse blev fem trombektomeret med brug af HLM, to nøjedes med ECMO og heparin samt afventen af spontan trombolyse, og to fik kun heparin, men var hele tiden klar til ECMO.

Der blev ikke givet trombolyse, før diagnosen var stillet med sikkerhed. Det kan være svært at stille diagnosen LE ved hjælp af ekkokardiografi under HLR (165, 166), og i ni tilfælde blev der foretaget CT skanning efter start af ECMO.

#### Resultater:

I perioden 2004 til 2017 blev ECMO-holdet involveret i 38 patienter med LE og hjertestop, hvoraf to patienter dog blev vurderet for dårlige til at iværksætte behandling (167).

Ud af 36 behandlede patienter, overlevede 25 (69 %) til udskrivelse til eget hjem fra hospital (figur 12).



Flowchart over 38 patienter med lungeemboli

Figur 12

Der var tre tilfælde, hvor første dosis rt-PA havde givet ROSC, men hvor man atter gav rt-PA, formentligt for ligesom at få de sidste trombemasser opløst. Disse 3 døde alle af hjerneblødninger. Selvom dette antal

ikke var statistisk signifikant, er der næppe tvivl om, at det ikke burde være sket, idet man må antage, at patienternes fibrinogenniveau har været meget lavt på dette tidspunkt, hvilket det synes at være både i rotter og i mennesker efter trombolyse (168, 169). Otte patienter blev behandlet efter udrykning til andre sygehuse, men holdet flyttede dog to af disse til Aalborg under behandling med ECMO i ambulancer og helikopter.

To patienter, som udrykningsholdet behandlede, var mistænkte for LE, men havde det ikke. De havde begge født kort forinden og fik hjertestop. I det ene tilfælde skyldtes det en tromboseret mekanisk mitralklap, som man må antage blev tromboseret som følge skift af AK behandling i forbindelse med fødslen nogle uger tidligere. Patienten blev opereret og fik skiftet mitralklappen, med overlevende ikke på grund af anoksisk hjerneskade. Den anden kvinde var stadig indlagt på et centralsygehus og fik uventet hjertestop fire dage efter fødslen. Holdet rykkede ud til hende, og under HLR blev hun lagt på ECMO og overflyttet til Aalborg under ECMO-behandling for at få en sikker diagnose inden eventuel trombolyse. Hun havde ikke LE, men kardiomyopati, og fortsatte behandlingen med ECMO, indtil hun senere kunne hjertetransplanteres. Hendes nok største problem efterfølgende var smerter i underbenene. Det viste sig, at man flere gange havde diskuteret, om arteriekanylen klemte af for blodforsyningen til benet, og på et tidspunkt havde man skiftet side, og lagt arteriekanylen på modsatte side, stadig med lidt tvivlsom blodforsyning.

#### Diskussion:

Dette studie viser, at patienter med hjertestop på grund af LE kan reddes, hvis der under HLR anlægges ECMO, og diagnosen sikres inden der foretages behandling af LE. Hvis patienten har fået ROSC er der stadig god grund til at holde patienten klar til ECMO under trombolysbehandling, hvor der er risiko for fornyet hjertestop.

Allerede i 1990'erne blev der beskrevet små serier med ECMO for massiv LE, som f.eks. af Kawahito, der i 2000 beskrev resultater hos syv patienter, der med al sandsynlighed ville være døde uden ECMO (170). I fire tilfælde lykkedes de med trombolysbehandling, og i de tre andre tilfælde, hvor dette ikke havde tilstrækkelig effekt, blev der foretaget sternotomi med trombektomi og midlertidigt skift til en konventionel HLM under operationen. Der var en overlevelse på fire ud af syv patienter. To af de overlevende havde måtte trombektomeres. På grund af den belastning højre side af hjertet havde lidt, fortsatte de ECMO i op til en uge til aflastning. Et par år efter vores første patient på ECMO for LE kom en amerikansk opgørelse i 2007 med 21 patienter, der på grund af massiv hjertesvigt efter LE var behandlet med ECMO (171). Det var en opgørelse over årene 1992 til 2005 og var selvfølgelig retrospektiv og lidt uens i behandlingen, men der var en overlevelse på 13/21 patienter (62%). Den værste komplikation var hjerneblødninger hos fire patienter. De havde endog transporteret 3 patienter på ECMO fra andre sygehuse, og tre patienter måtte ekskluderes, fordi de vejede for meget til helikoptertransport. Behandlingen efter ECMO var lidt varierende. Nogle fik trombolys, og nogle blev trombektomeret, hvis trombolys ikke slog til. Den gennemsnitlige tid på ECMO var 5 dage. Disse små serier havde ikke gennemslagskraft for valg af behandling. Det var først i 2015, at Guidelines for Resuscitation nævnte ECMO som en mulig behandlingsmodalitet (172). Når man ser nyeste guidelines fra European Society of Cardiology om diagnose og behandling fra 2019 finder man 478 referencer, men kun seks referencer, der omhandler ECMO. De omtaler det som med mange komplikationer, men dog også, at der er beskrevet overlevelse af kritiske patienter (40). Tidligere europæiske guidelines fra 2014 nævner næsten ikke ECMO, men at man ved LE og shock bør have en thoraxkirurg med ved beslutning om behandlingen (173). I seneste behandlingsvejledning fra Dansk Cardiologisk Selskab fra juni 2020 om lungeemboli og dyb venetrombose er ECMO slet ikke nævnt, men man nævner muligheden for en stor dosis trombolys indgivet akut ved hjertestop der formodes udløst af LE



(174). Dette er også nævnt i de europæiske guidelines fra 2019, og at man så skal fortsætte HLR i 60 til 90 minutter, hvilket er den tid man normalt indgiver rt-PA på (40). Der står ikke noget om, at patienten kunne behandles med ECMO som cirkulationsstøtte.

Der er mange forslag til, hvorledes man mistænker og udreder, om en patient har LE, og her giver vejledninger fine forslag såsom Wells score eller den reviderede Genova score for sandsynligheden for at en patient kan have LE og således bør undersøges med lidt mere præcise metoder, såsom EKKO, CT-angio, lunge-skintigrafi eller d-dimer (174). Det vigtigste er næsten, at man ikke glemmer at overveje LE hos patienter, der har symptomer, der kan skyldes LE, og i tilfælde af hjertestop er der ikke tid til udredning før start på behandling med HLR.

Om en patient, der netop har fået sikret kredsløb og cirkulation skal opereres for LE, skal have trombolyse, eller eventuel bare skal køre ECMO, til patientens egen spontane trombolyse fjerner tromben, diskuteres mange steder og synes at være baseret på enkelte behandleres erfaring og resultater (154, 175). ECMO kan være en god start på behandlingen, da det giver tid til en diagnose og overvejelser over bedste kausale behandlingsstrategi, der bør undersøges i større kontrollerede undersøgelser. Der er øjensynligt en udbredt opfattelse af, at man ikke kan fortage en operation efter trombolysebehandling, men halveringstiden for medicinen er meget kort, hvilket også forklarer behovet for, at det skal gives over måske en eller to timer, idet virkningen af medicinen ellers er væk inden tromben er opløst. Sammenhængen er i det store hele, at man godt kan operere efter trombolyse, men ikke give trombolyse efter en operation.

Tidligere havde redningsholdet behandlet en 17-årig dreng med hjertestop på grund af arytmi i en bybus. Han blev ganske vist reddet, men det endte med en femuramputation. Siden blev der som hovedregel altid anlagt en shunt til benet via en sheath i arteria femoralis med retning distalt for at undgå iskæmiske skader (figur 13).



De store kanyler peger centralt, og fra arteriekanylen går en forbindelse til en 7 French sheath i arteria femoralis superficialis

Figur 13

Interessen for LE er stor i mange specialer, men det er påfaldende, at aktuelle retrospektive opgørelse med 36 behandlede patienter stadig synes at være den største af sin slags. I 2019 var der en opgørelse fra Korea med 16 patienter, med nogenlunde samme metoder som vores, men dog ikke med et udrykningshold til at behandle patienter på andre sygehuse (175). I 2021 kom en opgørelse over 13 patienter behandlet med ECMO og trombolyse over en tiårig periode på Taiwan (176). Der var overlevelse hos 11 patienter. De var

behandlet med ECMO i  $6,2 \pm 4,7$  døgn. Kun otte havde hjertestop og hvis det havde stået på i mere end 30 minutter eller hvis pH var under 7,0 blev patienterne ikke inkluderet, d.v.s at de dårligste patienter var udeladt i opgørelsen. Der var alvorlig blødning hos fire patienter. Spørgsmålet er, om man kunne have haft lige så gode resultater ved kun at behandle med ECMO.

Man må konkludere at ECMO til LE patienter ikke er en udbredt behandling, men den synes at være ved at blive accepteret, også fordi det er vanskeligt at argumentere mod en succesfuld behandlingsmulighed. Men hvorledes det hele bedst gøres, er næppe på den måde, som vi hidtil har gjort det med tilfældige præsentationer af patienterne med tilfældige vagthavende i et team, der var designet til accidentelt hypotermi. Der er behov for mere forskning i behandling af patienten med massiv LE. Kan man f.eks. købe lidt tid indtil ECMO kan etableres ved hjælp af medikamenter? Afledte dyreforsøg kunne tyde på, at visse midler med dilaterende virkning på lungekredsløbet måske kan have en gavnlig effekt (144, 146). Og skal man have læger til at reagere og agere, må der viden til om de muligheder, der kan benyttes, f.eks. i nye lærebøger og ved uddannelse (177).

Enkelte steder har man indført teams, hvor særligt interesserede med blandt andet mulighed for ECMO tager sig af patienter mistænkt for LE (178-182).

Der foregår i øjeblikket forsøg med en metode til undersøgelse af udåndingsluften for specifikke proteiner, som måske kan komme til at afsløre om patienten har LE, men for at det skal kunne virke, skal det være en enkel undersøgelse med svar med det samme, og i første omgang er det kun på eksperimentelt niveau (143).

Begrænsninger:

Selv om der har været en vis succes med at behandle disse få patienter i denne opgørelse, er det kun et fåtal at patienter med LE og hjertestop, som holdet tilfældigvis blev indblandet i. Behandlingen var ikke så strømlinet, som et dedikeret LE team kunne have foretaget det, idet det var et hold der var dedikeret til behandling af accidentel hypotermi. F.eks. var tre patienter døde efter fornyet behandling med trombolyse på et tidspunkt, hvor de kunne opretholde kredsløbet uden ECMO. Det var meget varierende, hvor længe patienterne fik understøttende behandling med ECMO, og måske mange gang i for kort tid.

Konklusion

Det er en meget farlig tilstand at få hjertestop af LE, men får man mistanken inden hjertestop, er der chance for ikke at dø af massiv LE, og hvis man ikke giver op ved hjertestop, men starter HLR er der en chance for at blive reddet ved hjælp af ECMO hvis dette kan iværksættes. Der er behov for fortsat forskning i emnet.

## Præhospital behandling

### Luftevakuering ved lungeinsufficiens, artikel XI

#### Formål:

Er det muligt at udnytte en enklere form for ECMO ved langdistanceflyvninger med mange patienter med akut langesvigt?

#### Baggrund:

Flyvevåbnets luftevakueringsenhed har blandt andet til opgave at flyve sårede soldater ud fra missionsområder. I særlige tilfælde bruges enheden også til civile opgaver. Dette blev planlagt lige efter tsunamikatastrofen i Det Indiske Ocean i 2004, hvor man frygtede at der var et stort antal personer med langesvigt efter drukning, der skulle evakueres med Hercules fly. Opgaven så meget uoverskueligt ud, selv om flyvevåbnet råder over mulighed for at indrette flyene i en slags luftambulanceopsætning med plads til helst ikke mere end tre intensive patienter i et fly. Fra politisk hold havde man regnet ud, at der burde kunne være 24 patienter i hvert fly, hvilket var urealistisk. Selv om flyene har trykkabine ligesom civile fly, kan man ikke undgå, at iltrykket falder under flyvningen, hvilket patienter med problemer med iltoptagelse vil blive yderligere belastede af. Det vil naturligvis hjælpe at have patienterne på respirator, men det var de angiveligt allerede og havde alligevel problemer ved det atmosfæriske tryk ved havets overflade. Det viste sig dog, at der ikke var så mange med behov for overflytning, men vi måtte forberede os på en vanskelig opgave, hvor patientens tilstand kan minde om soldater med svære lungetraumer efter eksplosioner (183, 184).

I tilfælde af, at en enkel person skal evakueres med fly, kunne man allerede i 2004 have samlet et sæt til i veno-venøs ECMO, men med det store antal, der var i udsigt, var der ikke udstyr eller mandskab til dette. Vi havde kort forinden afprøvet en ret simpel form for ECMO i grisekælder, som blev kaldt interventional lung assist, ofte blot benævnt Novalung efter fabrikens navn. Modsat andre former for ECMO kræver det ikke en pumpe, idet man lader blodtrykket lede blod gennem en oxygenator og tilbage på venesiden. Det var testet på meget få patienter inden (figur 14).



ECMO-system, hvor blodtrykket driver blod gennem oxygenatoren

Figur 14

Uden at vide hvor god effekt man kunne få af systemet, havde vi planlagt at bruge det på patienter i en nødsituation, hvis det danske flyvevåben skulle evakuere dårlige patienter efter tsunamikatastrofen. Dette setup fylder betydeligt mindre og giver muligheder for at tage mange flere patienter med. Der var en tæt kontakt med Novalung fabrikken og det tyske flyvevåben i disse dage omkring nytår 2004/2005 om disse planer. Da der trods flere mulige scenarier ikke blev brugt for sådanne nødtransporter af lungeinsufficente i forbindelse med tsunamikatastrofen, blev det planlagt at afprøve effekten på bedøvede grise, af hensyn til, at noget lignende kunne ske igen.

#### Metode:

Til studiet blev der brugt 8 grise på ca. 90 kg, hvor af den første kun blev testet i laboratoriet, blandt andet med hvilket karadgange der gav mest realistisk flow i systemet, hvor vi valgte arteria axillaris og vena jugularis, som bedst. Flere grise blev testet med al nødvendigt udstyr under kørsel i flyvevåbnets ambulancer og i militære redningshelikoptere, og en gris blev fløjet til Forsvarets undertrykskammer ved Roskilde og testet under tryk der var betydeligt lavere end hvad man kan blive udsat på under flyvning med ambulancefly (figur 15) .



Figur 15

Ved den endelige afprøvning blev 2 grise kørt fra Skejby til lufthavnen i Aalborg i hver sin ambulance og fløjet fra Danmark til Grønland med systemet (figur 16). Novalung fabrikken havde ingeniører med på turen og flyvevåbnet lagde et Hercules fly til, udstyret som det ambulancefly, der skulle have været brugt ved tsunamien. Fra Aalborg sygehus var en perfusionist og en operationssygeplejerske også med. Flyet var udrustet med overvågningsudstyr til løbende måling af vitale parametre og blodgasanalyser, på samme måde som ved patientevakueringer.

Den eneste form for lungesvigt grisene blev udsat for var at respiratoren var indstillet på kun halv luftmængde i forhold til det, grisene ellers havde brug for uden systemet (185).



2 grise på vej til Grønland i et Hercules fly  
Figur 16

#### Resultater:

Det lykkedes at have et blodflow på næsten 2 liter pr minut igennem systemet under de det meste af tiden. Trods et kabinetryk på  $\frac{3}{4}$  atmosfære kunne der hele tiden opretholdes et fysiologisk niveau af ilt og kuldioxid i blodet gennem de ca. syv timer den afsluttende test i Hercules flyet varede. Der var en klar relation mellem kabinetryk og ilttensionen i blodet, som dog hele tiden kunne holde højere end det normale ved jordhøjde. Vi opdagede flere forhold, som skulle rettes inden systemet kunne tilbydes i den humane klinik, idet accelerationer både påvirker blodflow afhængig af kroppen orientering i forhold til flyveretning, og den tekniske konstruktion af oxygenatoren måtte ændres, da der ellers var risiko for obstruktion af luftudslippet fra denne med risiko for luftbobler i blodet.

#### Diskussion:

Det er begrænset, hvor meget man kan ilte arterieblodet, og mængden af blod, der løber gennem denne shunt, er kun 1-2 liter pr minut, men systemet er fint til at fjerne  $\text{CO}_2$  med bedre iltning som en sidegevinst. Det er en oplagt svaghed ved forsøget at det dels var grise og ikke mennesker, og at den eneste lungesvigt der var påført, var dårlig respiratorindstilling. Hos mennesker ville man i de fleste tilfælde benytte lyskekarrene. Forsøget drejede sig om at teste mulighederne for at bruge udstyret under transport, og i givet fald fremadrettet at have muligheden, hvis de samtidigt planlagte tests af patienter i fremtiden ville give basis for at bruge systemet i tilfælde af en ny massekatastrofe.

#### Konklusion:

Det viste sig teknisk muligt at bruge denne simple arterio-venøse form for ECMO under langdistance-flyvninger i et Hercules fly.

## Fire måder at ventilere på ved hjertestop, artikel XII

### Formål:

At sammenligne forskellige former for ventilation for at finde den mest hensigtsmæssige måde at ventilere på under langvarig HLR.

### Baggrund:

For de lidelser, der er beskrevet i denne afhandling gælder, at det er patienter i livsfare og ofte patienter der allerede får HLR, når ECMO kan overvejes og findes indiceret. Officielt opgives antal hjertestop uden for hospital i Danmark til at være omkring 4000 årligt, hvilket er et tal, der skal tages med et gran salt, da dødstallet i Danmark er mere end 10 gange højere, men man tænker på tilfælde hvor HLR bør sættes ind. Hvis en person med refraktært hjertestop udenfor hospital skal reddes ved hjælp af ECMO, er det ikke ligegyldigt, hvorledes patienten er behandlet, inden der bliver mulighed for at benytte ECMO. Mange steder er afstandene fra det akutte tilfælde til hospitalet lang, og som regel er der kun to reddere i den første ambulance, der kommer til patienten. Hvis den ene redder skal køre ambulancen, er der kun en redder til at behandle patienten med HLR. Automatiske hjertemassageapparater såsom LUCAS og Autopulse blev tidligere af og til nedvurderet af læger, der mente at manuel HLR er lige så god eller bedre end brug af disse apparater (186). Men det er f.eks. umuligt at bære en person ned fra 3. sal på en bære under HLR udført af to reddere. LUCAS blev indført i vore militære redningshelikoptere, da man simpelt hen har brug for hænder, og det kan en LUCAS og en respirator levere, da det frigør personer fra hjertemassage (187). Det vil i et vist omfang kunne frigøre den ene ambulanceredder til at køre bilen og den anden til alt det andet, der skal gøres i situationen. Et stykke tid kan man måske helt undvære at ventilere under hjertemassage ud fra en betragtning af, at det er cirkulationen der først kræver hjælp, og at der sker så megen bevægelse af brystkassen, at der vil være nogen luftudskiftning til luftvejene (188). Det er i guidelines beskrevet som en rimelig behandling, når menigmand foretager HLR, indtil de professionelle ankommer, og er især fra amerikansk side fremhævet, da man i mange tilfælde ikke kan få menigmand til at foretage mund-til-mund ventilation (1). Det er vigtigt at ventilationen under langvarig HLR foretages så enkelt som muligt.

Det var oplagt at undersøge effekten af respirator og effekten af den amerikanske tilgang uden ventilation, men der blev testet yderligere 2 metoder. En simpel måde at ventilere på, er med en speciel tube, benævnt Boussignac-tube, der ligner en almindelig trachealtube, men har små kanaler i væggen, som bruges til at insufflere et kontinuerligt iltflow ned i de dybe luftveje (189, 190). Endelig blev der testet en teknik, benævnt apnøisk oxygenering. Metoden går ud at holde et konstant overtryk af ren ilt i luftvejene, hvilket holder en meget høj ilttension i blodet, men efterhånden giver ophobning af CO<sub>2</sub>, og i tidligere grisemodeller gav et fald i pH til næsten 7 efter 30 minutters brug (191-193). Metoden har været brugt til vanskelige lungebiopsier i anæstesi hos mennesker, men her tog det dog kun 10 - 15 minutter at foretage disse biopsier under apnø (191).

### Metode:

HLR med LUCAS blev oprindeligt udviklet ved hjælp af grise, og vi har selv designet en holder, der synes at passe godt til grise på op til 40 kg. Figur 17 viser en gris på 35 kg, der ligger lidt drejet mod højre i en holder, der også holder et LUCAS hjertemassageapparat på plads. Ved at dreje grisen lidt mod højre, har vi fra



tidligere forsøg fået indtryk af, at det hos grise reducerer tilfælde med læsioner af lungerne påført af LUCAS.



Figur 17

Det blev således afprøvet fire forskellige måder at sørge for ventilationen på i en randomiseret grisemodel med 6 grise i hver gruppe. Alle grise blev intuberet og i første omgang behandlet med respirator, der blev indstillet så der var normale blodgasværdier, og der blev ventileret med respiratorens laveste mulige  $\text{FiO}_2$  (fraction of inspired oxygen) på 0,23. Der blev målt invasivt blodtryk, temperatur, EKG, og efter steady state, blev der induceret VF med en paceledning indført via et centralvenekateter til højre ventrikel, hvor et stød med 9 volt fremprovokerede VF. Lige før VF blev der foretaget randomisering til en af de 4 grupper, og der blev startet hjertemassage straks efter erkendt VF med blodtryk under 25 mm Hg (56). Behandlingen fortsatte i en time for at simulere langvarig ambulancetransport. De fire grupper var følgende:

1. Ventilation med samme indstillinger på respiratoren som før, men dog med  $\text{FiO}_2$  på 0,6 og ingen PEEP. Grunden til at vi ikke valgte 100% ilt var for ikke at risikere at det kunne fremprovokere atelektaser.
2. Denne gruppe var også intuberet, så der var på denne måde frie luftveje, men der blev ikke foretaget aktiv ventilation fraset det, der måtte ske ved bevægelserne af thorax på grund af hjertemassagen.
3. Den Boussignac tube vi ønskede at bruge, havde vi ikke, men der blev lavet en efterligning med en almindelig tube, hvori der blev lagt et tyndt kateter ned til spidsen i trachea og heri blev der konstant insufleret 10 liter ilt, mens tuben stod åbent.
4. Apnøisk oxygenisering med 100 % ilt til den cuffede tube med et overtryk på 20 cm vand, der i dette setup var reguleret med en vandsøjle.

Under forsøget blev der taget blodprøver med 5 - 10 minutters interval, og der blev kontinuerligt målt blodtryk. Efter 60 minutters behandling blev dyrene aflivet med pentobarbital. Der blev efterfølgende lavet obduktion med undersøgelse af lungeskader.

#### Resultater:

Gruppen, der bare havde frie luftveje, kunne ikke holde en acceptabel iltension, og allerede efter 15 minutter var den arterielle iltension ( $\text{PaO}_2$ ) faldet til 5 kPa. De andre tre grupper kunne holde en næsten normal iltning i en time, dog måtte en fra gruppen med konstant iltflow ekskluderes på grund af lavt BT. Respirator gruppen, hvor der var uændret ventilation, fik en anelse overventilation med  $\text{PaCO}_2$  på lidt under 4 kPa, og gruppen med apnøisk oxygenering fik en ret høj  $\text{PaCO}_2$  på godt 12 kPa, mens de fem resterende i gruppen med konstant iltflow kunne holdes nærmest normalt ventilereret i 60 minutter med HLR. Ved de histologiske undersøgelser af lungevæv måtte flere prøver kasseres på grund af tekniske problemer, så de kun blev undersøgt fire grise fra gruppen med apnø og fem fra hver af de andre grupper. Der var generelt mindre skader end beskrevet i en tidligere grisemodel (194), og måske mindst i gruppen med apnø, men det lave antal var for lille til statistisk evaluering.

#### Diskussion:

Man kan ikke direkte overføre forsøg på grise med mennesker. Forsøget gik kun ud på at undersøge effekten af ventilationsmetoderne, og HLR blev startet straks efter VF, modsat hos de fleste personer med hjertestop. Gruppen med frie luftveje var intuberede, men det er et menneske, der får HLR uden ventilation ikke, men omvendt må det så gøre resultaterne endnu ringere hos et menneske. Gruppen, der fik respiratorbehandling med uændret indstilling fik 60% ilt modsat 100% som anbefalet til mennesker, fordi vi frygtede at det sidste kunne give atelektaser, men man kunne argumentere for begge muligheder. Denne gruppe fik lidt lav  $\text{PaCO}_2$  og respirationsraten hos mennesker anbefales at være 10/min hvilket er lavere end grisene fik.

#### Konklusion:

Disse resultater viste, at det synes at være mest hensigtsmæssigt at anvende Boussignactuber + LUCAS til præhospital HLR.

### [En ITD forbedrer ikke hjernens blodtilførsel under hjertemassage, artikel XIII](#)

#### Formål:

Kan man forbedre blodtilførslen til hjernen med et særligt device under HLR?

#### Baggrund:

Årsagen til at forsøget som blev beskrevet i artikel XIII blev udført var, at man på store kongresser i genoplivning hos reklamestandene blev præsenteret for en device, som angiveligt skulle forbedre



resultaterne af HLR betragteligt. Firmaet anbefalede, at vi skulle tage den i brug i flyvevåbnets redningshelikoptere. De refererede til dyreforsøg, der forekom mindre godt designet, og vi ønskede at foretage vore egne forsøg.

Det er en lille mekanisk device, benævnt ResQPOD ITD, der skal sættes mellem trachealtuben og ventilationsposen eller respiratoren. Devicen virker ved at hindre, at der blæses luft ind under den del af hjertemassagen, hvor thorax udvider sig, det vil sige når trykket i luftvejene er mindre end en atmosfære. På denne måde holdes det venøse tilbageløbstryk lavt, og det skulle i teorien bedre hjertets fyldning inden næste kompression. Det nedsætter i teorien også det intrakranielle tryk og øger hjernens blodtilførsel (195).

Der var noget med referencerne på firmaets hjemmeside, som var lidt interessante at se nærmere på. De nævnte tre referencer, helt magen til dem, der i 2021 stadig forekommer på hjemmesiden <https://www.zoll.com/products/ipr/resqpod>.

Den første reference var til et griseforsøg fra 1998, som viste, at der mindst var 50% bedre cirkulation til hjernen ved brug af devicen ved fremprovokeret hjertestop (4). Den anden artikel på hjemmesiden var et norsk dyrestudie fra 2002, der var lidt mere skeptisk (196). Dette studie viste ingen forbedring af hjernens cirkulation, men en øget myokardiel cirkulation i 9 grise, som den eneste parameter, der forbedredes. Den tredje reference var fra 2015, og var en patientopgørelse over 8.719 patienter med hjertestop udover flere stater i USA, hvor patienterne var randomiserede til ITD eller en placebo-ITD. De fandt at 1.675 af disse patienter havde fået god HLR, og i denne gruppe hjalp brugen af ITD. Det så til gengæld ud til, at en ITD direkte gjorde skade, hvis der ikke var givet god HLR (197). Forfatterne fik da også en redaktionel kommentar i samme udgave af Resuscitation (198).

Der var andre referencer, inden dyreforsøgene bag artikel XIII startede. I 2010 beskrev en artikel om ITD blandt andet, at brugen heraf var anbefalet i guidelines i 2005 som en klasse IIa (199). Det var ellers i 2010 at de nye guidelines ikke længere anbefalede brugen en ITD på grund af mangel på evidens (200).

2007 udkom en artikel der viste, at det gik værre, hvis der blev brugt ITD (201), og i 2014 udkom en artikel om grise med påført hjertestop, der viste god effekt af en ITD (202). Men det var kun med 8 minutters hjertestop, og carotisflowet steg fra 80 til 85 ml/min, og slet ikke de mindst 50% som i reklamerne. Spørgsmålet er, om det var klinisk betydende, at man kunne påvise en ændring fra 80 til 85 ml/min, uanset om det var en statistisk signifikant forskel.

I 2011 udkom to artikler af samme førsteforfatter i de anerkendte tidsskrifter New England Journal of Medicine og i The Lancet, med opgørelser over samlet set mere 10.000 patienter behandlet med en ITD (203, 204). Den første artikel beskrev god effekt af en ITD og på denne artikel var medforfattere fra nævnte hjemmeside, mens den anden artikel ikke påviste effekt af en ITD.

Referencerne var ikke overbevisende nok til at indføre en ITD i flyvevåbnet, men de blev basis for dyrestudiet, der lå bag artikel XIII (205).

Metode:

Vi foretog et randomiseret forsøg med HLR noget lignende som i artikel XII med 14 grise, randomiseret til HLR med og uden en ITD, som blev sat på tuben mellem respiratoren og grisen. Begge grupper blev først ventileret til så normale gæstal som muligt med lavest mulige  $\text{FiO}_2$  på 0,23. Begge carotis interna arterier blev frilagte, og der blev lagt en ultralyds flowmåler omkring hver arterie. De sammenlagte flowmålinger blev betragtet som et rimeligt surrogat for hjernens blodforsyning. Efter induceret VF med et 9 volt stød via

en paledning, blev der foretaget randomisering, og der blev startet hjertemassage med LUCAS i 60 minutter og respiratoren blev justeret til  $\text{FiO}_2$  på 1.0, samme volumina og ingen PEEP. I ITD-gruppen faldt blodtrykket hos 2 grise til 25 mm Hg systolisk, som ifølge Utstein vedtægterne normalt ville ekskludere dem, men da det var carotisflowet man ønskede at undersøge, valgte vi at køre alle 60 minutter, og egentligt var flowet i carotis karrene ret uændrede og lig de andre grises.

#### Resultater:

Hvad enten disse to grise med blodtryksfaldet efterfølgende blev ekskluderet eller ej gjorde det ingen forskel på carotisflowet mellem de 2 grupper, og der kunne på ingen måde påvises en øgning af hjernens blodflow på 50% på noget tidspunkt i de 60 minutter ved brug af HLR og en ITD, som var udgangspunktet i reklamerne.

#### Diskussion:

Om det kan have en virkning hos mennesker med hjertestop, kan dyreforsøgene ikke afgøre. Men forsøget modbeviste at der kunne være 50% bedre blodflow til hjernen i grise behandlet med HLR. En svaghed er, at det stempel, der hos mennesker ved brug af LUCAS laver en slags sugevirkning i dekompressionsfasen, har så dårlig kontakt til den mere spidse brystkasse hos grise, at der nok ikke er nogen god sugevirkning. Det gælder også de racer af grise som de øvrige undersøgte, men i det norske forsøg havde de syet stemplet fast til brystkassen, så denne også blev trukket op i dekompressionsfasen, det hjalp ikke på hjernens blodflowet (196).

#### Konklusion:

Vi har ikke fundet det indiceret at anskaffe ITD, især ikke, da det ifølge en af artiklerne direkte kan skade patienten, hvis han/hun får en ITD i forbindelse med en ikke hel professionel HLR (197).

## Samlet diskussion om egne arbejder

Alle studier i afhandlingen har været rettet mod at forbedre den akutte behandling for patienter i livsfare for hjerte-lunge lidelser, de i princippet kan kureres for, hvis de overlever den akutte tilstand.

Arbejderne er med små serier af dyr og mennesker. De eksperimentelle afprøvninger med brug af dyr har lige så meget været en test af, om tiltænkt udstyr kunne anvendes under transport og behandling af mennesker udenfor det primære hospital hvor behandlingen normalt vil kunne foregå. Både på grund af 3R principper for dyreforsøg med anvendelse af så få dyr som muligt og økonomiske forhold var der kun det antal dyr der netop var nødvendigt for at bevise anvendeligheden af det testede. At skaffe militære helikoptere og Hercules fly kunne desuden kun lade sig gøre i begrænset omfang til dyreforsøgene, men behandlingen af patienter efterfølgende viste anvendeligheden. De dyreforsøg, der var med forskellige behandlinger, var alle randomiserede, men kunne ikke laves dobbeltblindende. I de tilfælde, hvor man kunne vente med randomisering til efter hjertestop var indtrådt, foregik den først da.

For at ændre behandlingen af patienter kræves ofte store randomiserede kontrollerede undersøgelser, ofte benævnt the golden standard (206, 207), men af og til er sådanne ikke mulige. Eksempelvis gjorde dyreforsøgene med anvendelse af mobil ECMO, at vi fandt et brugbart system, der efterfølgende er justeret efter de erfaringer hypotermiholdet fik med humane patienter. Afprøvningen var med til, at der kunne oprettes et landsdækkende hypotermihold, som foreløbigt har fungeret i 17 år og været med til at redde mennesker, der ellers ikke havde overlevet.

Resultaterne af dyreforsøg ændrer næppe på verdensomspændende guidelines, men efter vores resultater fra forsøgene med nåleelektroder blev fremlagt ved en kongres i USA i 2004 forsvandt brugen af nåleelektroder fra Guidelines i 2005, og det er formentligt rimeligt postuleret at vore data understøttede dette (208). Undersøgelserne med kaliumniveau ved koldt og varmt hjertestop belyste tidsforløb ved dyb hypotermi og skader af iltmangel, hvor der er adskillige eksempler på overlevelse trods langvarigt hjertestop.

Metoden med pleuraopvarmning ved kritiske hypoterme patienter har vist sin værdi og kan have sparet patienter for unødvendig behandling med ECMO, der skønnes at have større risiko for komplikationer, ligesom vi flere gange har kunnet guide læger telefonisk under denne behandling, hvis hypotermiholdet ikke kunne nå frem. Den simple inddeling der blev foreslået i artiklen, har sandsynligvis haft indflydelse på, at man har revideret den anerkendte schweiziske kliniske inddeling af hypotermi niveauer (89, 209-211). De nævner i hvert fald i den sidste opdatering fra 2021, at de nye retningslinjer er i tråd med dem, der uafhængigt af deres, er indført i Danmark med reference til artikel V.

Udrykningsholdet er landskendt og har haft den betydning, at læger kan kontakte holdet og konferere patienter, og måske rekvirere hjælp på det lokale sygehus. I mange tilfælde er patienter blevet reddet, hvilke måske ikke var sket uden dette hold. På grund af bogkapitler om hypotermi i og mange foredrag for relevant personale, er der forhåbentligt kommet større opmærksomhed på betydningen af hypotermi. Både artikel IV og V blev således citeret i en oversigtsartikel om hypotermi i UpToDate i foråret 2021 (109).

Dyreforsøgene med LE blev først initieret efter udrykningsholdet havde behandlet flere patienter med hjertestop der viste sig at skyldes LE. Det var ikke nemt at foretage de første behandlinger med ECMO, da en del sygehuspersonale fandt det uetisk at lægge en "formodet død" person på ECMO, og hvis det ikke havde været succesfuldt de første gange, var de forskellige dyreforsøg med LE sikkert ikke blevet foretaget.

Det var første gang et dyr fik autologe lungeblodpropper med hjertestop og redning med ECMO, hvilket gav mulighed for at teste virkning af hypotermi, rt-PA og retrograd perfusion under operationer. Andre forskere har taget metoden til sig og testet andre medikamenter i griseforsøg (144-146).

Artiklen med patienter med LE synes at indeholde det største antal patienter publiceret med hjertestop og LE behandlet med ECMO og trombolyse. Metoderne med først at anlægge ECMO, dernæst at få en sikker diagnose ved CT og derefter behandle med rt-PA eller anden indiceret behandling er ikke med i guidelines, men forekommer logisk, måske især da 25 ud af 36 behandlede patienter blev reddet.

Anvendelsen af den simplificerede arterio-venøse ECMO under luftevakuering blev benyttet af US Airforce i nogle år, men herefter overgik de til veno-venøs ECMO med pumpe til blodcirkulationen. Amerikanerne ville gerne selv have udført forsøget med griseflyvningen, men de fik ikke lov til det og støttede sig til vores forsøg, men for nogle år siden blev deres indsats sparet væk fra deres base i Tyskland, hvilket kunne gøre det relevant for det danske forsvar at tilbyde behandlingen til vore allierede i NATO (212, 213).

Dyreforsøgene med forskellige måde at ventilere på og med brugen af en ITD under HLR efter påført hjertestop var mindre bidrag til guidelines for genoplivning, som generelt ikke er lette at påvirke. Forsøgene blev en støtte til brugen af Boussignactuber, som aldrig rigtig blev taget i brug, og det modsatte til brugen af ITD, som flere steder er i brug i USA. Dog er brugen af ITD ikke længere anbefalet i guidelines, men måske er vores forsøg en lille brik i de mange meninger om brugen af ITD.

### Konklusion på de enkelte studier i afhandlingen

- 1) ECMO-udstyr kunne gøres så mobilt, at man kunne oprette et hypotermi udrykningshold.
- 2) Nåleelektroder er ikke nødvendige og asystoli hos hypotermie kan ikke bruges til dødserklæring.
- 3) Lavt p-kalium hos en hypoterm livløs tyder på, at hypotermi gik forud for hjertestoppet.
- 4) Opvarmning med vand i pleura kan være et alternativ til ECMO, hvis der er bevaret cirkulation.
- 5) Et landsdækkende udrykningshold har gennem mange år medvirket til at redde hypotermie.
- 6) ECMO gør det muligt at stille diagnoser med CT-skanning trods hjertestop.
- 7) Første model med autologe lungeembolier med hjertestop, hvor ECMO holdt grisen i live.
- 8) ECMO efter LE med hjertestop var nok til at frembringe ROSC uanset evt. rt-PA eller køling.
- 9) Retrograd perfusion i lungekredsløbet under operation for LE synes ikke at have værdi.
- 10) ECMO vil kunne redde patienter med hjertestop på grund af LE.
- 11) En simpel form for arterio-venøs ECMO kan bruges under luftevakuering af lungeskadede.
- 12) Det synes hensigtsmæssigt at anvende Boussignactuber + LUCAS til præhospital HLR.
- 13) En ITD kunne ikke øge hjernens blodforsyning ved 60 minutters HLR i en grisemodel.

## Erfaringer for et udrykningshold med ECMO

Man får allerbedst erfaring, når man oplever så meget, at man har oplevet sine egne komplikationer, men man må og skal naturligvis lære af andres erfaringer. Anvendelse af ECMO er næsten altid i forbindelse med en livstruende tilstand, og af og til går det ikke godt, men det skulle helst ikke være på grund af komplikationer til selve behandlingen. Der kan både være komplikationer til anlæggelsen af de store katetre, og til måden ECMO bliver gennemført på. Her nævnes nogle mulige komplikationer, hvoraf udrykningsholdet har set en del.

### Veno-arteriel ECMO

I den ideelle verden anlægges kanylerne med perkutane indstik og via Seldinger teknik dilateres op til den størrelse som kanylerne behøver så man stort set undgår blødning ved siden af karrene. Der er heldigvis mange tilfælde, hvor det også går sådan. I andre tilfælde er de ydre forhold ikke gode, og måske er man nødt til at foretage kirurgisk åbning til lyskekarrene under pågående hjertemassage hos en adipøs patient. Ofte bløder det ikke så meget imens kanylerne anlægges, da cirkulationen næsten er ophørt, men senere kan det vise sig, at der er mange blødende steder i operationssåret. Man må anbefale at patienten i så fald får revideret såret på en operationsstue med lys og god assistance og ikke i en seng på intensiv afdeling.

Hvis anlæggelsen af ECMO foregår under pågående hjertemassage har vi oplevet en alvorlig komplikation hos en patient med en massiv lungeemboli, hvor der var svagt pulsativt flow i vena femoralis, og hvor dette blev opfattet som en arterie, mens der på modsatte side blev anlagt et venekateter, begge steder via perkutane indstik med Seldinger teknik. Fejlen blev opdaget så sent, at patienten døde, på trods af, at han ankom vågen til skadestuen. Det havde nok været bedre med en åben operation.

Der er risiko for alvorlige iskæmiskader i det ben, hvor arteriekatetret ligger, hvorfor det ved ECMO i mere end ganske få timer oftest er nødvendigt med en shunt til benet (figur 13).

Hvis hjertet ikke har nogen pumpefunktion, f.eks. ved vedvarende VF, er der risiko for dilatation af venstre ventrikel, hvilket også er tilfældet ved aortainsufficiens, hvorfor man med EKKO må kontrollere dette, når der først er skaffet cirkulation. I sådanne tilfælde kan det være nødvendigt at supplere med en Impella lagt ned i venstre ventrikel, eller måske et dræn lagt ind i apex af venstre ventrikel via en mindre thorakotomi. Drænet kobles til venesiden af ECMO-systemet.

Vi har ikke set dilatation af venstre ventrikel hos de hypoterme. Måske beskytter hypotermi mod dette. Ved visse grader af hypotermi synes myokardiets kontraktile funktion at være øget, mens den omvendt forringes ved opvarmning (214, 215). Til gengæld kan man forhåbentligt opnå en pumpebar rytme, når temperaturen er over 28-30 grader.

Man må ikke varme med en gradient på over 10 grader mellem det blod der kommer ud og ind i patienten, da det kan give symptomer som ved dykkersyge med nitrogenbobler i blodet.

Hos den hypoterme med hjertestop er der ofte problemer med at genetablere cirkulationen, og man kan være nødt til at give 1-2 liter væske for at få ECMO til at køre, og ofte kan systemet kun køre med måske 1 liter/ minut, hvilket ofte kan være acceptabelt til en begyndelse. Man skal som altid være opmærksom på, om venekatetrene ligger godt og om de suger sig fast, hvilket gør, at man ikke skal løse dårligt flow med at øge omdrejningerne på pumpen. Der er set eksempler på, at det var helt umuligt at gennemføre ECMO, f.eks. hvis patienten var massivt tromboseret i karrene.

Selv om ECMO også kan overtage ventilation af blodet, er det bedst at fortsætte med at ventilere på lungerne, evt. med nedsat frekvens, men samme tidalvolumen, og gerne med lidt PEEP, da dette ofte hjælper på det venøse tilbageløb. Hvis man ikke ventilerer, eller hvis lungefunktionen er meget dårlig, kan man risikere det såkaldte vandskelsfænomen, hvis hjertet begynder at pumpe. Det betyder at hjertet pumper mere eller mindre uiltet blod fra lungerne op til hjernen, mens ECMO-systemet pumper iltet blod ind i nederste del af aorta. Hvis lungerne ikke kan ilte blodet, kan man i visse tilfælde kombinere et veno-arterielt ECMO-system med et veno-venøst ved at man fra den ½" slanger, der går til arteriesiden via et y-stykke indsætter en ¼" slange koblet til et venekateter der via vena jugularis går ned til højre del af hjertet.

Under ECMO vil der normalt være et vakuum på venesiden, hvilket gør, at man skal være påpasselig med centralvenekatetre, således at der ikke slipper luft ind, som der f.eks. ved et uheld kan ske via en åben 3-vejs hane. Luft i venesystemet kan være livsfarligt, dels ved, at det i et vist omfang kan pumpes over i arteriesystemet og dels ved, at det stopper centrifugalpumpen.

Hos børn, under ca. 10 år, er arteria femoralis relativ lille, og hvis et barn skal på veno-arteriel ECMO er det at foretrække med enten en central adgang via sternotomi eller via arteria carotis med kateterspidsen vendende mod aorta efter kirurgisk åbning.

#### Veno-venøs ECMO

Det drejer sig her om patienter med lungesvigt, hvor sygdomsbilledet domineres af iltmangel eller sjældnere af ophobning af kuldioxid (216). Disse patienter ligger normalt på et af de to ECMO-centre i Danmark, eller overflyttes dertil, og det er ofte en både langvarigt og kompliceret behandling. Man har dog i flere tilfælde benyttet metoden under lungeoperationer, hvor patienten ikke har kunnet tåle at blive en-lunge ventileret under indgrebet.

Katetrene er ofte anlagt med henblik på drænage fra vena cava inferior og indløb i vena cava superior, helst lige ud for højre atrium. En frygtet komplikation er læsion af højre ventrikel, hvis det øverste kateter eller dilatatorer ved et uheld føres herind under anlæggelsen. Det kan anbefales at tage sig tid til at gennemlyse den guidewire der først lægges ned gennem vena cava superior og kontrollere at den fortsætter ned i vena cava inferior og ikke ruller sig sammen i hjertet, ligesom det kan anbefales at lave en lille incision i huden svarende til katetrets tykkelse. De 2 katetre må ikke ligge med spidserne for tæt sammen, da man i så fald risikerer at recirkulere det meste af blodet.

Der er lavet flere typer af dobbeltlumen katetre, der efter anlæggelse via vena jugularis kan placeres, så der kan drænes blod fra både cava superior og inferior og returneres blod til højre atrium. Også her må det anbefales at kontrollere med gennemlysning eller ultralyd for at sikre, at guidewiren ikke ender i hjertet men i vena cava inferior.

For at ilte en person uden iltoptagelse fra lungerne fuldstændigt kræves som regel et blodflow i systemet på 5-6 liter blod, mens fjernelsen af CO<sub>2</sub> ofte kan gøres med bare 1 liter/minut.

Der er næppe nogen grund til at forsøge at holde en meget høj iltmætning, hvilket i sig selv synes at kunne være skadelig for patientens lunger (217).

## Apnøisk ventilation eller apnøisk oxygenation

Iltoptagelse i lungerne foregår under inspirationen, mens CO<sub>2</sub> udskillelse er knyttet til eksspirationen. Da man nu havde en forholdsvis simpel måde at udskille CO<sub>2</sub> via den arterio-venøse system, kunne man lade en intuberet patient nøjes med at foretage inspiration ved, at der opretholdes et konstant lille overtryk i lungerne med ren ilt, en slags apnøisk ventilation. En bedre metode ville i dag formentligt være at fjerne CO<sub>2</sub> ved hjælp af veno-venøs ECMO via en 2-lumenkanyle ilagt via vena jugularis til vena cava superior og bruge denne til CO<sub>2</sub> elimination, mens ilten tilføres via en uendelig lang inspiration med ren ilt. Der må ikke være kvælstof i indåndingen, da det vil kunne ophobes i alveolerne og give et pludselig fald i ilt saturationen. I en grisemodel med 6 timers ren ilt i alveolerne blev det imidlertid påvist, at der ved cellulære metabolomics undersøgelser ser ud til at ske skader i lungevævet på grund af ilttensionen (217). Hvor stor betydning dette har i forhold til at have svær iltmangel er vanskeligt at vide, men apnøisk ventilation vil teoretisk kunne foregå i timevis.

Indenfor op til 30 minutter fandt vi det muligt at nøjes med iltoptagelsen via det lukkede system med ren ilt i luftrøret. Dog måtte patienten bedøves for at undgå bevægelser som følge af det respiratoriske drive, CO<sub>2</sub> ophobningen medførte. Man kan benævne dette apnøisk oxygenation. Det var en enkel måde at slippe for respirationsbevægelser på under invasive diagnostiske eller terapeutiske indgreb på lunger og andre organer, der bevæger sig i takt med respirationen (192, 193). Det blev prøvet i en lille serie patienter med vanskelige CT-vejledte biopsier af mistænkte små lungecancere med succes (191). Et alternativ kan være højfrekvent oscillerende ventilation, men lungevævet er ikke lige så stillestående under dette, hvor der også kræves bedøvelse og intubation (218).

## Perspektiver for andre dyreforsøg med ECMO

Anvendelsen af ECMO ved dyreeksperimenter gør, at man kan lave forsøg som ellers ville have medført dyrets død inden resultaterne kan opnås. Dette har vist sig muligt mvd forsøg med massiv forgiftning med kulilte på trods af at grisen fik hjertestop, og man kunne undersøge forskellige parametre, mens cirkulationen blev holdt i gang og grisen senere afgiftet så meget, at ECMO kunne afvikles og grisen fik ROSC. Denne metodik blev således anvendt i et Ph.d.-studie (219, 220).

Med ECMO i forsøgsdyr kan man tvinge kredsløbet til at fungere med ekstreme værdier af ilt, kuldioxid og elektrolytter, som normalt skal være indenfor visse ret snævre grænser. Det kan formentligt være nyttigt ved undersøgelser af kræftsvulster, hvoraf mange har en tendens til at vokse i tilfælde af iltmangel.

Men selv gode idéer er vanskelige at gennemføre, og oftest er det nødvendigt at foretage dyreforsøg inden nye metoder kan testes i den humane klinik. En forfatter har beskrevet, at det tager 25 år fra en god idé opstår, til det bliver til nytte (221).

## Perspektiver for organdonation

I et enkelt tilfælde rykkede hypotermiteamet ud til et centralsygehus til en yngre patient, der udover afkøling havde en traumatisk hjerneblødning, og da var hjernedød, besluttede man organdonation, og man fortsatte behandlingen, indtil transplantationsholdene var fremme. Flere personer fik transplanteret et organ fra denne donor.

I 1990 indførtes hjernedødkriteriet for bedre at kunne opnå og anvende organer, mens hjertet stadig slår, hvilket skal ses i lyset af, at man med sikkerhed kunne diagnosticere hjernedød. Sådan er det stadig, og efter hjernedød må der efter samtykke bruges organer til donation. Der er imidlertid mange tilfælde, hvor en afdød patient ikke når at komme i denne situation med hjernedød, idet man på grund af patientens tilstand beslutter at indstille behandlingen, hvorefter hele kroppen naturligvis dør. Denne patient, der ikke er hjernedød, men omvendt aldrig vil få nogen hjernefunktion, og forventelig er død om få minutter, har måske gode organer. I de senere år er der åbnet op for muligheden af, at en sådan patient bliver erklæret død efter hjertestopsbetingelserne som før 1990. Få minutter efter dødstidspunktet startes HLR, mens organerne opereres ud (222). Der er også eksempler på, at specifikke organer er blevet perfunderet med en form for organtilpasset ECMO efter donoren er død (223, 224). Dette forlænger tidsintervallet, man har til at transplanterer organet og man kan i øvrigt diagnosticere og behandle på organet (225). Første eksempel på dette udført på lunger blev beskrevet i 2001 af Stig Steen fra Lund, som også var ophavsmanden til LUCAS hjertemassage apparat (226).

Der skrives om ukontrolleret organdonation efter hjertestop, hvor man tænker på hjertestoppatienter udenfor hospital, der får ROSC, men aldrig vågner op. Dette kan give flere donorer, men bedst på de store hospitaler, hvor der kan foretages transplantationer (227-229).

Der er perspektiver for at udnytte et udrykningsteam til andet end hypotermi, nemlig organdonation. Hvis en potentiel donor ligger på en intensiv afdeling på et sygehus, og man har besluttet at indstille behandlingen, f.eks. på grund af meget dårlig cirkulation eller dårlige lunger, kan det planlægges, så holdet er til stede, og forbereder ECMO med små sheats i lyskekarrene. I det øjeblik hjertet netop er stoppet, kan man indenfor få minutter måske etablere god cirkulation. Der er et svært etisk spørgsmål, idet man i visse tilfælde kunne forestille sig at patienten kommer til bevidsthed ved dette. Det skal afklares, hvor længe ECMO skal afventes efter hjertestop eller om der inden skal laves neurologiske tests for at sikre at patienten ikke kan vågne op. Hvis dette kan afklares, har man muligheden for at fragte donor i ambulance eller helikopter til et transplantationscenter under ECMO, hvorefter de enkelte organer kan udtages.



## Referencer

1. Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castren M, Smyth MA, Olasveengen T, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*. 2015;95:81-99.
2. Cabrini L, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Greco M, Vinciguerra F, Greco T, et al. Bystander-initiated chest compression-only CPR is better than standard CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2010;2(4):279-85.
3. Ogawa T, Akahane M, Koike S, Tanabe S, Mizoguchi T, Imamura T. Outcomes of chest compression only CPR versus conventional CPR conducted by lay people in patients with out of hospital cardiopulmonary arrest witnessed by bystanders: nationwide population based observational study. *Bmj*. 2011;342:c7106.
4. Lurie KG, Mulligan KA, McKnite S, Detloff B, Lindstrom P, Lindner KH. Optimizing standard cardiopulmonary resuscitation with an inspiratory impedance threshold valve. *Chest*. 1998;113(4):1084-90.
5. Bibelen. 1. Mosebog. p. 6-12.
6. Lee RV. Cardiopulmonary resuscitation in the eighteenth century. A historical perspective on present practice. *J Hist Med Allied Sci*. 1972;27(4):418-33.
7. Sonne O. Tidligere tiders metoder til genoplivning af druknede. *Dansk medicin historisk årbog: Dansk Medicinsk-historisk Selskab*; 2017. p. 58-98.
8. Cakulev I, Efimov IR, Waldo AL. Cardioversion: past, present, and future. *Circulation*. 2009;120(16):1623-32.
9. Hunter C. The hot bath: its physiology, use, and abuse. *Lancet (London, England)*. 1861:382-3.
10. Silvester H. A new method of resuscitating still-born children and of restoring persons apparently dead or drowned. *British Medical Journal*. 1858;2.
11. Gordon AS, Fainer DC, Ivy AC. Artificial respiration; a new method and a comparative study of different methods in adults. *Journal of the American Medical Association*. 1950;144(17):1455-64.
12. Nielsen H. En genoplivningsmetode. *Ugeskrift for laeger*. 1932;94.
13. Baskett TF. Resuscitation great. The Holger Nielsen method of artificial respiration. *Resuscitation*. 2007;74(3):403-5.
14. Drinker P, Shaw LA. AN APPARATUS FOR THE PROLONGED ADMINISTRATION OF ARTIFICIAL RESPIRATION: I. A Design for Adults and Children. *The Journal of clinical investigation*. 1929;7(2):229-47.
15. Ibsen B. The anaesthetist's viewpoint on the treatment of respiratory complications in poliomyelitis during the epidemic in Copenhagen, 1952. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1954;47(1):72-4.
16. Berthelsen PG. Manual positive pressure ventilation and the Copenhagen poliomyelitis epidemic 1952: An attempt at setting the record straight. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2014;58(5):503-7.
17. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *Jama*. 1960;173:1064-7.
18. Aquilina O. A brief history of cardiac pacing 2006 [updated AprPMC3232561]. 2006/04/01:[17-81]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232561/?report=reader>.
19. Zoll PM, Linenthal AJ, Norman LR, Paul MH, Gibson W. Use of external electric pacemaker in cardiac arrest. *Journal of the American Medical Association*. 1955;159(15):1428-31.
20. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, Paul MH, Norman LR. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *The New England journal of medicine*. 1956;254(16):727-32.

21. Braunwald E. The rise of cardiovascular medicine. *European heart journal*. 2012;33(7):838-45, 45a.
22. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *The New England journal of medicine*. 1979;301(2):61-8.
23. Berger RL. Nazi science--the Dachau hypothermia experiments. *The New England journal of medicine*. 1990;322(20):1435-40.
24. Jakubik A, Ryn Z. [Pseudomedical experiments in Nazi concentration camps]. *Przegl Lek*. 1973;30(1):64-72.
25. A J, JR Z. Pseudo-medical experiments in Hitlers concentration camps [Available from: <https://www.mp.pl/auschwitz/journal/english/170062,pseudo-medical-experiments-in-hitlers-concentration-camps>].
26. Molnar GW. Survival of hypothermia by men immersed in the ocean. *Journal of the American Medical Association*. 1946;131(13):1046-50.
27. Xu X, Giesbrecht GG. A new look at survival times during cold water immersion. *Journal of thermal biology*. 2018;78:100-5.
28. House C. Cold water survival – an evidence-based update. *Journal of The Royal Naval Medical Service*. 2017;103(3):189-93.
29. Jessen K, Hagelsten JO. Peritoneal dialysis in the treatment of profound accidental hypothermia. *Aviation, space, and environmental medicine*. 1978;49(2):426-9.
30. Splittgerber FH, Talbert JG, Sweezer WP, Wilson RF. Partial cardiopulmonary bypass for core rewarming in profound accidental hypothermia. *Am Surg*. 1986;52(8):407-12.
31. Nielsen HK, Toft P, Koch J, Andersen PK. Hypothermic patients admitted to an intensive care unit: a fifteen year survey. *Dan Med Bull*. 1992;39(2):190-3.
32. Larach MG. Accidental hypothermia. *Lancet (London, England)*. 1995;345(8948):493-8.
33. Mair P, Kornberger E, Furtwaengler W, Balogh D, Antretter H. Prognostic markers in patients with severe accidental hypothermia and cardiocirculatory arrest. *Resuscitation*. 1994;27(1):47-54.
34. Lloyd EL. Accidental hypothermia. *Resuscitation*. 1996;32(2):111-24.
35. Vanggaard L, Eyolfson D, Xu X, Weseen G, Giesbrecht GG. Immersion of distal arms and legs in warm water (AVA rewarming) effectively rewarms mildly hypothermic humans. *Aviation, space, and environmental medicine*. 1999;70(11):1081-8.
36. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013;11(3):402-11.
37. van Stralen KJ, Terveer EM, Doggen CJ, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. The tortuous history of the implementation of early ambulation after delivery. *J R Soc Med*. 2007;100(2):90-6.
38. McFadden PM, Ochsner JL. A history of the diagnosis and treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ochsner J*. 2002;4(1):9-13.
39. Griswold RA. The Trendelenburg Operation for Pulmonary Embolism. *Ann Surg*. 1933;98(1):33-42.
40. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*. 2020;41(4):543-603.
41. Sharp EH. Pulmonary embolectomy: successful removal of a massive pulmonary embolus with the support of cardiopulmonary bypass. Case report. *Ann Surg*. 1962;156(1):1-4.
42. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol*. 1989;42(2):135-9.
43. Leth PM, Kamionka L, Vinther N. [Fatal pulmonary thromboembolism]. *Ugeskrift for laeger*. 2006;168(46):3998-4000.
44. Hyers TM. Management of venous thromboembolism: past, present, and future. *Arch Intern Med*. 2003;163(7):759-68.

45. Kälebo P, Anthmyr BA, Eriksson BI, Zachrisson BE. Phlebographic findings in venous thrombosis following total hip replacement. *Acta Radiol.* 1990;31(3):259-63.
46. Shumaker HB. The birth of an idea and the development of cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Stammers AH, Ungerleider RM, editors. *Cardiopulmonary Bypass, Principle and Practice.* Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Williams; 2008. p. 21-32.
47. Gibbon JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota medicine.* 1954;37(3):171-85; passim.
48. Gott VL, Shumway NE. Cross-circulation: a milestone in cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2004;127(3):617.
49. Lillehei C. Historical development of cardiopulmonary bypass in Minnesota. In: Gravlee G, editor. *Cardiopulmonary Bypass.* Philadelphia: Lippincott Williams & Willimas; 2008. p. 3-20.
50. Sealy WC, Brown IW, Jr., Young WG, Jr. A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open heart surgery. *Ann Surg.* 1958;147(5):603-13.
51. Lindskov C, Jensen RH, Sprogøe P, Klaborg KE, Kirkegaard H, Severinsen IK, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with severe acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(3):303-11.
52. Wagner K, Sangolt GK, Risnes I, Karlsen HM, Nilsen JE, Strand T, et al. Transportation of critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion.* 2008;23(2):101-6.
53. Achievements of FELASA over the past 40 years. *Laboratory animals.* 2018;52(4):427.
54. Flecknell P. Replacement, reduction and refinement. *Altex.* 2002;19(2):73-8.
55. Steen S, Liao Q, Pierre L, Paskevicius A, Sjöberg T. Evaluation of LUCAS, a new device for automatic mechanical compression and active decompression resuscitation. *Resuscitation.* 2002;55(3):285-99.
56. Idris AH, Becker LB, Ornato JP, Hedges JR, Bircher NG, Chandra NC, et al. Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research: a statement for health care professionals from a Task Force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. *Annals of emergency medicine.* 1996;28(5):527-41.
57. Waters DJ, Belz M, Lawse D, Ulstad D. Portable cardiopulmonary bypass: resuscitation from prolonged ice-water submersion and asystole. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(4):1018-9.
58. Walpoth BH, Walpoth-Aslan BN, Mattle HP, Radanov BP, Schroth G, Schaeffler L, et al. Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blood warming. *The New England journal of medicine.* 1997;337(21):1500-5.
59. Gilbert M, Busund R, Skagseth A, Nilsen PA, Solbo JP. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7 degrees C with circulatory arrest. *Lancet (London, England).* 2000;355(9201):375-6.
60. Silfvast T, Pettila V. Outcome from severe accidental hypothermia in Southern Finland--a 10-year review. *Resuscitation.* 2003;59(3):285-90.
61. Kjaergaard B, Tolboll P, Lydych S, Trautner S. A mobile system for the treatment of accidental hypothermia with extracorporeal circulation. *Perfusion.* 2001;16(6):453-9.
62. Morgan IS, Codispoti M, Sanger K, Mankad PS. Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13(5):526-32.
63. Mlejnsky F, Klein AA, Lindner J, Maruna P, Kvasnicka J, Kvasnicka T, et al. A randomised controlled trial of roller versus centrifugal cardiopulmonary bypass pumps in patients undergoing pulmonary endarterectomy. *Perfusion.* 2015;30(7):520-8.
64. O'Halloran CP, Thiagarajan RR, Yarlagadda VV, Barbaro RP, Nasr VG, Rycus P, et al. Outcomes of Infants Supported With Extracorporeal Membrane Oxygenation Using Centrifugal Versus Roller Pumps: An Analysis From the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(12):1177-84.

65. Kjaergaard B, Yoshida K, Christensen T, Tosato M. Ordinary surface ECG electrodes accurately reflect cardiac electric activity at hypothermia. *Eur J Emerg Med.* 2008;15(5):256-60.
66. Alhaddad IA, Khalil M, Brown EJ, Jr. Osborn waves of hypothermia. *Circulation.* 2000;101(25):E233-44.
67. Mareedu RK, Grandhe NP, Gangineni S, Quinn DL. Classic EKG changes of hypothermia. *Clin Med Res.* 2008;6(3-4):107-8.
68. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation.* 2015;95:148-201.
69. Part 8: advanced challenges in resuscitation. Section 3: special challenges in ECC 3A: hypothermia. *Resuscitation.* 2000;46(1-3):267-71.
70. Weinberg AD. Hypothermia. *Annals of emergency medicine.* 1993;22(2 Pt 2):370-7.
71. Lingwood BE, Dunster KR, Healy GN, Colditz PB. Effect of cooling and re-warming on cerebral and whole body electrical impedance. *Physiol Meas.* 2004;25(2):413-20.
72. Avellanas ML, Ricart A, Botella J, Mengelle F, Soteras I, Veres T, et al. [Management of severe accidental hypothermia]. *Med Intensiva.* 2012;36(3):200-12.
73. Brugger H, Durrer B, Adler-Kastner L, Falk M, Tschirky F. Field management of avalanche victims. *Resuscitation.* 2001;51(1):7-15.
74. Danzl DF, Pozos RS, Auerbach PS, Glazer S, Goetz W, Johnson E, et al. Multicenter hypothermia survey. *Annals of emergency medicine.* 1987;16(9):1042-55.
75. Schaller MD, Fischer AP, Perret CH. Hyperkalemia. A prognostic factor during acute severe hypothermia. *Jama.* 1990;264(14):1842-5.
76. OV A. Mitochondrial KATP channel function under hypoxia 2018 [Available from: <https://www.intechopen.com/books/hypoxia-and-anoxia/mitochondrial-katp-channel-function-under-hypoxia>].
77. Buse S, Blancher M, Viglino D, Pasquier M, Maignan M, Bouzat P, et al. The impact of hypothermia on serum potassium concentration: A systematic review. *Resuscitation.* 2017;118:35-42.
78. Advanced Trauma Life Support for Doctors, Student Manual. Tenth edition ed: American College of Surgeons, Chicago, Illinois; 2018.
79. Romlin BS, Winberg H, Janson M, Nilsson B, Bjork K, Jeppsson A, et al. Excellent Outcome With Extracorporeal Membrane Oxygenation After Accidental Profound Hypothermia (13.8 degrees C) and Drowning. *Critical care medicine.* 2015;43(11):e521-5.
80. Brugger H, Bouzat P, Pasquier M, Mair P, Fieler J, Darocha T, et al. Cut-off values of serum potassium and core temperature at hospital admission for extracorporeal rewarming of avalanche victims in cardiac arrest: A retrospective multi-centre study. *Resuscitation.* 2019;139:222-9.
81. Kjaergaard B, Jakobsen LK, Nielsen C, Knudsen PJ, Kristensen SR, Larsson A. Low plasma potassium in deep hypothermic cardiac arrest indicates that cardiac arrest is secondary to hypothermia: a porcine study. *Eur J Emerg Med.* 2010;17(3):131-5.
82. Laycock JR, Loughman E. Suxamethonium-induced hyperkalaemia following cold injury. *Anaesthesia.* 1986;41(7):739-41.
83. Wiberg S, Kjaergaard J, Kjaergaard B, Moller B, Nornberg B, Sorensen AM, et al. The biomarkers neuron-specific enolase and S100b measured the day following admission for severe accidental hypothermia have high predictive values for poor outcome. *Resuscitation.* 2017;121:49-53.
84. Pasquier M, Hugli O, Paal P, Darocha T, Blancher M, Husby P, et al. Hypothermia outcome prediction after extracorporeal life support for hypothermic cardiac arrest patients: The HOPE score. *Resuscitation.* 2018;126:58-64.
85. Pasquier M, Rousson V, Darocha T, Bouzat P, Kosinski S, Sawamoto K, et al. Hypothermia outcome prediction after extracorporeal life support for hypothermic cardiac arrest patients: An external validation of the HOPE score. *Resuscitation.* 2019;139:321-8.

86. Giesbrecht GG. Cold stress, near drowning and accidental hypothermia: a review. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2000;71(7):733-52.
87. Bjerregaard J, Kjaergaard B. [ABC ahead of rewarming in the treatment of accidental hypothermia]. *Ugeskrift for læger*. 2014;176(1):64-7.
88. Biggers A. Everything you need to know about hypothermia <https://www.medicalnewstoday.com/articles/182197>: Medical News Today; 2018 [
89. Durrer B, Brugger H, Syme D. The medical on-site treatment of hypothermia: ICAR-MEDCOM recommendation. *High altitude medicine & biology*. 2003;4(1):99-103.
90. Brown DJ, Brugger H, Boyd J, Paal P. Accidental hypothermia. *The New England journal of medicine*. 2012;367(20):1930-8.
91. Kjaergaard B, Bach P. Warming of patients with accidental hypothermia using warm water pleural lavage. *Resuscitation*. 2006;68(2):203-7.
92. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, Curreri PW. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *The Journal of trauma*. 1987;27(9):1019-24.
93. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*. 2008;108(1):71-7.
94. Alexander L. The treatment of shock from prolonged exposure to cold, especially in water: Combined Intelligence Objective Subcommittee; 1945. 26-37 p.
95. Mydske S, Thomassen Ø. Is prehospital use of active external warming dangerous for patients with accidental hypothermia: a systematic review. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2020;28(1):77.
96. JP M-B. A treatise on the effects and properties of cold, with a sketch, historical and medical of the Russian campaign. M S, editor. Edinburgh: MacLachlan & Stewart; 1826.
97. Lloyd EL. The cause of death after rescue. *Int J Sports Med*. 1992;13 Suppl 1:S196-9.
98. Iversen RJ, Atkin SH, Jaker MA, Quadrel MA, Tortella BJ, Odom JW. Successful CPR in a severely hypothermic patient using continuous thoracostomy lavage. *Annals of emergency medicine*. 1990;19(11):1335-7.
99. Hall KN, Syverud SA. Closed thoracic cavity lavage in the treatment of severe hypothermia in human beings. *Annals of emergency medicine*. 1990;19(2):204-6.
100. Plaisier BR. Thoracic lavage in accidental hypothermia with cardiac arrest--report of a case and review of the literature. *Resuscitation*. 2005;66(1):99-104.
101. Freude T, Gillen S, Ehnert S, Nüssler A, Stöckle U, Charalambakis N, et al. Therapeutic peritoneal lavage with warm saline solution as an option for a critical hypothermic trauma patient. *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126(1-2):56-61.
102. Brunette DD, Sterner S, Robinson EP, Ruiz E. Comparison of gastric lavage and thoracic cavity lavage in the treatment of severe hypothermia in dogs. *Annals of emergency medicine*. 1987;16(11):1222-7.
103. Murakami T, Yoshida T, Kurokuchi A, Takamatsu K, Teranishi Y, Shigeta K, et al. Accidental Hypothermia Treated by Hemodialysis in the Acute Phase: Three Case Reports and a Review of the Literature. *Intern Med*. 2019;58(18):2743-8.
104. Caluwé R, Vanholder R, Dhondt A. Hemodialysis as a treatment of severe accidental hypothermia. *Artificial organs*. 2010;34(3):237-9.
105. Owda A, Osama S. Hemodialysis in management of hypothermia. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(2):E8.
106. Kjaergaard B, Skou J. Accidental hypothermi hos multitraumatiseret behandlet med varmt vand via pleuradræn, en kasuistik. *Scand J Trauma Emerg med*. 2002;10 (3):141-2.
107. Althaus U, Aeberhard P, Schüpbach P, Nachbur BH, Mühlemann W. Management of profound accidental hypothermia with cardiorespiratory arrest. *Ann Surg*. 1982;195(4):492-5.
108. Little G. Accidental hypothermic cardiac arrest and rapid mediastinal warming with pleural lavage: a survivor after 3.5 hours of manual CPR. *BMJ Case Rep*. 2017;2017.

109. Zafren K, Mechem C. Accidental hypothermia in adults. In: UpToDate [https://www.uptodate-com.auh.aub.aau.dk/contents/accidental-hypothermia-in-adults?search=accidental%20hypothermia%20in%20adults&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=12021](https://www.uptodate-com.auh.aub.aau.dk/contents/accidental-hypothermia-in-adults?search=accidental%20hypothermia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=12021) [
110. Kjaergaard B, Danielsen AV, Simonsen C, Wiberg S. A paramilitary retrieval team for accidental hypothermia. Insights gained from a simple classification with advanced treatment over 16 years in Denmark. *Resuscitation*. 2020;156:114-9.
111. von Segesser LK. Surface coating of cardiopulmonary bypass circuits. *Perfusion*. 1996;11(3):241-5.
112. von Segesser LK. Cardiopulmonary support and extracorporeal membrane oxygenation for cardiac assist. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(2):672-7.
113. von Segesser LK, Turina M. [Cardiopulmonary bypass over 24 hours without systemic anticoagulation: new horizons?]. *Helv Chir Acta*. 1990;57(2):389-93.
114. Akata T, Yamaura K, Kandabashi T, Sadamatsu S, Takahashi S. Changes in body temperature during profound hypothermic cardiopulmonary bypass in adult patients undergoing aortic arch reconstruction. *Journal of anesthesia*. 2004;18(2):73-81.
115. Jensen BN, Jeppesen LJ, Mortensen BB, Kjaergaard B, Andreasen H, Glavind K. The superiority of rectal thermometry to oral thermometry with regard to accuracy. *J Adv Nurs*. 1994;20(4):660-5.
116. Nauphal M, El-Khatib M, Taha S, Haroun-Bizri S, Alameddine M, Baraka A. Effect of alpha-stat vs. pH-stat strategies on cerebral oximetry during moderate hypothermic cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(1):15-9.
117. Pokela M, Dahlbacka S, Biancari F, Vainionpää V, Salomäki T, Kiviluoma K, et al. pH-stat versus alpha-stat perfusion strategy during experimental hypothermic circulatory arrest: a microdialysis study. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(4):1215-26.
118. Kjaergaard B, Frost A, Rasmussen BS, Kruger K, Ravkilde J. Extra corporeal life support makes advanced radiologic examinations and cardiac interventions possible in patients with cardiac arrest. *Resuscitation*. 2011;82(5):623-6.
119. Wanscher M, Agersnap L, Ravn J, Yndgaard S, Nielsen JF, Danielsen ER, et al. Outcome of accidental hypothermia with or without circulatory arrest: experience from the Danish Praesto Fjord boating accident. *Resuscitation*. 2012;83(9):1078-84.
120. Kjaergaard B, Sevcencu C, Magnusdottir SO, Krarup HB, Nielsen TN. Recover of peripheral nerve function after prolong hypothermic cardiac arrest in a porcine model with extra corporeal life support. *Journal of thermal biology*. 2017;64:41-7.
121. Kjaergaard B, Danielsen AV, Simonsen C, Wiberg S. Reply to: Are mobile ECMO teams necessary to treat accidental hypothermia? *Resuscitation*. 2020.
122. Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jerng JS, Chang WT, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9638):554-61.
123. Chen YS, Yu HY, Huang SC, Lin JW, Chi NH, Wang CH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support can extend the duration of cardiopulmonary resuscitation. *Critical care medicine*. 2008;36(9):2529-35.
124. Obling L, Wiberg S, Møller JE, Hassager C, Terkelsen CJ, Holmvang L, et al. [Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital refractory cardiac arrest]. *Ugeskrift for laeger*. 2017;179(44).
125. Abrams D, Garan AR, Abdelbary A, Bacchetta M, Bartlett RH, Beck J, et al. Position paper for the organization of ECMO programs for cardiac failure in adults. *Intensive care medicine*. 2018;44(6):717-29.



126. Leidel BA, Kunzelmann M, Bitterling H, Reichle F, Wirth S, Kanz KG. Computer tomography showing left coronary artery occlusion in a patient having manual chest compressions. *Resuscitation*. 2009;80(3):295-6.
127. Wirth S, Körner M, Treitl M, Linsenmaier U, Leidel BA, Jaschkowitz T, et al. Computed tomography during cardiopulmonary resuscitation using automated chest compression devices--an initial study. *European radiology*. 2009;19(8):1857-66.
128. Lidegran M, Palmér K, Jorulf H, Lindén V. CT in the evaluation of patients on ECMO due to acute respiratory failure. *Pediatr Radiol*. 2002;32(8):567-74.
129. Lidegran M. Advanced radiological imaging in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. Stockholm, Sweden: Karolinska Institutet; 2006.
130. Liu KL, Wang YF, Chang YC, Huang SC, Chen SJ, Tsang YM, et al. Multislice CT scans in patients on extracorporeal membrane oxygenation: emphasis on hemodynamic changes and imaging pitfalls. *Korean J Radiol*. 2014;15(3):322-9.
131. Lee S, Chaturvedi A. Imaging adults on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Insights Imaging*. 2014;5(6):731-42.
132. Yang KJ, Wang CH, Huang YC, Tseng LJ, Chen YS, Yu HY. Clinical experience of whole-body computed tomography as the initial evaluation tool after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients of out-of-hospital cardiac arrest. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2020;28(1):54.
133. Grejs AM, Gjedsted J, Pedersen M, Birke-Sørensen H, Rauff-Mortensen A, Andersen KK, et al. Cerebral Effects of Targeted Temperature Management Methods Assessed by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Therapeutic hypothermia and temperature management*. 2016;6(4):198-207.
134. Gutierrez LG, Rovira A, Portela LA, Leite Cda C, Lucato LT. CT and MR in non-neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: radiological findings with pathophysiological correlations. *Neuroradiology*. 2010;52(11):949-76.
135. Lidegran MK, Frenckner BP, Mosskin M, Nordell B, Palmér K, Lindén VB. MRI of the brain and thorax during extracorporeal membrane oxygenation: preliminary report from a pig model. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2006;52(1):104-9.
136. Meyer G, Koning R, Sors H. Transvenous catheter embolectomy. *Semin Vasc Med*. 2001;1(2):247-52.
137. Frisbie JH. An animal model for venous thrombosis and spontaneous pulmonary embolism. *Spinal Cord*. 2005;43(11):635-9.
138. Stenmark KR, Meyrick B, Galie N, Mooi WJ, McMurtry IF. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2009;297(6):L1013-32.
139. Kline JA, Kubin AK, Patel MM, Easton EJ, Seupal RA. Alveolar dead space as a predictor of severity of pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 2000;7(6):611-7.
140. Kjaergaard B, Kristensen SR, Risom M, Larsson A. A porcine model of massive, totally occlusive, pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2009;124(2):226-9.
141. Tsang JY, Lamm WJ, Starr IR, Hlastala MP. Spatial pattern of ventilation-perfusion mismatch following acute pulmonary thromboembolism in pigs. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2005;98(5):1862-8.
142. Evandro MN-N, Daren MB, Jeffrey AK. The resistance of swine blood clots to alteplase-induced thrombolysis in vitro is concentration-dependent. *Thrombosis Update*. 2021;2:100035.
143. Gade IL, Schultz JG, Cehofski LJ, Kjaergaard B, Severinsen MT, Rasmussen BS, et al. Exhaled breath condensate in acute pulmonary embolism; a porcine study of effect of condensing temperature and feasibility of protein analysis by mass spectrometry. *J Breath Res*. 2020.
144. Schultz J, Andersen A, Gade IL, Kjaergaard B, Nielsen-Kudsk JE. Riociguat, sildenafil and inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance and improves right ventricular function in a

- porcine model of acute pulmonary embolism. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2019;2048872619840772.
145. Schultz J, Andersen A, Gade IL, Ringgaard S, Kjaergaard B, Nielsen-Kudsk JE. A porcine in-vivo model of acute pulmonary embolism. *Pulmonary circulation*. 2018;8(1):2045893217738217.
  146. Schultz J, Andersen A, Lyhne MD, Arcanjo DDR, Kjaergaard B, Simonsen U, et al. Terlipressin Increases Systemic and Lowers Pulmonary Arterial Pressure in Experimental Acute Pulmonary Embolism. *Critical care medicine*. 2020.
  147. Trendelenburg F. Über die operative Behandlung der Embolien des Lungearterie. *Arch Klin Chir*. 1908;86:686-700.
  148. Westerborn A. Trendelenburg's Operation for Pulmonary Embolism: Report of a Recent Additional Case. *Ann Surg*. 1931;93(4):816-8.
  149. Wik L, Olsen JA, Persse D, Sterz F, Lozano M, Jr., Brouwer MA, et al. Manual vs. integrated automatic load-distributing band CPR with equal survival after out of hospital cardiac arrest. The randomized CIRC trial. *Resuscitation*. 2014;85(6):741-8.
  150. Yenari MA, Palmer JT, Bracci PM, Steinberg GK. Thrombolysis with tissue plasminogen activator (tPA) is temperature dependent. *Thrombosis research*. 1995;77(5):475-81.
  151. Yoshihara H, Yamamoto T, Mihara H. Changes in coagulation and fibrinolysis occurring in dogs during hypothermia. *Thrombosis research*. 1985;37(4):503-12.
  152. Kjaergaard B, Rasmussen BS, de Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thrombosis research*. 2012;129(4):e147-51.
  153. Aagaard R, Lofgren B, Caap P, Mygind-Klausen T, Botker MT, Granfeldt A. A low end-tidal CO<sub>2</sub>/arterial CO<sub>2</sub> ratio during cardiopulmonary resuscitation suggests pulmonary embolism. *Resuscitation*. 2018;133:137-40.
  154. Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive Pulmonary Embolism: Extracorporeal Membrane Oxygenation and Surgical Pulmonary Embolectomy. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2017;38(1):66-72.
  155. Spagnolo S, Grasso MA, Tesler UF. Retrograde pulmonary perfusion improves results in pulmonary embolectomy for massive pulmonary embolism. *Texas Heart Institute journal*. 2006;33(4):473-6.
  156. Zarrabi K, Zolghadrasli A, Ostovan MA, Azimifar A. Short-term results of retrograde pulmonary embolectomy in massive and submassive pulmonary embolism: a single-center study of 30 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(4):890-3.
  157. Kjaergaard B, Hønge JL, Magnusdottir SO, Rasmussen BS, Baandrup UT, Hasenkam JM, et al. Retrograde lung perfusion in the treatment of massive pulmonary embolism. A randomised porcine study. *Thromb Res*. 2015;135(2):410-4.
  158. Vidal Melo MF, Harris RS, Layfield D, Musch G, Venegas JG. Changes in regional ventilation after autologous blood clot pulmonary embolism. *Anesthesiology*. 2002;97(3):671-81.
  159. Tsang JY, Lamm WJ, Swenson ER. Regional CO<sub>2</sub> tension quantitatively mediates homeostatic redistribution of ventilation following acute pulmonary thromboembolism in pigs. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2009;107(3):755-62.
  160. Tsang JY, Hogg JC. Gas exchange and pulmonary hypertension following acute pulmonary thromboembolism: has the emperor got some new clothes yet? *Pulmonary circulation*. 2014;4(2):220-36.
  161. Husted SE, Christiansen T, Hassager C, Mortensen J, Jensen KS, Nielsen JD. Lungeemboli. *Cardiologisk forum*; 2004.
  162. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost*. 2018;118(3):539-46.
  163. Gade IL, Braekkan SK, Naess IA, Hansen JB, Cannegieter SC, Overvad K, et al. The impact of initial cancer stage on the incidence of venous thromboembolism: the Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) Cohort. *J Thromb Haemost*. 2017;15(8):1567-75.



164. Gade IL, Severinsen MT, Kragholm KH, Kristensen SR, Torp-Pedersen C, Riddersholm SJ. Epidemiology of Venous Thromboembolism After Second Cancer. *Clin Epidemiol*. 2020;12:377-86.
165. Aagaard R, Caap P, Hansson NC, Botker MT, Granfeldt A, Lofgren B. Detection of Pulmonary Embolism During Cardiac Arrest-Ultrasonographic Findings Should Be Interpreted With Caution. *Critical care medicine*. 2017;45(7):e695-e702.
166. Aagaard R, Granfeldt A, Botker MT, Mygind-Klausen T, Kirkegaard H, Lofgren B. The Right Ventricle Is Dilated During Resuscitation From Cardiac Arrest Caused by Hypovolemia: A Porcine Ultrasound Study. *Critical care medicine*. 2017;45(9):e963-e70.
167. Kjaergaard B, Kristensen JH, Sindby JE, de Neergaard S, Rasmussen BS. Extracorporeal membrane oxygenation in life-threatening massive pulmonary embolism. *Perfusion*. 2019;267659119830014.
168. Desilles JP, Loyau S, Syvannarath V, Gonzalez-Valcarcel J, Cantier M, Louedec L, et al. Alteplase Reduces Downstream Microvascular Thrombosis and Improves the Benefit of Large Artery Recanalization in Stroke. *Stroke*. 2015;46(11):3241-8.
169. Matrat A, De Mazancourt P, Derex L, Nighoghossian N, Ffrench P, Rousson R, et al. Characterization of a severe hypofibrinogenemia induced by alteplase in two patients thrombolysed for stroke. *Thrombosis research*. 2013;131(1):e45-8.
170. Kawahito K, Murata S, Adachi H, Ino T, Fuse K. Resuscitation and circulatory support using extracorporeal membrane oxygenation for fulminant pulmonary embolism. *Artificial organs*. 2000;24(6):427-30.
171. Maggio P, Hemmila M, Haft J, Bartlett R. Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism. *The Journal of trauma*. 2007;62(3):570-6.
172. Soar J, Nolan JP, Bottiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015;95:100-47.
173. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal*. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
174. Grove E, Kjærgaard J, Pareek M, M W, T K. Lungeemboli og dyb venetrombose: Dansk Cardiologisk Selskab; 2020 [Available from: <https://nbv.cardio.dk/lungeemboli>].
175. Oh YN, Oh DK, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Lee JS, et al. Use of extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute high-risk pulmonary embolism: a case series with literature review. *Acute Crit Care*. 2019;34(2):148-54.
176. Lin TW, Tsai MT, Hu YN, Wang YC, Wen JS, Wu HY, et al. Simultaneous Thrombolysis and Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Massive Pulmonary Emboli. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(3):923-9.
177. Lehnert P, Kjærgaard B. Lungeemboli. Roskilde, Denmark: FADL's forlag; 2020. 736-44 p.
178. Liang Y, Nie SP, Wang X, Thomas A, Thompson E, Zhao GQ, et al. Role of Pulmonary Embolism Response Team in patients with intermediate- and high-risk pulmonary embolism: a concise review and preliminary experience from China. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17(8):510-8.
179. Reza N, Dudzinski DM. Pulmonary embolism response teams. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2015;17(6):387.
180. Zern EK, Young MN, Rosenfield K, Kabrhel C. A Pulmonary Embolism Response Team: initial experiences and future directions. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2017;15(6):481-9.
181. Al-Bawardy R, Rosenfield K, Borges J, Young MN, Albaghdadi M, Rosovsky R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a case series and review of the literature. *Perfusion*. 2019;34(1):22-8.
182. Anders K, Christian Schmidt M, Jacob Gammelgaard S, Nicholas G, Hui Z, Asger A, et al. The use of thrombolytic therapy in a multidisciplinary pulmonary embolism response team. *Thrombosis Update*. 2021;2:100036.

183. Dorlac GR, Fang R, Pruitt VM, Marco PA, Stewart HM, Barnes SL, et al. Air transport of patients with severe lung injury: development and utilization of the Acute Lung Rescue Team. *The Journal of trauma*. 2009;66(4 Suppl):S164-71.
184. Cannon J, Pamplin J, Zonies D, Mason P, Sine C, Cancio L, et al. Acute Respiratory Failure. *Mil Med*. 2018;183(suppl\_2):123-9.
185. Kjaergaard B, Christensen T, Neumann PB, Nürnberg B. Aero-medical evacuation with interventional lung assist in lung failure patients. *Resuscitation*. 2007;72(2):280-5.
186. Wang PL, Brooks SC. Mechanical versus manual chest compressions for cardiac arrest. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):Cd007260.
187. Kyrval HS, Ahmad K. [Automatic mechanical chest compression during helicopter transportation]. *Ugeskrift for læger*. 2010;172(46):3190-1.
188. Kjaergaard B, Bavarskis E, Magnusdottir SO, Runge C, Erentaite D, Vogt JS, et al. Four ways to ventilate during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model: a randomized study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2016;24:67.
189. Isabey D, Boussignac G, Harf A. Effect of air entrainment on airway pressure during endotracheal gas injection. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1989;67(2):771-9.
190. Steen S, Liao Q, Pierre L, Paskevicius A, Sjöberg T. Continuous intratracheal insufflation of oxygen improves the efficacy of mechanical chest compression-active decompression CPR. *Resuscitation*. 2004;62(2):219-27.
191. Kjaergaard B, Zepernick PR, Bergmann A, Jensen HK, Mladenovic M, Rasmussen BS. CT-guided needle lung biopsy is possible during apneic oxygenation: a case series. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2013;8(1):73.
192. Nielsen ND, Andersen G, Kjaergaard B, Staerkind ME, Larsson A. Alveolar accumulation/concentration of nitrogen during apneic oxygenation with arteriovenous carbon dioxide removal. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2010;56(1):30-4.
193. Nielsen ND, Kjaergaard B, Koefoed-Nielsen J, Steensen CO, Larsson A. Apneic oxygenation combined with extracorporeal arteriovenous carbon dioxide removal provides sufficient gas exchange in experimental lung injury. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2008;54(4):401-5.
194. Wang S, Wu JY, Guo ZJ, Li CS. Effect of rescue breathing during cardiopulmonary resuscitation on lung function after restoration of spontaneous circulation in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Critical care medicine*. 2013;41(1):102-10.
195. Demestiha TD, Pantazopoulos IN, Xanthos TT. Use of the impedance threshold device in cardiopulmonary resuscitation. *World J Cardiol*. 2010;2(2):19-26.
196. Langhelle A, Stromme T, Sunde K, Wik L, Nicolaysen G, Steen PA. Inspiratory impedance threshold valve during CPR. *Resuscitation*. 2002;52(1):39-48.
197. Yannopoulos D, Aufderheide TP, Abella BS, Duval S, Frascone RJ, Goodloe JM, et al. Quality of CPR: An important effect modifier in cardiac arrest clinical outcomes and intervention effectiveness trials. *Resuscitation*. 2015;94:106-13.
198. Olasveengen TM, Prescott RJ, Kramer-Johansen J. Impedance threshold device (ITD) during cardiac arrest--Does it work or not? *Resuscitation*. 2015;94:A3-4.
199. Aufderheide TP, Yannopoulos D, Lick CJ, Myers B, Romig LA, Stothert JC, et al. Implementing the 2005 American Heart Association Guidelines improves outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Heart Rhythm*. 2010;7(10):1357-62.
200. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2010;81(10):1305-52.
201. Menegazzi JJ, Salcido DD, Menegazzi MT, Rittenberger JC, Suffoletto BP, Logue ES, et al. Effects of an impedance threshold device on hemodynamics and restoration of spontaneous circulation in

- prolonged porcine ventricular fibrillation. *Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors.* 2007;11(2):179-85.
202. Debaty G, Segal N, Matsuura T, Fahey B, Wayne M, Mahoney B, et al. Hemodynamic improvement of a LUCAS 2 automated device by addition of an impedance threshold device in a pig model of cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014;85(12):1704-7.
203. Aufderheide TP, Nichol G, Rea TD, Brown SP, Leroux BG, Pepe PE, et al. A trial of an impedance threshold device in out-of-hospital cardiac arrest. *The New England journal of medicine.* 2011;365(9):798-806.
204. Aufderheide TP, Frascone RJ, Wayne MA, Mahoney BD, Swor RA, Domeier RM, et al. Standard cardiopulmonary resuscitation versus active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation with augmentation of negative intrathoracic pressure for out-of-hospital cardiac arrest: a randomised trial. *Lancet (London, England).* 2011;377(9762):301-11.
205. Kjaergaard B, Holdgaard HO, Magnusdottir SO, Lundbye-Christensen S, Christensen EF. An impedance threshold device did not improve carotid blood flow in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Journal of translational medicine.* 2020;18(1):83.
206. Bondemark L, Ruf S. Randomized controlled trial: the gold standard or an unobtainable fallacy? *Eur J Orthod.* 2015;37(5):457-61.
207. Jones DS, Podolsky SH. The history and fate of the gold standard. *Lancet (London, England).* 2015;385(9977):1502-3.
208. Soar J, Deakin CD, Nolan JP, Abbas G, Alfonzo A, Handley AJ, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation.* 2005;67 Suppl 1:S135-70.
209. Deslarzes T, Rousson V, Yersin B, Durrer B, Pasquier M. An evaluation of the Swiss staging model for hypothermia using case reports from the literature. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine.* 2016;24:16.
210. Pasquier M, Carron PN, Rodrigues A, Dami F, Frochoux V, Sartori C, et al. An evaluation of the Swiss staging model for hypothermia using hospital cases and case reports from the literature. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine.* 2019;27(1):60.
211. Musi ME, Sheets A, Zafren K, Brugger H, Paal P, Hölzl N, et al. Clinical staging of accidental hypothermia: The Revised Swiss System: Recommendation of the International Commission for Mountain Emergency Medicine (ICAR MedCom). *Resuscitation.* 2021;162:182-7.
212. Bein T, Zonies D, Philipp A, Zimmermann M, Osborn EC, Allan PF, et al. Transportable extracorporeal lung support for rescue of severe respiratory failure in combat casualties. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(6):1450-6.
213. Fang R, Allan PF, Womble SG, Porter MT, Sierra-Nunez J, Russ RS, et al. Closing the "care in the air" capability gap for severe lung injury: the Landstuhl Acute Lung Rescue Team and extracorporeal lung support. *The Journal of trauma.* 2011;71(1 Suppl):S91-7.
214. Han YS, Tveita T, Prakash YS, Sieck GC. Mechanisms underlying hypothermia-induced cardiac contractile dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(3):H890-7.
215. Tveita T, Arteaga GM, Han YS, Sieck GC. Cardiac troponin-I phosphorylation underlies myocardial contractile dysfunction induced by hypothermia rewarming. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317(4):H726-h31.
216. Gjedsted J, Møller-Pedersen F, Jørgensen VL, Pasgaard T, Nielsen DV, Greisen J, et al. Behandling med ekstrakorporal membranoxxygenering af akut lungesvigt hos voksne i Danmark. *Ugeskrift for læger.* 2020;182:V06200413.
217. Magnúsdóttir SO, Maltesen RG, Haugaard Banch L, Baandrup UT, Valbjørn H, Andreassen T, et al. Hyperoxia affects the lung tissue: A porcine histopathological and metabolite study using five hours of apneic oxygenation. *Metabol Open.* 2019;4:100018.

218. LoMauro A, Aliverti A, Joensen O, Karaca I, Nyström PW, Larsson A, et al. Comparison of different methods for lung immobilization in an animal model. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2020;150:151-8.
219. Simonsen C, Magnúsdóttir SO, Andreasen JJ, Rohde MC, Kjaergaard B. ECMO improves survival following cardiogenic shock due to carbon monoxide poisoning - an experimental porcine model. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2018;26(1):103.
220. Simonsen C, Magnúsdóttir SO, Andreasen JJ, Bleeg RC, Lie C, Kjaergaard B. Long-Distance Transportation of Carbon Monoxide-Poisoned Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Seems Possible: A Porcine Feasibility Study. *Air medical journal*. 2019;38(3):178-82.
221. Rosenfeldt F. Heart, Lung and Circulation: From Idea to Reality in a Quarter of a Century. *Heart Lung Circ*. 2016;25(8):735-9.
222. Rajab TK, Singh SK. Donation After Cardiac Death Heart Transplantation in America Is Clinically Necessary and Ethically Justified. *Circulation Heart failure*. 2018;11(3):e004884.
223. Lazzeri C, Bonizzoli M, Valente S, Cianchi G, Migliaccio ML, Gensini GF, et al. The role of extracorporeal membrane oxygenation in donation after circulatory death. *Minerva Anestesiol*. 2014;80(11):1217-27.
224. Neyrinck A, Van Raemdonck D, Monbaliu D. Donation after circulatory death: current status. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013;26(3):382-90.
225. Weissenbacher A, Vrakas G, Nasralla D, Ceresa CDL. The future of organ perfusion and re-conditioning. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2019;32(6):586-97.
226. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9259):825-9.
227. Manara A, Domínguez-Gil B. Controlling the uncontrolled: Can we realise the potential of uncontrolled donation after circulatory death? *Resuscitation*. 2019;137:234-6.
228. Lazzeri C, Bonizzoli M, Franci A, Cianchi G, Batacchi S, Ciapetti M, et al. Out of hospital cardiac arrest and uncontrolled donation after circulatory death in a tertiary cardiac arrest center. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 2020;27(4):279-83.
229. Delsuc C, Faure A, Berthiller J, Dorez D, Matillon X, Meas-Yedid V, et al. Uncontrolled donation after circulatory death: comparison of two kidney preservation protocols on graft outcomes. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):3.