

Wytyczne opieki poresuscytacyjnej 2015 Europejskiej Rady Resuscytacji i Europejskiego Towarzystwa Intensywnej Terapii[☆]

5

Jerry P. Nolan^{a,b,*}, Jasmeet Soar^c, Alain Cariou^d, Tobias Cronberg^e, Véronique R.M. Moulaert^f, Charles D. Deakin^g, Bernd W. Bottiger^h, Hans Fribergⁱ, Kjetil Sunde^j, Claudio Sandroni^k

^a Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Royal United Hospital, Bath, UK

^b School of Clinical Sciences, University of Bristol, Bristol, UK

^c Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Southmead Hospital, Bristol, UK

^d Cochin University Hospital (APHP) and Paris Descartes University, Paris, France

^e Division of Neurology, Department of Clinical Sciences, Lund University, Lund, Sweden

^f Adelante, Centre of Expertise in Rehabilitation and Audiology, Hoensbroek, The Netherlands

^g Cardiac Anaesthesia and Cardiac Intensive Care and NIHR Southampton Respiratory Biomedical Research Unit, University Hospital, Southampton, UK

^h Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

ⁱ Division of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Department of Clinical Sciences, Lund University, Lund, Sweden

^j Division of Emergencies and Critical Care, Department of Anaesthesiology, Oslo University Hospital and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

^k Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy

Podsumowanie zmian od Wytycznych 2010

W 2010 roku temat ten był włączony w rozdział dotyczący zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych Wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji (ERC)¹. Współpraca ERC z przedstawicielami Europejskiego Towarzystwa Intensywnej Terapii zaowocowała wytycznymi dotyczącymi opieki poresuscytacyjnej, które rozpoznają istotę wysokiej jakości opieki poresuscytacyjnej, jako kluczowego ogniwa łańcucha przeżycia². Wytyczne te dotyczące opieki poresuscytacyjnej zostały jednocześnie opublikowane w *Resuscitation* i *Intensive Care Medicine*.

Najważniejsze od 2010 roku zmiany dotyczące opieki poresuscytacyjnej obejmują:

- Większy nacisk kładzie się na potrzebę pilnej koronarografii i przeszukanej interwencji wieńcowej po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia o prawdopodobnej etiologii kardiologicznej.
- Kontrola temperatury docelowej (*targeted temperature management* – TTM) pozostaje ważnym zagadnieniem, ale istnieje teraz nowa opcja temperatury docelowej 36°C, zamiast poprzednio rekomendowanej 32–34°C.
- Prognozowanie opiera się obecnie na strategii multimodalnej, a nacisk kładzie się na właściwy odstęp czasowy dający możliwość poprawy stanu neurologicznego oraz ustąpienia działania leków sedujących.
- Dodano nowy podrozdział dotyczący rehabilitacji osób, które przeżyły zatrzymanie krążenia. Rekomendacje w tym zakresie obejmują systematycznie zorganizowaną odległą opiekę po zatrzymaniu krążenia, która powinna być ukierunkowana na potencjalne upośledzenie funkcji poznawczych i emocjonalnych, jak również gromadzenie informacji na ten temat.

[☆] Artykuł ten jest jednocześnie opublikowany w *Resuscitation* i *Intensive Care Medicine*.

* Korespondujący autor.

Adres e-mail: jerry.nolan@nhs.net (J.P. Nolan).

Międzynarodowy konsensus naukowy w dziedzinie resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz proces powstawania wytycznych

W skład International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) wchodzi przedstawiciele American Heart Association (AHA), European Resuscitation Council (ERC), Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC), Australian and New Zealand Committee on Resuscitation (ANZCOR), Resuscitation Council of Southern Africa (RCSA), Inter-American Heart Foundation (IAHF) i Resuscitation Council of Asia (RCA). Od roku 2000 badacze z organizacji członkowskich ILCOR oceniali wiedzę z zakresu resuscytacji w pięcioletnich cyklach. Ostatnia konferencja International Consensus Conference odbyła się w Dallas w lutym 2015 roku, a wnioski i zalecenia opublikowane w wyniku tego procesu stanowią podstawy aktualnych Wytycznych 2015 ERC, w tym wytycznych opieki poresuscytacyjnej ERC-ESICM. W ciągu trzech lat poprzedzających konferencję 250 recenzentów pochodzących z 39 krajów przeanalizowało tysiące publikacji dotyczących 169 określonych zagadnień z dziedziny resuscytacji. Każde zagadnienie zostało opracowane w standardowym formacie PICO – *Population, Intervention, Comparison, Outcome* (populacja, interwencja, porównanie wyników oraz końcowe wyniki leczenia). W celu oceny jakości dowodów i siły zaleceń ILCOR wykorzystano metodologię GRADE (*Grading for Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Każde zagadnienie PICO zostało opracowane przez co najmniej dwóch ekspertów, którzy zinterpretowali wszystkie istotne dane naukowe odnoszące się do danego zagadnienia i na ich podstawie wysunęli odpowiednie stwierdzenia naukowe. W oparciu o te dane odpowiednie grupy robocze opracowały konsensus dotyczący zaleceń terapeutycznych. Po dodatkowej analizie przez organizacje członkowskie ILCOR i kolegium

redakcyjne sformułowano ostateczne stwierdzenia naukowe oraz opracowano zalecenia terapeutyczne, które opublikowano w „Resuscitation” i „Circulation” w postaci dokumentu CoSTR 2015 (2015 *Consensus on Science and Treatment Recommendations*). Wytyczne dotyczące opieki poresuscytacyjnej ERC-ESICM powstały w oparciu o dokument CoSTR i reprezentują konsensus grupy opracowującej wytyczne, do której zalicza się zarówno reprezentantów z ramienia ERC, jak i ESICM.

Wprowadzenie

Skuteczny powrót spontanicznego krążenia (*return of spontaneous circulation* – ROSC) jest pierwszym krokiem w kierunku osiągnięcia celu, jakim jest całkowity powrót do zdrowia po zatrzymaniu krążenia. Złożone procesy patofizjologiczne, jakie mają miejsce po globalnym niedokrwieniu podczas zatrzymania krążenia wraz z następującą reperfuzyją w czasie RKO i okresie po skutecznej resuscytacji, nazwano zespołem objawów po zatrzymaniu krążenia³. Wielu pacjentów będzie wymagać terapii wspomagającej pracę kilku narządów, w zależności od przyczyny zatrzymania krążenia i ciężkości przebiegu zespołu objawów po zatrzymaniu krążenia. Zastosowane w okresie po resuscytacji leczenie znacząco wpływa na ostateczny wynik leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem stopnia poprawy stanu neurologicznego⁴⁻¹¹. Faza poresuscytacyjna rozpoczyna się w miejscu, gdzie udało się przywrócić krążenie, ale po stabilizacji – w celu dalszej diagnostyki, monitorowania i leczenia – pacjent jest transportowany do najbardziej właściwego obszaru o wzmószonym nadzorze (np. sala wzmózonego nadzoru oddziału ratunkowego, pracownia hemodynamiki lub oddział intensywnej terapii). Algorytm dotyczący opieki poresuscytacyjnej (ryc. 5.1) podkreśla kluczowe interwencje wymagane w celu optymalizacji wyniku leczenia w tej grupie pacjentów.

Niektórzy pacjenci odzyskują przytomność szybko po zatrzymaniu krążenia – w opublikowanych raportach dotyczy to 15–46% pacjentów przyjętych do szpitala po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia¹²⁻¹⁴. Czas do podjęcia czynności ratunkowych, odsetek RKO wykonywanej przez świadków zdarzenia, czas do wykonania defibrylacji oraz czas trwania RKO wpływa na te wyniki¹⁴. Choć brak jest danych na ten temat, wydaje się uzasadnione, aby w przypadku wątpliwości dotyczących neurologicznego stanu pacjenta rekomendować wykonanie intubacji tchawicy i rozpoczęcie terapii mającej na celu optymalizację parametrów hemodynamicznych, oddechowych i metabolicznych pacjenta, wraz z rozpoczęciem kontroli temperatury docelowej zgodnie z lokalnym standardem postępowania.

Pośród pozostających w stanie śpiączki pacjentów przyjętych po zatrzymaniu krążenia do oddziału intensywnej terapii, 40–50% przeżywa do wypisu ze szpitala. Odsetek ten jest uzależniony od przyczyny zatrzymania krążenia oraz systemu i jakości opieki^{7,10,13-20}. Pacjenci przeżywający do wypisu ze szpitala w większości przypadków osiągają dobry neurologiczny wynik leczenia, choć wielu z nich wykazuje niewielkiego stopnia upośledzenie funkcji poznawczych²¹⁻²⁴.

Zespół objawów po zatrzymaniu krążenia

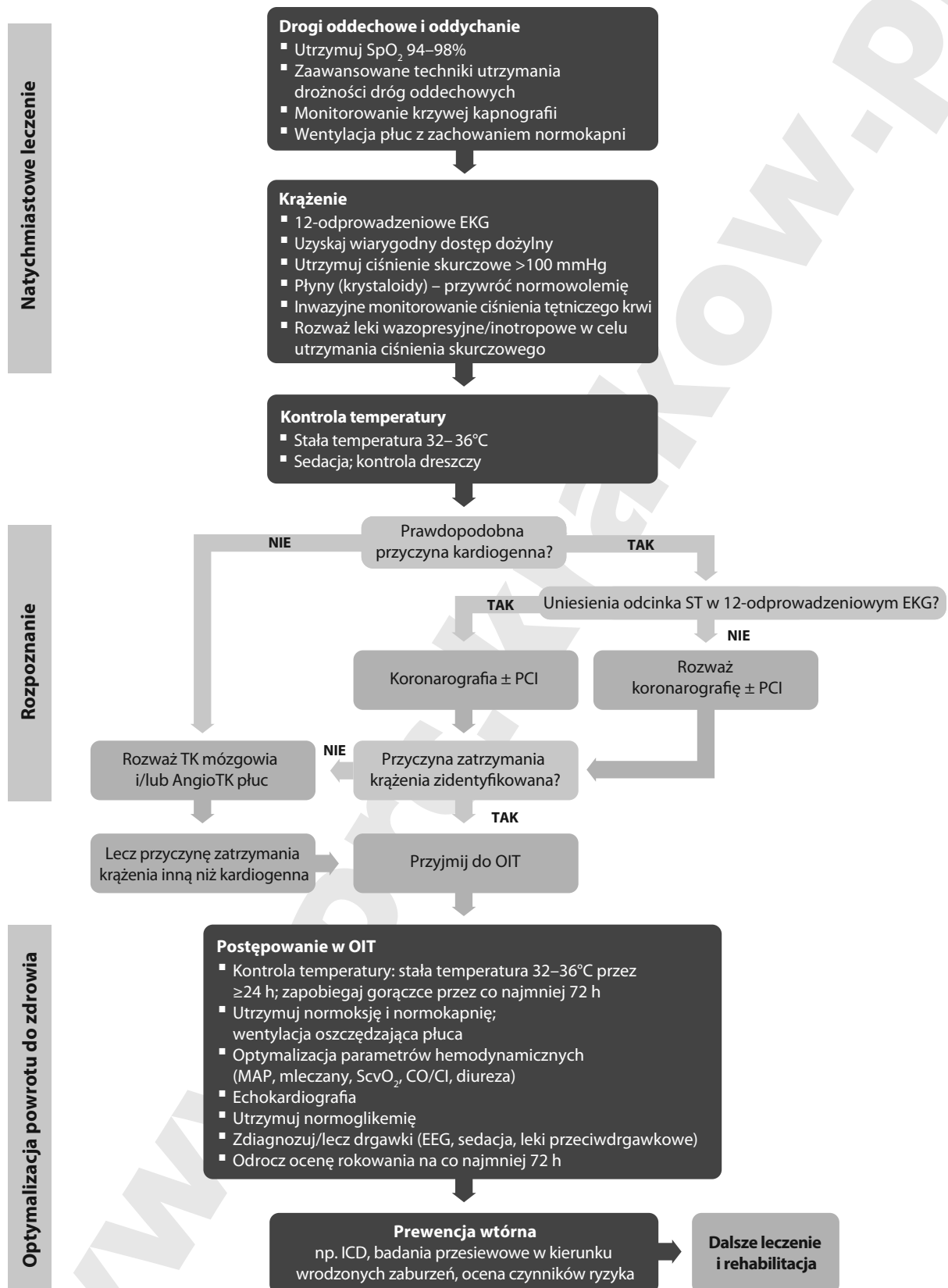
Na zespół objawów po zatrzymaniu krążenia składa się występujące po zatrzymaniu krążenia uszkodzenie mózgu, związana z zatrzymaniem krążenia dysfunkcja miokardium, uogólniona odpowiedź organizmu na niedokrwienie i reperfuzyję oraz wciąż obecna przyczyna zatrzymania krążenia^{3,25,26}. Ciężkość przebiegu tego zespołu objawów jest zmienna i zależy od czasu trwania i przyczyny zatrzymania krążenia. Może on w ogóle nie występować, jeżeli czas trwania zatrzymania krążenia jest krótki. Występujące po zatrzymaniu krążenia uszkodzenie mózgu może objawiać się śpiączką, drgawkami, miokloniami, zaburzeniami funkcji poznawczych o różnym stopniu nasilenia i śmiercią mózgu. Wśród pacjentów przeżywających do momentu przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, ale następnie umierających w trakcie hospitalizacji, uszkodzenie mózgu jest przyczyną śmierci u około 2/3 pacjentów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia i u około 25% pacjentów po wewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia²⁷⁻³⁰. Niewydolność krążenia jest odpowiedzialna za większość zgonów w ciągu pierwszych trzech dni terapii, podczas gdy uszkodzenie mózgu jest związane z większością zgonów występujących w tej grupie pacjentów w późniejszym okresie^{27,30,31}. Odstąpienie od terapii podtrzymującej funkcje narządów jest najczęstszą przyczyną zgonu (około 50%) w grupie pacjentów z prognozowanym złym wynikiem leczenia^{14,30}, co dodatkowo kładzie nacisk na istotę zaplanowanego procesu prognozowania wyniku leczenia (patrz niżej). Występujące po zatrzymaniu krążenia uszkodzenie mózgu może być nasilone niewydolnością w obrębie mikrokrążenia, upośledzeniem autoregulacji, hipotensją, hiperkarbią, hipoksją, hiperoksemią, gorączką, hipoglikemią, hiperglikemią i drgawkami. Dysfunkcja miokardium o znacznym stopniu nasilenia występuje często po zatrzymaniu krążenia, ale zwykle stan ten ulega poprawie w ciągu 2–3 dni, chociaż pełen powrót do wyjściowej czynności może trwać znacznie dłużej³²⁻³⁴. Niedokrwienie i reperfuzyja dotycząca całego organizmu w trakcie zatrzymania krążenia aktywuje szlaki immunologiczne i kaskadę krzepnięcia, przyczyniając się do rozwoju niewydolności wielonarządowej i zwiększenia ryzyka infekcji³⁵⁻⁴¹. Z tego względu zespół objawów po zatrzymaniu krążenia posiada wiele cech wspólnych z sepsą, włączając w to redukcję objętości wewnątrznaczyniowej, wazodylatację, uszkodzenie śródbłonna i zaburzenia dotyczące mikrokrążenia⁴²⁻⁴⁸.

Drogi oddechowe i oddychanie

Kontrola oksygenacji

U pacjentów, u których wystąpił krótkotrwały epizod zatrzymania krążenia, odpowiadający natychmiast na właściwe leczenie, może dojść do natychmiastowego powrotu prawidłowych czynności mózgu. W tej grupie pacjentów nie jest wymagana intubacja i wspomaganie wentylacji, ale powinni oni otrzymać tlen przez maskę twarzową, jeśli saturacja krwi tętniczej jest niższa niż 94%. Zarówno hipoksemia, jak i hiperkarbia zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego zatrzymania krążenia i mogą powodować wtórne uszkodzenie mózgu. Kilka prac na modelach zwie-

Powrót spontanicznego krążenia i śpiączka



Ryc. 5.1. Algorytm opieki poresuscytacyjnej

PCI – przeszłokardialna interwencja wieńcowa, TK – tomografia komputerowa, OIT – oddział intensywnej terapii, MAP – średnie ciśnienie tętnicze, $ScvO_2$ – utlenowanie centralnej krwi żyłnej, CO/CI – rzut serca/indeks sercowy, EEG – elektroencefalografia, ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator

rzęcych wskazuje, że hiperoksemia występująca wcześniej po ROSC powoduje stres oksydacyjny i uszkodzenie neuronów po epizodzie ich niedokrwienia⁴⁹⁻⁵³. Jedno badanie przeprowadzone na zwierzętach wykazało, że dostosowanie stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO_2) w celu osiągnięcia saturacji krwi tętniczej na poziomie 94–96% (kontrolowana reoksygenacja) w ciągu pierwszej godziny po ROSC skutkowało lepszym wynikiem neurologicznym leczenia niż zastosowanie 100% stężenia tlenu⁵⁴. Jedno badanie – kliniczna baza danych, w którym oceniono wyniki leczenia ponad 6000 pacjentów – potwierdza dane z badań na zwierzętach i pokazuje, że hiperoksja występująca w ciągu pierwszych 24 godzin po zatrzymaniu krążenia wiąże się z gorszym neurologicznym wynikiem leczenia w porównaniu zarówno z normoksemią, jak i hipoksemią⁵⁵. Dalsza analiza wyżej wymienionych grup wykazała zależny od dawki związek pomiędzy hiperoksją i wynikiem leczenia, nie znaleziono natomiast wartości progowej, który skutkowałaby gorszym wynikiem leczenia⁵⁶. Badanie obserwacyjne, które uwzględniało wyłącznie pacjentów leczonych z zastosowaniem indukowanej umiarkowanej hipotermii, również wykazało związek pomiędzy hiperoksją i złym wynikiem leczenia⁵⁷. Odmienne wyniki wykazało badanie obserwacyjne obejmujące ponad 12 000 pacjentów po zatrzymaniu krążenia. W tym badaniu po przeanalizowaniu czynnika, jakim było wdechowe stężenie tlenu oraz inne adekwatne zmienne (włączając w to ciężkość stanu pacjenta), hiperoksja nie wiązała się ze zwiększeniem śmiertelności⁵⁸. Metaanaliza dotycząca 14 badań obserwacyjnych wykazała znaczące zróżnicowanie danych w ich obrębie⁵⁹.

Badania na modelach zwierzęcych analizujące związek hiperoksji z gorszym neurologicznym wynikiem leczenia po zatrzymaniu krążenia zazwyczaj oceniały efekt hiperoksji w pierwszej godzinie po ROSC. Istnieją znaczące wyzwania w praktycznym postępowaniu z pacjentami związane z miarczkowaniem stężenia tlenu w mieszaninie wdechowej bezpośrednio po ROSC, szczególnie gdy zatrzymanie krążenia ma miejsce poza szpitalem. Jedyne prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone w celu porównania miarczkowania wdechowego stężenia tlenu do ustalonej wartości (w tym przypadku 90–94% saturacji krwi tętniczej) z podawaniem 100% tlenu po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia zostało przerwane po zrekrutowaniu tylko 19 pacjentów z powodu bardzo dużych problemów z uzyskaniem wiarygodnego odczytu pulsoksymetrii w tej grupie pacjentów⁶⁰. Niedawno opublikowane badanie porównujące zastosowanie powietrza lub dodatkowej podaży tlenu w postępowaniu z pacjentami z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST wykazało, że dodatkowa terapia tlenem zwiększała uszkodzenie niedokrwienne mięśnia sercowego, ilość nawrotów zawału oraz znaczących zaburzeń rytmu. Czynnikiem ten wiązał się również z większym rozmiarem obszaru zawału ocenianym w szóstym miesiącu po jego wystąpieniu⁶¹.

W świetle dowodów na szkodliwe działanie dodatkowej podaży tlenu w przebiegu zawału mięśnia sercowego i możliwość zwiększenia z tego powodu uszkodzenia neurologicznego po epizodzie zatrzymania krążenia, w postępowaniu z pacjentami po zatrzymaniu krążenia powinno się jak najszybciej, jak tylko jest możliwe, wdrożyć wiarygodne moni-

torowanie saturacji krwi tętniczej (badanie gazometryczne krwi tętniczej i/lub monitorowanie pulsoksymetrii) i miarczkować stężenie tlenu w mieszaninie wdechowej, tak aby utrzymać saturację krwi tętniczej w zakresie 94–98%. Należy unikać hipoksemii, która jest również szkodliwa, zapewniając właściwy pomiar saturacji krwi tętniczej przed decyzją o zredukowaniu wdechowego stężenia tlenu.

Kontrola wentylacji

Należy rozważyć intubację tchawicy, sedację i kontrolowaną wentylację u każdego pacjenta z upośledzoną czynnością mózgu. Należy potwierdzić właściwe położenie rurki intubacyjnej w odpowiedniej odległości nad rozwidleniem tchawicy. Hipokarbia powoduje skurcz naczyń mózgowych i zmniejszenie przepływu mózgowego⁶². Indukowana hiperwentylacja hipokapnia występująca po zatrzymaniu krążenia powoduje niedokrwienie mózgu⁶³⁻⁶⁷. Badania obserwacyjne analizujące rejestry pacjentów z zatrzymaniem krążenia wykazują związek pomiędzy występowaniem hipokapni i złym neurologicznym wynikiem leczenia^{68,69}. Dwa badania obserwacyjne pokazały związek pomiędzy umiarkowaną hiperkapnią i lepszym neurologicznym wynikiem leczenia w grupie pacjentów po zatrzymaniu krążenia leczonych w oddziale intensywnej terapii^{69,70}. Do momentu uzyskania danych z badań prowadzonych prospektywnie rozsądne wydaje się dostosowanie wentylacji tak, aby utrzymać normokarbię i monitorować ten stan za pomocą końcowowdechowego stężenia CO_2 i wyników gazometrii krwi tętniczej. Obniżanie temperatury ciała pacjenta spowalnia metabolizm i może zwiększać ryzyko występowania hipokapni w przebiegu interwencji związanych ze zmianą głębokiej temperatury ciała pacjenta⁷¹.

Chociaż strategie wentylacji oszczędzającej płuca nie były przedmiotem badań w tej szczególnej grupie pacjentów, jakimi są pacjenci po zatrzymaniu krążenia, to ze względu na rozwijanie się u nich znaczącej odpowiedzi zapalnej wydaje się racjonalne stosowanie wentylacji oszczędzającej płuca: objętość oddechowa 6–8 ml kg^{-1} należnej masy ciała i zastosowanie dodatniego końcowowdechowego ciśnienia w drogach oddechowych 4–8 cmH_2O ^{48,72}.

Należy założyć sondę do żołądka w celu zmniejszenia ciśnienia w jego obrębie. Rozdęcie żołądka spowodowane wentylacją usta-usta lub workiem samorozprężalnym z maską będzie zmniejszało ruchomość przepony, upośledzając wentylację. Właściwe dawkowanie leków sedujących zmniejsza zużycie tlenu. Stosowanie protokołów sedacji jest silnie zalecane. Może być wymagane podawanie bolusowych dawek środków zmiotczających mięśnie, zwłaszcza gdy stosuje się kontrolę temperatury docelowej (patrz niżej). Istnieje ograniczona ilość dowodów naukowych pokazujących, że krótkoterminowy (≤ 48 godzin) wlew krótkodziałających środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, podawany w celu poprawy synchronizacji pacjent-respirator i zmniejszenia ryzyka barotraumy u pacjentów z ARDS, nie prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia osłabienia mięśni związanego z pobytem w oddziale intensywnej terapii i może poprawiać wyniki leczenia w tej grupie pacjentów⁷³. Istnieją dane sugerujące, że stosowana w sposób ciągły blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wiąże

się ze zmniejszeniem śmiertelności w grupie pacjentów po zatrzymaniu krążenia⁷⁴, chociaż wlew środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe zaburza ocenę kliniczną pacjentów i może maskować obecność drgawek. W celu wykrywania drgawek w tej grupie pacjentów zaleca się ciągle monitorowanie elektroencefalograficzne (EEG), zwłaszcza gdy stosowane są środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe⁷⁵. Należy wykonać RTG klatki piersiowej w celu potwierdzenia położenia rurki intubacyjnej, zgłębnika w żołądku i linii centralnej. Ocenie podlega także obecność obrzęku płuc oraz potencjalnych powikłań wykonywanej RKO, takich jak odma związana ze złamaniem żeber^{76,77}.

Krażenie

Reperfuzja wieńcowa

Ostry zespół wieńcowy (OZW) jest częstą przyczyną pozaszpitalnego zatrzymania krążenia (*out-of-hospital cardiac arrest* – OHCA). W opublikowanej niedawno metaanalizie częstość występowania ostrych zmian w naczyniach wieńcowych wynosiła od 59% do 71% w przypadku pacjentów z pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia, u których nie było ewidentnych objawów wskazujących kardiologiczną etiologię zatrzymania krążenia⁷⁸. Od czasu pionierskiego badania w tym zakresie opublikowanego w 1997⁷⁹ wiele badań obserwacyjnych pokazało, że ocena naczyń wieńcowych wykonana w trybie pilnym, włączając w to przezskórną interwencję wieńcową, jest właściwą interwencją u pacjentów z ROSC po zatrzymaniu krążenia^{80,81}. Postępowanie inwazyjne (tj. wczesna koronarografia z następową pilną przezskórną interwencją wieńcową, jeżeli uznano ją za stosowną) po zatrzymaniu krążenia, szczególnie u pacjentów z przedłużoną resuscytacją i niespecyficznymi zmianami w EKG jest kontrowersyjna z powodu braku istotnych dowodów na skuteczność takiego postępowania i potrzebą zaangażowania znacznych sił i środków (włączając w to transfer do pracowni hemodynamiki).

Przezskórną interwencją wieńcową u pacjentów po ROSC z obecnością uniesienia odcinka ST

U ponad 80% pacjentów po ROSC z obecnymi w zapisie EKG uniesieniami odcinka ST (*ST segment elevation* – STE) lub blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (*Left Bundle Branch Block* – LBBB) stwierdza się ostre zmiany w obrębie naczyń wieńcowych⁸². Brak jest badań randomizowanych, ale istnieje wiele badań obserwacyjnych raportujących poprawę przeżycia i korzystny neurologiczny wynik leczenia, co przemawia za tym, że jest wysoce prawdopodobne, iż wczesne postępowanie inwazyjne jest korzystne u pacjentów z obecnymi w zapisie EKG uniesieniami odcinka ST⁸³. Opierając się na dostępnych danych, u pacjentów po ROSC w przebiegu pozaszpitalnego zatrzymania krążenia o podejrzewanej etiologii kardiologicznej, u których stwierdzono w zapisie EKG uniesienie odcinka ST, powinno się wykonać pilną ocenę w pracowni hemodynamiki z następową przezskórną interwencją wieńcową, jeśli jest wskazana. Rekomendacja ta jest oparta na dowodach o niskiej jakości, wynikających z oceny wyselekcjonowanej populacji pacjentów. Badania obserwacyjne także wskazują na osiągnięcie optymalnego

efektu terapii, łącząc kontrolę temperatury docelowej z przezskórną interwencją wieńcową u pacjentów z pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia. Obydwie te interwencje mogą być włączone w standardowy protokół postępowania jako część strategii wdrożonej w celu poprawy przeżycia pacjentów bez występowania ubytków neurologicznych^{81,84,85}.

Przezskórną interwencją wieńcową u pacjentów po ROSC bez obecności uniesienia odcinka ST

W przeciwieństwie do zazwyczaj występujących objawów u pacjentów bez zatrzymania krążenia z ostrym zespołem wieńcowym, standardowe narzędzia służące do oceny niedokrwienia mięśnia sercowego są mniej dokładne w populacji pacjentów po zatrzymaniu krążenia. Czułość i swoistość używanych na ogół danych klinicznych, zapisów EKG i biomarkerów nie jest wystarczająco poznana, by wskazać jednoznacznie na obecność ostrej niedrożności tętnic wieńcowych jako przyczyny pozaszpitalnego zatrzymania krążenia⁸⁶⁻⁸⁹. Kilka dużych badań obserwacyjnych wskazuje, że brak uniesienia odcinka ST w zapisie EKG może również być związany z występowaniem ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów z ROSC po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia⁹⁰⁻⁹³. W grupie pacjentów bez obecności uniesienia odcinka ST istnieją sprzeczne dane płynące z badań obserwacyjnych dotyczące potencjalnych korzyści z pilnej oceny naczyń wieńcowych przeprowadzonej w pracowni hemodynamiki^{92,94,95}. Ostatnio opublikowane stwierdzenie konsensusowe European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) kładzie nacisk na wykonywanie cewnikowania serca w trybie natychmiastowym u pacjentów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia z obecnością uniesienia odcinka ST w zapisie EKG. Taką interwencję należy rozważyć tak szybko, jak to możliwe (w ciągu 2 godzin) u pozostałych pacjentów po zatrzymaniu krążenia, u których stwierdza się brak ewidentnej, innej niż kardiologiczna, przyczyny zatrzymania krążenia, szczególnie gdy są oni niestabilni hemodynamicznie⁹⁶. Aktualnie ten sposób postępowania u pacjentów bez uniesienia odcinka ST w zapisie EKG jest kontrowersyjny i nie jest akceptowany przez wszystkich ekspertów. Jest jednak rzeczą rozsądną, by przedyskutować i rozważyć pilne cewnikowanie serca po ROSC u pacjentów z grupy najwyższego ryzyka wskazującego na przyczynę wieńcową zatrzymania krążenia. Czynniki takie jak wiek pacjenta, czas trwania RKO, niestabilność hemodynamiczna, rytm serca, status neurologiczny przy przyjęciu pacjenta do szpitala i postrzegane prawdopodobieństwo etiologii kardiologicznej mogą wpływać na podejmowanie decyzji o wykonaniu interwencji wieńcowej w ostrej fazie lub jej odroczeniu i wykonaniu w trakcie dalszego pobytu w szpitalu.

Wskazania i czas wykonania tomografii komputerowej

Kardiologiczne przyczyny pozaszpitalnego zatrzymania krążenia były intensywnie badane w ciągu ostatnich kilku dekad. Mało jednak wiadomo na temat innych niż kardiologiczne przyczyn zatrzymania krążenia. Wczesna identyfikacja oddechowej lub neurologicznej przyczyny mogłaby umożliwić transport pacjenta do specjalistycznego oddziału intensywnej terapii celem prowadzenia optymalnej opie-

ki. Poprawa wiedzy dotyczącej rokowania pacjentów po zatrzymaniu krążenia wzbudza dyskusję dotyczącą zasadności prowadzonych szczególnych rodzajów terapii, włączając w to kontrolę temperatury docelowej. Wczesna identyfikacja oddechowej lub neurologicznej przyczyny zatrzymania krążenia może być osiągnięta poprzez wykonanie badania tomograficznego mózgu lub klatki piersiowej przy przyjęciu do szpitala przed lub po wykonaniu koronarografii. Wobec braku objawów sugerujących neurologiczną lub oddechową przyczynę (np. bóle głowy, drgawki lub ubytki neurologiczne w przypadku neurologicznej przyczyny zatrzymania krążenia; duszność lub udokumentowana hipoksja u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu oddechowego ulegającą zaostreniu) lub w przypadku klinicznych objawów lub zmian w EKG sugerujących niedokrwienie mięśnia sercowego – koronarografia jest interwencją wykonywaną w pierwszej kolejności z następowym badaniem tomograficznym przeprowadzanym w razie stwierdzenia braku uchwytniej przyczyny pogorszenia się stanu zdrowia pacjenta. Kilka opisanych serii przypadków klinicznych pokazuje, że ta strategia umożliwia postawienie diagnozy u pacjentów bez kardiologicznej przyczyny zatrzymania krążenia w znaczącym odsetku przypadków^{97,98}. U pacjentów z zatrzymaniem krążenia w przebiegu urazu lub krwotoku może być wskazana tomografia całego ciała^{99,100}.

Postępowanie hemodynamiczne

Dysfunkcja miokardium występująca po zatrzymaniu krążenia powoduje niestabilność hemodynamiczną manifestującą się hipotensją, niskimi wartościami indeksu sercowego i występowaniem zaburzeń rytmu serca^{32,101}. Należy wcześniej przeprowadzać badanie echokardiograficzne u wszystkich pacjentów po zatrzymaniu krążenia w celu wykrycia i ilościowej oceny stopnia dysfunkcji miokardium^{33,102}. Dysfunkcja miokardium występująca po resuscytacji często wymaga wsparcia lekami inotropowymi, przynajmniej przez pewien czas. Opierając się na danych eksperymentalnych, dobutamina jest najbardziej uzasadnionym lekiem w takim przypadku^{103,104}, ale uogólniona odpowiedź zapalna, jaka często ma miejsce u pacjentów po zatrzymaniu krążenia, może powodować znaczne rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie oporu naczyniowego³². Z tego powodu noradrenalina, w połączeniu z dobutaminą lub bez oraz z płynoterapią, stanowią zwykle najskuteczniejszy sposób leczenia. Podaż relatywnie dużych objętość płynów jest zadziwiająco dobrze tolerowana przez pacjentów z zespołem objawów po zatrzymaniu krążenia^{7,8,32}. Jeśli leczenie z zastosowaniem resuscytacji płynowej, leków inotropowych i wazoaktywnych jest niewystarczające, aby utrzymać adekwatne krążenie, należy rozważyć zastosowanie mechanicznych urządzeń wspomagających układ krążenia (np. IMPELLA, Abiomed, USA)^{7,105}.

Terapia może być prowadzona w oparciu o parametry takie jak wartości ciśnienia krwi, czynność serca, diureza, właściwy klirens mleczanów lub saturacja centralnej krwi żyłnej. W tym celu można także wykorzystać seryjnie wykonywane badania echokardiograficzne. Jest to szczególnie przydatne u hemodynamicznie niestabilnych pacjentów. W oddziale intensywnej terapii kluczowe jest monitorowa-

nie ciśnienia krwi w sposób ciągły przy wykorzystaniu linii tętniczej. Monitorowanie rzutu serca może być pomocne w prowadzeniu terapii u niestabilnych hemodynamicznie pacjentów, ale brak jest dowodów na to, że zastosowanie urządzeń monitorujących te parametry wpływa na wynik końcowy leczenia. Niektóre ośrodki wciąż zalecają stosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej (*Intra Aortic Balloon Pump* – IABP) u pacjentów we wstrząsie kardiogenym, chociaż badanie IABP-SHOCK II nie wykazało, aby zastosowanie IABP zmniejszyło 30-dniową śmiertelność u pacjentów ze wstrząsem kardiogenym w przebiegu zawału mięśnia sercowego^{106,107}.

Podobnie, jak w terapii ukierunkowanej na osiągnięcie celu terapeutycznego (*early goal-directed therapy*) stosowanej w leczeniu sepsy¹⁰⁸, choć kwestionowanej w kilku ostatnich badaniach¹⁰⁹⁻¹¹¹, jako strategię leczenia pacjentów po zatrzymaniu krążenia⁸ zaproponowano pakiety terapeutyczne, włączając w to docelowe wartości ciśnienia krwi. Niemniej wpływ wartości ciśnienia na kliniczny wynik leczenia nie jest jednoznacznie określony i optymalne wartości średniego i/lub skurczowego ciśnienia krwi pozostają nieznane^{7,8,112-114}. Jedno badanie obserwacyjne dotyczące 151 pacjentów po zatrzymaniu krążenia zidentyfikowało związek pomiędzy mierzoną w odstępach czasowych (co 15 minut) wartością średniego ciśnienia krwi powyżej 70 mmHg z dobrym neurologicznym wynikiem leczenia¹¹³. Niedawno opublikowane badanie pokazało odwrotną zależność pomiędzy średnim ciśnieniem krwi i śmiertelnością¹⁰¹, chociaż nie wiadomo, czy stosowanie leków wazoaktywnych w celu osiągnięcia zamierzonego docelowego poziomu ciśnienia pozwala na osiągnięcie lepszego neurologicznego wyniku leczenia. Wobec braku ostatecznych danych w tym zakresie należy wziąć pod uwagę normalne ciśnienie pacjenta, przyczynę zatrzymania krążenia oraz stopień dysfunkcji miokardium, tak aby docelowe średnie ciśnienie tętnicze krwi pozwalało na osiągnięcie adekwatnej diurezy (1 ml/kg/h) oraz prawidłowy lub obniżający się poziom osoczowy mleczanów³. Wartości docelowe tych zmiennych mogą się różnić w zależności od indywidualnych uwarunkowań fizjologicznych i schorzeń towarzyszących. Należy pamiętać, że hipotermia może spowodować zwiększenie diurezy¹¹⁵ i upośledzić klirens mleczanów¹⁰¹.

Tachykardia była związana ze złym wynikiem leczenia w jednym z badań o charakterze retrospektywnym¹¹⁶. Podczas terapii z zastosowaniem umiarkowanej indukowanej hipotermii fizjologiczną odpowiedzią organizmu jest bradykardia. W badaniach wykorzystujących modele zwierzęce wykazano redukcję dysfunkcji rozkurczowej, obecnej zwykle we wczesnej fazie po zatrzymaniu krążenia¹¹⁷. Bradykardia uprzednio postrzegana jako efekt niepożądany, zwłaszcza gdy występowała wolna czynność serca poniżej 40/minutę, obecnie – jak pokazują niedawno opublikowane badania o charakterze retrospektywnym – wiąże się z dobrym wynikiem leczenia^{118,119}. Tak długo jak wyniki pomiaru ciśnienia krwi, poziomu mleczanów, SvO₂ i diurezy pozostają zadowalające, bradykardia na poziomie ≥ 40 /min może pozostać bez leczenia. Istotne jest, że zapotrzebowanie na tlen podczas stosowania umiarkowanej indukowanej hipotermii jest zmniejszone.

Często po skutecznej resuscytacji w przebiegu zatrzymania krążenia występuje względna niedoczynność nadnerczy,

która wiąże się ze złym rokowaniem, jeśli towarzyszą jej objawy wstrząsu występującego po resuscytacji^{120,121}. Dwa randomizowane badania z grupą kontrolną analizujące grupę 368 pacjentów z wewnątrzszpitalnym zatrzymaniem krążenia wykazały poprawę leczenia związaną z występowaniem powrotu spontanicznego krążenia, jeżeli dodatkowo do stosowanej adrenaliny podawano metyloprednizolon i wazopresynę. Analizę przeprowadzono w zestawieniu z podażą placebo i samej adrenaliny: łączone RR 1,34 (95% CI 1,21–1,43)^{122,123}. Żadne z badań nie oceniało dodatkowej podaży wyłącznie steroidów do standardowego leczenia wewnątrzszpitalnego zatrzymania krążenia. Badania te pochodzą z jednego ośrodka; w populacji badanej bardzo szybko podejmowano zaawansowane zabiegi resuscytacyjne, odnotowując tam wysoką częstość występowania asystolii podczas zatrzymania krążenia i niską przeżywalnością wyjściową w porównaniu z innymi badaniami analizującymi wewnątrzszpitalne zatrzymanie krążenia. Oczekiwane są dalsze badania celem potwierdzenia tych wyników. Dopóki nie zostaną one potwierdzone, nie należy rutynowo podawać steroidów po wewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia. Brak jest dowodów klinicznych uzasadniających rutynowe stosowanie steroidów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia.

Tuż po zatrzymaniu krążenia zazwyczaj występuje przejściowa hiperkaliemia. Następowy wyrzut endogennych katecholamin oraz korekcja kwasicy metabolicznej i oddechowej ułatwia dokomórkowy transport potasu, doprowadzając do hipokaliemii. Hipokaliemia może predysponować do komorowych zaburzeń rytmu. Należy suplementować potas w celu utrzymania jego osoczowego stężenia na poziomie 4,0–4,5 mmol/l.

Implantowane kardiowertery – defibrylatory

Wszczepienie kardiowertera – defibrylatora (*implantable cardioverter defibrillator* – ICD) powinno się rozważyć u pacjentów, u których wraz z chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego współistnieje znacząca dysfunkcja lewej komory, a zatrzymanie krążenia, które odpowiedziało na resuscytację, miało miejsce w przebiegu komorowej arytmii występującej później niż 24–48 godzin po pierwotnym epizodzie wieńcowym^{124–126}. Założenie ICD może także pozwolić na redukcję śmiertelności u pacjentów, którzy przeżyli epizod zatrzymania krążenia, a pozostają w grupie ryzyka nagłego zgonu sercowego wynikającego ze strukturalnej choroby serca lub wrodzonej kardiomiopatii^{127,128}. We wszystkich tych przypadkach powinna być wykonana specjalistyczna ocena elektrofizjologiczna przed wypisem pacjenta w celu wszczęcia ICD jako elementu prewencji wtórnej wystąpienia nagłej śmierci sercowej.

Ocena neurologiczna – Disability (optymalizacja powrotu do zdrowia w zakresie stanu neurologicznego)

Perfuzja mózgowa

Badania na modelach zwierzęcych pokazują, że bezpośrednio po powrocie spontanicznego krążenia w obrębie krążenia mózgowego występuje krótkotrwały, wieloognisko-

wy brak ponownej perfuzji (*no-reflow*) z następowym przejściowym, uogólnionym zjawiskiem przekrwienia trwającym 15–30 minut^{129–131}. W ciągu kolejnych 24 godzin ma miejsce hipoperfuzja mózgu, podczas gdy metabolizm tlenu w tkance mózgowej stopniowo wraca do normy. Po zatrzymaniu krążenia w wyniku asfiksji może dojść do przejściowego obrzęku mózgu po ROSC, ale rzadko wiąże się to z klinicznie istotnym wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego^{132,133}. Przez pewien czas po zatrzymaniu krążenia u wielu pacjentów autoregulacja przepływu mózgowego jest zaburzona (nieobecna lub przesunięta w prawo), co oznacza, że przepływ mózgowy jest zmienny i zależy od ciśnienia perfuzji mózgowej, a nie jest związany z aktywnością neuronów^{134,135}. W badaniu z zastosowaniem spektroskopii podczerwieni (*near-infrared spectroscopy*), za pomocą której mierzono regionalne utlenowanie tkanki mózgowej, autoregulacja była zaburzona u 35% pacjentów po zatrzymaniu krążenia, a większość z tych pacjentów chorowała na nadciśnienie tętnicze jeszcze przed zatrzymaniem krążenia¹³⁶. Spostrzeżenia te wydają się popierać zalecenia Wytucznych 2010 ERC: po ROSC należy utrzymywać średnie ciśnienie tętnicze krwi w zakresie wartości normalnych dla danego pacjenta¹, jakkolwiek brak jest dowodów naukowych dotyczących zagadnienia wpływu temperatury na optymalne wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Sedacja

Mimo że powszechną praktyką jest sedacja i wentylacja pacjentów przez co najmniej 24 godziny po ROSC, nie ma wysokiej jakości danych popierających określony czas wentylacji, sedacji i blokady nerwowo-mięśniowej po zatrzymaniu krążenia. Należy stosować właściwą sedację u pacjentów, u których stosuje się kontrolę temperatury docelowej, co z kolei będzie wpływać na czas trwania sedacji i wentylacji. Metaanaliza leków stosowanych do sedacji podczas umiarkowanej hipotermii indukowanej wykazała dużą zmienność wśród 68 oddziałów intensywnej terapii w różnych krajach¹³⁷. Nie ma danych określających, czy wybór środka sedującego wpływa na wyniki leczenia, ale najczęściej stosuje się kombinację opioidów i leków nasennych. Leki krótko działające (np. propofol, alfentanil, remifentanil) zapewniają bardziej wiarygodną i wcześniejszą ocenę neurologiczną pacjenta oraz prognozowanie¹³⁸. Anestetyki wziewne były stosowane w celu sedacji pacjentów po zatrzymaniu krążenia¹³⁹, ale mimo że istnieją dane z badań na modelach zwierzęcych sugerujące ich korzystny wpływ na funkcje mięśnia sercowego i funkcje neurologiczne¹⁴⁰, brak jest badań klinicznych wykazujących korzyści stosowania takiej strategii. Odpowiednia sedacja zmniejsza zużycie tlenu. Podczas stosowania hipotermii optymalna sedacja może zredukować lub zapobiec drżeniom mięśniowym, co umożliwi szybsze osiągnięcie temperatury docelowej. Do monitorowania takich pacjentów pomocne może być zastosowanie opublikowanych skali sedacji (np. skali Richmonda lub Ramsaya)^{141,142}.

Kontrola drgawek

Drgawki są powszechne po zatrzymaniu krążenia i pojawiają się u około jednej trzeciej pacjentów pozostających

w śpiączce po ROSC. Najczęstsze są mioklonie, które pojawiają się w 18–25% przypadków, pozostałe to ogniskowe lub uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, lub kombinacje różnych typów aktywności drgawkowej^{31,143-145}. Drgawki, włączając w to mioklonie, klinicznie mogą, ale nie muszą być pochodzenia padaczkowego. Inne objawy aktywności ruchowej występujące u pacjentów mogą być mylnie interpretowane jako drgawki¹⁴⁶, ponadto istnieje wiele rodzajów mioklonii¹⁴⁷, wśród których większość nie jest pochodzenia epileptycznego. W celu wykrywania aktywności padaczkowej u pacjentów z klinicznymi manifestacjami drgawek należy okresowo wykonywać badanie elektroencefalograficzne (EEG). Ciągły zapis EEG należy rozważyć w celu monitorowania pacjentów z rozpoznaniem stanem padaczkowym i oceny skuteczności leczenia.

U pacjentów znajdujących się w śpiączce po zatrzymaniu krążenia EEG często pozwala na wykrycie aktywności podobnej do padaczki. Jednoznaczna aktywność drgawkowa zgodna ze ścisłą terminologią EEG¹⁴⁸ rzadziej występuje, ale stan drgawkowy występujący po epizodzie ciężkiego niedotlenienia mózgu był wykrywany u 23–31% pacjentów, u których stosowano ciągle monitorowanie EEG i bardziej liberalne kryteria EEG^{75,149,150}. U pacjentów z potwierdzonym elektrograficznie stanem padaczkowym można nie wykryć klinicznych objawów drgawek z powodu maskowania ich przez sedację. Nie jest wiadomo, czy prowadzenie monitorowania ukierunkowanego na systematyczne wykrywanie i leczenie aktywności padaczkowej obecnej w zapisie elektrograficznym poprawia wyniki leczenia pacjentów.

Drgawki mogą zwiększać metabolizm mózgowy¹⁵¹ i potencjalnie pogorszyć uszkodzenie mózgu spowodowane zatrzymaniem krążenia: należy je leczyć walproinianem sodu, lewetyracetamem, fenytoiną, benzodiazepinami, propofolem lub barbituranami. Szczególnie trudne w leczeniu mogą się okazać mioklonie; fenytoina jest zazwyczaj w tych okolicznościach nieskuteczna. Propofol skutecznie hamuje mioklonie będące następstwem anoksji¹⁵². Klonazepam, walproinian sodu oraz lewetyracetam są lekami, które mogą być skuteczne w leczeniu mioklonii będących następstwem anoksji¹⁴⁷. Po pierwszym epizodzie objawów należy rozpocząć terapię podtrzymującą, gdy inna potencjalna przyczyna wywołująca drgawki (np. krwotok śródmózgowy, zaburzenia elektrolitowe) zostanie wykluczona.

Zastosowanie profilaktyczne leków przeciwdrgawkowych po zatrzymaniu krążenia u osób dorosłych nie zostało wystarczająco zbadane^{153,154}. Ze względu na ryzyko objawów ubocznych oraz ograniczoną reakcję na leki przeciwpadaczkowe wśród pacjentów z klinicznymi i potwierdzonymi elektrograficznie drgawkami nie zaleca się rutynowej profilaktyki przeciwdrgawkowej u pacjentów po zatrzymaniu krążenia.

Zarówno mioklonie, jak i potwierdzona zapisem elektrograficznym aktywność drgawkowa, włączając w to stan padaczkowy, wiążą się ze złym rokowaniem, choć w pojedynczych przypadkach pacjenci mogą przeżyć z dobrym wynikiem leczenia (zob. podrozdział „Rokowanie”)^{145,155}. Po leczeniu drgawek z zastosowaniem leków sedujących może być konieczna przedłużona obserwacja, ponieważ wpływają one na wiarygodność badania klinicznego¹⁵⁶.

Kontrola glikemii

Istnieje silny związek pomiędzy wysokim poziomem glukozy we krwi po zatrzymaniu krążenia a złym neurologicznym wynikiem leczenia^{13,15,20,157-163}. Mimo że jedno badanie randomizowane przeprowadzone w oddziale intensywnej terapii kardiologicznej wykazało, że ścisła kontrola glikemii (4,4–6,1 mmol/l lub 80–110 mg/dl) z zastosowaniem insuliny zmniejsza śmiertelność szpitalną u krytycznie chorych pacjentów dorosłych¹⁶⁴, inne badanie przeprowadzone przez tę samą grupę badaczy w oddziale intensywnej terapii wśród pacjentów niechirurgicznych nie wykazało korzystnego wpływu ścisłej kontroli poziomu glikemii na śmiertelność¹⁶⁵. W jednym badaniu randomizowanym z udziałem pacjentów z ROSC po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia w mechanizmie migotania komór ścisła kontrola glikemii (72–108 mg/dl, 4–6 mmol/l) nie dawała korzyści w zakresie przeżywalności w porównaniu z umiarkowaną kontrolą glikemii (108–144 mg/dl, 6–8 mmol/l). Ponadto w grupie pacjentów o ścisłej kontroli glikemii częściej obserwowano epizody hipoglikemii¹⁶⁶. Duże badanie randomizowane dotyczące intensywnej kontroli glikemii (81–108 mg/dl; 4,5–6,0 mmol/l) w porównaniu z konwencjonalną kontrolą glikemii (180 mg/dl; 10 mmol/l lub mniej) u pacjentów oddziałów intensywnej terapii wykazało większą 90-dniową śmiertelność wśród pacjentów z grupy intensywnej kontroli glikemii^{167,168}. Ciężka hipoglikemia wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów krytycznie chorych¹⁶⁹, a pacjenci pozostający w śpiączce stanowią grupę szczególnie wysokiego ryzyka nierozpoznanej hipoglikemii. Niezależnie od docelowego zakresu wartości glikemii jej wahania wiążą się ze śmiertelnością¹⁷⁰. W porównaniu do pacjentów prowadzonych w normotermii umiarkowana hipotermia indukowana wiąże się z wyższymi wartościami glikemii, większymi wahaniami poziomu glukozy we krwi oraz większym zapotrzebowaniem na insulinę¹⁷¹. Zwiększone wahania poziomu glikemii we krwi wiążą się z większą śmiertelnością i niekorzystnym wynikiem neurologicznym leczenia u pacjentów po zatrzymaniu krążenia^{157,171}.

W oparciu o dostępne dane po ROSC należy utrzymywać glikemię na poziomie ≤ 10 mmol/l (180 mg/dl) i unikać hipoglikemii¹⁷². Nie należy wdrażać protokołów ścisłej kontroli glikemii u pacjentów z ROSC po zatrzymaniu krążenia, ponieważ takie postępowanie zwiększa ryzyko hipoglikemii.

Kontrola temperatury

Leczenie hiperpyreksji

Okresowa hipertermia (hiperpyreksja) jest powszechna w ciągu pierwszych 48 godzin po zatrzymaniu krążenia^{13,173-176}. Kilka badań dokumentuje związek pomiędzy występowaniem tego zjawiska po zatrzymaniu krążenia i złymi wynikami leczenia^{13,173,175-178}. Występowanie hipertermii po okresie umiarkowanej indukowanej hipotermii (hipotermia z odbicia) wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością i gorszym wynikiem neurologicznym leczenia¹⁷⁹⁻¹⁸². Brak jest badań randomizowanych z grupą kontrolną oceniających wpływ leczenia gorączki (pyreksji) (definiowanej jako temperatura $\geq 37,6^{\circ}\text{C}$) w porównaniu do braku kontroli temperatury

u pacjentów po zatrzymaniu krążenia, a podwyższenie temperatury ciała pacjentów może jedynie wynikać z uszkodzenia mózgu o cięższym przebiegu. Pomimo że nie udowodniono wpływu podwyższonej temperatury na wyniki leczenia, postępowanie ukierunkowane na obniżanie temperatury w przypadku hipertermii pojawiającej się po zatrzymaniu krążenia z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i rozważenie aktywnego chłodzenia u nieprzytomnych pacjentów wydają się rozsądne.

Kontrola temperatury docelowej (Targeted Temperature Management – TTM)

Badania na modelach zwierzęcych oraz z udziałem ludzi wykazują, że zastosowanie umiarkowanej indukowanej hipotermii działa neuroprotekcynie i poprawia wyniki leczenia po okresie globalnej hipoksji/niedokrwienia mózgu^{183,184}. Chłodzenie powoduje supresję wielu szlaków, prowadząc do opóźnienia śmierci komórkowej, w tym także apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki). Hipotermia zmniejsza mózgowy metabolizm tlenu (*cerebral metabolic rate for oxygen* – CMRO₂) o około 6% na każdy 1°C redukcji temperatury głębszej, co może zmniejszać uwalnianie aminokwasów pobudzających i wolnych rodników^{183,185}. Hipotermia blokuje konsekwencje ekspozycji na uwalniane wewnątrzkomórkowo substancje (wysokie stężenia wapnia i glutamianu) i redukuje odpowiedź zapalną związaną z zespołem objawów po zatrzymaniu krążenia. Z drugiej strony, w oparciu o ostatnio opublikowane badanie, w zakresie temperatury od 33°C do 36°C, nie ma różnic w cytokinowej odpowiedzi zapalnej u dorosłych pacjentów po zatrzymaniu krążenia¹⁸⁶.

Wszystkie badania dotyczące wdrożenia umiarkowanej hipotermii indukowanej u pacjentów po zatrzymaniu krążenia dotyczyły wyłącznie osób znajdujących się w śpiączce. Jedno badanie randomizowane i jedno pseudorandomizowane wykazało poprawę neurologicznych wyników leczenia przy wypisie ze szpitala lub sześć miesięcy po zatrzymaniu krążenia u pacjentów znajdujących się w stanie śpiączki w przebiegu pozaszpitalnego zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór^{187,188}. Chłodzenie było rozpoczynane w ciągu minut lub godzin od ROSC, a temperaturę docelową w zakresie 32–34°C utrzymywano przez 12–24 godziny.

Trzy badania kohortowe, które łącznie objęły 1034 pacjentów porównały umiarkowaną hipotermię indukowaną (32°C–34°C) z leczeniem bez zastosowania kontroli temperatury docelowej wśród pacjentów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia i nie wykazały różnic w neurologicznych wynikach leczenia skorygowany iloraz szans OR 0,90 [95% CI, 0,45–1,82]^{189–191}. Inny rejestr pacjentów analizowany retrospektywnie, obejmujący 1830 pacjentów, udokumentował wzrost liczby złych neurologicznych wyników leczenia wśród pacjentów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia w rytmach nie do defibrylacji, u których wdrożono umiarkowaną hipotermię indukowaną (skorygowany OR 1,44 [95% CI, 1,039–2,006]¹⁹²).

Istnieje wiele badań typu „przed” i „po” wdrożeniu kontroli temperatury po wewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia, ale dane te są niezmiernie trudne do interpretacji ze względu na wprowadzenie równoległe do wdrożenia kon-

troli temperatury innych modyfikacji postępowania dotyczących opieki poresuscytacyjnej. Jedno retrospektywne badanie kohortowe obejmujące 8316 pacjentów po wewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia niezależnie od rytmu zatrzymania krążenia nie wykazało różnic w przeżywalności do czasu wypisu ze szpitala wśród pacjentów, którzy byli leczeni z wykorzystaniem umiarkowanej hipotermii indukowanej w porównaniu do tych, u których nie wdrożono postępowania mającego na celu aktywną kontrolę temperatury (OR 0,9, 95% CI 0,65–1,23). Należy jednak dodać, że w badaniu tym relatywnie mało pacjentów było leczonych z wykorzystaniem umiarkowanej hipotermii indukowanej¹⁹³.

W badaniu TTM 950 pacjentów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia, niezależnie od rytmu zatrzymania krążenia, zrandomizowano do 36-godzinnej kontroli temperatury o wartości docelowej 33°C lub 36°C³¹ zawierającej okres 28 godzin temperatury docelowej, po którym nastąpiło powolne ogrzewanie. W celu oceny rokowania oraz podejmowania decyzji o odstąpieniu od leczenia podtrzymującego funkcje narządów postępowano zgodnie z przyjętymi szczegółowymi protokołami. Nie wykazano różnic w pierwotnych wynikach leczenia, czyli śmiertelności niezależnie od jej przyczyny, a wynik neurologiczny leczenia, oceniany po sześciu miesiącach był również podobny w obu grupach (HR dla śmiertelności na koniec badania 1,06, 95% CI 0,89–1,28; RR dla zgonu lub złego neurologicznego wyniku leczenia po sześciu miesiącach 1,02, 95% CI 0,88–1,16). Oceniany szczegółowo neurologiczny wynik leczenia po sześciu miesiącach był również podobny^{22,24}. Co ważne, w obydwu grupach pacjentów w tym badaniu zapewniono odpowiednią kontrolę temperatury dzięki temu zapobiegano wystąpieniu gorączki. Kontrola temperatury o wartości docelowej 33°C wiązała się ze zwolnieniem częstości akcji serca, podwyższonym poziomem mleczanów oraz zwiększonym zapotrzebowaniem na wazopresory. Pacjenci ci osiągnęli większą punktację w poszerzonej skali sercowo-naczyniowej SOFA w porównaniu z kontrolą temperatury o wartości docelowej 36°C^{101,194}. Bradykardia będąca następstwem umiarkowanej hipotermii indukowanej może być korzystna – wiąże się z dobrym neurologicznym wynikiem leczenia u pacjentów pozostających w śpiączce po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia, co wynika prawdopodobnie z zachowanych funkcji autonomicznych^{118,119}.

Nie jest znany optymalny czas trwania umiarkowanej hipotermii indukowanej i kontroli temperatury docelowej, choć obecnie zazwyczaj stosuje się okres 24 godzin. W poprzednich badaniach kontrolę temperatury docelowej prowadzono u pacjentów przez 12 do 28 godzin^{31,187,188}. Dwa badania obserwacyjne nie wykazały różnic dotyczących śmiertelności pacjentów lub złego neurologicznego wyniku leczenia, porównując 24 i 72 godziny czasu trwania hipotermii^{195,196}. W badaniu TTM zapewniono ścisłą normotermię po okresie hipotermii (<37,5°C) w ciągu 72 godzin po ROSC³¹.

Obecnie zamiast dotychczasowego określenia hipotermii terapeutycznej preferuje się stosowanie terminu leczenie ukierunkowane na kontrolę temperatury (TTM) lub kontrola temperatury docelowej. Grupa ALS ILCOR wydała kilka rekomendacji dotyczących terapii z wykorzystaniem

TTM¹²⁸, które mają swoje odzwierciedlenie w obecnych wytycznych ERC:

- U pacjentów, u których stosuje się kontrolę temperatury, należy utrzymywać stałą temperaturę docelową w zakresie od 32°C do 36°C (silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości).
- Nie wiadomo, czy w określonych subpopulacjach pacjentów po zatrzymaniu krążenia może przynieść korzyść stosowanie niższych (32–34°C) czy wyższych (36°C) wartości temperatury docelowej. Dalsze badania mogą pomóc w wyjaśnieniu tego zagadnienia.
- TTM jest zalecana u nieprzytomnych po ROSC dorosłych pacjentów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia, w którym początkowym rytmem był rytm do defibrylacji (silne zalecenie, dowody niskiej jakości).
- TTM jest sugerowana u nieprzytomnych po ROSC dorosłych pacjentów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia, w którym początkowym rytmem nie był rytm do defibrylacji (słabe zalecenie, dowody bardzo niskiej jakości).
- TTM jest sugerowana u dorosłych pacjentów po wewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia, niezależnie od początkowego rytmu zatrzymania krążenia, którzy pozostają nieprzytomni po ROSC (słabe zalecenie, dowody bardzo niskiej jakości).
- Jeśli stosowana jest kontrola temperatury docelowej, sugeruje się, aby czas jej trwania wynosił co najmniej 24 godziny (jak w przeprowadzonych uprzednio dwóch dużych randomizowanych badaniach z grupą kontrolną^{31,187}) (słabe zalecenie, dowody bardzo niskiej jakości).
Oczywistym jest, że nie jest znana optymalna temperatura docelowa po zatrzymaniu krążenia i że potrzeba większej ilości dużych badań o wysokiej jakości¹⁹⁷, aby ją określić.

Kiedy kontrolować temperaturę?

Bez względu na wartość docelowej temperatury aktywna jej kontrola jest konieczna, aby osiągnąć i utrzymać jej wartości w pożądanym zakresie. Poprzednie zalecenia sugerują, że chłodzenie powinno zostać rozpoczęte tak szybko, jak tylko to możliwe po ROSC, ale były one opracowane na podstawie danych przedklinicznych i w oparciu o racjonalne przesłanki¹⁹⁸. Badania na modelach zwierzęcych wskazują, że wczesne chłodzenie po ROSC daje lepsze wyniki leczenia^{199,200}. Wyniki badań obserwacyjnych są zaburzone przez fakt wynikający ze związku szybszego spontanicznego ochładzania się pacjentów i gorszego neurologicznego wyniku leczenia²⁰¹⁻²⁰³. Hipotetycznie pacjenci z najcięższymi uszkodzeniami neurologicznymi są bardziej narażeni na utratę zdolności termoregulacji.

W pięciu randomizowanych badaniach z grupą kontrolną w celu indukowania hipotermii po ROSC używano zimnych płynów podawanych dożylnie²⁰⁴⁻²⁰⁷. W jednym badaniu przetaczano zimne płyny dożylnie podczas resuscytacji²⁰⁸. Jedno badanie dotyczyło wdrożenia donosowego systemu chłodzenia podczas zatrzymania krążenia²⁰⁹. Objętość zimnych płynów wahała się w zakresie 20–30 ml/kg i wynosiła do 2 l, chociaż niektórzy pacjenci nie otrzymali całej zaplanowanej objętości przed przybyciem do szpitala. Wszystkie siedem badań obarczonych było nieuniknionym brakiem

możliwości zaślepienia zespołu biorącego udział w badaniu, a w trzech nie udało się również zaślepić grupy badawczej oceniającej wyniki leczenia. Badania te nie wykazały różnic w całkowitej śmiertelności pacjentów schładzanych w warunkach przedszpitalnych (RR, 0,98; 95% CI, 0,92–1,04) w porównaniu do pacjentów, których nie schładzano przedszpitalnie. Żadne indywidualne badanie nie wykazało wpływu tej interwencji ani na pogorszenie neurologicznego wyniku leczenia, ani na śmiertelność.

Cztery randomizowane badania z grupą kontrolną dostarczyły dowodów niskiej jakości związanych ze zwiększeniem ryzyka powtórnego zatrzymania krążenia wśród pacjentów, u których indukowano hipotermię przedszpitalnie (RR, 1,22; 95% CI, 1,01–1,46)^{204,205,207}, ale wyniki te pochodziły w głównej mierze z największego badania²⁰⁷. Trzy badania nie wykazały w żadnej z grup obecności u pacjentów obrzęku płuc, dwa mniejsze badania pilotażowe nie wykazały różnic w częstotliwości występowania obrzęku płuc pomiędzy grupami^{204,208}, a jedno badanie wykazało zwiększenie częstotliwości występowania obrzęku płuc u pacjentów, u których wdrożono chłodzenie w warunkach przedszpitalnych (RR, 1,34; 95% CI, 1,15–1,57)²⁰⁷.

W oparciu o te dowody nie zaleca się przedszpitalnego schładzania pacjentów przy użyciu szybkiego wlewu dożylnego zimnych płynów w dużych objętościach bezpośrednio po ROSC. Wciąż rozsądnym może być podawanie dożylnego wlewu zimnych płynów, w miejscach gdzie pacjenci są odpowiednio monitorowani i celem terapii jest niższa temperatura docelowa (np. 33°C). Strategie wczesnego schładzania pacjentów inne niż szybki dożylny wlew dużej objętości zimnych płynów oraz chłodzenie w trakcie resuscytacji krążeniowo-oddechowej wdrażane w warunkach przedszpitalnych nie zostały odpowiednio zbadane. Nadal nie wiadomo, czy w pewnych populacjach pacjentów (np. u których czas transportu do szpitala jest dłuższy niż przeciętnie) zastosowanie strategii wczesnego schładzania może przynieść korzyści.

Jak kontrolować temperaturę?

W praktyce proces kontroli temperatury docelowej został podzielony na trzy fazy: indukcji, podtrzymania i ogrzewania²¹⁰. W celu indukcji i utrzymania temperatury docelowej można stosować zewnętrzne i/lub wewnętrzne techniki chłodzenia. Jeśli docelową temperaturą jest 36°C, u wielu pacjentów po zatrzymaniu krążenia, którzy docierają do szpitala z temperaturą niższą niż 36°C, praktyczne postępowanie polegać będzie na umożliwieniu im spontanicznego ogrzania się, a następnie na aktywowaniu urządzenia do TTM, gdy osiągnięta zostanie temperatura 36°C. Faza podtrzymania temperatury docelowej o wartości 36°C przebiega tak samo, jak dla innych temperatur docelowych; na przykład częstotliwość występowania drżenia mięśniowego nie różni się między pacjentami z zastosowaną temperaturą docelową 33°C i 36°C³¹. Podczas stosowania temperatury docelowej 36°C faza ogrzewania będzie trwała krócej.

Jeśli zostanie wybrana niższa temperatura docelowa (np. 33°C) to wlew 30 ml/kg soli fizjologicznej lub roztworu Hartmanna o temperaturze 4°C spowoduje obniżenie temperatury głębokiej ciała pacjenta o około 1,0–1,5°C,^{206,207,211}

Jednakże w jednym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, przeprowadzonym w warunkach przedszpitalnych, takie postępowanie wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania obrzęku płuc (potwierdzonym w pierwszym badaniu radiologicznym klatki piersiowej) oraz ze zwiększeniem częstości ponownego zatrzymania krążenia w czasie transportu do szpitala²⁰⁷.

Metody indukcji i/lub podtrzymywania temperatury docelowej:

- Proste okłady z lodu i/lub mokrych ręczników są tanie, ale ich zastosowanie może być czasochłonne dla personelu pielęgniarstwa, mogą skutkować większymi wahaniami temperatury i nie umożliwiają kontrolowanego ogrzewania^{11,19,188,212-219}. Płyny o temperaturze 4°C nie mogą być stosowane jako wyłączna metoda podtrzymywania hipotermii²²⁰, ale już dodanie prostych okładów z lodu może ułatwić odpowiednią kontrolę temperatury²¹⁸.
- Chłodzące koce lub maty²²¹⁻²²⁷.
- Koce z obiegiem powietrza lub wody^{7,8,10,182,226,228-234}.
- Pokryte żelazem maty z obiegiem wody^{7,224,226,233,235-238}.
- Donosowy system chłodzenia²⁰⁹ – taka technika umożliwia wdrożenie chłodzenia jeszcze przed ROSC i jest aktualnie przedmiotem oceny w dużym wieloośrodkowym badaniu randomizowanym z grupą kontrolną²³⁹.
- Wewnątrznaczyniowe systemy wymiany ciepła, umieszczane zazwyczaj w żyłach udowych lub podobojczykowych^{7,8,215,216,226,228,232,240-245}.
- Krążenie pozaustrojowe (np. by-pass sercowo-płucny, ECMO)^{246,247}.

W większości przypadków wstępne schładzanie pacjentów po ROSC jest łatwe, ponieważ naturalnie dochodzi do obniżenia temperatury ciała w ciągu pierwszej godziny po zatrzymaniu krążenia^{13,176}. Temperatura ciała pacjentów przyjmowanych do szpitala po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia wynosi zazwyczaj pomiędzy 35°C a 36°C, w przeprowadzonym ostatnio dużym badaniu średnia temperatura przy przyjęciu wynosiła 35,3°C³¹. Jeśli wybrano docelową temperaturę 36°C, należy pozwolić na bierne ogrzanie się pacjenta do tej temperatury. Jeśli docelową temperaturą jest 33°C, wstępne schładzanie jest ułatwione dzięki zastosowaniu sedacji i środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, które zapobiegają występowaniu drżeń mięśniowych²⁴⁸. Siarczan magnezu, naturalny antagonist receptorów NMDA, który powoduje nieznaczne obniżenie progu drżenia mięśniowego, może być również użyty w tym celu^{210,249}.

Podczas fazy podtrzymywania preferuje się takie metody chłodzenia, które zapewniają skuteczne monitorowanie temperatury, zapobiegające jej wahanom. Najlepiej to osiągnąć, stosując dedykowane urządzenia do chłodzenia zewnętrznego lub wewnętrznego, które posiadają wbudowany system ciągłej informacji zwrotnej dotyczącej pomiaru temperatury, umożliwiając osiągnięcie nastawionej temperatury docelowej²⁵⁰. Temperatura jest zazwyczaj monitorowana za pomocą termistora umieszczonego w pęcherzu moczowym i/lub przełyku^{210,251,252}. Jak dotąd, nie ma danych wskazujących, aby jakkolwiek technika chłodzenia zwiększała przeżywalność pacjentów w porównaniu z innymi tech-

nikami, niemniej urządzenia do chłodzenia wewnętrznego zapewniają bardziej precyzyjną kontrolę temperatury w porównaniu z technikami zewnętrznymi^{226,250}.

Podczas fazy ogrzewania, podobnie jak podczas indukcji schładzania, mogą zachodzić gwałtowne zmiany w zakresie stężenia elektrolitów w surowicy krwi, efektywnej objętości wewnątrznaczyniowej oraz tempa metabolizmu. Hipertermia z odbicia wiąże się z gorszym neurologicznym wynikiem leczenia^{179,180}. Dlatego ogrzewanie powinno odbywać się powoli: nie jest znane optymalne tempo ogrzewania, ale dotychczasowy konsensus opiera się na wartościach wzrostu temperatury około 0,25-0,5°C na godzinę²²⁸. Wybranie strategii docelowej temperatury 36°C redukuje to ryzyko³¹.

Efekty fizjologiczne i skutki uboczne hipotermii

Należy właściwie zaopatrzyć pacjenta w przypadku wystąpienia dobrze poznanych fizjologicznych efektów hipotermii²¹⁰:

- Drżenie mięśniowe zwiększa metabolizm i produkcję ciepła, przez co spowalnia tempo schładzania – strategie mające na celu redukcję drżenia mięśniowego zostały opisane powyżej. Pojawienie się drżenia mięśniowego u pacjentów, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia i poddawani są umiarkowanej indukowanej hipotermii, wiąże się z dobrym wynikiem neurologicznym leczenia^{253,254}; jest to objaw prawidłowej odpowiedzi fizjologicznej organizmu. Występowanie drżenia mięśniowego jest tak samo częste w grupie pacjentów o kontrolowanej temperaturze docelowej zarówno 33°C, jak i 36°C³¹. Wymagany jest protokół sedacji.
- Umiarkowana indukowana hipotermia zwiększa systemowy opór naczyniowy i prowadzi do zaburzeń rytmu serca (zazwyczaj bradykardii)²⁴¹. Co istotne, bradykardia spowodowana umiarkowaną indukowaną hipotermią może być korzystna (podobnie jak wpływ β-blokerów) – zmniejsza dysfunkcję rozkurczową serca¹¹⁷, a jej obecność wiązała się z dobrym wynikiem neurologicznym leczenia^{118,119}.
- Umiarkowana indukowana hipotermia prowadzi do zwiększenia diurezy i zaburzeń elektrolitowych, takich jak hipofosfatemia, hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia^{31,210,255}.
- Hipotermia zmniejsza wrażliwość na insulinę i jej wydzielanie, prowadząc do hiperglikemii¹⁸⁸, która wymaga insulinoterapii (patrz kontrola glikemii).
- Umiarkowana indukowana hipotermia zaburza krzepnięcie krwi i może powodować krwawienia, choć efekt ten wydaje się nie być istotny²⁵⁶ i nie został potwierdzony w badaniach klinicznych^{7,31,187}. W jednym rejestrze pacjentów obecność krwawienia o łagodnym stopniu stwierdzano podczas terapii łączącej koronarografię z umiarkowaną indukowaną hipotermią, choć równocześnie kombinacja tych dwóch interwencji była najlepszym czynnikiem prognostycznym dobrego wyniku leczenia²⁰.
- Hipotermia może zaburzać działanie układu odpornościowego i zwiększać częstość infekcji^{210,217,222}. Umiarkowana indukowana hipotermia wiąże się ze zwiększe-

niem częstości występowania zapalenia płuc^{257,258}, choć nie wydaje się to mieć wpływu na wyniki leczenia pacjentów. Mimo że profilaktyka antybiotykowa nie została oceniona w badaniach prospektywnych, w badaniu obserwacyjnym profilaktyczne zastosowanie antybiotyków wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania zapalenia płuc²⁵⁹. W innym badaniu obserwacyjnym, obejmującym 138 pacjentów przyjętych do oddziałów intensywnej terapii po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia, wczesne zastosowanie antybiotyków wiązało się z poprawą przeżywalności²⁶⁰.

- Stężenie amylazy osoczowej zazwyczaj zwiększa się podczas hipotermii, ale znaczenie tego zjawiska jest niejasne.
- Gdy temperatura głęboka ciała wynosi 34°C, klirens leków sedujących i blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe jest zredukowany nawet o 30%²⁶¹. Klirens leków sedujących i pozostałych będzie bliski prawidłowemu, gdy temperatura będzie bliższa 37,0°C.

Przeciwwskazania do stosowania kontroli temperatury docelowej

Do ogólnie znanych przeciwwskazań stosowania kontroli temperatury o wartości docelowej 33°C, które nie są jednak uniwersalne, zalicza się: ciężkie infekcje układowe i występujące wcześniej istotne medycznie koagulopatie (terapia fibrynolityczna nie jest przeciwwskazaniem do umiarkowanej indukowanej hipotermii). Dwa badania obserwacyjne udokumentowały dodatni efekt inotropowy wynikający z zastosowania umiarkowanej hipotermii indukowanej u pacjentów we wstrząsie kardiogennym^{262,263}, ale w badaniu TTM nie wykazano różnicy w śmiertelności pacjentów z objawami łagodnego wstrząsu podczas przyjęcia, którzy leczeni byli z zastosowaniem temperatury docelowej 33°C w porównaniu do 36°C¹⁹⁴. Badania na modelach zwierzęcych również wykazują poprawę funkcji skurczowej serca podczas umiarkowanej hipotermii indukowanej prawdopodobnie w wyniku zwiększenia wrażliwości na jony Ca²⁺²⁶⁴.

Pozostałe terapie

Nie wykazano, aby leki neuroprotektoryjne (koenzym Q10²²³, tiopental¹⁵³, glikokortykoidy^{123,265}, nimodypina^{266,267}, lidoflazyna²⁶⁸ czy diazepam¹⁵⁴) stosowane w monoterpii lub jako leczenie uzupełniające umiarkowaną hipotermię indukowaną, zwiększały przeżywalność bez powikłań neurologicznych, gdy włączane były do leczenia pacjentów po zatrzymaniu krążenia. Połączenie ksenonu i umiarkowanej hipotermii indukowanej oceniono w aspekcie możliwości realizacji badania, a obecnie poddawane jest dalszej ocenie klinicznej²⁶⁹.

Rokowanie

Rozdział ten został zaadaptowany ze stwierdzenia doradczego dotyczącego prognozowania neurologicznego u pozostających w śpiączce pacjentów po zatrzymaniu krążenia²⁷⁰, opracowanego przez członków Grupy Roboczej ERC ALS oraz Sekcji Trauma and Emergency Medicine (TEM) Europejskiego Towarzystwa Intensywnej Terapii (European Society of Intensive Care Medicine – ESICM) w oczekiwaniu na Wytyczne 2015.

Uszkodzenie hipoksemiczno-niedokrwiennie mózgu po zatrzymaniu krążenia jest zjawiskiem powszechnym²⁷¹. Dwie trzecie pacjentów umierających po przyjęciu do oddziałów intensywnej terapii po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia umiera z powodu uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, co zostało wykazane zarówno przed²⁸ jak i po^{27,30,31} wdrożeniu kontroli temperatury docelowej do opieki poresuscytacyjnej. Większość tych zgonów jest wynikiem decyzji o aktywnym odstąpieniu od leczenia podtrzymującego życie podjętej na podstawie prognozowania złego neurologicznego wyniku leczenia^{27,30}. Z tego powodu podczas leczenia pacjentów, którzy pozostają w stanie śpiączki po zatrzymaniu krążenia, konieczne jest minimalizowanie ryzyka nieprawidłowo oszacowanej złej prognozy. Najlepiej, jeśli częstość wyników fałszywie dodatnich (*false positive rate* – FPR) w prognozowaniu złego wyniku leczniczego wynosi zero, a przedział ufności (CI) jest jak najwęższy. Niemniej większość badań oceniających rokowanie obejmuje tak małą liczbę pacjentów, że nawet jeśli FPR wynosi 0%, to górna granica dla 95% CI jest zazwyczaj wysoka^{272,273}. Co więcej, w wielu badaniach czynnikiem zakłócającym są „samospełniające się przepowiednie”. Taki błąd systematyczny ma miejsce, gdy wyniki rokowania nie są zasłepione dla lekarzy i stanowią podstawę do podejmowania decyzji o odstąpieniu od terapii podtrzymującej funkcje narządów^{272,274}. Ponadto zarówno sama kontrola temperatury docelowej, jak i leki sedujące lub blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe stosowane w trakcie podtrzymania TTM mogą potencjalnie wpływać na wskaźniki prognostyczne, szczególnie na te oparte o wyniki badania klinicznego¹⁵⁶.

Badanie kliniczne

Obustronny brak odruchów źrenic na światło po 72 godzinach od ROSC stanowi zły czynnik rokowniczy o FPR bliskim 0%, zarówno w grupie pacjentów objętych kontrolą temperatury docelowej (TTM), jak i nie leczonych TTM (FPR 1 [0–3] i 0 [0–8]) przy stosunkowo niskiej czułości odpowiednio 19% i 18%)^{156,275–284}. Podobne wyniki zostały udokumentowane dla obustronnego braku odruchu rogówkowego^{272,273}.

U pacjentów leczonych bez zastosowania kontroli temperatury docelowej^{276,285} brak reakcji na ból lub odpowiedź wyporna na ból po 72 godzinach od ROSC cechuje się wysoką czułością predykcyjną (74 [68–79]%) złego wyniku leczenia, ale FPR jest również wysokie (27 [12–48]%). Podobne wyniki zaobserwowano w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem kontroli temperatury docelowej^{156,277–280,282–284,286–288}. Mimo to wysoka czułość tego objawu może umożliwić jego zastosowanie w identyfikacji populacji pacjentów ze złym stanem neurologicznym, która będzie wymagać oceny rokowania. Podobnie jak odruch rogówkowy, odpowiedź ruchowa może być zniesiona przez leki sedujące lub blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe¹⁵⁶. Jeśli podejrzewa się wpływ resztkowej sedacji lub blokady nerwowo-mięśniowej, zaleca się przedłużenie obserwacji wspomnianych objawów klinicznych powyżej 72 godzin od ROSC w celu zminimalizowania ryzyka uzyskania fałszywie dodatnich wyników.

Mioklonie są zjawiskiem klinicznym składającym się z nagłych, krótkotrwałych i mimowolnych drżeń spowo-

dowanych skurczami lub zahamowaniem skurczów mięśni. Przedłużający się epizod nieprzerwanych uogólnionych mioklonii jest zazwyczaj opisywany jako stan miokloniczny. Mimo że nie ma ostatecznego konsensusu na temat czasu trwania lub częstotliwości mioklonii kwalifikujących je do stanu mioklonicznego, w badaniach prognozujących przeprowadzanych wśród pacjentów pozostających w stanie śpiączki po zatrzymaniu krążenia minimalny zarejestrowany czas trwania napadu wynosił 30 minut. Nazwy i definicje stosowane do określenia stanu mioklonicznego różnią się pomiędzy badaniami.

Podczas gdy występowanie mioklonii u pozostających w stanie śpiączki pacjentów, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia, nie jest jednoznacznie związane ze złymi wynikami leczenia (FPR 9%)^{145,272}, w badaniach oceniających rokowanie przeprowadzonych wśród pacjentów bez zastosowania kontroli temperatury docelowej^{276,289,290} stan miokloniczny pojawiający się w ciągu 48 godzin od ROSC ściśle wiązał się ze złym rokowaniem (FPR 0 [0–5]%; czułość 8%) oraz miał wysoką wartość predykcyjną złego wyniku leczenia (FPR 0% [0–4]; czułość 16%) u pacjentów objętych kontrolą temperatury docelowej^{144,156,291}. Niemniej opublikowano kilka opisów przypadków powrotu do zdrowia z dobrym wynikiem neurologicznym mimo pojawienia się przedłużonych uogólnionych mioklonii o wczesnym początku występowania. W niektórych z nich mioklonie utrzymywały się po powrocie świadomości i rozwijały do postaci przewlekłej mioklonii (zespół Lance'a-Adamsa)²⁹²⁻²⁹⁷. W innych zanikały wraz z powrotem świadomości^{298,299}. Dokładny czas powrotu świadomości u tych pacjentów mógł być maskowany samym napadem mioklonii lub stosowaną sedacją. Jeśli to możliwe, badanie kliniczne pacjentów ze stanem mioklonicznym po zatrzymaniu krążenia należy przeprowadzać, gdy nie są pod wpływem sedacji. U tych pacjentów zapis EEG może być przydatny w identyfikacji elektroencefalograficznych objawów powrotu świadomości i reaktywności zapisu oraz ujawnienia współistniejącej aktywności drgawkopodobnej.

Podczas gdy czynniki prognozujące zły wynik leczenia oparte na badaniu klinicznym są niedrogie i łatwe w zastosowaniu, nie mogą być zatajone przed zespołem sprawującym opiekę nad pacjentem i dlatego ich wyniki mogą potencjalnie wpływać na przebieg leczenia oraz być przyczyną „samospełniającej się przepowiedni” przeprowadzanych badań. Konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych, które ocenią powtarzalność objawów klinicznych stosowanych w prognozowaniu wyników leczenia u pozostających w śpiączce pacjentów po zatrzymaniu krążenia.

Elektrofizjologia

Somatosensoryczne potencjały wywołane krótkiej latencji (*Short-latency somatosensory evoked potentials* – SSEP)

Wśród pacjentów w śpiączce, u których nie stosowano kontroli temperatury docelowej, obustronny brak fali N20 SSEP prognozuje śmierć mózgu lub stan wegetatywny (CPC 4–5) z częstością wyników fałszywie dodatnich FPR wynoszącą 0 [0–3]%, już po 24 godzinach od ROSC^{276,300,301} i pozostaje czynnikiem prognostycznym o stałej czułości (45–46%) podczas kolejnych 48 godzin^{276,300,302-304}. Wśród cał-

kowitej liczby 287 pacjentów z brakiem fali N20 SSEP w czasie ≤ 72 godzin od ROSC wykazano tylko jeden wynik fałszywie dodatni (pozytywna wartość prognostyczna 99,7 [98–100]%)³⁰⁵.

Wśród pacjentów, u których stosowano kontrolę temperatury docelowej, obustronny brak fali N20 SSEP jest również bardzo dokładny w prognozowaniu złego wyniku zarówno w czasie trwania umiarkowanej hipotermii indukowanej^{278,279,301,306} (FPR 2 [0–4]%), jak i po ogrzaniu pacjentów^{277,278,286,288,304} (FPR 1 [0–3]%). W dużej kohorcie pacjentów odnotowano jedynie kilka przypadków fałszywych raportów, spowodowanych głównie występowaniem artefaktów^{279,284}. Rejestrowanie SSEP wymaga odpowiednich umiejętności i doświadczenia oraz najwyższego stopnia ostrożności, aby uniknąć elektrycznej interferencji wynikającej z artefaktów generowanych przez aktywność mięśni lub środowisko oddziału intensywnej terapii. Obserwatorzy pozostają zgodni w opiniach, że analiza SSEP u pacjentów w śpiączce anoksemiczno-ischemicznej spełnia swoją rolę w stopniu umiarkowanym do dobrego, ale jest zakłócana przez hałas^{307,308}.

W większości badań oceniających rokowanie obustronny brak N20 SSEP był stosowany jako kryterium w podejmowaniu decyzji o odstąpieniu od leczenia podtrzymującego funkcje narządów, co niosło za sobą ryzyko występowania „samospełniającej się przepowiedni” wynikającej z tego badania²⁷². Wyniki SSEP częściej wpływają na decyzję lekarzy i stanowisko rodzin pacjentów w kwestii odstąpienia od terapii podtrzymującej życie w porównaniu z wynikami uzyskanymi z badania klinicznego lub zapisu EEG³⁰⁹.

Elektroencefalografia

Niereaktywny zapis EEG

Wśród pacjentów, u których stosowano kontrolę temperatury docelowej, niereaktywny zapis EEG występujący w czasie 48–72 godzin od ROSC stanowi czynnik predykcyjny złego wyniku leczenia o FPR wynoszącym 2 [1–7]%,^{288,310,311} podczas umiarkowanej hipotermii indukowanej oraz 0 [0–3]%,^{286,288,310} po ogrzaniu pacjenta. Niemniej w jednym badaniu oceniającymi rokowanie, u trzech pacjentów z napadami mioklonicznymi będącymi następstwem niedotlenienia z niereaktywnym zapisem EEG po TTM odnotowano dobry wynik leczenia¹⁴⁴. Autorami większości badań dotyczących niereaktywnego zapisu EEG, jako czynnika prognostycznego po zatrzymaniu krążenia, jest ta sama grupa badaczy. Ograniczenia interpretacji zapisu EEG w zakresie reaktywności obejmują brak standaryzacji dotyczącej wpływu bodźców na zapis EEG oraz niepełny konsensus pomiędzy badaczami odnośnie do interpretacji zapisu EEG³¹².

Stan padaczkowy

Wśród pacjentów objętych kontrolą temperatury docelowej pojawienie się stanu padaczkowego, tj. przedłużonej aktywności drgawkowej podczas indukowanej hipotermii lub bezpośrednio po ogrzaniu pacjenta^{150,291,313} prawie niezmiennie – ale nie zawsze – wiąże się ze złym wynikiem leczenia (FPR od 0% do 6%), szczególnie

jeśli towarzyszy temu niereaktywny zapis EEG^{150,314} lub przerywane tło w zapisie EEG⁷⁵ (*discountinuous EEG background*). Wszystkie badania dotyczące stanu padaczkowego obejmowały jedynie niewielką liczbę pacjentów, a definicje stanu padaczkowego nie były spójne między badaniami.

Zapis EEG typu „burst-suppression”

Zapis EEG typu *burst-suppression* został ostatnio zdefiniowany jako zapis EEG, który w ponad 50% składa się z aktywności EEG o woltażu <10 μ V, z naprzemiennie występującymi wyładowaniami (*bursts*)¹⁴⁸. Niestety większość badań oceniających rokowanie nie odnosi się do tej definicji.

Wśród pozostających w śpiączce pacjentów, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia, zarówno objętych, jak i nieobjętych kontrolą temperatury docelowej, zapis EEG typu *burst-suppression* zazwyczaj występuje przejściowo. W ciągu pierwszych 24–48 godzin po ROSC³⁰⁵ u pacjentów nieobjętych kontrolą temperatury docelowej lub w trakcie indukowanej hipotermii^{288,306,315}, występowanie zapisu EEG typu *burst-suppression* może wiązać się z powrotem funkcji neurologicznych. Natomiast gdy taki stan utrzymuje się ≥ 72 godzin od ROSC^{75,276,316} ściśle, wiąże się ze złym rokowaniem. Istnieją ograniczone dane sugerujące, że stany takie, jak występowanie identycznych morfologicznie wyładowań typu *bursts*³¹⁷ lub związek ze stanem padaczkowym⁷⁵ cechują się wysoką swoistością w przewidywaniu złego wyniku leczenia.

Poza znamiennością prognostyczną monitorowanie EEG – prowadzone w sposób ciągły lub okresowo – zastosowane u pozostających w stanie śpiączki pacjentów po zatrzymaniu krążenia zarówno w trakcie hipotermii indukowanej, jak i po ogrzaniu, jest pomocne w ocenie stopnia przytomności pacjentów (która może być maskowana przedłużającą się sedacją, dysfunkcją układu nerwowo-mięśniowego lub miokloniami) oraz może służyć do wykrywania i leczenia czynności epileptycznej przebiegającej bez drgawek³¹⁸, która może występować u około jednej czwartej pozostających w stanie śpiączki pacjentów po zatrzymaniu krążenia^{75,149,291}.

Biomarkery

Neuronospecyficzna enolaza (*neuron-specific enolase* – NSE) oraz białko S-100B są biomarkerami, uwalnianymi z uszkodzonych neuronów (NSE) i gleju (S-100B). Prawdopodobnie wartości ich stężeń we krwi po zatrzymaniu krążenia korelują ze stopniem neurologicznego uszkodzenia anoksemiczno-ischemicznego i – co się z tym wiąże – ciężkością stanu neurologicznego. Dane na temat S-100B są słabiej udokumentowane niż NSE³¹⁹. Korzyści płynące z zastosowania biomarkerów w stosunku do połączonej interpretacji zapisu EEG i badania klinicznego obejmują możliwość przedstawienia wyników w wartościach ilościowych oraz wysokie prawdopodobieństwo niezależności tych wyników od wpływu leków sedujących. Ich zasadnicze ograniczenie w zastosowaniu jako czynnika rokowniczego wynika z trudności określenia jednoznacznego punktu odcięcia, na podstawie którego można by z dużym stopniem pewności kwalifikować pacjentów do grupy o złym rokowaniu. W rzeczywistości osoczowe stężenia biomarkerów są z zało-

żenia wartościami zmiennymi, co ogranicza ich zastosowanie w przewidywaniu wyników o charakterze dychotomicznym, szczególnie gdy pożądane jest określenie wartości progowej dla FPR równej 0%.

Neuronospecyficzna enolaza (*neuron-specific enolase* – NSE)

W niektórych badaniach^{276,320,321} wśród pacjentów nieobjętych kontrolą temperatury docelowej wartość predykcyjna NSE dla złego wyniku leczenia z FPR 0% w ciągu 24–72 godzin od ROSC wynosiła 33 μ g/l lub mniej. Niemniej w innych badaniach próg ten wynosił 47,6 μ g/l po 24 godzinach, 65,0 μ g/l po 48 godzinach oraz 90,9 μ g/l po 72 godzinach³⁰².

Wśród pacjentów objętych kontrolą temperatury docelowej próg dla FPR 0% wahał się w zakresie od 49,6 μ g/l do 151,4 μ g/l po 24 godzinach^{313,322–326}, od 25 μ g/l do 151,5 μ g/l po 48 godzinach^{279,313,322–329} oraz od 57,2 μ g/l do 78,9 μ g/l po 72 godzinach^{321,324,327}.

Do głównych powodów obserwowanej zmienności wartości progowej dla NSE zalicza się zastosowanie różnych technik pomiarowych (zmienność pomiędzy różnymi analizatorami)^{330–332}, obecność pozaneuronalnych źródeł biomarkerów (hemoliza i guzy neuroendokryjne)³³³ oraz niedostateczną wiedzę na temat kinetyki stężeń biomarkerów w surowicy krwi w ciągu pierwszych dni po ROSC. Ograniczone dane sugerują, że różnicujące wartości NSE w ciągu 48–72 godzin są wyższe niż po 24 godzinach^{323,325,334}. Wzrastający w czasie poziom NSE może mieć dodatkową wartość w prognozowaniu złego wyniku leczenia^{323,324,334}. Wtórna analiza badania TTM, w którym u 686 pacjentów wartości NSE były oznaczane po 24, 48 i 72 godzinach, wykazała, że wzrost wartości NSE pomiędzy którymkolwiek dwoma punktami czasowymi wiązał się ze złym wynikiem leczenia³³⁵.

Obrazowanie

Tomografia komputerowa mózgu

Głównym objawem globalnego uszkodzenia mózgu o charakterze anoksemiczno-ischemicznym jest jego obrzęk¹³³, który objawia się zmniejszeniem głębokości bruzd mózgowych (*sulcal effacement*) oraz zatarciem granicy pomiędzy istotą białą a istotą szarą mózgu, związanym z obniżoną gęstością istoty szarej, której pomiar ilościowo wyrażany jest jako stosunek pomiędzy gęstością szarej i białej istoty (*Grey-White Ratio* – GWR). Wartość punktu odcięcia GWR w prognozowaniu złego wyniku leczenia z FPR 0% w badaniach oceniających rokowanie wahała się pomiędzy 1,10 a 1,22^{281,325,336}. Metody obliczania GWR nie były spójne pomiędzy badaniami.

Rezonans magnetyczny

Zmiany w rezonansie magnetycznym po globalnym anoksemiczno-ischemicznym uszkodzeniu mózgu wskutek zatrzymania krążenia objawiają się jako hiperintensywne obszary kory mózgowej lub zwojów podstawnych w sekwencji zależnej od dyfuzji (*diffusion weighted imaging* – DWI). W dwóch badaniach uwzględniających małą liczbę

pacjentów^{337,338} obecność obszernych wielopłatowych zmian w sekwencji DWI lub FLAIR wykonanych w ciągu pięciu dni od ROSC ściśle wiązała się ze złym wynikiem leczenia, podczas gdy w przypadku zmian ogniskowych lub o małej objętości takiego związku nie wykazano³²⁹.

Rzeczywisty współczynnik dyfuzji (*apparent diffusion coefficient* – ADC) daje możliwość ilościowego pomiaru zmian niedokrwiennych, ocenianych przy zastosowaniu DWI. Wartości ADC wynoszące od $700\text{--}800 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ są uważane za prawidłowe³³⁹. Do pomiarów ADC, wykorzystywanych do oceny mózgu, stosowanych w prognozowaniu zalicza się ADC całego mózgu³⁴⁰, proporcję objętości mózgu o niskich wartościach ADC³⁴¹ oraz najniższą wartość ADC w określonych obszarach mózgu, takich jak kora potyliczna oraz skorupa mózgu^{322,342}. Punkt odcięcia, dotyczący wartości ADC, związanej z FPR wynoszącym 0% różni się pomiędzy badaniami. Wyniki tej metody zależą częściowo od subiektywnej decyzji osoby oceniającej, dotyczącej wyboru regionu mózgu, który ma być zbadany oraz od interpretacji wyników, choć ostatnio zaproponowano wykorzystanie w tym celu analizy automatycznej³⁴³.

Przewaga rezonansu magnetycznego nad tomografią komputerową wynika z lepszej identyfikacji przestrzennej zmian i wyższej czułości, dotyczącej uszkodzenia mózgu o charakterze niedokrwiennym, niemniej jego zastosowanie może stwarzać problem w większości sytuacji klinicznych dotyczących niestabilnych pacjentów³³⁹. Rezonans magnetyczny może ujawnić istotne klinicznie zmiany, podczas gdy wyniki innych badań stosowanych w ocenie rokowania, takich jak SSEP lub odruchy oczne, są prawidłowe^{329,339}.

Wszystkie badania dotyczące rokowania po zatrzymaniu krążenia wykorzystujące obrazowanie cechują się małą wielkością próby, co w rezultacie prowadzi do małej precyzji tej oceny i skutkuje dowodami o bardzo niskiej jakości. Większość tych badań jest retrospektywna, a o wykonaniu badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego decydował lekarz prowadzący, co mogło prowadzić do powstania błędu statystycznego w selekcji pacjentów i przeszacowania otrzymanych wyników.

Sugerowane strategie prognozowania

Szczegółowe neurologiczne badanie kliniczne pozostaje fundamentalnym elementem prognozowania wyników leczenia pozostających w śpiączce pacjentów po zatrzymaniu krążenia³⁴⁴. Dokładne badanie kliniczne należy przeprowadzać codziennie, aby wykryć objawy powrotu funkcji neurologicznych, takie jak zamierzony ruch, lub zidentyfikować obraz kliniczny wskazujący na śmierć mózgu.

Proces powrotu czynności mózgu po globalnym uszkodzeniu anoksemiczno-ischemicznym u większości pacjentów trwa do 72 godzin od zatrzymania krążenia^{290,345}. Niemniej u pacjentów poddanych sedacji w czasie ≤ 12 godzin przed badaniem neurologicznym przeprowadzanym 72 godziny od ROSC wiarygodność uzyskanych wyników może być zmniejszona¹⁵⁶. Zanim zostanie przeprowadzone decydujące badanie, należy wykluczyć obecność istotnych czynników zakłócających jego wyniki^{346,347}. Poza sedacją i blokadą nerwowo-mięśniową zalicza się do nich hipotermię, ciężką hipotensję, hipoglikemię oraz zaburzenia metaboliczne

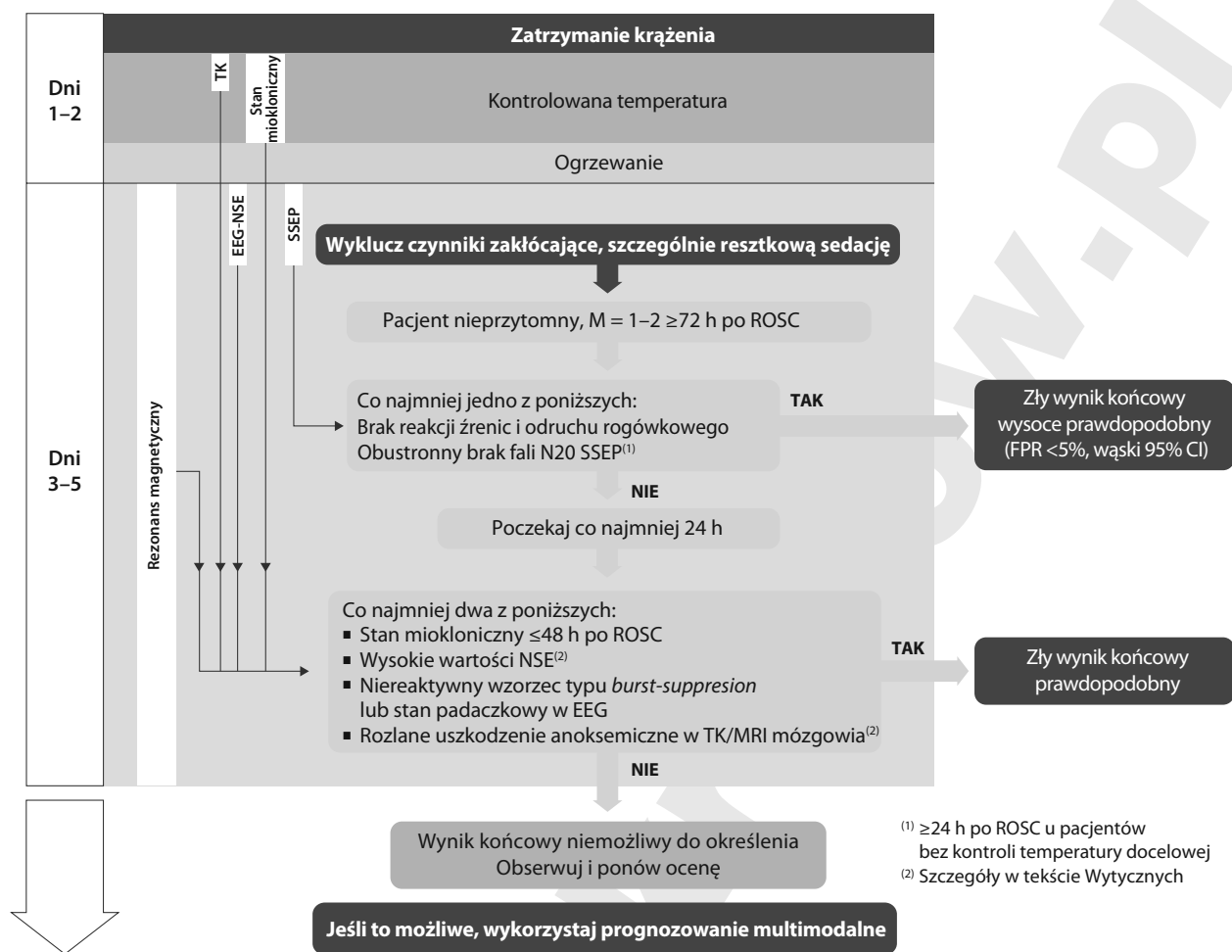
i oddechowe. Podaż leków sedujących i blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe należy wstrzymać na czas wystarczająco długi, aby uniknąć ich wpływu na badanie kliniczne. Jeśli to tylko możliwe, preferowane jest stosowanie leków o krótkim czasie działania. Jeśli podejrzewa się resztkową sedację lub blokadę nerwowo-mięśniową, należy rozważyć podanie leków antagonistujących, aby odwrócić działanie tych środków.

Algorytm strategii prognozowania (ryc. 5.2) można stosować u wszystkich pacjentów, którzy pozostają w śpiączce i brak jest u nich reakcji na ból lub jest obecna reakcja wyprostna ≥ 72 godzin od ROSC. Na tym etapie należy także wziąć pod uwagę wyniki przeprowadzonych wcześniej badań prognostycznych.

W pierwszej kolejności należy ocenić najsilniejsze parametry rokownicze. Cechują się one najwyższą swoistością i precyzją (FPR $< 5\%$ z 95% CI $< 5\%$ u pacjentów poddanych kontroli temperatury) oraz zostały udokumentowane w co najmniej pięciu badaniach przez co najmniej trzy różne grupy badaczy. Zalicza się do nich obustronny brak odruchów źrenicznych po ≥ 72 godzinach od ROSC oraz obustronny brak reakcji w badaniu SSEP N20 po ogrzaniu (ten ostatni parametr może zostać oceniony w czasie ≥ 24 godzin od ROSC u pacjentów, którzy nie zostali poddani kontroli temperatury). W oparciu o opinię ekspertów, w celu prognozowania złego wyniku leczenia na tym etapie terapii sugerujemy łączne interpretowanie obustronnego braku odruchów źrenicznych i rogówkowych. Odruchy oczne i SSEP zachowują swoją wartość rokowniczą niezależnie od zastosowanej temperatury docelowej^{283,284}.

Jeśli żaden z wymienionych wyżej objawów nie jest obecny, aby prognozować zły wynik leczenia, można ocenić szereg mniej dokładnych objawów predykcyjnych, ale stopień pewności rokowniczej przy ich wykorzystaniu jest niższy. W porównaniu do parametrów opisanych wcześniej cechują się one FPR $< 5\%$, ale z szerszym 95% CI i/lub ich definicja/punkt odcięcia nie są spójne w badaniach oceniających rokowanie. Do tych parametrów zalicza się wczesne pojawienie się stanu mioklonicznego (w ciągu 48 godzin od ROSC), wysokie wartości NSE w surowicy krwi po 48–72 godzinach od ROSC, występujący po ogrzaniu niereaktywny, nieprawidłowy zapis EEG (zapis typu *burst-suppression*, stan padaczkowy), obecność znacznej redukcji GWR lub spłaszczenia bruzd (*sulcal effacement*) w obrazie TK mózgowia w ciągu 24 godzin po ROSC, lub obecność rozsiałych zmian niedokrwiennych w badaniu rezonansem magnetycznym po 2–5 dniach od ROSC. W oparciu o opinię ekspertów sugerujemy odczekanie co najmniej 24 godzin od pierwszej oceny prognozującej i potwierdzenie braku przytomności u pacjenta na podstawie skali Glasgow (reakcja motoryczna 1–2 punkty), zanim zostanie wykorzystany drugi zestaw parametrów predykcyjnych. Ponadto proponujemy jednoczesną analizę co najmniej *dwóch* z tych parametrów w ocenie rokowania.

W chwili obecnej nie można zalecić żadnej specyficznej wartości progowej NSE dla prognozowania złego wyniku leczenia, której FPR wynosiłby 0%. Najlepiej, jeśli każde laboratorium oznaczające NSE stworzy własny zakres wartości prawidłowych i punkt odcięcia w zależności od stoso-



Ryc. 5.2. Algorytm strategii prognozowania

EEG – elektroencefalografia, NSE – neuronospecyficzna enolaza, SSEP – somatosensoryczne potencjały wywołane, ROSC – powrót spontanicznego krążenia, M – odpowiedź motoryczna w skali Glasgow

wanego zestawu testowego. Zaleca się wielokrotne pobieranie próbek w odstępach czasowych, w celu wykrycia trendu w wartościach NSE oraz zmniejszenia ryzyka występowania wyników fałszywie dodatnich³³⁵. Podczas pobierania próbek do oznaczania NSE należy zachować ostrożność, aby nie doszło do hemolizy krwi.

Chociaż większość badań nie wykazała wyników fałszywie dodatnich przy ocenie z wykorzystaniem najsilniejszych parametrów predykcyjnych, żaden z tych parametrów rozpatrywany pojedynczo nie prognozuje z całkowitą pewnością złego wyniku leczenia w odniesieniu do dostępnych dowodów naukowych na ten temat. Co więcej, na podstawie tych parametrów często podejmowano decyzję o odstąpieniu od terapii podtrzymującej funkcje narządów, co niosło za sobą ryzyko „samospelniającej się przepowiedni”. Z tego względu zalecamy, aby zawsze, gdy to możliwe, prognozowanie miało charakter multimodalny, nawet w obecności jednego z tych parametrów. Poza zwiększeniem bezpieczeństwa, ograniczone dowody sugerują również, że multimodalne prognozowanie zwiększa czułość tego procesu^{286,311,325,348}.

Jeśli konieczne jest zastosowanie przedłużonej sedacji i/lub blokady nerwowo-mięśniowej, na przykład ze względu na potrzebę leczenia ciężkiej niewydolności oddecho-

wej, zalecamy odroczenie procesu prognozowania do czasu, aż możliwe będzie przeprowadzenie wiarygodnego badania klinicznego. W takich okolicznościach istotną rolę może mieć oznaczanie biomarkerów, wykorzystanie SSEP oraz badań obrazujących, ponieważ parametry te nie są zależne od wpływu stosowanych leków.

W przypadku niepewnego rokowania należy rozważyć przedłużoną obserwację pacjenta. Brak poprawy klinicznej w czasie sugeruje gorszy wynik leczenia. Mimo doniesień o możliwym występowaniu późnego odzyskiwania świadomości przez pacjentów nawet po 25 dniach od zatrzymania krążenia^{291,298,349}, większość osób, które przeżyły zatrzymanie krążenia, odzyskuje przytomność w ciągu jednego tygodnia^{31,329,350-352}. W przeprowadzonym ostatnio badaniu obserwacyjnym³⁵¹ 94% pacjentów obudziło się w ciągu 4,5 dnia od ogrzania, a pozostałe 6% w ciągu dziesięciu dni. Nawet u pacjentów, u których powrót przytomności występuje późno, możliwy jest dobry neurologiczny wynik leczenia³⁵¹.

Rehabilitacja

Chociaż u większości pacjentów, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia, wynik neurologiczny leczenia uważa się

za dobry, powszechnym zjawiskiem jest występowanie zaburzeń funkcji poznawczych i emocjonalnych oraz zmęczenia^{23,24,279,353-356}. Długoterminowo występujące zaburzenia funkcji poznawczych dotyczą połowy pacjentów, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia^{22,357,358}. Najczęściej zaburzenia dotyczą pamięci, co skutkuje problemami w skupieniu uwagi oraz w realizacji funkcji wykonawczych (planowania i organizacji)^{23,359}. Zaburzenia funkcji poznawczych mogą mieć ciężki przebieg, ale w większości przypadków są łagodne²². W jednym badaniu obejmującym 796 pacjentów, którzy przeżyli pozaszpitalne zatrzymanie krążenia, zatrudnionych przed epizodem NZK 76,6%, powróciło do pracy³⁶⁰. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych często pozostają nierozpoznane przez pracowników ochrony zdrowia, a ich wykrycie nie jest możliwe przy użyciu standardowych skal, takich jak *Cerebral Performance Categories* (CPC) czy *Mini-Mental State Examination* (MMSE)^{24,361}. Często są również zaburzenia emocjonalne, do których zalicza się depresję, zaburzenia lękowe oraz stres pourazowy^{362,363}. Depresja występuje u 14%–45% pacjentów, którzy przeżyli zatrzymanie krążenia, zaburzenia lękowe u 13%–61%, a objawy stresu pourazowego dotyczą 19–27% chorych³⁵⁵. Często skargą pacjentów po zatrzymaniu krążenia jest uczucie zmęczenia. Nawet po kilku latach od zatrzymania krążenia, 56% osób, które przeżyły, zgłasza występowanie tego objawu o ciężkim przebiegu³⁵⁶.

Problem ten dotyczy nie tylko pacjentów, ale także ich partnerów i opiekunów, którzy w związku z tym mogą czuć znaczne obciążenie i często borykają się z problemami emocjonalnymi, w tym także objawami stresu pourazowego^{356,364}. Po wypisaniu ze szpitala zarówno pacjenci, jak i ich opiekunowie często nie zostają poinformowani o ważnych aspektach dotyczących zagadnień fizycznych i emocjonalnych, wszczepianych kardiowerterów-defibrylatorów (ICD), odzyskiwania codziennej sprawności, relacji partnerskich oraz współpracy z pracownikami ochrony zdrowia³⁶⁵. Przegląd systematyczny dotyczący pacjentów z chorobą wieńcową także wskazuje na istotną rolę aktywnego informowania i edukowania pacjentów³⁶⁶.

Zarówno poznawcze jak i emocjonalne zaburzenia mają istotny wpływ i mogą dotyczyć codziennego funkcjonowania pacjenta, jego powrotu do pracy i jakości życia^{356,367,368}. Dlatego konieczne jest objęcie takiego pacjenta dalszą opieką po wypisaniu ze szpitala. Mimo ograniczonej ilości dowodów naukowych dotyczących wpływu fazy rehabilitacyjnej na wynik leczenia, trzy randomizowane badania z grupą kontrolną wykazały, że wyniki leczenia pacjentów po zatrzymaniu krążenia mogą ulec poprawie³⁶⁹⁻³⁷¹. W pierwszym badaniu pomoc pielęgniarska (jedenaście sesji) zredukowała śmiertelność w przebiegu schorzeń układu sercowo-naczyniowego oraz występowanie epizodów depresji. Efekt ten uzyskano dzięki koncentracji na uzyskaniu fizjologicznego odprężenia, odzyskaniu samodzielności, strategii radzenia sobie z problemami oraz edukacji zdrowotnej³⁶⁹. Kolejna interwencja pielęgniarska także niosła za sobą poprawę w zakresie objawów fizykalnych, zmniejszenia lęku, poprawy wiary w siebie oraz wiedzy na temat schorzenia^{370,371}. Interwencje polegały na ośmiu sesjach telefonicznych, całodobowym systemie powiadamiania pielęgniarki

za pomocą pagera oraz dostępie do broszur informacyjnych i były ukierunkowane na poprawę skuteczności własnych działań oraz oczekiwań w tym zakresie, a także wzmocnienia umiejętności behawioralnych w zakresie samodzielności³⁷². Trzecia interwencja nazwana *Stand still... and move on* („Stój spokojnie... i idź naprzód”) wpływała pozytywnie na ogólny stan emocjonalny pacjentów, zmniejszenie niepokoju oraz poprawiała jakość życia pacjentów, jak również skutkowała szybszym powrotem pacjentów do pracy³⁷³. Jej celem było wczesne wykrywanie problemów poznawczych i emocjonalnych, dostarczanie informacji i wsparcia, promocja samodzielności oraz kierowanie do pomocy specjalistycznej, jeśli była taka potrzeba^{374,375}. Ogólnie składała się z jednej lub dwóch konsultacji z wyspecjalizowaną pielęgniarką, ponadto zaopatrywano pacjentów w specjalną broszurę informacyjną.

Organizacja dalszej opieki nad pacjentem po zatrzymaniu krążenia znacznie różni się pomiędzy szpitalami oraz krajami Europy. Opieka ta powinna być zorganizowana systematycznie i być zapewniona przez lekarza lub przeszkoloną w tym zakresie pielęgniarkę. Powinna ona obejmować swoim zakresem co najmniej:

Badanie przesiewowe w kierunku zaburzeń funkcji poznawczych. Obecnie nie istnieje żaden złoty standard przeprowadzania takiego działania. Dobrym pierwszym krokiem może być zapytanie pacjenta i jego bliskich lub opiekunów o skargi w zakresie funkcji poznawczych (na przykład problemy z pamięcią, skupieniem uwagi, planowaniem). Jeśli to możliwe, należy wprowadzić ustrukturyzowany wywiad bądź listę kontrolną, taką jak *Checklist Cognition and Emotion*³⁷⁶, lub proste narzędzie do wykrywania zaburzeń poznawczych, takie jak *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (łatwo dostępne w wielu językach na stronie internetowej <http://www.mocatest.org>). W przypadku stwierdzenia zaburzeń funkcji poznawczych pacjenta należy skierować do neuropsychologa na badanie neuropsychologiczne lub do specjalisty medycyny rehabilitacyjnej w celu objęcia pacjenta programem rehabilitacji³⁷⁷.

Badanie przesiewowe w kierunku problemów emocjonalnych. Należy zapytać, czy pacjent podaje jakiegokolwiek problemy emocjonalne, takie jak objawy depresji, niepokoju czy stresu pourazowego. Ogólnie do środków, jakie można zastosować, zalicza się skalę *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) oraz *Impact of Event Scale*^{378,379}. W razie występowania problemów emocjonalnych pacjenta należy skierować do psychologa lub psychiatry celem dalszych badań i leczenia³⁵⁵.

Dostarczenie informacji. Należy aktywnie poinformować pacjenta o potencjalnych, innych niż kardiologiczne konsekwencjach zatrzymania krążenia, włączając zaburzenia funkcji poznawczych, problemy emocjonalne oraz występowanie zmęczenia. Inne tematy, które można poruszyć, to choroba serca, ICD, odzyskiwanie codziennej sprawności, relacje partnerskie i życie seksualne, współdziałanie z pracownikami ochrony zdrowia i opiekunami³⁶⁵. Najlepiej połączyć informację w formie pisemnej z możliwością osobistej konsultacji. Dostępna jest przykładowa broszura informacyjna (w języku holenderskim i angielskim)^{373,374}.

Donacja narządów

Pobranie narządów należy rozważyć w przypadku pacjentów, u których osiągnięto ROSC i którzy spełniają neurologiczne kryteria śmierci³⁸⁰. U pacjentów w śpiączce, u których podjęto decyzję o odstąpieniu od terapii podtrzymującej funkcje narządów, decyzję o pobraniu narządów należy rozważyć po stwierdzeniu zgonu w wyniku nieodwracalnego zatrzymania krążenia. Pobranie narządów można również rozważyć w przypadku niepowodzenia RKO w osiągnięciu ROSC. Wszystkie decyzje dotyczące pobrania narządów muszą spełniać kryteria prawa lokalnego oraz wymogi etyczne, gdyż różnią się one w zależności od okoliczności.

Nierandomizowane badania oceniające przeżycie przeszczepionych narządów (*graft survival*) wykazały, że ich liczba, oceniana po jednym roku od wykonania procedury jest porównywalna, niezależnie czy prowadzono RKO u dawcy, czy nie. Badania te dotyczyły pobrań u dorosłych i obejmowały przeszczepy: serca (3230 organów³⁸¹⁻³⁸⁷), płuc (1031 organów^{383,385,388}), nerek (5000 organów^{381,383}), wątroby (2911 organów^{381,383}) i jelit (25 organów³⁸³).

Nierandomizowane badania wykazały również, że u osób dorosłych przeżycie przeszczepionych narządów oceniane po jednym roku od wykonania procedury było podobne, gdy organy pobierano w trakcie RKO – w porównaniu do pozostałych pobrań, odpowiednio dla przeszczepów nerek (199 organów³⁸⁹⁻³⁹¹) i wątroby (60 organów^{390,392,393}).

Transplantacja narządów mięszzowych po stwierdzeniu zgonu w wyniku nieodwracalnego zatrzymania krążenia jest skuteczna. Pobrania w tej grupie pacjentów niosą za sobą możliwość zwiększenia puli dawców. Pozyskiwanie narządów od dawców po ustaniu funkcji układu krążenia klasyfikuje się jako kontrolowane i niekontrolowane^{394,395}. Pobranie kontrolowane ma miejsce po zaplanowanym odstąpieniu od terapii u pacjentów z urazami lub schorzeniami niedającymi szans na przeżycie. Pobranie niekontrolowane dotyczy pobrania narządów od pacjentów, u których RKO była nieskuteczna i podjęto decyzję o zaprzestaniu jej kontynuowania. Po stwierdzeniu zgonu przeprowadzone zostaje badanie, składające się z określonego wcześniej okresu obserwacji pacjenta, które ma na celu upewnienie się, że nie nastąpi powrót spontanicznego krążenia³⁹⁶, następnie zabezpiecza się i pobiera narządy. Aspekty niekontrolowanego pobrania narządów są złożone i kontrolersyjne, ponieważ niektóre techniki stosowane podczas RKO w celu osiągnięcia ROSC są również wykorzystywane w celach zabezpieczania narządów po stwierdzeniu zgonu, np. mechaniczne uciskanie klatki piersiowej i krążenie pozaustrojowe. Z tego względu postępowanie to musi być zgodne z obowiązującymi lokalnie protokołami.

Badanie przesiewowe w kierunku schorzeń dziedzicznych

Wiele ofiar nagłej śmierci sercowej może mieć utajoną postać strukturalnej choroby serca, najczęściej dotyczącą naczyń wieńcowych, ale także pierwotne zespoły arytmii, kardiomiopatię, rodzinną hipercholesterolemię lub młodzieńczą postać choroby niedokrwiennej serca. Badanie przesiewowe

w kierunku dziedzicznych schorzeń są kluczowe w prewencji pierwotnej u członków rodziny, ponieważ mogą umożliwić wdrożenie prewencyjnego leczenia antyarytmicznego oraz kontroli medycznej³⁹⁷⁻³⁹⁹. Badania te powinny być wykonane z zastosowaniem badania klinicznego, elektrofizjologicznego oraz obrazowego serca. W wyszczególnionych przypadkach należy także poszukiwać mutacji genetycznych związanych z wrodzonymi schorzeniami serca⁴⁰⁰.

Centra leczenia pacjentów po zatrzymaniu krążenia

Przeżywalność pacjentów po zatrzymaniu krążenia znacznie się różni pomiędzy szpitalami^{9,13,16,17,401-403}. Wiele badań wskazywało związek przeżywalności do czasu wypisania ze szpitala a transportem do centrum leczenia pacjentów po zatrzymaniu krążenia, ale dane te nie są spójne w zakresie uwarunkowań szpitalnych, które w największym stopniu wpływają na wyniki leczenia pacjentów^{4,5,9,17,401,404-416}. Nie ma również spójności w zakresie świadczeń, jakie miałyby charakteryzować centrum leczenia pacjentów po zatrzymaniu krążenia. Większość ekspertów pozostaje zgodna, że takie ośrodki muszą posiadać całodobową i natychmiast dostępną pracownię koronarografii oraz możliwość zastosowania kontroli temperatury docelowej. Kluczowe jest również zaplecze neurologiczne, które zapewnia monitorowanie neuroelektrofizjologiczne (elektroencefalografię – EEG) oraz przeprowadzenie badań (np. EEG oraz SSEP).

Istnieją niskiej jakości dowody, że oddziały intensywnej terapii, które przyjmują ponad 50 pacjentów po zatrzymaniu krążenia, rocznie osiągają lepszą przeżywalność niż te, które przyjmują mniej niż 20 pacjentów rocznie¹⁷, chociaż wpływ na ten wynik może mieć dobór pacjentów. Jedno badanie obserwacyjne wykazało, że nieskorygowana przeżywalność do czasu wypisania ze szpitala była wyższa w szpitalach, które przyjmowały ≥ 40 pacjentów z zatrzymaniem krążenia rocznie w porównaniu z tymi, które przyjmowały < 40 pacjentów rocznie, ale różnicy nie obserwowano po skorygowaniu wyników o czynniki związane ze stanem zdrowia pacjenta⁴¹⁷.

Kilka badań z historyczną grupą kontrolną wykazało poprawę przeżywalności po wdrożeniu obszernego pakietu opieki poresuscytacyjnej, do którego zaliczała się umiarkowana hipotermia indukowana oraz przezskórna interwencja wieńcowa^{7,10,11,418}. Istnieją ponadto dowody na poprawę przeżywalności po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia w dużych szpitalach posiadających placówki kardiologii interwencyjnej w porównaniu z mniejszymi szpitalami, które takich palcówek nie posiadają⁹. W badaniu obejmującym 3981 pacjentów przyjmowanych do szpitala z zachowanym tętnem do jednego ze 151 szpitali badacze konsorcjum ROC (Resuscitation Outcome Consortium) wykazali, że zastosowanie wczesnej interwencji wieńcowej i umiarkowanej hipotermii indukowanej wiązało się z korzystniejszym wynikiem leczenia pacjentów⁸⁴. Interwencje te przeprowadzano częściej w szpitalach, które rocznie przyjmowały większą liczbę pacjentów z pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia.

W kilku badaniach analizujących pozaszpitalne zatrzymanie krążenia nie udało się wykazać jakiegokolwiek

wpływu czasu transportu z miejsca zdarzenia do szpitala docelowego na przeżywalność do czasu wypisania ze szpitala, jeśli ROSC uzyskano na miejscu zdarzenia, a czas transport był krótki (3–11 minut)^{406,412,413}. Sugeruje to, że ominięcie lokalnego szpitala i przetransportowanie pacjenta po zatrzymaniu krążenia do regionalnego centrum leczenia pacjentów po zatrzymaniu krążenia może być bezpieczne. Istnieją pośrednie dowody, że wdrożenie regionalnych systemów opieki (*regional cardiac resuscitation systems of care*) poprawia wyniki leczenia pacjentów po zawale mięśnia sercowego z użyciem odcinka ST^{407,419-442}.

Wniosek z powyższych danych jest taki, że wdrożenie systemu opieki oraz specjalistycznych centrów leczenia pacjentów po zatrzymaniu krążenia może być skuteczne⁴⁴³⁻⁴⁴⁶. Mimo braku wysokiej jakości dowodów popierających implementację centrów leczenia pacjentów po zatrzymaniu krążenia wydaje się prawdopodobne, że regionalizacja opieki poresuscytacyjnej zostanie zaadaptowana w większości krajów.

Konflikt interesów

Jerry P. Nolan	Redaktor Naczelny <i>Resuscitation</i>
Alain Cariou	Honoraria wykładowcy BARD-France
Bernd W. Böttiger	brak konfliktu interesów
Charles D. Deakin	Dyrektor Prometheus Medical Ltd.
Claudio Sandroni	brak konfliktu interesów
Hans Friberg	Honoraria wykładowcy Bard Medical -Natus Inc.
Jasmeert Soar	Redaktor <i>Resuscitation</i>
Kjetil Sunde	brak konfliktu interesów
Tobias Cronberg	brak konfliktu interesów
Veronique R.M. Moulart	brak konfliktu interesów

Bibliografia

- Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010;81:1305–52.
- Nolan J, Soar J, Eikeland H. The chain of survival. *Resuscitation* 2006;71:270–1.
- Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79:350–79.
- Spaite DW, Bobrow BJ, Stolz U, et al. Statewide regionalization of postarrest care for out-of-hospital cardiac arrest: association with survival and neurologic outcome. *Ann Emerg Med* 2014;64:496–506e1.
- Soholm H, Wachtell K, Nielsen SL, et al. Tertiary centres have improved survival compared to other hospitals in the Copenhagen area after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:162–7.
- Kirves H, Skrifvars MB, Vahakuopus M, Ekstrom K, Martikainen M, Castrén M. Adherence to resuscitation guidelines during prehospital care of cardiac arrest patients. *Eur J Emerg Med* 2007;14:75–81.
- Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:29–39.
- Gaieski DF, Band RA, Abella BS, et al. Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:418–24.
- Carr BG, Goyal M, Band RA, et al. A national analysis of the relationship between hospital factors and post-cardiac arrest mortality. *Intensive Care Med* 2009;35:505–11.
- Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006;34:1865–73.
- Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M. Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation* 2007;74:227–34.
- Deakin CD, Fothergill R, Moore F, Watson L, Whitbread M. Level of consciousness on admission to a Heart Attack Centre is a predictor of survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:905–9.
- Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 2003;56:247–63.
- Tomte O, Andersen GO, Jacobsen D, Draegni T, Auestad B, Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol – a five-year observational study. *Resuscitation* 2011;82:1186–93.
- Nolan JP, Laver SR, Welch CA, Harrison DA, Gupta V, Rowan K. Outcome following admission to UK intensive care units after cardiac arrest: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Anaesthesia* 2007;62:1207–16.
- Keenan SP, Dodek P, Martin C, Priestap F, Norena M, Wong H. Variation in length of intensive care unit stay after cardiac arrest: where you are is as important as who you are. *Crit Care Med* 2007;35:836–41.
- Carr BG, Kahn JM, Merchant RM, Kramer AA, Neumar RW. Inter-hospital variability in post-cardiac arrest mortality. *Resuscitation* 2009;80:30–4.
- Niskanen M, Reinikainen M, Kurola J. Outcome from intensive care after cardiac arrest: comparison between two patient samples treated in 1986–87 and 1999–2001 in Finnish ICUs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:151–7.
- Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:137–42.
- Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, et al. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:926–34.
- Sulzgruber P, Kliegel A, Wandaller C, et al. Survivors of cardiac arrest with good neurological outcome show considerable impairments of memory functioning. *Resuscitation* 2015;88:120–5.
- Lilja G, Nielsen N, Friberg H, et al. Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C. *Circulation* 2015;131:1340–9.
- Moulart VRMP, Verbunt JA, van Heugten CM, Wade DT. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2009;80:297–305.
- Cronberg T, Lilja G, Horn J, et al. Neurologic function and health-related quality of life in patients following targeted temperature management at 33 degrees C vs 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015;72:634–41.
- Mongardon N, Dumas F, Ricome S, et al. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care* 2011;1:45.
- Stub D, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM. Post cardiac arrest syndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation* 2011;123:1428–35.
- Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 2013;39:1972–80.
- Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30:2126–8.
- Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:2222–9.
- Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:337–42.
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197–206.
- Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2110–6.
- Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005;66:175–81.
- Chalkias A, Xanthos T. Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning. *Heart Fail Rev* 2012;17:117–28.
- Cerchiaro EL, Safar P, Klein E, Diven W. Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The visceral post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 1993;25:119–36.
- Adrie C, Monchi M, Laurent I, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:21–8.
- Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation* 2013;84:60–5.
- Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, et al. Multiple organ dysfunction after return of spontaneous circulation in postcardiac arrest syndrome. *Crit Care Med* 2013;41:1492–501.
- Böttiger BW, Bohrer H, Boker T, Motsch J, Aulmann M, Martin E. Platelet factor 4 release in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation – can reperfusion be impaired by platelet activation? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:631–5.

40. Bottiger BW, Motsch J, Braun V, Martin E, Kirschfink M. Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans. *Crit Care Med* 2002;30:2473–80.
41. Bottiger BW, Motsch J, Bohrer H, et al. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation* 1995;92:2572–8.
42. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *Circulation* 2002;106:562–8.
43. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaut JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2004;10:208–12.
44. Huet O, Dupic L, Bateau F, et al. Postresuscitation syndrome: potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage. *Crit Care Med* 2011;39:1712–20.
45. Fink K, Schwarz M, Feldbrugge L, et al. Severe endothelial injury and subsequent repair in patients after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 2010;14:R104.
46. van Genderen ME, Lima A, Akkerhuis M, Bakker J, van Bommel J. Persistent peripheral and microcirculatory perfusion alterations after out-of-hospital cardiac arrest are associated with poor survival. *Crit Care Med* 2012;40: 2287–94.
47. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, et al. Systemic inflammatory response and potential prognostic implications after out-of-hospital cardiac arrest: a substudy of the target temperature management trial. *Crit Care Med* 2015;43:1223–32.
48. Sutherasan Y, Penuelas O, Muriel A, et al. Management and outcome of mechanically ventilated patients after cardiac arrest. *Crit Care* 2015;19:215.
49. Pilcher J, Weatherall M, Shircliffe P, Bellomo R, Young P, Beasley R. The effect of hyperoxia following cardiac arrest – a systematic review and meta-analysis of animal trials. *Resuscitation* 2012;83:417–22.
50. Zwemer CF, Whitesall SE, D’Alecry LG. Cardiopulmonary-cerebral resuscitation with 100% oxygen exacerbates neurological dysfunction following nine minutes of normothermic cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 1994;27:159–70.
51. Richards EM, Fiskum G, Rosenthal RE, Hopkins I, McKenna MC. Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism. *Stroke* 2007;38:1578–84.
52. Vereczki V, Martin E, Rosenthal RE, Hof PR, Hoffman GE, Fiskum G. Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:821–35.
53. Liu Y, Rosenthal RE, Haywood Y, Miljkovic-Lolic M, Vanderhoek JY, Fiskum G. Normoxic ventilation after cardiac arrest reduces oxidation of brain lipids and improves neurological outcome. *Stroke* 1998;29:1679–86.
54. Balan IS, Fiskum G, Hazelton J, Cotto-Cumba C, Rosenthal RE. Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest. *Stroke* 2006;37:3008–13.
55. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 2010;303:2165–71.
56. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation* 2011;123:2717–22.
57. Janz DR, Hollenbeck RD, Pollock JS, McPherson JA, Rice TW. Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest. *Crit Care Med* 2012;40:3135–9.
58. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, et al. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care* 2011;15:R90.
59. Wang CH, Chang WT, Huang CH, et al. The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation* 2014;85:1142–8.
60. Young P, Bailey M, Bellomo R, et al. HyperOxic Therapy OR NormOxic Therapy after out-of-hospital cardiac arrest (HOT OR NOT): a randomised controlled feasibility trial. *Resuscitation* 2014;85:1686–91.
61. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131:2143–50.
62. Menon DK, Coles JP, Gupta AK, et al. Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med* 2004;32:1384–90.
63. Bouzat P, Suys T, Sala N, Oddo M. Effect of moderate hyperventilation and induced hypertension on cerebral tissue oxygenation after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1540–5.
64. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke* 1997;28:1569–73.
65. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. A comparison of near-infrared spectroscopy and jugular bulb oximetry in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Anaesthesia* 1998;53:13–9.
66. Roine RO, Launes J, Nikkinen P, Lindroth L, Kaste M. Regional cerebral blood flow after human cardiac arrest. A hexamethylpropyleneamine oxime single photon emission computed tomographic study. *Arch Neurol* 1991;48: 625–9.
67. Beckstead JE, Tweed WA, Lee J, MacKeen WL. Cerebral blood flow and metabolism in man following cardiac arrest. *Stroke* 1978;9:569–73.
68. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Trzeciak S. Association between postresuscitation partial pressure of arterial carbon dioxide and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Circulation* 2013;127:2107–13.
69. Schneider AG, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:927–34.
70. Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M, et al. Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. *Crit Care Med* 2014;42:1463–70.
71. Falkenbach P, Kamarainen A, Makela A, et al. Incidence of iatrogenic dyscarbia during mild therapeutic hypothermia after successful resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:990–3.
72. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;369:2126–36.
73. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013;17:R43.
74. Saliccioli JD, Cocchi MN, Rittenberger JC, et al. Continuous neuromuscular blockade is associated with decreased mortality in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2013;84:1728–33.
75. Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosen I, Friberg H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med* 2010;38:1838–44.
76. Miller AC, Rosati SF, Suffredini AF, Schrumph DS. A systematic review and pooled analysis of CPR-associated cardiovascular and thoracic injuries. *Resuscitation* 2014;85:724–31.
77. Kashiwagi Y, Sasakawa T, Tampo A, et al. Computed tomography findings of complications resulting from cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2015;88:86–91.
78. Larsen JM, Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest – a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2012;83:1427–33.
79. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629–33.
80. Camuglia AC, Randhawa VK, Lavi S, Walters DL. Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: review and meta-analysis. *Resuscitation* 2014;85:1533–40.
81. Grasner JT, Meybohm P, Caliebe A, et al. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Crit Care* 2011;15:R61.
82. Garcia-Tejada J, Jurado-Roman A, Rodriguez J, et al. Post-resuscitation electrocardiograms, acute coronary findings and in-hospital prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:1245–50.
83. Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 8. Initial management of acute coronary syndromes resuscitation. *Resuscitation* 2015;95:263–76.
84. Callaway CW, Schmicker RH, Brown SP, et al. Early coronary angiography and induced hypothermia are associated with survival and functional recovery after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:657–63.
85. Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 21–7.
86. Zanuttini D, Armellini I, Nucifora G, et al. Predictive value of electrocardiogram in diagnosing acute coronary artery lesions among patients with out-of-hospital-cardiac-arrest. *Resuscitation* 2013;84:1250–4.
87. Dumas F, Manzo-Silberman S, Fichet J, et al. Can early cardiac troponin I measurement help to predict recent coronary occlusion in out-of-hospital cardiac arrest survivors? *Crit Care Med* 2012;40:1777–84.
88. Sideris G, Voicu S, Dillinger JG, et al. Value of post-resuscitation electrocardiogram in the diagnosis of acute myocardial infarction in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2011;82:1148–53.
89. Muller D, Schnitzer L, Brandt J, Arntz HR. The accuracy of an out-of-hospital 12-lead ECG for the detection of ST-elevation myocardial infarction immediately after resuscitation. *Ann Emerg Med* 2008;52:658–64.
90. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200–7.
91. Radsel P, Knafelj R, Kocjancic S, Noc M. Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am J Cardiol* 2011;108:634–8.
92. Hollenbeck RD, McPherson JA, Mooney MR, et al. Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. *Resuscitation* 2014;85:88–95.
93. Redfors B, Ramunddal T, Angeras O, et al. Angiographic findings and survival in patients undergoing coronary angiography due to sudden cardiac arrest in Western Sweden. *Resuscitation* 2015;90:13–20.
94. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, et al. Emergency coronary angiography in comatose cardiac arrest patients: do real-life experiences support the guidelines? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:291–301.
95. Dankiewicz J, Nielsen N, Annborn M, et al. Survival in patients without acute ST elevation after cardiac arrest and association with early coronary angiography: a post hoc analysis from the TTM trial. *Intensive Care Med* 2015;41: 856–64.
96. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European

- association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10:31–7.
97. Chelly J, Mongardon N, Dumas F, et al. Benefit of an early and systematic imaging procedure after cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. *Resuscitation* 2012;83:1444–50.
 98. Arnaout M, Mongardon N, Deye N, et al. Out-of-hospital cardiac arrest from brain cause: epidemiology, clinical features, and outcome in a multicenter cohort. *Crit Care Med* 2015;43:453–60.
 99. Caputo ND, Stahmer C, Lim G, Shah K. Whole-body computed tomographic scanning leads to better survival as opposed to selective scanning in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77:534–9.
 100. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015;95:147–200.
 101. Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C, et al. Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the target temperature management trial. *Crit Care Med* 2015;43:318–27.
 102. Chang WT, Ma MH, Chien KL, et al. Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications. *Intensive Care Med* 2007;33:88–95.
 103. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, et al. Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction: treatment with dobutamine. *Circulation* 1997;95:2610–3.
 104. Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich J, Berg RA, Ewy GA. Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation* 2004;61:199–207.
 105. Manzo-Silberman S, Fichet J, MATHONNET A, et al. Percutaneous left ventricular assistance in post cardiac arrest shock: comparison of intra aortic blood pump and IMPELLA Recover LP2.5. *Resuscitation* 2013;84:609–15.
 106. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287–96.
 107. Ahmad Y, Sen S, Shun-Shin MJ, et al. Intra-aortic balloon pump therapy for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:931–9.
 108. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.
 109. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683–93.
 110. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Beiley M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496–506.
 111. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301–11.
 112. Beylin ME, Perman SM, Abella BS, et al. Higher mean arterial pressure with or without vasoactive agents is associated with increased survival and better neurological outcomes in comatose survivors of cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2013;39:1981–8.
 113. Kilgannon JH, Roberts BW, Jones AE, et al. Arterial blood pressure and neurologic outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 2014;42:2083–91.
 114. Walters EL, Morawski K, Dorotta I, et al. Implementation of a post-cardiac arrest care bundle including therapeutic hypothermia and hemodynamic optimization in comatose patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest: a feasibility study. *Shock* 2011;35:360–6.
 115. Zeiner A, Sunder-Plassmann G, Sterz F, et al. The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men. *Resuscitation* 2004;60:253–61.
 116. Torgersen C, Meichtry J, Schmittinger CA, et al. Haemodynamic variables and functional outcome in hypothermic patients following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:798–804.
 117. Post H, Schmitto JD, Steendijk P, et al. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;199:43–52.
 118. Staer-Jensen H, Sunde K, Olasveengen TM, et al. Bradycardia during therapeutic hypothermia is associated with good neurologic outcome in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2014;42:2401–8.
 119. Thomsen JH, Hassager C, Bro-Jeppesen J, et al. Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest – a new early marker of favorable outcome? *Resuscitation* 2015;89:36–42.
 120. Pene F, Hyvernat H, Mallet V, et al. Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2005;31:627–33.
 121. Hekimian G, Baugnon T, Thuong M, et al. Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock* 2004;22:116–9.
 122. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:270–9.
 123. Mentzelopoulos SD, Zakynthinos SG, Tzoufi M, et al. Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2009;169:15–24.
 124. Lee DS, Green LD, Liu PP, et al. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1573–82.
 125. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256–95.
 126. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.
 127. John RM, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet* 2012;380:1520–9.
 128. Soar J, Callaway CW, Aibiki M, et al. Part 4: advanced life support: 2015 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2015;95:e71–122.
 129. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Cerebral blood flow after cardiac arrest. *Neth J Med* 2000;57:106–12.
 130. Angelos MG, Ward KR, Hobson J, Beckley PD. Organ blood flow following cardiac arrest in a swine low-flow cardiopulmonary bypass model. *Resuscitation* 1994;27:245–54.
 131. Fischer M, Bottiger BW, Popov-Cenic S, Hossmann KA. Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: an experimental study in the cat. *Intensive Care Med* 1996;22:1214–23.
 132. Sakabe T, Tateishi A, Miyauchi Y, et al. Intracranial pressure following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 1987;13:256–9.
 133. Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Tedo I. Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. *Crit Care Med* 1993;21:104–10.
 134. Nishizawa H, Kudoh I. Cerebral autoregulation is impaired in patients resuscitated after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:1149–53.
 135. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2001;32:128–32.
 136. Ameloot K, Genbrugge C, Meex I, et al. An observational near-infrared spectroscopy study on cerebral autoregulation in post-cardiac arrest patients: time to drop 'one-size-fits-all' hemodynamic targets? *Resuscitation* 2015;90:121–6.
 137. Chamorro C, Borrillo JM, Romera MA, Silva JA, Balandin B. Anesthesia and analgesia protocol during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a systematic review. *Anesth Analg* 2010;110:1328–35.
 138. Bjelland TW, Dale O, Kaisen K, et al. Propofol and remifentanyl versus midazolam and fentanyl for sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a randomised trial. *Intensive Care Med* 2012;38:959–67.
 139. Hellstrom J, Owall A, Martling CR, Sackey PV. Inhaled isoflurane sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a case series. *Crit Care Med* 2014;42:e161–6.
 140. Knapp J, Bergmann G, Bruckner T, Russ N, Bottiger BW, Popp E. Preand post-conditioning effect of Sevoflurane on myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation in rats. *Resuscitation* 2013;84:1450–5.
 141. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983–91.
 142. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med* 2000;26:275–85.
 143. Snyder BD, Hauser WA, Loewenson RB, Leppik IE, Ramirez-Lassepas M, Gummit RJ. Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest, III: seizure activity. *Neurology* 1980;30:1292–7.
 144. Bouwes A, van Poppelen D, Koelman JH, et al. Acute posthypoxic myoclonus after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Neurol* 2012;12:63.
 145. Seder DB, Sunde K, Rubertsson S, et al. Neurologic outcomes and postresuscitation care of patients with myoclonus following cardiac arrest. *Crit Care Med* 2015;43:965–72.
 146. Benbadis SR, Chen S, Melo M. What's shaking in the ICU? The differential diagnosis of seizures in the intensive care setting. *Epilepsia* 2010;51:2338–40.
 147. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004;3:598–607.
 148. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 2013;30:1–27.
 149. Mani R, Schmitt SE, Mazer M, Putt ME, Gaijeski DF. The frequency and timing of epileptiform activity on continuous electroencephalogram in comatose post-cardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2012;83:840–7.
 150. Legrieli S, Hilly-Ginoux J, Resche-Rigon M, et al. Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation* 2013;84:343–50.
 151. Ingvar M. Cerebral blood flow and metabolic rate during seizures. Relationship to epileptic brain damage. *Ann NY Acad Sci* 1986;462:194–206.
 152. Thomke F, Weilemann SL. Poor prognosis despite successful treatment of postanoxic generalized myoclonus. *Neurology* 2010;74:1392–4.
 153. Randomized Clinical Study of Thiopental Loading in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. N Engl J Med* 1986;314:397–403.
 154. Longstreth Jr WT, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Walsh TR, Copass MK, Cobb LA. Randomized clinical trial of magnesium, diazepam, or both after out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology* 2002;59:506–14.

155. Amorim E, Rittenberger JC, Baldwin ME, Callaway CW, Popescu A, Post Cardiac Arrest Service. Malignant EEG patterns in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management who survive to hospital discharge. *Resuscitation* 2015;90:127–32.
156. Samaniego EA, Mlynash M, Caulfield AF, Eynogor I, Wijman CA. Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 2011;15:113–9.
157. Daviaud F, Dumas F, Demars N, et al. Blood glucose level and outcome after cardiac arrest: insights from a large registry in the hypothermia era. *Intensive Care Med* 2014;40:855–62.
158. Losert H, Sterz F, Roine RO, et al. Strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic management of patients within 12 h after cardiac arrest might not be necessary. *Resuscitation* 2007;76:214–20.
159. Skrifvars MB, Saarinen K, Ikola K, Kuisma M. Improved survival after in-hospital cardiac arrest outside critical care areas. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1534–9.
160. Mullner M, Sterz F, Binder M, Schreiber W, Deimel A, Laggner AN. Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:430–6.
161. Calle PA, Buylaert WA, Vanhaute OA. Glycemia in the post-resuscitation period. The Cerebral Resuscitation Study Group. *Resuscitation* 1989;17. Suppl:S181–188 discussion S99–206.
162. Longstreth Jr WT, Diehr P, Inui TS. Prediction of awakening after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1983;308:1378–82.
163. Longstreth Jr WT, Inui TS. High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann Neurol* 1984;15: 59–63.
164. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
165. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449–61.
166. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 2007;33:2093–100.
167. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–97.
168. Investigators N-SS, Finfer S, Liu B, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108–18.
169. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35:2262–7.
170. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Crit Care Med* 2010;38:1021–9.
171. Cueni-Villoz N, Devigili A, Delodder F, et al. Increased blood glucose variability during therapeutic hypothermia and outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2011;39:2225–31.
172. Padkin A. Glucose control after cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:611–2.
173. Takino M, Okada Y. Hyperthermia following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 1991;17:419–20.
174. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H, Alexander HL, Garman RH, Graham SH. Induced hyperthermia exacerbates neurologic neuronal histologic damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 2003;31:531–5.
175. Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, Sakamoto T, Okada Y. Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest? *Resuscitation* 2001;49:273–7.
176. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001;161: 2007–12.
177. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H, Graham SH, Safar P. Hypothermia and hyperthermia in children after resuscitation from cardiac arrest. *Pediatrics* 2000;106:118–22.
178. Diring MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004;32:1489–95.
179. Winters SA, Wolf KH, Kettinger SA, Seif EK, Jones JS, Bacon-Baguley T. Assessment of risk factors for post-rewarming “rebound hyperthermia” in cardiac arrest patients undergoing therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84: 1245–9.
180. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1734–40.
181. Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, et al. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1056–61.
182. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Horsted TI, et al. The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of life after cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:171–6.
183. Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx* 2006;3:154–69.
184. Froehler MT, Geocadin RG. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J Neurol Sci* 2007;261:118–26.
185. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1895–9, discussion 919–21.
186. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, et al. The inflammatory response after out-of-hospital cardiac arrest is not modified by targeted temperature management at 33 degrees C or 36 degrees C. *Resuscitation* 2014;85: 1480–7.
187. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549–556.
188. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557–63.
189. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation* 2011;123:877–86.
190. Testori C, Sterz F, Behringer W, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 2011;82:1162–7.
191. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tainen M, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUS-CI study. *Intensive Care Med* 2013;39:826–37.
192. Mader TJ, Nathanson BH, Soares 3rd WE, Coute RA, McNally BF. Comparative effectiveness of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: insight from a large data registry. *Therap Hypothermia Temp Manage* 2014;4:21–31.
193. Nichol G, Huszti E, Kim F, et al. Does induction of hypothermia improve outcomes after in-hospital cardiac arrest? *Resuscitation* 2013;84:620–5.
194. Annborn M, Bro-Jeppesen J, Nielsen N, et al. The association of targeted temperature management at 33 and 36 degrees C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial. *Intensive Care Med* 2014;40:1210–9.
195. Yokoyama H, Nagao K, Hase M, et al. Impact of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with out-of-hospital cardiac arrest from the J-PULSE-HYPO study registry. *Circ J* 2011;75:1063–70.
196. Lee BK, Lee SJ, Jeung KW, Lee HY, Heo T, Min YI. Outcome and adverse events with 72-hour cooling at 32 degrees C as compared to 24-hour cooling at 33 degrees C in comatose asphyxial arrest survivors. *Am J Emerg Med* 2014;32:297–301.
197. Nielsen N, Friberg H. Temperature management after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:202–8.
198. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003;57:231–5.
199. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, et al. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1993;21:1348–58.
200. Colbourne F, Corbett D. Delayed postischemic hypothermia: a six month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci* 1995;15:7250–60.
201. Haugk M, Testori C, Sterz F, et al. Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care* 2011;15:R101.
202. Benz-Woerner J, Delodder F, Benz R, et al. Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2012;83:338–42.
203. Perman SM, Ellenberg JH, Grossestreuer AV, et al. Shorter time to target temperature is associated with poor neurologic outcome in post-arrest patients treated with targeted temperature management. *Resuscitation* 2015;88:114–9.
204. Kim F, Olsufka M, Longstreth Jr WT, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation* 2007;115: 3064–70.
205. Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:900–7.
206. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation* 2010;122: 737–42.
207. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:45–52.
208. Debaty G, Maignan M, Savary D, et al. Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2014;40:1832–42.
209. Castren M, Nordberg P, Svensson L, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 2010;122:729–36.
210. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009;37:1101–20.
211. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med* 2012;40:747–53.
212. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997;30:146–53.
213. Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K. Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1277–83.

214. Belliard G, Catez E, Charron C, et al. Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2007;75:252–9.
215. Aberle J, Kluge S, Prohl J, et al. Hypothermia after CPR through conduction and convection – initial experience on an ICU. *Intensivmed Notfallmed* 2006;43:37–43.
216. Feuchtl A, et al. Endovascular cooling improves neurological short-term outcome after prehospital cardiac arrest. *Intensivmed* 2007;44:37–42.
217. Fries M, Stoppe C, Brucken D, Rossaint R, Kuhlen R. Influence of mild therapeutic hypothermia on the inflammatory response after successful resuscitation from cardiac arrest. *J Crit Care* 2009;24:453–7.
218. Larsson IM, Wallin E, Rubertsson S. Cold saline infusion and ice packs alone are effective in inducing and maintaining therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:15–9.
219. Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, Kolar J, Linhart A. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:188–94.
220. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:46–53.
221. Benson DW, Williams Jr GR, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1959;38:423–8.
222. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, et al. Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 1998;39:61–6.
223. Damian MS, Ellenberg D, Gildemeister R, et al. Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study. *Circulation* 2004;110:3011–6.
224. Hay AW, Swann DG, Bell K, Walsh TS, Cook B. Therapeutic hypothermia in comatose patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Anaesthesia* 2008;63:15–9.
225. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. *Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. Stroke* 2000;31:86–94.
226. Hoedemaekers CW, Ezzahri M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007;11:R91.
227. Uray T, Malzer R. Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: a feasibility trial. *Resuscitation* 2008;77:331–8.
228. Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2007;35:1041–7.
229. Castrejon S, Cortes M, Salto ML, et al. Improved prognosis after using mild hypothermia to treat cardiorespiratory arrest due to a cardiac cause: comparison with a control group. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:733–41.
230. Don CW, Longstreth Jr WT, Maynard C, et al. Active surface cooling protocol to induce mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective before-and-after comparison in a single hospital. *Crit Care Med* 2009;37:3062–9.
231. Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, et al. Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation* 2001;104:1799–804.
232. Flint AC, Hemphill JC, Bonovich DC. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: performance characteristics and safety of surface cooling with or without endovascular cooling. *Neurocrit Care* 2007;7:109–18.
233. Heard KJ, Peberdy MA, Sayre MR, et al. A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:9–14.
234. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med* 2006;34:5490–4.
235. Haugk M, Sterz F, Grassberger M, et al. Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine. *Resuscitation* 2007;75:76–81.
236. Kilgannon JH, Roberts BW, Stauss M, et al. Use of a standardized order set for achieving target temperature in the implementation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a feasibility study. *Acad Emerg Med* 2008;15:499–505, official journal of the Society for Academic Emergency Medicine.
237. Scott BD, Hogue T, Fixley MS, Adamson PB. Induced hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest: initial experience in a community hospital. *Clin Cardiol* 2006;29:525–9.
238. Storm C, Steffen I, Schefold JC, et al. Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls. *Crit Care* 2008;12:R78.
239. Nordberg P, Taccone FS, Castren M, et al. Design of the PRINCESS trial: pre-hospital resuscitation intra-nasal cooling effectiveness survival study (PRINCESS). *BMC Emerg Med* 2013;13:21.
240. Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation* 2004;62:143–50.
241. Holzer M, Mullner M, Sterz F, et al. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke* 2006;37:1792–7.
242. Kliegel A, Losert H, Sterz F, et al. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest – a feasibility study. *Resuscitation* 2005;64:347–51.
243. Pichon N, Amiel JB, Francois B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P. Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care* 2007;11:R71.
244. Spiel AO, Kliegel A, Janata A, et al. Hemostasis in cardiac arrest patients treated with mild hypothermia initiated by cold fluids. *Resuscitation* 2009;80:762–5.
245. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2009;133:223–8.
246. Nagao K, Kikushima K, Watanabe K, et al. Early induction of hypothermia during cardiac arrest improves neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest who undergo emergency cardiopulmonary bypass and percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2010;74:77–85.
247. Stub D, Bernard S, Pellegrino V, et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation* 2015;86:88–94.
248. Mahmood MA, Zweifler RM. Progress in shivering control. *J Neurol Sci* 2007;261:47–54.
249. Wadhwa A, Sengupta P, Durrani J, et al. Magnesium sulphate only slightly reduces the shivering threshold in humans. *Br J Anaesth* 2005;94:756–62.
250. Gillies MA, Pratt R, Whiteley C, Borg J, Beale RJ, Tibby SM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation* 2010;81:1117–22.
251. Knapik P, Rychlik W, Duda D, Golysznay R, Borowik D, Ciesla D. Relationship between blood, nasopharyngeal and urinary bladder temperature during intravascular cooling for therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2012;83:208–12.
252. Shin J, Kim J, Song K, Kwak Y. Core temperature measurement in therapeutic hypothermia according to different phases: comparison of bladder, rectal, and tympanic versus pulmonary artery methods. *Resuscitation* 2013;84:810–7.
253. Tomte O, Draegni T, Mangschau A, Jacobsen D, Auestad B, Sunde K. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 2011;39:443–9.
254. Nair SU, Lundbye JB. The occurrence of shivering in cardiac arrest survivors undergoing therapeutic hypothermia is associated with a good neurologic outcome. *Resuscitation* 2013;84:626–9.
255. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001;94:697–705.
256. Brinkman AC, Ten Tusscher BL, de Waard MC, de Man FR, Girbes AR, Beishuizen A. Minimal effects on ex vivo coagulation during mild therapeutic hypothermia in post cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2014;85:1359–63.
257. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, et al. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1048–54.
258. Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med* 2011;39:1359–64.
259. Gagnon DJ, Nielsen N, Fraser GL, et al. Prophylactic antibiotics are associated with a lower incidence of pneumonia in cardiac arrest survivors treated with targeted temperature management. *Resuscitation* 2015;92:154–9.
260. Davies KJ, Walters JH, Kerslake IM, Greenwood R, Thomas MJ. Early antibiotics improve survival following out-of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:616–9.
261. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med* 2007;35:2196–204.
262. Schmidt-Schweda S, Ohler A, Post H, Pieske B. Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). *Resuscitation* 2013;84:319–25.
263. Zobel C, Adler C, Kranz A, et al. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit Care Med* 2012;40:1715–23.
264. Jacobshagen C, Pelster T, Pax A, et al. Effects of mild hypothermia on hemodynamics in cardiac arrest survivors and isolated failing human myocardium. *Clin Res Cardiol* 2010;99:267–76.
265. Grafton ST, Longstreth Jr WT. Steroids after cardiac arrest: a retrospective study with concurrent, nonrandomized controls. *Neurology* 1988;38:1315–6.
266. Gueugniard PY, Gaussergues P, Garcia-Darenes F, et al. Early effects of nimodipine on intracranial and cerebral perfusion pressures in cerebral anoxia after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 1990;20:203–12.
267. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, Nikki P, Sarna S, Kajaste S. Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA* 1990;264:3171–7.
268. Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group. A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 1991;324:1225–1231.
269. Arola OJ, Laitio RM, Roine RO, et al. Feasibility and cardiac safety of inhaled xenon in combination with therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2013;41:2116–24.
270. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation* 2014;85:1779–89.
271. Stiell IG, Nichol G, Leroux BG, et al. Early versus later rhythm analysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2011;365:787–97.

272. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1324–38.
273. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1310–23.
274. Geocadin RG, Peberdy MA, Lazar RM. Poor survival after cardiac arrest resuscitation: a self-fulfilling prophecy or biologic destiny? *Crit Care Med* 2012; 40:979–80.
275. Bertini G, Margheri M, Giglioli C, et al. Prognostic significance of early clinical manifestations in postanoxic coma: a retrospective study of 58 patients resuscitated after prehospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 1989;17:627–33.
276. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62–8.
277. Bisschops LL, van Alfen N, Bons S, van der Hoeven JG, Hoedemackers CW. Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: a retrospective study. *Resuscitation* 2011;82:696–701.
278. Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF, et al. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology* 2009;73:1457–61.
279. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 2012;71:206–12.
280. Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2010;68:907–14.
281. Choi SP, Youn CS, Park KN, et al. Therapeutic hypothermia in adult cardiac arrest because of drowning. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:116–23.
282. Wu OB, Lima LM, Vangel FO, Furie MG, Greer KLD. Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography. *Stroke* 2011;42:985–92.
283. Greer DM, Yang J, Scripko PD, et al. Clinical examination for prognostication in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2013;84:1546–51.
284. Dragancea I, Horn J, Kuiper M, et al. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33 degrees C versus 36 degrees C: results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation* 2015;93: 164–70.
285. Topcuoglu MA, Oguz KK, Buyukserbetci G, Bulut E. Prognostic value of magnetic resonance imaging in post-resuscitation encephalopathy. *Int Med* 2009;48:1635–45.
286. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010;67:301–7.
287. Rossetti AO, Urbano LA, Delodder F, Kaplan PW, Oddo M. Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care* 2010;14:R173.
288. Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology* 2012;78:796–802.
289. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology* 1988;38:401–5.
290. Wijdicks EF, Young GB. Myoclonus status in comatose patients after cardiac arrest. *Lancet* 1994;343:1642–3.
291. Rittenberger JC, Popescu A, Brenner RP, Guyette FX, Callaway CW. Frequency and timing of nonconvulsive status epilepticus in comatose post-cardiac arrest subjects treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 2012;16:114–22.
292. Accardo J, De Lisi D, Lazzarini P, Primavera A. Good functional outcome after prolonged postanoxic comatose myoclonic status epilepticus in a patient who had undergone bone marrow transplantation. *Case Rep Neurol Med* 2013;2013:8721–7.
293. Arnoldus EP, Lammens GJ. Postanoxic coma: good recovery despite myoclonus status. *Ann Neurol* 1995;38:697–8.
294. Datta S, Hart GK, Opdam H, Gutteridge G, Archer J. Post-hypoxic myoclonic status: the prognosis is not always hopeless. *Crit Care Resusc* 2009;11:39–41.
295. English WA, Giffin NJ, Nolan JP. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia* 2009;64:908–11.
296. Goh WC, Heath PD, Ellis SJ, Oakley PA. Neurological outcome prediction in a cardiorespiratory arrest survivor. *Br J Anaesth* 2002;88:719–22.
297. Morris HR, Howard RS, Brown P. Early myoclonic status and outcome after cardiorespiratory arrest. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:267–8.
298. Greer DM. Unexpected good recovery in a comatose post-cardiac arrest patient with poor prognostic features. *Resuscitation* 2013;84:e81–2.
299. Lucas JM, Cocchi MN, Salecicoli J, et al. Neurologic recovery after therapeutic hypothermia in patients with post-cardiac arrest myoclonus. *Resuscitation* 2012;83:265–9.
300. Stelzl T, von Bose MJ, Hognl B, Fuchs HH, Flugel KA. A comparison of the prognostic value of neuron-specific enolase serum levels and somatosensory evoked potentials in 13 reanimated patients. *Eur J Emerg Med* 1995;2: 24–7.
301. Tiainen M, Kovala TT, Takkanen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2005;33:1736–40.
302. Zingler VC, Krumm B, Bertsch T, Fassbender K, Pohlmann-Eden B. Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest. *Eur Neurol* 2003;49:79–84.
303. Rothstein TL. The role of evoked potentials in anoxic-ischemic coma and severe brain trauma. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:486–97.
304. Zanatta P, Messerotti Benvenuti S, Baldanzi F, Bosco E. Pain-related middle-latency somatosensory evoked potentials in the prognosis of post anoxic coma: a preliminary report. *Minerva Anesthesiol* 2012;78:749–56.
305. Young GB, Doig G, Ragazzoni A. Anoxic-ischemic encephalopathy: clinical and electrophysiological associations with outcome. *Neurocrit Care* 2005;2:159–64.
306. Cloostermans MC, van Meulen FB, Eertman CJ, Hom HW, van Putten MJ. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2012;40:2867–75.
307. Zandbergen EG, Hijdra A, de Haan RJ, et al. Interobserver variation in the interpretation of SSEPs in anoxic-ischaemic coma. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1529–35.
308. Pfeifer R, Weitzel S, Gunther A, et al. Investigation of the inter-observer variability effect on the prognostic value of somatosensory evoked potentials of the median nerve (SSEP) in cardiac arrest survivors using an SSEP classification. *Resuscitation* 2013;84:1375–81.
309. Geocadin RG, Buitrago MM, Torbey MT, Chandra-Strobo N, Williams MA, Kaplan PW. Neurologic prognosis and withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest. *Neurology* 2006;67:105–8.
310. Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE, et al. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology* 2013;80:339–44.
311. Oddo M, Rossetti AO. Early multimodal outcome prediction after cardiac arrest in patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2014;42:1340–7.
312. Westhall E, Rosen I, Rossetti AO, et al. Interrater variability of EEG interpretation in comatose cardiac arrest patients. *Clin Neurophysiol* 2015.
313. Wennervirta JE, Ermes MJ, Tiainen SM, et al. Hypothermia-treated cardiac arrest patients with good neurological outcome differ early in quantitative values of EEG suppression and epileptiform activity. *Crit Care Med* 2009;37:2427–35.
314. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009;72:744–9.
315. Kawai M, Thapalia U, Verma A. Outcome from therapeutic hypothermia and EEG. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:483–8.
316. Oh SH, Park KN, Kim YM, et al. The prognostic value of continuous amplitude-integrated electroencephalogram applied immediately after return of spontaneous circulation in therapeutic hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2012;84:200–5.
317. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJ. Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol* 2014;125:947–54.
318. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med* 2013;39:1337–51.
319. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001;103:2694–8.
320. Rosen H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;49:183–91.
321. Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, et al. Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Crit Care* 2010;14:R69.
322. Kim J, Choi BS, Kim K, et al. Prognostic performance of diffusion-weighted MRI combined with NSE in comatose cardiac arrest survivors treated with mild hypothermia. *Neurocrit Care* 2012;17:412–20.
323. Oksanen T, Tiainen M, Skrifvars MB, et al. Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:165–70.
324. Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:784–9.
325. Lee BK, Jeung KW, Lee HY, Jung YH, Lee DH. Combining brain computed tomography and serum neuron specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84:1387–92.
326. Zellner T, Gartner R, Schopohl J, Angstwurm M. NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1382–6.
327. Storm C, Nee J, Jorres A, Leithner C, Hasper D, Ploner CJ. Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: a prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012;20:6.
328. Tiainen M, Roine RO, Pettila V, Takkanen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003;34:2881–6.
329. Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, et al. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* 2011;77: 623–30.
330. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care* 2007;6:121–38.

331. Stern P, Bartos V, Uhrova J, et al. Performance characteristics of seven neuron-specific enolase assays. *Tumour Biol* 2007;28:84–92.
332. Rundgren M, Cronberg T, Friberg H, Isaksson A. Serum neuron specific enolase – impact of storage and measuring method. *BMC Res Notes* 2014;7:726.
333. Johnsson P, Blomquist S, Luhrs C, et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:750–4.
334. Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S, et al. Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurological outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Neurocrit Care* 2014;20:358–66.
335. Stammel P, Collignon O, Hassager C, et al. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 degrees C and 36 degrees C. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2104–14.
336. Kim SH, Choi SP, Park KN, Youn CS, Oh SH, Choi SM. Early brain computed tomography findings are associated with outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;21:57.
337. Els T, Kassubek J, Kubalek R, Klisch J. Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor for clinical outcome? *Acta Neurol Scand* 2004;110:361–7.
338. Mlynash M, Campbell DM, Leproust EM, et al. Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke* 2010;41: 1665–72.
339. Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM. MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1561–5.
340. Wu O, Sorensen AG, Benner T, Singhal AB, Furie KL, Greer DM. Comatose patients with cardiac arrest: predicting clinical outcome with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2009;252:173–81.
341. Wijman CA, Mlynash M, Caulfield AF, et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2009;65:394–402.
342. Choi SP, Park KN, Park HK, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the clinical outcome of comatose survivors after cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care* 2010;14:R17.
343. Kim J, Kim K, Hong S, et al. Low apparent diffusion coefficient cluster-based analysis of diffusion-weighted MRI for prognostication of out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2013;84:1393–9.
344. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med* 2014;40:484–95.
345. Jorgensen EO, Holm S. The natural course of neurological recovery following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1998;36:111–22.
346. Cronberg T, Brizzi M, Liedholm LJ, et al. Neurological prognostication after cardiac arrest – recommendations from the Swedish Resuscitation Council. *Resuscitation* 2013;84:867–72.
347. Taccone FS, Cronberg T, Friberg H, et al. How to assess prognosis after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Crit Care* 2014;18:202.
348. Stammel P, Wagner DR, Gilson G, Devaux Y. Modeling serum level of s100beta and bispectral index to predict outcome after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:851–8.
349. Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 2008;71:1535–7.
350. Grossestreuer AV, Abella BS, Leary M, et al. Time to awakening and neurologic outcome in therapeutic hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2013;84:1741–6.
351. Gold B, Puertas L, Davis SP, et al. Awakening after cardiac arrest and post resuscitation hypothermia: are we pulling the plug too early? *Resuscitation* 2014;85:211–4.
352. Krumnikl JJ, Bottiger BW, Strittmatter HJ, Motsch J. Complete recovery after 2 h of cardiopulmonary resuscitation following high-dose prostaglandin treatment for atonic uterine haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46: 1168–70.
353. Smith K, Andrew E, Lijovic M, Nehme Z, Bernard S. Quality of life and functional outcomes 12 months after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2015;131:174–81.
354. Phelps R, Dumas F, Maynard C, Silver J, Rea T. Cerebral performance category and long-term prognosis following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2013;41:1252–7.
355. Wilder Schaaf KP, Artman LK, Peberdy MA, et al. Anxiety, depression, and PTSD following cardiac arrest: a systematic review of the literature. *Resuscitation* 2013;84:873–7.
356. Wachelder EM, Moulaert VR, van Heugten C, Verbunt JA, Bekkers SC, Wade DT. Life after survival: long-term daily functioning and quality of life after an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:517–22.
357. Cronberg T, Lilja G, Rundgren M, Friberg H, Widner H. Long-term neurological outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:1119–23.
358. Torgersen J, Strand C, Bjelland TW, et al. Cognitive dysfunction and health-related quality of life after a cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:721–8.
359. Mateen FJ, Josephs KA, Trenerry MR, et al. Long-term cognitive outcomes following out-of-hospital cardiac arrest: a population-based study. *Neurology* 2011;77:1438–45.
360. Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN, et al. Return to work in out-of-hospital cardiac arrest survivors: a nationwide register-based follow-up study. *Circulation* 2015;131:1682–90.
361. Cobbe SM, Dalziel K, Ford I, Marsden AK. Survival of 1476 patients initially resuscitated from out of hospital cardiac arrest. *BMJ* 1996;312:1633–7.
362. Kamphuis HC, De Leeuw JR, Derksen R, Hauer R, Winnubst JA. A 12-month quality of life assessment of cardiac arrest survivors treated with or without an implantable cardioverter defibrillator. *Europace* 2002;4:417–25.
363. Gamper G, Willeit M, Sterz F, et al. Life after death: posttraumatic stress disorder in survivors of cardiac arrest – prevalence, associated factors, and the influence of sedation and analgesia. *Crit Care Med* 2004;32:378–83.
364. Pusswald G, Fertl E, Faltl M, Auff E. Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors. Part II. Life situation of patients and families after treatment. *Resuscitation* 2000;47:241–8.
365. Dougherty CM, Benoliel JQ, Bellin C. Domains of nursing intervention after sudden cardiac arrest and automatic internal cardioverter defibrillator implantation. *Heart Lung: J Crit Care* 2000;29:79–86.
366. Brown JP, Clark AM, Dalal H, Welch K, Taylor RS. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008895.
367. Lundgren-Nilsson A, Rosen H, Hofgren C, Sunnerhagen KS. The first year after successful cardiac resuscitation: function, activity, participation and quality of life. *Resuscitation* 2005;66:285–9.
368. Moulaert VR, Wachelder EM, Verbunt JA, Wade DT, van Heugten CM. Determinants of quality of life in survivors of cardiac arrest. *J Rehabil Med* 2010;42:553–8.
369. Cowan MJ, Pike KC, Budzynski HK. Psychosocial nursing therapy following sudden cardiac arrest: impact on two-year survival. *Nurs Res* 2001;50:68–76.
370. Dougherty CM, Lewis FM, Thompson EA, Baer JD, Kim W. Short-term efficacy of a telephone intervention by expert nurses after an implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1594–602.
371. Dougherty CM, Thompson EA, Lewis FM. Long-term outcomes of a telephone intervention after an ICD. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:1157–67.
372. Dougherty CM, Pyper GP, Frazz HA. Description of a nursing intervention program after an implantable cardioverter defibrillator. *Heart Lung: J Crit Care* 2004;33:183–90.
373. Moulaert VR, van Heugten CM, Winkens B, et al. Early neurologically-focused follow-up after cardiac arrest improves quality of life at one year: a randomised controlled trial. *Int J Cardiol* 2015;193:8–16.
374. Moulaert VR, Verbunt JA, Bakx WG, et al. 'Stand still... and move on', a new early intervention service for cardiac arrest survivors and their caregivers: rationale and description of the intervention. *Clin Rehabil* 2011;25:867–79.
375. Moulaert VR, van Haastregt JC, Wade DT, van Heugten CM, Verbunt JA. 'Stand still... and move on', an early neurologically-focused follow-up for cardiac arrest survivors and their caregivers: a process evaluation. *BMC Health Serv Res* 2014;14:34.
376. van Heugten C, Rasquin S, Winkens I, Beusmans G, Verhey F. Checklist for cognitive and emotional consequences following stroke (CLCE-24): development, usability and quality of the self-report version. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:257–62.
377. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:519–30.
378. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 1997;27:363–70.
379. van der Ploeg E, Mooren TT, Kleber RJ, van der Velden PG, Brom D. Construct validation of the Dutch version of the impact of event scale. *Psychol Assess* 2004;16:16–26.
380. Sandroni C, Adrie C, Cavallaro F, et al. Are patients brain-dead after successful resuscitation from cardiac arrest suitable as organ donors? A systematic review. *Resuscitation* 2010;81:1609–14.
381. Adrie C, Haouache H, Saleh M, et al. An underrecognized source of organ donors: patients with brain death after successfully resuscitated cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2008;34:132–7.
382. Ali AA, Lim E, Thanikachalam M, et al. Cardiac arrest in the organ donor does not negatively influence recipient survival after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:929–33.
383. Orioles A, Morrison WE, Rossano JW, et al. An under-recognized benefit of cardiopulmonary resuscitation: organ transplantation. *Crit Care Med* 2013;41:2794–9.
384. Quader MA, Wolfe LG, Kasirajan V. Heart transplantation outcomes from cardiac arrest – resuscitated donors. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:1090–5.
385. Pilarczyk K, Osswald BR, Pizanis N, et al. Use of donors who have suffered cardiopulmonary arrest and resuscitation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:342–7.
386. Sánchez-Lázaro I, Almenar-Bonet L, Martínez-Dolz L, et al. Can we accept donors who have suffered a resuscitated cardiac arrest? *Transplantation proceedings*. Amsterdam: Elsevier; 2010. p. 3091–2.
387. Southerland KW, Castleberry AW, Williams JB, Daneshmand MA, Ali AA, Milano CA. Impact of donor cardiac arrest on heart transplantation. *Surgery* 2013;154:312–9.
388. Castleberry AW, Worni M, Osho AA, et al. Use of lung allografts from brain-dead donors after cardiopulmonary arrest and resuscitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:466–73.

389. Alonso A, Fernandez-Rivera C, Villaverde P, et al. Renal transplantation from non-heart-beating donors: a single-center 10-year experience. *Transplant Proc* 2005;37:3658–60.
390. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995;59:197–203.
391. Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA, et al. A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric, and living donors. *Kidney Int* 2000;58:2585–91.
392. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, et al. Applicability and results of Maas-tricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:162–70.
393. Otero A, Gomez-Gutierrez M, Suarez F, et al. Liver transplantation from maas-tricht category 2 non-heart-beating donors: a source to increase the donor pool? *Transplant Proc* 2004;36:747–50.
394. Koostra G. Statement on non-heart-beating donor programs. *Transplant Proc* 1995;27:2965.
395. Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *Br J Anaesth* 2012;108:1108–21. Suppl 1.
396. Manara AR, Thomas I. The use of circulatory criteria to diagnose death after unsuccessful cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2010;81:781–3.
397. Ranthe MF, Winkel BG, Andersen EW, et al. Risk of cardiovascular disease in family members of young sudden cardiac death victims. *Eur Heart J* 2013;34:503–11.
398. Skinner JR. Investigation following resuscitated cardiac arrest. *Arch Dis Child* 2013;98:66–71.
399. Skinner JR. Investigating sudden unexpected death in the young: a chance to prevent further deaths. *Resuscitation* 2012;83:1185–6.
400. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008;29:1670–80.
401. Engdahl J, Abrahamsson P, Bang A, Lindqvist J, Karlsson T, Herlitz J. Is hospital care of major importance for outcome after out-of-hospital cardiac arrest? Experience acquired from patients with out-of-hospital cardiac arrest resuscitated by the same Emergency Medical Service and admitted to one of two hospitals over a 16-year period in the municipality of Goteborg. *Resuscitation* 2000;43:201–11.
402. Liu JM, Yang Q, Pirralo RG, Klein JP, Aufderheide TP. Hospital variability of out-of-hospital cardiac arrest survival. *Prehosp Emerg Care* 2008;12:339–46.
403. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Angquist KA, Silfverstolpe J, Holmberg S. Major differences in 1-month survival between hospitals in Sweden among initial survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2006;70:404–9.
404. Callaway CW, Schmicker R, Kampmeyer M, et al. Receiving hospital characteristics associated with survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:524–9.
405. Cudnik MT, Sasson C, Rea TD, et al. Increasing hospital volume is not associated with improved survival in out of hospital cardiac arrest of cardiac etiology. *Resuscitation* 2012;83:862–8.
406. Davis DP, Fisher R, Aguilar S, et al. The feasibility of a regional cardiac arrest receiving system. *Resuscitation* 2007;74:44–51.
407. Fothergill RT, Watson LR, Virdi GK, Moore FP, Whitbread M. Survival of resuscitated cardiac arrest patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) conveyed directly to a Heart Attack Centre by ambulance clinicians. *Resuscitation* 2014;85:96–8.
408. Hansen M, Fleischman R, Meckler G, Newgard CD. The association between hospital type and mortality among critically ill children in US EDs. *Resuscitation* 2013;84:488–91.
409. Heffner AC, Pearson DA, Nussbaum ML, Jones AE. Regionalization of post-cardiac arrest care: implementation of a cardiac resuscitation center. *Am Heart J* 2012;164:493–501e2.
410. Lund-Kordahl I, Olasveengen TM, Lorem T, Samdal M, Wik L, Sunde K. Improving outcome after out-of-hospital cardiac arrest by strengthening weak links of the local chain of survival: quality of advanced life support and post-resuscitation care. *Resuscitation* 2010;81:422–6.
411. Mooney MR, Unger BT, Boland LL, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: evaluation of a regional system to increase access to cooling. *Circulation* 2011;124:206–14.
412. Spaite DW, Bobrow BJ, Vadeboncoeur TF, et al. The impact of prehospital transport interval on survival in out-of-hospital cardiac arrest: implications for regionalization of post-resuscitation care. *Resuscitation* 2008;79:61–6.
413. Spaite DW, Stiell IG, Bobrow BJ, et al. Effect of transport interval on out-of-hospital cardiac arrest survival in the OPALS study: implications for triaging patients to specialized cardiac arrest centers. *Ann Emerg Med* 2009;54:248–55.
414. Stub D, Smith K, Bray JE, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM. Hospital characteristics are associated with patient outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. *Heart* 2011;97:1489–94.
415. Tagami T, Hirata K, Takeshige T, et al. Implementation of the fifth link of the chain of survival concept for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2012;126:589–97.
416. Bosson N, Kaji AH, Niemann JT, et al. Survival and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: results one year after regionalization of post-cardiac arrest care in a large metropolitan area. *Prehosp Emerg Care* 2014;18:217–23.
417. See ref. 404.
418. Wnent J, Seewald S, Heringlake M, et al. Choice of hospital after out-of-hospital cardiac arrest – a decision with far-reaching consequences: a study in a large German city. *Crit Care* 2012;16:R164.
419. Thomas JL, Bosson N, Kaji AH, et al. Treatment and outcomes of ST segment elevation myocardial infarction and out-of-hospital cardiac arrest in a region-alized system of care based on presence or absence of initial shockable cardiac arrest rhythm. *Am J Cardiol* 2014;114:968–71.
420. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426–31.
421. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory: The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823–31.
422. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial – PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94–104.
423. Le May MR, So DY, Dionne R, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:231–40.
424. Abernathy 3rd JH, McGwin Jr G, Acker 3rd JE, Rue 3rd LW. Impact of a voluntary trauma system on mortality, length of stay, and cost at a level I trauma center. *Am Surg* 2002;68:182–92.
425. Clemmer TP, Orme Jr JF, Thomas FO, Brooks KA. Outcome of critically injured patients treated at Level I trauma centers versus full-service community hospitals. *Crit Care Med* 1985;13:861–3.
426. Culica D, Aday LA, Rohrer JE. Regionalized trauma care system in Texas: implications for redesigning trauma systems. *Med Sci Monit* 2007;13:SR9–18.
427. Hannan EL, Farrell LS, Cooper A, Henry M, Simon B, Simon R. Physiologic trauma triage criteria in adult trauma patients: are they effective in saving lives by transporting patients to trauma centers? *J Am Coll Surg* 2005;200:584–92.
428. Harrington DT, Connolly M, Biffi WL, Majercik SD, Cioffi WG. Transfer times to definitive care facilities are too long: a consequence of an immature trauma system. *Ann Surg* 2005;241:961–6, discussion 6–8.
429. Liberman M, Mulder DS, Lavoie A, Sampalis JS. Implementation of a trauma care system: evolution through evaluation. *J Trauma* 2004;56:1330–5.
430. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med* 2006;354:366–78.
431. Mann NC, Cahn RM, Mullins RJ, Brand DM, Jurkovich GJ. Survival among injured geriatric patients during construction of a statewide trauma system. *J Trauma* 2001;50:1111–6.
432. Mullins RJ, Veum-Stone J, Hedges JR, et al. Influence of a statewide trauma system on location of hospitalization and outcome of injured patients. *J Trauma* 1996;40:536–45, discussion 45–6.
433. Mullins RJ, Mann NC, Hedges JR, Worrall W, Jurkovich GJ. Preferential benefit of implementation of a statewide trauma system in one of two adjacent states. *J Trauma* 1998;44:609–16, discussion 17.
434. Mullins RJ, Veum-Stone J, Helfand M, et al. Outcome of hospitalized injured patients after institution of a trauma system in an urban area. *JAMA* 1994;271:1919–24.
435. Mullner R, Goldberg J. An evaluation of the Illinois trauma system. *Med Care* 1978;16:140–51.
436. Mullner R, Goldberg J. Toward an outcome-oriented medical geography: an evaluation of the Illinois trauma/emergency medical services system. *Soc Sci Med* 1978;12:103–10.
437. Nathens AB, Jurkovich GJ, Rivara FP, Maier RV. Effectiveness of state trauma systems in reducing injury-related mortality: a national evaluation. *J Trauma* 2000;48:25–30, discussion 1.
438. Nathens AB, Maier RV, Brundage SI, Jurkovich GJ, Grossman DC. The effect of interfacility transfer on outcome in an urban trauma system. *J Trauma* 2003;55:444–9.
439. Nicholl J, Turner J. Effectiveness of a regional trauma system in reducing mortality from major trauma: before and after study. *BMJ* 1997;315:1349–54.
440. Potoka DA, Schall LC, Gardner MJ, Stafford PW, Peitzman AB, Ford HR. Impact of pediatric trauma centers on mortality in a statewide system. *J Trauma* 2000;49:237–45.
441. Sampalis JS, Lavoie A, Boukas S, et al. Trauma center designation: initial impact on trauma-related mortality. *J Trauma* 1995;39:232–7, discussion 7–9.
442. Sampalis JS, Denis R, Frechette P, Brown R, Fleischer D, Mulder D. Direct transport to tertiary trauma centers versus transfer from lower level facilities: impact on mortality and morbidity among patients with major trauma. *J Trauma* 1997;43:288–95, discussion 95–96.
443. Donnino MW, Rittenberger JC, Gaieski D, et al. The development and implementation of cardiac arrest centers. *Resuscitation* 2011;82:974–8.
444. Nichol G, Aufderheide TP, Eigel B, et al. Regional systems of care for out-of-hospital cardiac arrest: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:709–29.
445. Nichol G, Soar J. Regional cardiac resuscitation systems of care. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:223–30.
446. Soar J, Packham S. Cardiac arrest centres make sense. *Resuscitation* 2010;81:507–8.