

Notfall Rettungsmed 2015 · 18:904–931
 DOI 10.1007/s10049-015-0094-9
 Online publiziert: 11. November 2015
 © European Resuscitation Council (ERC),
 German Resuscitation Council (GRC), Austrian
 Resuscitation Council (ARC) 2015



J.P. Nolan¹ · J. Soar² · A. Cariou³ · T. Cronberg⁴ · V.R.M. Moulaert⁵ · C. Deakin⁶ ·
 B.W. Böttiger⁷ · H. Friberg⁸ · K. Sunde⁹ · C. Sandroni¹⁰

¹ Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Royal United Hospital, Bath, UK

² Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Southmead Hospital, Bristol, UK

³ Cochin University Hospital (APHP) and Paris Descartes University, Paris, Frankreich

⁴ Department of Clinical Sciences, Division of Neurology, Lund University, Lund, Schweden

⁵ Adelante, Centre of Expertise in Rehabilitation and Audiology, Hoensbroek, Netherlands

⁶ NIHR Southampton Respiratory Biomedical Research Unit, University
 Hospital Southampton, Southampton, UK

⁷ Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine,
 University Hospital of Cologne, Köln, Deutschland

⁸ Department of Clinical Sciences, Division of Anesthesia and Intensive
 care Medicine, Lund University, Lund, Schweden

⁹ Oslo University Hospital and Institute of Clinical Medicine, Department of Anaesthesiology,
 Division of Emergencies and Critical Care, University of Oslo, Oslo, Norwegen

¹⁰ Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Catholic University School of Medicine, Rome, Italien

Postreanimationsbehandlung

Kapitel 5 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council

Zusammenfassung der Veränderungen der Leitlinien seit 2010

Das Kapitel 5 wurde neu in die Leitlinien des European Resuscitation Council (ERC) aufgenommen. Im Jahr 2010 war die Thematik Bestandteil des Kapitels „Erweiterte lebensrettende Maßnahmen (ALS)“ [1]. Der ERC hat bei der Erstellung dieser Leitlinien zur Postreanimationsbehandlung mit Vertretern der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) zusammengearbeitet, die die Bedeutung einer qualitativ hochwertigen Postreanimationsbehandlung als wesentliches Glied der Überlebenskette („chain of survival“) würdigen [2].

Die wichtigsten Änderungen in der Postreanimationsbehandlung seit 2010 beinhalten:

- Die Notwendigkeit einer vordringlichen Koronarangiographie (Herzkatheteruntersuchung) und perkutanen koronaren Intervention (PCI) nach außerklinischem Kreislaufstillstand mit vermutet kardialer Ursache wird noch stärker betont.

- Ein zielgerichtetes Temperaturmanagement bleibt wichtig, aber es besteht jetzt auch die Option, eine Temperatur von 36°C statt wie bisher 32–34°C anzustreben
- Prognoseerstellungen werden jetzt anhand einer multimodalen Strategie vorgenommen. Dabei liegt der Schwerpunkt darauf, einer neurologischen Erholung und vollständigen Eliminierung verabreichter Sedativa genügend Zeit zu gewähren.
- Es wurde ein neues Kapitel hinzugefügt, welches sich mit der Rehabilitation nach einem überlebten Kreislaufstillstand befasst. Die Empfehlungen beinhalten den systematischen Aufbau der Nachbetreuung, die ein Screening auf mögliche kognitive und emotionale Defizite und die Erteilung von Auskünften beinhaltet.

Einleitung

ROSC („return of spontaneous circulation“) ist der erste Schritt auf dem Weg zur vollständigen Erholung nach

einem Kreislaufstillstand. Die komplexen pathophysiologischen Prozesse, welche nach einer Ischämie, die bei einem Kreislaufstillstand den ganzen Körper betrifft, auftreten, und die nachfolgende Reperfusionantwort während und nach erfolgreicher Wiederbelebung werden als Postreanimationssyndrom („post-cardiac arrest-syndrom“) bezeichnet [3]. In Abhängigkeit von der Ursache des Kreislaufstillstands und dem Schweregrad des Postreanimationssyndroms benötigen viele Patienten eine multiple Organunterstützung. Die Behandlung in dieser Postreanimationsphase beeinflusst signifikant das allgemeine Ergebnis und insbesondere die Qualität der neurologischen Erholung [4–11]. Die Postreanimationsbehandlung beginnt dort, wo ROSC erreicht wurde. Sobald der Patient stabilisiert ist, wird er in die am besten geeignete intensivmedizinische Einheit eingeliefert (z. B. Notaufnahme, Herzkatheterlabor oder Intensivstation), um die Diagnostik, Überwachung und Behandlung fortzuführen. Der Algorithmus zur Postreanimationsbehandlung (Abb. 1) umreißt einige der Kerninterventionen, die

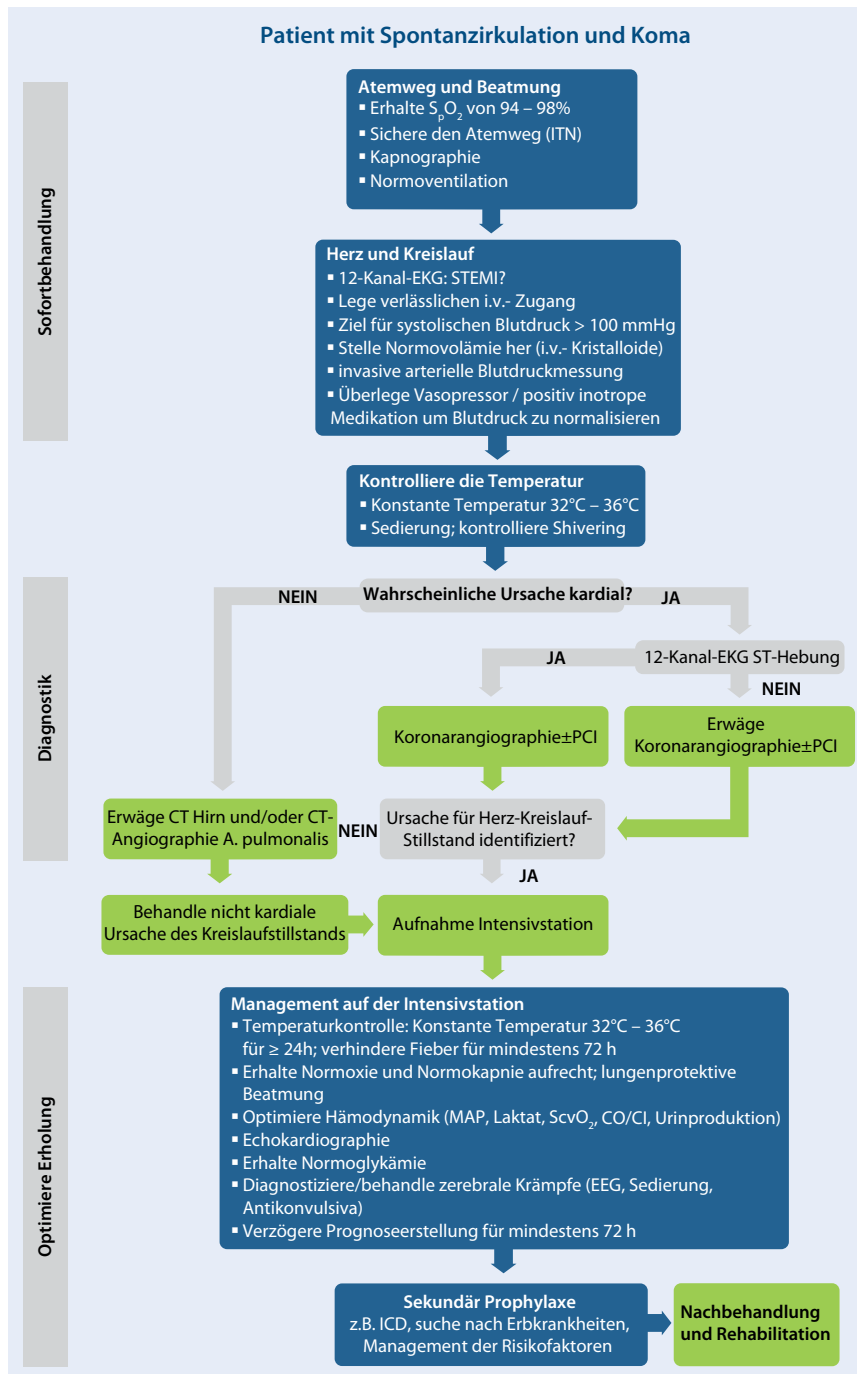


Abb. 1 ▲ Algorithmus zur Postreanimationsbehandlung. *PCI* perkutane koronare Intervention, *MAP* mittleren arterieller Blutdruck, *ScvO₂* zentralvenöse Sauerstoffsättigung, *CO/CI* Herzzeitvolumen/Herzindex, *EEG* Elektroenzephalogramm, *ICD* implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

zur Optimierung des Outcome für diese Patienten erforderlich sind.

Einige Patienten wachen nach einem Kreislaufstillstand schnell wieder auf, einige Berichte sprechen von 15–46 % der Patienten, die nach einem außerklinischem Kreislaufstillstand in ein Krankenhaus eingeliefert wurden [12–

14]. Diese Zahlen werden beeinflusst von den Reaktionszeiten, dem Anteil der Ersthelferreanimation, der Zeit bis zur 1. Defibrillation und der Dauer der Reanimation. Obwohl keine Daten hierzu vorliegen, ist bei jeglichem Zweifel bezüglich der neurologischen Funktion eines Patienten die Empfehlung sinn-

voll, ihn endotracheal zu intubieren und die Behandlung zur Optimierung der hämodynamischen, respiratorischen und metabolischen Parameter zusammen mit einem zielgerichteten Temperaturmanagement entsprechend dem lokalen standardisierten Therapieplan zu beginnen. Von diesen nach einem Kreislaufstillstand komatös auf einer Intensivstation aufgenommenen Patienten werden abhängig von der Ursache des Kreislaufstillstands und vom System und der Qualität der Versorgung 40–50 % lebend aus der Klinik entlassen [7, 10, 13–20]. Von diesen haben die meisten ein gutes neurologisches Outcome, wobei viele dennoch geringgradige kognitive Defizite aufweisen.

Postreanimationssyndrom

Das Postreanimationssyndrom umfasst die zerebralen Postreanimationschädigungen, die kardiale Postreanimationsdysfunktion, die systemische Antwort auf Ischämie und Reperfusion und die persistierende, den Kreislaufstillstand auslösende Pathologie [3, 25, 26]. Der Schweregrad dieses Syndroms variiert je nach Dauer und Ursache des Kreislaufstillstands. Bei nur kurzer Dauer tritt es nicht zwingend auf. Zerebrale Postreanimationschädigungen manifestieren sich als Koma, Krampfanfälle, Myoklonien, neurokognitive Dysfunktion in unterschiedlicher Ausprägung bis hin zum Hirntod. Bei den Patienten, die bis zur Aufnahme auf einer Intensivstation überleben, jedoch dann in der Klinik versterben, ist eine zerebrale Schädigung die Ursache für etwa zwei Drittel der Todesfälle nach außerklinischem und etwa 25 % nach innerklinischem Kreislaufstillstand [27–30]. Kardiovaskuläres Versagen ist ursächlich für die meisten Todesfälle in den ersten 3 Tagen, während zerebrale Schädigungen für die meisten späteren Todesfälle verantwortlich sind [27, 30, 31]. Bei Patienten mit schlechter Prognose ist der Entzug lebenserhaltender Maßnahmen („withdrawal of life sustaining therapy“, WLST) die häufigste Todesursache (etwa 50 %), [14, 30] was die Bedeutung der Prognosestrategie hervorhebt (s. u.). Die zerebrale Schädigung in der Postreanimationsphase wird möglicher-

weise verschlimmert durch Versagen der Mikrozirkulation, Beeinträchtigung der Autoregulation, Hypotonie, Hyperkapnie, Hypoxie und Hyperoxie, Fieber, Hypo- und Hyperglykämie und durch zerebrale Krampfanfälle. Ausgeprägte myokardiale Funktionsstörungen treten nach einem Kreislaufstillstand häufig auf, beginnen aber, sich üblicherweise ab dem 2. bis 3. Tag zurückzubilden, wobei die vollständige Erholung erheblich länger dauern kann [32–34]. Die systemische Antwort auf Ischämie und Reperfusion nach einem Kreislaufstillstand aktiviert immunologische Prozesse und das Gerinnungssystem, trägt damit zur Entstehung eines Multiorganversagens bei und erhöht das Risiko für Infektionen [35–41]. Daher hat das Postreanimations-syndrom viele Gemeinsamkeiten mit einer Sepsis inklusive der intravaskulären Volumenverschiebungen, Vasodilatation, Endothelschäden und gestörter Mikro-zirkulation [42–48].

Atemweg und Atmung

Kontrolle der Oxygenierung

Patienten, die nur eine kurze Kreislaufstillstandszeit hatten und sofort auf die entsprechende Therapie reagierten, können unmittelbar ihre normale Hirnfunktion wiedererlangen. Sie benötigen keine Intubation und Beatmung, sollen jedoch Sauerstoff über eine Gesichtsmaske erhalten, wenn ihre arterielle Sauerstoffsättigung weniger als 94 % beträgt. Hypoxie und Hyperkapnie erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines weiteren Kreislaufstillstands und können zu sekundären Hirnschädigungen beitragen. Einige Tierversuche weisen darauf hin, dass eine Hyperoxie kurz nach ROSC oxidativen Stress verursacht und postischämisch Neurone schädigt [49–53]. Ein Tierversuch zeigte, dass die Anpassung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) an die Erreichung einer arteriellen Sauerstoffsättigung von 94–96 % in der ersten Stunde nach ROSC (kontrollierte Reoxygenierung) ein besseres neurologisches Outcome bewirkte als die Beatmung mit 100 % Sauerstoff [54]. Eine klinische Registerauswertung mit mehr als 6000 Patienten unterstützt diese Tierversuchs-

suchsergebnisse und zeigt, dass Hyperoxie in den ersten 24 h nach Kreislaufstillstand mit einem schlechteren Outcome einhergeht als Normoxie und Hypoxie [55]. Eine weitere Analyse derselben Arbeitsgruppe zeigte, dass der Zusammenhang zwischen Hyperoxie und Outcome dosisabhängig war und dass es nicht nur einen Grenzwert für das Entstehen einer Schädigung gab [56]. Eine Observationsstudie, in die ausschließlich Patienten eingeschlossen waren, die mit induzierter milder Hypothermie behandelt wurden, dokumentierte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Hyperoxie und schlechtem Outcome [57]. Im Gegensatz dazu zeigte eine Observationsstudie an über 12.000 Patienten nach Kreislaufstillstand, dass die Hyperoxie nach der Regulierung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration und anderer relevanter Kovariablen (inklusive der Krankheits-schwere) nicht mehr mit der Mortalität zusammenhing [58]. Eine Metaanalyse von 14 Observationsstudien deutete auf eine signifikante Heterogenität der Ergebnisse aller Studien hin [59].

Die Tierversuche, die einen Zusammenhang zwischen Hyperoxie und schlechterem neurologischem Outcome nach einem Kreislaufstillstand zeigen, haben regelhaft den Effekt einer Hyperoxie in der ersten Stunde nach ROSC untersucht. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass die inspiratorische Sauerstoffkonzentration, insbesondere auch außerklinisch, unmittelbar nach ROSC bedarfsgerecht eingestellt werden soll. Die einzige prospektive klinische Studie, in der die Einstellung der Sauerstoffkonzentration auf einen definierten Zielbereich (in diesem Fall eine Sauerstoffsättigung von 90–94 %) mit der Applikation von 100 % Sauerstoff nach einem außerklinischen Kreislaufstillstand verglichen wurde, wurde bereits nach Einschluss von 19 Patienten beendet, da es sich als sehr schwierig herausgestellt hatte, die arterielle Sauerstoffsättigung pulsoxymetrisch zuverlässig zu messen [60]. Eine aktuelle Studie, die Raumluftatmung mit der zusätzlichen Gabe von Sauerstoff bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt verglich, zeigte, dass eine zusätzliche Sauerstoffgabe die Myokardläsion, die Reinfarktrate und die Zahl schwer-

wiegender Herzrhythmusstörungen erhöhte und mit einer Vergrößerung des infarzierten Areals nach 6 Monaten vergesellschaftet war [61].

Die schädigende Wirkung von Sauerstoff nach einem Myokardinfarkt gilt als erwiesen, ebenso die Möglichkeit einer Verstärkung der neurologischen Schädigung nach einem Kreislaufstillstand. Demzufolge soll, sobald eine verlässliche Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung möglich ist (mittels Blutgasanalyse und/oder Pulsoxymetrie), die inspiratorische Sauerstoffkonzentration so angepasst werden, dass die arterielle Sauerstoffsättigung zwischen 94 und 98 % liegt. Vermeiden Sie eine Hypoxämie, die ebenfalls schadet, sichern Sie eine verlässliche Messung der O_2 -Sättigung, bevor Sie die Sauerstoffkonzentration senken.

Kontrolle der Ventilation

Die endotracheale Intubation, Sedierung und kontrollierte Beatmung muss bei jedem Patienten mit eingeschränkter zerebraler Funktion erwogen werden. Vergewissern Sie sich, dass der Endotrachealtubus korrekt und deutlich oberhalb der Carina platziert ist. Hypokapnie führt zu zerebraler Vaso-konstriktion und einem verminderten zerebralen Blutfluss [62]. Nach einem Kreislaufstillstand bedingt eine durch Hyperventilation verursachte Hypokapnie eine zerebrale Ischämie [63–67]. Auf Daten aus Reanimationsregistern beruhende Observationsstudien belegen einen Zusammenhang zwischen Hypokapnie und schlechtem neurologischem Outcome [68–69]. Zwei Observationsstudien haben einen Zusammenhang zwischen einer milden Hyperkapnie und einem besseren neurologischen Outcome bei Patienten nach Kreislaufstillstand auf der Intensivstation dokumentiert [69, 70]. Bis zur Verfügbarkeit prospektiver Daten erscheint es vernünftig, die Beatmung so zu steuern, dass eine Normokapnie erreicht wird, und diese durch Kontrolle des endtidalen PCO_2 und durch Blutgasanalysen zu überwachen. Eine Absenkung der Körpertemperatur reduziert den Stoffwechsel und kann das Risiko der Entstehung einer Hypokapnie während dieser Maßnahme erhöhen [71].

Obwohl protektive Beatmungsstrategien nicht eigens an Patienten nach einem Kreislaufstillstand untersucht wurden, erscheint es vernünftig, eine protektive Lungenbeatmung anzuwenden, da erwiesen ist, dass diese Patienten eine deutliche Entzündungsreaktion entwickeln: Atemzugvolumen von 6–8 ml/kg ideales Körpergewicht und positiv endexpiratorischer Druck von 4–8 cm H₂O [48, 72].

Zur Entlastung des Magens soll eine Magensonde eingelegt werden; eine durch Mund-zu-Mund- oder Beutel-Maske-Beatmung verursachte Magenüberblähung führt zu einem Zwerchfelldruckanstieg und erschwert die Beatmung. Zur Reduzierung des Sauerstoffverbrauchs sollen Sedativa in ausreichender Dosierung verabreicht werden. Die Protokollierung der Sedativgabe wird ausdrücklich empfohlen. Bolusgaben von Muskelrelaxanzien können erforderlich sein, v. a. bei der Anwendung eines zielgerichteten Temperaturmanagements (TTM; s. u.). Eine begrenzte Datenlage zeigt, dass die befristete Infusion (≤ 48 h) kurz wirksamer Muskelrelaxanzien zur Reduzierung der Gegenatmung des Patienten und des Risikos eines Barotraumas bei ARDS-Patienten nicht mit einem erhöhten Risiko für eine auf der Intensivstation erworbene generalisierte Muskelschwäche zusammenhängt, sondern das Outcome der Patienten verbessern kann [73]. Einige Daten weisen darauf hin, dass eine kontinuierliche Muskelrelaxierung mit einer reduzierten Mortalität bei Patienten nach Kreislaufstillstand einhergeht [74]. Die kontinuierliche Gabe von Muskelrelaxanzien behindert allerdings die klinische Untersuchung und kann zerebrale Krampfanfälle maskieren. Insbesondere bei relaxierten Patienten wird die kontinuierliche Elektroenzephalographie (EEG) empfohlen, um zerebrale Krampfanfälle zu erkennen. Eine Röntgenaufnahme des Thorax soll angefertigt werden, um die Lage des Endotrachealtubus, der Magensonde und der zentralen Venenzugänge zu kontrollieren, ein eventuelles Lungenödem zu diagnostizieren und Komplikationen der Reanimationsmaßnahmen wie einen durch Rippen-

frakturen verursachten Pneumothorax zu erkennen [76, 77].

Kreislauf

Koronare Reperfusion

Das akute Koronarsyndrom (ACS) ist eine häufige Ursache für einen außerklinischen Kreislaufstillstand (OHCA): Eine kürzliche Metaanalyse ergab, dass Patienten mit OHCA ohne eindeutig nicht kardiale Ursache in 59–71 % überwiegend eine akute Koronararterienläsion aufwiesen [78]. Seit der Veröffentlichung einer wegweisenden Studie im Jahr 1997 [79] zeigten viele Observationsstudien, dass eine notfallmäßige Koronarangiographie inklusive einer frühen perkutanen koronaren Intervention (PCI) bei Patienten mit ROSC nach einem Kreislaufstillstand möglich ist [80, 81]. Das invasive Vorgehen bei diesen Patienten (d. h. frühe Koronarangiographie, gefolgt von einer sofortigen PCI, falls erforderlich), insbesondere bei prolongierter Reanimation und unspezifischen EKG-Veränderungen, wird wegen des Fehlens eindeutiger Evidenz und wegen erheblicher Auswirkungen auf den Einsatz der vorhandenen Ressourcen (inklusive des Transports der Patienten zu den PCI-Zentren) kontrovers gesehen.

Perkutane koronare Intervention nach ROSC mit ST-Hebung

Über 80 % der Patienten mit ST-Hebung oder Linksschenkelblock (LSB) im EKG nach ROSC haben eine akute koronare Läsion [82]. Da viele Observationsstudien von höheren Überlebensraten und von einem besseren neurologischen Outcome berichten, ist es sehr wahrscheinlich, dass ein frühes invasives Vorgehen für Patienten mit ST-Hebung von Vorteil ist, auch wenn hierzu keine randomisierten Studien vorliegen [83]. Angesichts der verfügbaren Daten soll bei erwachsenen Patienten mit ROSC nach OHCA mit vermuteter kardialer Ursache und ST-Hebung im EKG notfallmäßig eine Koronarangiographie und, wenn erforderlich, eine sofortige PCI durchgeführt werden. Diese Empfehlung beruht allerdings auf einer geringen Evidenz anhand von Untersuchungen

an ausgewählten Populationen. Einige Observationsstudien weisen auch darauf hin, dass ein optimales Outcome nach außerklinischem Kreislaufstillstand durch die Kombination von zielgerichtetem Temperaturmanagement (TTM) und PCI erreicht wird. Die Kombination von TTM und PCI kann als Teil einer allgemeinen Strategie zur Verbesserung der Überlebensrate mit vollständiger neurologischer Erholung in einen standardisierten Therapieplan für Patienten nach Kreislaufstillstand aufgenommen werden [81, 84, 85].

Perkutane koronare Intervention nach ROSC ohne ST-Hebung

Im Vergleich zu einem ACS bei Patienten ohne Kreislaufstillstand sind die Standardmethoden zur Beurteilung einer Koronarischemie bei Patienten nach einem Kreislaufstillstand weniger zuverlässig. Die Sensitivität und Spezifität der üblichen klinischen Parameter, des EKG und der Biomarker zur Einschätzung eines akuten Koronararterienverschlusses als Ursache für den Kreislaufstillstand sind nicht geklärt [86–89]. Einige große Observationsstudien konnten zeigen, dass Patienten mit ROSC nach OHCA auch ohne ST-Hebung ein ACS haben können [90–93]. Für diese Patienten ohne ST-Hebung existieren widersprüchliche Daten hinsichtlich des potenziellen Nutzens einer notfallmäßigen Koronarangiographie [92, 94, 95]. In einer kürzlich konsentierten Stellungnahme hat die European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) betont, dass bei Patienten nach OHCA mit ST-Hebung eine Koronarangiographie sofort erfolgen soll. Bei den übrigen Patienten ohne deutlichen Hinweis auf eine nicht kardiale Ursache soll eine Koronarangiographie schnellstmöglich (≤ 2 h) durchgeführt werden, insbesondere bei Vorliegen einer hämodynamischen Instabilität [96]. Derzeit wird dieses Vorgehen bei Patienten ohne ST-Hebung kontrovers gesehen und nicht von allen Experten akzeptiert. Dennoch ist es vernünftig, eine notfallmäßige Koronarangiographie nach ROSC bei denjenigen Patienten zu diskutieren und zu erwägen, bei denen das Risiko für eine koronare Ursache des Kreislaufstill-

stands sehr hoch ist. Faktoren wie Alter des Patienten, Dauer der Reanimation, hämodynamische Instabilität, aktueller Herzrhythmus, neurologischer Status bei Klinikaufnahme und die gefühlte Wahrscheinlichkeit einer kardialen Genese können die Entscheidung beeinflussen, ob die Intervention in der akuten Phase durchgeführt oder auf einen späteren Zeitpunkt während des Klinikaufenthalts verschoben wird.

Indikation und Zeitpunkt für die Computertomographie (CT)

Die kardialen Ursachen für einen OHCA wurden in den letzten Jahrzehnten ausgiebig untersucht. Im Gegensatz dazu ist sehr wenig über nicht kardiale Ursachen bekannt. Die frühe Feststellung einer respiratorischen oder neurologischen Ursache würde die Verlegung dieser Patienten auf eine darauf spezialisierte Intensivstation mit der bestmöglichen Behandlung ermöglichen. Eine verbesserte Kenntnis der Prognose würde auch die Diskussion darüber erlauben, ob bestimmte therapeutische Maßnahmen angebracht sind, wie z. B. ein TTM. Die frühe Feststellung einer respiratorischen oder neurologischen Ursache kann mit der Durchführung eines Schädel- und Thorax-CT bei Klinikaufnahme vor oder nach der Koronarangiographie erreicht werden. Bei fehlenden Läsionen, Anzeichen oder Symptomen für eine respiratorische oder neurologische Ursache (z. B. Kopfschmerzen, zerebrale Krampfanfälle, neurologische Defizite mit neurologischer Ursache, Kurzatmigkeit oder bekannte Hypoxie bei Patienten mit bekannter und fortschreitender Erkrankung der Atemwege) oder bei Vorliegen klinischer oder im EKG verifizierter Beweise für eine koronare Ischämie wird die Koronarangiographie vor der CT durchgeführt. In verschiedenen Kasuistiken konnte gezeigt werden, dass dieses Vorgehen die Diagnose nicht kardialer Ursachen eines Kreislaufstillstands bei einem erheblichen Anteil der Patienten ermöglicht [97, 98]. Bei Patienten mit einem Kreislaufstillstand traumatischer oder hämorrhagischer Ursache kann ein Ganzkörper-CT indiziert sein [99, 100].

Hämodynamisches Management

Nach Reanimation auftretende myokardiale Dysfunktionen verursachen eine hämodynamische Instabilität, die sich als Hypotonie, niedriger Cardiac-Index und in Form von Arrhythmien manifestiert [32, 101]. Eine frühe Echokardiographie bei allen Patienten erlaubt die Feststellung und die Quantifizierung der myokardialen Beeinträchtigung [33, 102]. Nach Reanimation auftretende myokardiale Dysfunktionen erfordern häufig eine zumindest vorübergehende Unterstützung mit positiv inotropen Substanzen. Basierend auf experimentellen Daten ist Dobutamin die am meisten etablierte Substanz in diesem Zusammenhang [103, 104]. Aber die bei Patienten nach einem Kreislaufstillstand häufig auftretende systemische Entzündungsreaktion kann auch ursächlich für eine Vasoplegie und eine ausgeprägte Vasodilatation sein [32]. Aus diesem Grund besteht die effektivste Therapie in der Gabe von Noradrenalin – mit oder ohne die zusätzliche Gabe von Dobutamin – und Volumen. Die Infusion relativ großer Volumenmengen wird von Patienten mit Postreanimationssyndrom bemerkenswert gut toleriert [7, 8, 32]. Wenn die Behandlung mit Volumen und inotropen und vasoaktiven Substanzen nicht zur Stabilisierung des Kreislaufs ausreicht, soll die Anlage eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems (z. B. IMPELLA, Abiomed, USA) in Erwägung gezogen werden [7, 105].

Die Therapie kann anhand von Blutdruck, Herzfrequenz, Urinproduktion, Rate der Plasma-Lactat-Clearance und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung geführt werden. Die Echokardiographie muss eventuell auch wiederholt zum Einsatz kommen, insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten. Im Rahmen der Intensivtherapie ist das Anlegen einer arteriellen Kanüle zur kontinuierlichen Blutdruckmessung essenziell. Messungen des Herzzeitvolumens können bei der Behandlung hämodynamisch instabiler Patienten hilfreich sein, aber es gibt keine Evidenz dafür, dass dadurch das Outcome beeinflusst wird. Einige Zentren befürworten bei Patienten im kardiogenen Schock immer noch die Nutzung einer intra-

aortalen Ballonpumpe (IABP), obwohl die IABP-Shock-II-Studie nicht zeigen konnte, dass der Einsatz der IABP die 30-Tage-Überlebensrate bei Patienten mit Myokardinfarkt und kardiogenem Schock steigern konnte [106, 107].

Vergleichbar der bei der Behandlung der Sepsis empfohlenen „Early Goal-Directed Therapy“ [108] – obwohl diese durch mehrere neue Studien infrage gestellt wird [109–111] – wird eine Anzahl therapeutischer Maßnahmen, wie ein spezifisches Blutdruckziel, als Behandlungsstrategie nach einem Kreislaufstillstand vorgeschlagen [8]. Deren Einfluss auf das Outcome ist nicht sicher erwiesen, und die anzustrebenden optimalen Werte für den mittleren und/oder systolischen Blutdruck bleiben nach wie vor ungeklärt [7, 8, 112–114]. In einer Observationsstudie an 151 Patienten nach einem Kreislaufstillstand konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen einem mittleren arteriellen Blutdruck (Messung alle 15 min) von mehr als 70 mmHg und einem guten neurologischen Outcome besteht [113]. Eine kürzliche Studie ergab eine inverse Beziehung zwischen mittlerem arteriellem Druck und Mortalität [101]. Dennoch bleibt ungeklärt, ob der Einsatz vasoaktiver Substanzen zur Erreichung eines derartigen Zielwerts für den Blutdruck zu einem besseren neurologischen Outcome führt. Aufgrund fehlender definitiver Daten soll der mittlere arterielle Blutdruck so eingestellt werden, dass eine ausreichende Urinproduktion (1 ml/kg/h) und ein normaler oder zumindest sinkender Plasma-Lactat-Wert erreicht werden, wobei der normale Blutdruck des Patienten, die Ursache des Kreislaufstillstands und das Ausmaß jeglicher myokardialer Dysfunktion zu berücksichtigen sind [3]. Diese Zielwerte können unterschiedlich sein, je nach der individuellen Physiologie und bestehenden Begleiterkrankungen. Es ist zu beachten, dass eine Hypothermie die Urinproduktion steigern [115] und die Lactat-Clearance vermindern [101] kann.

In einer retrospektiven Studie wurde eine Tachykardie mit einem schlechten Outcome in Zusammenhang gebracht [116]. Während therapeutischer milder Hypothermie besteht die normale

physiologische Antwort in einer Bradykardie. Diese Reaktion konnte in Tierversuchen demonstriert werden. Sie dient der Reduzierung der üblicherweise in der Frühphase nach einem Kreislaufstillstand auftretenden diastolischen Dysfunktion (Dysregulation) [117]. Früher wurde eine Bradykardie als Nebenwirkung betrachtet, insbesondere bei einer Frequenz von < 40/min. Kürzlich veröffentlichte retrospektive Studien haben indes ergeben, dass eine Bradykardie mit einem guten Outcome vergesellschaftet ist [118, 119]. Auch eine Bradykardie von ≤ 40 /min. kann unbehandelt bleiben, solange Blutdruck, Laktat, S_vO_2 und Urinproduktion ausreichend sind. Es ist wesentlich, dass der Sauerstoffbedarf während therapeutischer milder Hypothermie vermindert ist.

Eine relative Nebenniereninsuffizienz tritt nach einer erfolgreichen Reanimation häufig auf und scheint mit einer schlechten Prognose zusammenzuhängen, wenn sie von einem „post-resuscitation shock“ begleitet wird [120, 121]. In zwei kontrolliert randomisierten Studien an 380 Patienten mit innerklinischem Kreislaufstillstand (IHCA) konnte eine verbesserte ROSC-Rate gezeigt werden, wenn Methylprednisolon und Vasopressin zusätzlich zu Adrenalin eingesetzt wurden, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Placebo und Adrenalin: kombinierte RR 1,34 (95%-CI 1,21–1,43) [122, 123]. Es sind keine Studien verfügbar, die die alleinige Zugabe von Steroiden zur Standardtherapie des IHCA untersucht haben. Die genannten Studien stammen von einer einzelnen Forschergruppe, wobei die untersuchte Population einen sehr schnellen Beginn der ALS-Maßnahmen, einen hohen Anteil asystoler Kreislaufstillstände und eine niedrige Basisüberlebensrate im Vergleich zu anderen IHCA-Studien aufwies. Weitere bestätigende Untersuchungen werden erwartet, aber solange noch keine belastbaren Daten vorliegen, sollen keine Steroide nach einem IHCA gegeben werden. Für den routinemäßigen Einsatz von Steroiden nach OHCA gibt es ebenfalls keine Evidenz.

Unmittelbar nach einem Kreislaufstillstand folgt typischerweise eine Periode der Hyperkaliämie. Danach sorgen freigesetzte endogene Katecholamine und die Korrektur einer meta-

bolischen und respiratorischen Azidose für eine intrazelluläre Verschiebung des Kaliums, wodurch eine Hypokaliämie ausgelöst wird. Diese Hypokaliämie kann zu ventrikulären Arrhythmien prädisponieren. Es soll Kalium verabreicht werden, um einen Kaliumspiegel zwischen 4,0 und 4,5 mmol/l aufrechtzuerhalten.

Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren

Bei ischämischen Patienten mit ausgeprägter linksventrikulärer Dysfunktion, die nach einer ventrikuläre Arrhythmie erfolgreich reanimiert wurden, welche später als 24–48 h nach einem primären koronaren Ereignis auftrat, soll an den Einbau eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) gedacht werden [124–126]. Durch einen ICD kann auch die Mortalität bei den Patienten gesenkt werden, die einen Kreislaufstillstand überlebt haben und bei denen das Risiko eines plötzlichen Herztods aufgrund von strukturellen Herzerkrankungen oder angeborenen Kardiomyopathien besteht [127, 128]. In jedem Fall soll eine spezielle elektrophysiologische Beurteilung erfolgen, bevor die Implantation eines ICD als sekundäre Prophylaxe für einen plötzlichen Herztod verworfen wird.

Behinderung (Optimierung der neurologischen Erholung)

Zerebrale Perfusion

Es konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass unmittelbar nach ROSC eine kurze Periode eines multifokalen zerebralen „No-Reflow“-Phänomens auftritt, gefolgt von einer ca. 15–30-minütigen, vorübergehenden globalen Hyperämie [129–131]. Diese Phase wird abgelöst von einer bis zu 24-stündigen Hypoperfusion, während sich der zerebrale Sauerstoffgrundumsatz allmählich erholt. Nach einem asphyktischen Kreislaufstillstand kann nach ROSC ein vorübergehendes Hirnödem auftreten, welches aber selten zu einer klinisch relevanten Hirndrucksteigerung führt [132, 133]. Bei vielen Patienten ist die Autoregulation

des zerebralen Blutflusses für einige Zeit nach dem Kreislaufstillstand gestört, was bedeutet, dass die Hirnperfusion vom zerebralen Perfusionsdruck abhängt und nicht von der neuronalen Aktivität [134, 135]. Eine Studie, die die Messung der regionalen zerebralen Oxygenierung mittels Nahinfrarotspektroskopie bestimmte, kam zu dem Ergebnis, dass die Autoregulation bei 35 % der Patienten nach einem Kreislaufstillstand gestört war, wobei die Mehrheit dieser Patienten vor dem Kreislaufstillstand an einem Hypertonus litt [136]. Das ermuntert dazu, die Empfehlung zu wiederholen, die der ERC bereits 2010 in seinen Leitlinien aussprach: Der arterielle Blutdruck soll nach ROSC etwa auf dem für den Patienten üblichen Niveau gehalten werden [1]. Es besteht aber noch ein erhebliches Wissensdefizit darin, wie die Körpertemperatur den optimalen Blutdruck beeinflusst.

Sedierung

Obgleich es allgemein üblich ist, Patienten nach ROSC für mindestens 24 h zu sedieren und zu beatmen, gibt es keine verlässlichen Daten, die eine konkrete Zeitspanne für die Beatmung, Sedierung und Relaxierung nach einem Kreislaufstillstand begründen. Während einer therapeutischen Hypothermie müssen die Patienten gut sediert werden, die Dauer von Sedierung und Beatmung wird deshalb von dieser Therapie beeinflusst. Eine Metaanalyse der zur Sedierung während therapeutischer milder Hypothermie benutzten Medikamente ergab beträchtliche Unterschiede zwischen 68 Intensivstationen in verschiedenen Ländern [137]. Es gibt keine Daten, ob die Wahl des Sedativums das Outcome beeinflusst, üblicherweise wird eine Kombination von Opioid und Hypnotikum verwendet. Kurz wirksame Medikamente (z. B. Propofol, Alfentanil, Remifentanil) erlauben eine zuverlässigere und frühere neurologische Beurteilung und Prognoseerstellung („Prognoseerstellung“ s. u.) [138]. Auch volatile Anästhetika kommen bei der Sedierung von Patienten nach einem Kreislaufstillstand zur Anwendung [139]. Es sind einige Daten aus Tierversuchen verfügbar, die auf myokardiale und neurologische Vorteile hinweisen

[140], aber es gibt keine klinischen Ergebnisse, die den Vorteil dieser Strategie untermauern. Adäquate Sedierung verringert den Sauerstoffverbrauch. Unter Hypothermie verringert oder verhindert die Sedierung Kältezittern, weshalb die Zieltemperatur schneller erreicht werden kann. Die Überwachung der Patienten mit Sedierungsscores kann hilfreich sein (z. B. Richmond- oder Ramsey-Score) [141, 142].

Kontrolle von zerebralen Krampfanfällen

Zerebrale Krampfanfälle nach einem Kreislaufstillstand sind häufig und treten bei etwa einem Drittel der Patienten auf, die nach ROSC bewusstlos bleiben. Am häufigsten sind Myoklonien bei 18–25 % der Patienten, die übrigen Patienten entwickeln fokale oder generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle oder eine Kombination von Krampfanfällen unterschiedlicher Genese [31, 143–145]. Klinisch sichtbare Krampfanfälle einschließlich Myoklonien können epileptischen Ursprungs sein oder auch nicht. Andere Manifestationen können fälschlicherweise für Krampfanfälle gehalten werden [146]. Es gibt mehrere Arten von Myoklonien [147], von denen die Mehrzahl nicht epileptischen Ursprungs ist. Bei Patienten mit der klinischen Manifestation von Krampfanfällen ist eine wiederholte Elektroenzephalographie zur Feststellung epileptischer Aktivität angezeigt. Bei Patienten mit einem diagnostisch gesicherten Status epilepticus und wirksamer Therapie soll eine kontinuierliche EEG-Überwachung erwogen werden.

Bei komatösen Patienten nach Kreislaufstillstand wird eine epileptiforme Aktivität gewöhnlich mithilfe des EEG festgestellt. Eindeutige Krampfaktivität, entsprechend exakter EEG-Terminologie [148], ist weniger häufig, aber ein postanoxischer Status epilepticus wurde in 23–31 % der Patienten festgestellt, die kontinuierlich EEG-überwacht wurden einschließlich mehrerer EEG-Kriterien [75, 149, 150]. Patienten mit einem elektrographisch nachgewiesenen Status epilepticus können eine klinisch feststellbare Krampfmanifestation haben, die aber auch durch Sedierung maskiert sein

kann. Es ist nicht bekannt, ob der gezielte Nachweis und die Behandlung elektrographischer epileptischer Aktivität das Outcome der Patienten verbessern.

Krampfanfälle können den zerebralen Metabolismus erhöhen [151] und haben das Potenzial, die durch einen Kreislaufstillstand verursachten Hirnschäden zu aggravieren: Sie sollen mit Natriumvalproat, Levetiracetam, Phenytoin, Benzodiazepinen, Propofol oder Barbituraten therapiert werden. Insbesondere Myoklonien sind manchmal schwierig zu behandeln, wobei Phenytoin oft unwirksam ist. Propofol ist wirksam bei der Unterdrückung postanoxischer Myoklonien [152]. Clonazepam, Natriumvalproat und Levetiracetam können bei der Behandlung postanoxischer Myoklonien ebenfalls wirksam sein [147]. Eine nachhaltige und wirksame Therapie soll unmittelbar nach dem ersten Ereignis begonnen werden, wobei vorab mögliche auslösende Ursachen (z. B. intrakranielle Blutung, Elektrolytstörungen) ausgeschlossen werden müssen.

Die prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva bei erwachsenen Patienten nach einem Kreislaufstillstand wurde bisher nur unzureichend untersucht [153, 154]. Eine routinemäßige Krampfprophylaxe bei Patienten nach einem Kreislaufstillstand wird wegen der Gefahr von Nebenwirkungen und wegen des unzureichenden Ansprechens von Patienten mit klinischen und elektrographischen Krampfanfällen auf Antiepileptika nicht empfohlen.

Myoklonien und elektrographische Krampfaktivität einschließlich des Status epilepticus sind Bestandteil einer schlechten Prognose, wobei auch einzelne Patienten mit gutem Outcome überleben können (s. „Prognoseerstellung“) [145, 155]. Nach der Behandlung von Krampfanfällen mit Sedativa, wodurch die Zuverlässigkeit einer klinischen Untersuchung herabgesetzt wird, kann eine verlängerte Überwachung erforderlich sein [156].

Blutzuckereinstellung

Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen hohen Blutzuckerwerten nach erfolgreicher Reanimation

und einem schlechten neurologischen Outcome [13, 15, 20, 157–163]. Während eine randomisierte kontrollierte Studie auf einer kardiochirurgischen Intensivstation zeigte, dass eine enge Blutzuckereinstellung (4,4–6,1 mmol/l oder 80–110 mg/dl) durch den Einsatz von Insulin die innerklinische Mortalität bei kritisch kranken Erwachsenen reduziert, [164] zeigte eine zweite Studie derselben Arbeitsgruppe bei internistischen Intensivpatienten keinen Überlebensvorteil [165]. In einer randomisierten Studie an erfolgreich reanimierten Patienten nach OHCA mit initialem Kammerflimmern bewirkte eine strikte Blutzuckereinstellung (72–108 mg/dl, 4–6 mmol/l) keinen Überlebensvorteil im Vergleich zu einer moderaten Blutzuckereinstellung (108–144 mg/dl, 6–8 mmol/l), wobei es in der Gruppe mit strikter Blutzuckereinstellung zu mehr hypoglykämischen Episoden gekommen ist [166]. Eine großangelegte randomisierte Studie zur Auswirkung einer strengen (4,5–6 mmol/l) im Vergleich zu einer herkömmlichen Blutzuckereinstellung (≤ 10 mmol/l) an Intensivpatienten berichtete von einer angestiegenen 90-Tage-Mortalität in der Patientengruppe mit strenger Blutzuckereinstellung [167, 168]. Eine schwere Hypoglykämie wiederum ist assoziiert mit einer gesteigerten Mortalität bei kritisch kranken Patienten [169], wobei insbesondere bei Bewusstlosen das Risiko einer unerkannten Hypoglykämie besteht. Unabhängig vom Zielbereich sind schwankende Blutzuckerwerte mit einer erhöhten Mortalität verbunden [170]. Im Vergleich zu Normothermie geht die therapeutische milde Hypothermie mit höheren Blutzuckerwerten, mit stärkeren Schwankungen der Blutzuckerwerte und mit einem gesteigerten Insulinbedarf einher [171]. Stärkere Schwankungen der Blutzuckerwerte sind assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und einem ungünstigen neurologischen Outcome nach Kreislaufstillstand [157, 171].

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten soll nach ROSC der Blutzuckerwert auf ≤ 10 mmol/l (≤ 180 mg/dl) eingestellt werden. Das Auftreten von Hypoglykämien soll vermieden werden [172]. Aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos wird eine strenge Blutzuckerein-

stellung bei Patienten mit ROSC nach einem Kreislaufstillstand nicht durchgeführt.

Temperaturkontrolle

Behandlung von Hyperthermie und Fieber

In den ersten 48 h nach einem Kreislaufstillstand wird häufig eine Periode mit Hyperthermie oder Fieber beobachtet [13, 173–176]. Mehrere Studien belegen einen Zusammenhang zwischen der Hyperthermie nach Reanimation und einer schlechten neurologischen Erholung [13, 173, 175–178]. Die Entwicklung einer Hyperthermie nach therapeutischer milder Hypothermie (Rebound-Hyperthermie) ist mit einer erhöhten Mortalität und schlechterer neurologischer Erholung assoziiert [179–182]. Bisher gibt es keine randomisierte kontrollierte Studie, welche die Auswirkungen einer Fieberbehandlung (definiert als $\geq 37,6^\circ\text{C}$) im Vergleich zu nicht durchgeführter Temperaturkontrolle bei Patienten nach Kreislaufstillstand untersucht. Insofern ist es möglich, dass die Hyperthermie post reanimationem alleinig Ausdruck einer stärkeren ischämischen Schädigung des Gehirns ist.

Obwohl die Auswirkung der Hyperthermie nach Wiederbelebung auf das Reanimationsergebnis nicht zweifelsfrei bewiesen ist, scheint es angemessen zu sein, die Postreanimationshyperthermie mit Antipyretika zu behandeln oder eine aktive Kühlung bei bewusstlosen Patienten zu erwägen.

Zielgerichtetes Temperaturmanagement („Targeted Temperature Management“, TTM)

Daten von tierexperimentellen und klinischen Studien zeigen, dass eine milde Hypothermie – therapeutisch nach globaler zerebraler Hypoxie/Ischämie eingesetzt – neuroprotektiv ist und die Reanimationsergebnisse verbessert [183, 184]. Hierbei unterdrückt die Kühlung eine Vielzahl von Reaktionswegen, die zur Nekrose oder verzögertem Zelltod, auch Apoptose (programmierter Zelltod) genannt, führen. Hypothermie verringert die zerebrale metabolische Rate für Sauerstoff (CMRO_2) um rund 6 % pro 1°C

Reduzierung der Körperkerntemperatur, was die Freisetzung von exzitatorischen Aminosäuren und freien Radikalen vermindern kann [183, 185]. Darüber hinaus blockiert die Hypothermie die intrazellulären Folgen der Exposition gegenüber erhöhter Calcium- und Glutamatkonzentrationen („excitotoxins“) und reduziert die entzündliche Reaktion des Postreanimationssyndroms. Ergänzend stellt eine aktuelle Studie fest, dass es im Temperaturbereich von $33\text{--}36^\circ\text{C}$ nach erfolgreicher Reanimation keinen Unterschied in der inflammatorischen Zytokinantwort bei erwachsenen Patienten gibt [186].

Alle bisherigen Studien zur milden induzierten Hypothermie nach Reanimation haben ausschließlich Patienten untersucht, welche nach Kreislaufwiederherstellung weiterhin komatös waren. Eine randomisierte und eine pseudorandomisierte Studie haben nachgewiesen, dass eine therapeutische Hypothermie sowohl die Entlassungsrate als auch das neurologische Ergebnis bei Entlassung oder nach 6 Monaten verbessert, wenn komatöse Patienten nach einem prähospitalen Kreislaufstillstand und Kammerflimmern gekühlt wurden [187, 188]. In diesen Studien wurde die Kühlung innerhalb von Minuten bis Stunden nach ROSC eingeleitet und über einen Zeitraum von 12–24 h in einem Temperaturbereich von $32\text{--}34^\circ\text{C}$ gehalten.

Drei Kohortenstudien mit insgesamt 1034 Patienten haben die milde induzierte Hypothermie verglichen mit einer Behandlung ohne Temperaturmanagement nach prähospitalen Kreislaufstillstand und fanden keinen Unterschied in der neurologischen Erholung [adjustierte gepoolte Odds Ratio (OR), 0,90 (95 %-CI, 0,45–1,82)] [189–191]. Eine weitere retrospektive Registerstudie an 1830 Patienten dokumentiert eine Erhöhung der schlechten neurologischen Erholung bei Menschen mit nicht defibrillierbarem Kreislaufstillstand, welche mit milder induzierter Hypothermie behandelt wurden (adjustierte OR 1,44 [95 % CI, 1,039–2,006] [192]).

Es gibt zahlreiche Vorher-nachher-Studien zur Implementierung der Temperaturkontrolle nach intrahospitalen Kreislaufstillstand,

welche aber extrem schwer zu interpretieren sind, da mit der Temperaturkontrolle auch andere Änderungen in der Postreanimationsbehandlung implementiert wurden. Eine retrospektive Kohortenstudie an 8316 Patienten, die einen Kreislaufstillstand im Krankenhaus (IHCA) erlitten hatten und Kammerflimmern, Asystolie oder eine EMD aufwiesen, zeigte keinen Unterschied im Überleben bis zur Krankenhausentlassung. Es wurden Patienten untersucht, die mit milder induzierter Hypothermie behandelt wurden, und verglichen mit den Patienten, die kein aktives Temperaturmanagement erhielten (OR 0,9, 95 %-CI 0,65–1,23). Einschränkung muss aber ergänzt werden, dass nur relativ wenige Patienten mit milder induzierter Hypothermie behandelt wurden [193].

In die Studie zum zielgerichteten Temperaturmanagement („Targeted Temperature Management Trial“, TTM) wurden 950 Patienten mit außerklinischem Kreislaufstillstand unabhängig vom initialen Herzrhythmus eingeschlossen. Diese Patienten erhielten ein 36-stündiges Temperaturmanagement entweder bei 33 oder bei 36°C , wobei die Zieltemperatur 28 h lang aufrechterhalten wurde und eine Phase der langsamen Wiedererwärmung folgte [31]. Die Studie beinhaltete strenge Protokolle zur Bewertung der Prognose und für den Entzug der lebenserhaltenden Intensivbehandlung. Es ergab sich kein Unterschied für den primären Endpunkt – der Gesamtmortalität –, und auch das neurologische Ergebnis nach 6 Monaten war vergleichbar (Hazard Ratio, HR, für die Mortalität am Ende der Studie 1,06, 95 %-CI 0,89–1,28; relatives Risiko, RR, für den Tod oder ein schlechtes neurologisches Ergebnis nach 6 Monaten 1,02, 95 %-CI 0,88–1,16). Ebenso war das differenzierte neurologische Ergebnis nach 6 Monaten vergleichbar [22, 24]. Wichtig ist der Hinweis, dass die Patienten in beiden Teilen der Studie ein so gutes Temperaturmanagement erhielten, dass Fieber in beiden Gruppen sicher verhindert wurde. TTM mit 33°C bedingte im Vergleich zu TTM mit 36°C eine verringerte Herzfrequenz, erhöhte Lactatwerte, eine verstärkte Vasopressorunterstützung und einen höheren SOFA-Score (Herz-Kreis-

lauf) [101, 194]. Die Bradykardie, welche während der milden induzierten Hypothermie beobachtet wurde, kann vorteilhaft sein, da sie mit einem guten neurologischen Ergebnis bei komatösen Überlebenden nach prähospitalen Kreislaufstillstand assoziiert ist. Vermutlich ist die Bradykardie ein Hinweis auf den Erhalt autonomer Funktionen [118, 119].

Die optimale Anwendungsdauer für eine milde induzierte Hypothermie und ein TTM ist unbekannt, obwohl beide Verfahren derzeit am häufigsten für 24 h eingesetzt werden. Vorherige Studien behandelten die Patienten über 12–28 h mit TTM [31, 187, 188]. Zwei Beobachtungsstudien fanden keinen Unterschied in der Sterblichkeit oder ein schlechteres neurologisches Ergebnis bei 24 h im Vergleich mit 72 h Dauer der Hypothermie [195, 196]. Zu bemerken ist, dass in der TTM-Studie eine Normothermie von $<37,5^{\circ}\text{C}$ bis 72 h nach ROSC strikt eingehalten wurde [31].

Die Begriffe „zielgerichtetes Temperaturmanagement“ oder „Temperaturkontrolle“ sind gegenüber dem früher gebräuchlichen Begriff „therapeutische Hypothermie“ zu bevorzugen. Die Advanced Life Support Task Force des International Liaison Committee on Resuscitation erarbeitete zuvor mehrere Behandlungsempfehlungen zum zielgerichteten Temperaturmanagement, die in diesen ERC-Leitlinien 2015 reflektiert werden:

- Eine konstante Zieltemperatur zwischen 32 und 36°C soll für jene Patienten eingehalten werden, bei denen eine Temperaturkontrolle angewendet wird (starke Empfehlung, mäßige Qualität der Evidenz).
- Ob bestimmte Subpopulationen von Patienten nach Kreislaufstillstand von niedrigeren (32 – 34°C) oder höheren (36°C) Temperaturen des TTM profitieren, bleibt unbekannt, und weitere Studien sind notwendig, dies zu klären.
- TTM wird für erwachsene Patienten nach prähospitalen Kreislaufstillstand mit defibrillierbarem Rhythmus empfohlen, wenn der Patient nach ROSC weiterhin „nicht reagiert“ (starke Empfehlung, geringe Evidenz).

- TTM wird für erwachsene Patienten nach prähospitalen Kreislaufstillstand mit nicht defibrillierbarem Rhythmus vorgeschlagen, wenn der Patient nach ROSC „nicht reagierend“ bleibt (schwache Empfehlung, sehr geringe Evidenz).
- TTM wird für erwachsene Patienten nach innerklinischem Kreislaufstillstand unabhängig vom initialem Rhythmus vorgeschlagen, wenn der Patient nach ROSC „nicht reagierend“ bleibt (schwache Empfehlung, sehr geringe Evidenz).
- Wenn ein zielgerichtetes Temperaturmanagement verwendet wird, wird vorgeschlagen, dass die TTM-Dauer mindestens 24 h beträgt (entsprechend der beiden größten bisherigen randomisierten klinischen Studien [31, 187]; schwache Empfehlung, sehr geringe Evidenz).

Es ist klar, dass die optimale Zieltemperatur für die Postreanimationsbehandlung derzeit nicht bekannt ist und dass mehr qualitativ hochwertige große Studien nötig sind, um die offenen Fragen zu klären [197].

Wann soll die Temperaturkontrolle beginnen? Unabhängig davon, welche Zieltemperatur ausgewählt wird, sind Maßnahmen für eine aktive Temperaturregelung zu ergreifen, um die Temperatur im gewählten Zielbereich zu halten. Früher wurde empfohlen, dass die Kühlung so früh wie möglich nach ROSC begonnen werden soll. Diese Empfehlung aber basierte ausschließlich auf tierexperimentellen Daten und rationalen Vermutungen [198].

Tierexperimentelle Daten zeigen, dass eine frühere Kühlung nach ROSC eine bessere Erholung bedingt [199, 200].

Die Interpretation von Beobachtungsstudien wird durch die Tatsache gestört, dass Patienten, die schneller spontan abkühlen, eine schlechtere neurologische Erholung zeigen [201–203]. Es wird angenommen, dass die Patienten mit schweren ischämischen Hirnschädigungen eher ihre Fähigkeit zur Steuerung der Körpertemperatur verlieren.

Fünf randomisierte kontrollierte Studien verwendeten kalte Infusionslösungen zur Hypothermieinduktion nach ROSC, [204–207] eine Studie untersuchte die Infusionstherapie mit kalter Flüssigkeit während der Reanimation, [208] und eine Studie an Patienten verwendete eine intranasale Kühlmethode während der Reanimation [209]. Das Volumen der Infusionstherapie betrug 20 – 30 ml/kg und bis zu 2 l, obwohl einige Patienten nicht die volle Infusionsmenge bis zur Ankunft im Krankenhaus erhielten. Alle 7 Studien sind in ihrer Aussage limitiert, da die Verblindung der klinischen Teams unvermeidbar unmöglich war und drei Studien zusätzlich auch die Untersucher des Reanimationsergebnisses nicht verblindeten.

Diese Studien zeigten keinen Unterschied in der Gesamtmortalität bei Patienten mit und ohne prähospitalen Kühlung (RR, $0,98$; 95 %-CI, $0,92$ – $1,04$). Keine einzelne Studie konnte einen Effekt der prähospitalen Kühlung auf die Mortalität oder eine schlechte neurologische Erholung feststellen. Vier randomisierte klinische Studien lieferten eine geringe Evidenz für ein erhöhtes Risiko eines erneuten Kreislaufstillstands durch die prähospital induzierte Hypothermie (RR $1,22$; 95 %-CI, $1,01$ – $1,46$), [204, 205, 207] obwohl dieses Ergebnis im Wesentlichen von den Daten aus der größten Studie beeinflusst ist [207]. Drei Untersuchungen und zwei kleine Pilotstudien berichteten eine vergleichbare Inzidenz für ein Lungenödem in jeder Gruppe, [204, 208] und eine Studie zeigte eine Zunahme des Lungenödems bei Patienten, die eine präklinische Kühlung erhalten hatten (RR $1,34$; 95 %-CI, $1,15$ – $1,57$) [207].

Auf der Grundlage dieser Evidenz kann die prähospitalen Kühlung mittels einer schnellen i.v.-Infusion großer Mengen kalter Flüssigkeit unmittelbar nach ROSC nicht empfohlen werden. Es kann aber immer noch sinnvoll sein, kalte intravenöse Flüssigkeit zu infundieren, z. B. dann, wenn der Patient gut überwacht ist und eine Temperatur von 33°C das Ziel ist. Andere prähospitalen Kühlstrategien als die schnelle i.v.-Infusion großer Volumina kalter Flüssigkeit sind während der kardiopulmonalen Reanimation nicht ausreichend untersucht worden. Ob be-

stimmte Patientengruppen, z. B. bei überdurchschnittlich langer Transportzeit ins Krankenhaus, von einer prähospitalen Kühlstrategie profitieren könnten, ist unbekannt.

Wie soll die Temperatur kontrolliert werden? Die praktische Anwendung des TTM ist in 3 Phasen unterteilt: Induktion, Aufrechterhaltung und Wiedererwärmung [210]. Externe und/oder interne Kühltechniken kommen im Rahmen des TTM zum Einsatz. Wenn eine Zieltemperatur von 36 °C gewählt wird, ist es für die vielen Postreanimationspatienten, die das Krankenhaus mit einer Temperatur von weniger als 36 °C erreichen, ein praktischer Ansatz, die spontane Erwärmung auf 36 °C abzuwarten und ein TTM-Gerät dann zu aktivieren, wenn die Patienten eine Körperkerntemperatur von 36 °C erreicht haben. Die Aufrechterhaltungsphase ist bei 36 °C die gleiche wie für andere hypotherme Zieltemperaturen; Kältezittern beispielsweise tritt bei Patienten mit 33 °C oder 36 °C gleichermaßen auf [31]. Wenn Sie eine Zieltemperatur von 36 °C gewählt haben, wird die Wiedererwärmungsphase kürzer sein.

Wenn eine niedrigere Zieltemperatur, z. B. 33 °C, gewählt wird, kann eine i.v.-Infusion von 30 ml/kg einer 4 °C kalten Kochsalz- oder Hartmann's Lösung die Kerntemperatur um etwa 1–1,5 °C senken [206, 207, 211]. Es ist jedoch zu beachten, dass in einer präklinischen randomisierten kontrollierten Studie in einem Paramedic-System diese Intervention mit einer erhöhten Lungenödemrate assoziiert war (diagnostiziert mittels einer Röntgenaufnahme des Thorax zum Aufnahmezeitpunkt). Zusätzlich wurde eine erhöhte Re-Arrest-Rate während des Transports ins Krankenhaus berichtet [207].

Folgende Verfahren zur Induktion und/oder Aufrechterhaltung des TTM sind möglich:

- Die Verwendung von Eisbeuteln und/oder nassen Handtüchern ist bezüglich des Materialaufwands kostengünstig; jedoch erhöht dieses Verfahren den Zeitaufwand für das Pflegepersonal, kann größere, unerwünschte Temperaturschwankungen zur Folge haben und

erlaubt keine kontrollierte Wiedererwärmung [11, 19, 188, 212–219]. Um eine Hypothermie aufrechterhalten zu können, reicht die alleinige Infusion eiskalter Flüssigkeiten nicht aus [220]; die zusätzliche Verwendung von einfachen Eisbeuteln kann aber zu einer adäquaten Temperaturkontrolle führen [218].

- Kühldecken und Kühlkissen [221–227].
- Wasser- oder Luftzirkulationsdecken [7, 8, 10, 182, 226, 228–234].
- Wasserzirkulationsgelkissen [7, 224, 226, 233, 235–238].
- Transnasale Verdunstungskühlung [209]. Diese Technik ermöglicht die Kühlung während der Reanimation noch vor ROSC. Sie wird aktuell in einer weiteren großen multizentrischen randomisierten Studie untersucht [239].
- Intravaskuläre Wärmetauscher, welche in der Regel in die V. femoralis oder V. subclavia platziert werden [7, 8, 215, 216, 226, 228, 232, 240–245].
- Extrakorporale Zirkulation (z. B. Herz-Lungen-Maschine, ECMO) [246, 247].

In den meisten Fällen ist es leicht, die Patienten nach ROSC zu kühlen, da die Körperkerntemperatur in den ersten Stunden normalerweise abfällt [13, 176]. Bei Krankenhausaufnahme nach prähospitalen Kreislaufstillstand liegt die Temperatur gewöhnlich zwischen 35 und 36 °C, und in einer aktuellen großen Untersuchung betrug die Temperatur im Median 35,3 °C [31]. Wenn also eine TTM-Zieltemperatur von 36 °C gewählt wurde, kann eine langsame passive Wiedererwärmung bis 36 °C erlaubt werden. Wenn aber eine TTM-Zieltemperatur von 33 °C gewählt wurde, so wird die initiale Kühlung durch die Applikation von Muskelrelaxanzien und Sedativa erleichtert, weil diese das Kältezittern verhindern [248]. Magnesiumsulfat, ein natürlich vorkommender NMDA-Rezeptor-Antagonist, kann zur Absenkung der Schwelle des Kältezitterns zusätzlich appliziert werden [210, 249].

In der Erhaltungsphase soll das Kühlverfahren bevorzugt verwendet werden, welches eine effektive Temperaturüber-

wachung ermöglicht und Temperaturschwankungen vermeidet. Dies geschieht am besten mit externen oder internen Kühlvorrichtungen, die mittels einer kontinuierlichen Temperaturrückkopplung die eingestellte TTM-Zieltemperatur exakt erreichen [250]. Die Körperkerntemperatur wird in der Regel von einem in der Blase und/oder dem Ösophagus platzierten Thermistor gemessen [210, 251, 252]. Noch liegen keine Daten vor, die anzeigen, dass eine spezifische Kühltechnik im Vergleich mit anderen Methoden die Überlebensrate erhöht; jedoch ermöglichen intern platzierte Wärmetauscher eine genauere Temperaturkontrolle als externe Kühlmethoden [226, 250].

Während der Induktionsphase und insbesondere der Wiedererwärmungsphase können sich die Plasmaelektrolytkonzentrationen, das intravaskuläre Volumen und die metabolische Rate des Stoffwechsels schnell ändern. Eine Rebound-Hyperthermie ist mit einer schlechteren neurologischen Erholung assoziiert [179, 180]. Aus diesen Gründen soll die Wiedererwärmung langsam erfolgen: Die optimale Rate ist nicht bekannt, der aktuelle Konsens aber empfiehlt eine Wiedererwärmungsrate von 0,25–0,5 °C pro Stunde [228]. Wurde eine TTM-Zieltemperatur von 36 °C gewählt, können die o. g. Risiken vermindert sein [31].

Physiologische Wirkungen und Nebenwirkungen von Hypothermie. Die allgemein bekannten physiologischen Wirkungen der Hypothermie müssen sorgfältig beachtet werden [210]:

- Kältezittern erhöht den Metabolismus und die Wärmeproduktion, wodurch die zu erzielende Kühlrate vermindert wird. Insofern wurden schon weiter oben im Text Strategien diskutiert, welche das Kältezittern reduzieren können. Das Auftreten von Kältezittern bei Überlebenden nach Kreislaufstillstand, welche mit milder induzierter Hypothermie behandelt werden, ist mit einer guten neurologischen Erholung assoziiert [253, 254], da es ein Zeichen für eine normale physiologische Reaktion ist. Bei einer TTM-Zieltemperatur

von 33 und 36°C trat Kältezittern mit ähnlicher Wahrscheinlichkeit auf [31]. Ein Protokoll für die Analgosedierung ist erforderlich.

- Milde induzierte Hypothermie steigert den systemischen Gefäßwiderstand und bewirkt Arrhythmien (üblicherweise Bradykardien) [241]. Wichtig ist hier der Hinweis, dass die Bradykardie – ausgelöst durch eine milde induzierte Hypothermie – vorteilhaft sein kann (ähnlich der Wirkung von Betablockern), da sie die diastolische Dysfunktion des Myokards reduziert [117] und das Auftreten der Bradykardie mit einer guten neurologischen Erholung assoziiert ist [118, 119].
- Milde induzierte Hypothermie bewirkt eine Steigerung der Diurese und Elektrolytstörungen, wie Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalämie [31, 210, 255].
- Hypothermie verringert die Insulinempfindlichkeit und die Insulinsekretion und führt zu einer Hyperglykämie [188], welche eine Behandlung mit Insulin erforderlich macht (s. Glukosekontrolle).
- Milde induzierte Hypothermie beeinträchtigt die Blutgerinnung und kann möglicherweise Blutungen verstärken. Dieser Effekt scheint vernachlässigbar zu sein [256] und konnte in klinischen Studien nicht bestätigt werden [7, 31, 187]. In einer Registerstudie trat eine erhöhte Rate von geringfügigen Blutungen auf, wenn eine Koronarangiographie und die milde induzierte Hypothermie kombiniert angewendet wurden. Gleichzeitig aber war diese Kombination von Interventionen auch der beste Prädiktor für eine gute Erholung [20].
- Hypothermie kann das Immunsystem beeinträchtigen und die Infektionsrate erhöhen [210, 217, 222]. Milde induzierte Hypothermie ist mit einer erhöhten Inzidenz von Pneumonien assoziiert [257, 258]; jedoch scheinen diese Befunde keine Auswirkungen auf die Überlebensrate zu haben. Obwohl die prophylaktische Antibiotikabehandlung nicht prospektiv unter-

sucht worden ist, konnte in einer Beobachtungsstudie gezeigt werden, dass sie mit einer verringerten Pneumonieinzidenz einherging [259]. In einer weiteren Beobachtungsstudie mit 138 Patienten, welche nach prähospitalen Kreislaufstillstand auf einer Intensivstation aufgenommen wurden, war die frühe Gabe von Antibiotika mit einer verbesserten Überlebensrate verknüpft [260].

- Die Serum-Amylase-Konzentration ist üblicherweise während der Hypothermie erhöht; die Bedeutung dieses Befunds ist aber unklar.
- Die Clearance von Sedativa und Muskelrelaxanzien ist bei einer Körperkerntemperatur von 34°C um bis zu 30 % vermindert [261]. Die Clearance dieser und anderer Medikamente wird sich der normalen Clearance annähern, wenn die Temperatur näher bei 37°C ist.

Kontraindikationen für das zielgerichtete Temperaturmanagement. Allgemein anerkannte Kontraindikationen für ein TTM bei 33°C, welche aber nicht universell umgesetzt werden, umfassen schwere systemische Infektionen und eine bereits bestehende medizinische Koagulopathie. Zu beachten ist, dass die fibrinolytische Therapie keine Kontraindikation für eine milde induzierte Hypothermie ist.

Zwei Beobachtungsstudien dokumentierten eine positive inotrope Wirkung der milden induzierten Hypothermie bei Patienten im kardiogenen Schock, [262, 263] in der TTM-Studie gab es aber keinen Unterschied in der Sterblichkeit der Patienten, die mit leichtem Schock im Krankenhaus aufgenommen und entweder mit einer Zieltemperatur von 33°C oder 36°C behandelt wurden [194]. Tierexperimentelle Daten zeigen ebenso eine verbesserte kontraktile Funktion unter einer milden induzierten Hypothermie, welche wahrscheinlich auf einer erhöhten Ca^{2+} -Sensitivität der Myofibrillen beruht [264]. Der kardiogene Schock stellt somit keine Kontraindikation für ein TTM dar.

Andere Therapien

Für neuroprotektive Medikamente (Coenzym Q10, [223] Thiopental, [153] Glukokorticoide, [123, 265] Nimodipin, [266, 267] Lidoflazin [268] oder Diazepam [154]) – alleinig oder als Ergänzung zu einer milden induzierten Hypothermie angewendet – konnte nicht gezeigt werden, dass sie die Rate neurologisch intakten Überlebenden steigern, wenn sie in der Postreanimationstherapie angewendet wurden. Die Kombination aus einer Xenon-Applikation und der milden induzierten Hypothermie wurde in einer Machbarkeitsstudie untersucht und wird derzeit in weiteren klinischen Studien evaluiert [269].

Prognoseerstellung

Dieser Abschnitt wurde auf Basis des „Advisory Statement on Neurological Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest“ [270] von den Mitgliedern der ERC-ALS-Arbeitsgruppe und der Sektion „Trauma and Emergency Medicine (TEM) of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)“ adaptiert und im Vorgriff auf die Leitlinien von 2015 formuliert.

Eine hypoxisch-ischämische Hirnschädigung ist nach Reanimation und Kreislaufstillstand ein häufiges Problem [271]. Zwei Drittel der Patienten, die nach prähospitalen Kreislaufstillstand und Reanimation lebend auf eine Intensivstation aufgenommen werden konnten, sterben an einer neurologischen Schädigung des Gehirns. Dies wurde sowohl vor [28] wie auch nach [27, 30, 31] Einführung eines zielgerichteten TTM für die Postreanimationsbehandlung festgestellt. Die meisten dieser Todesfälle sind bedingt durch eine Entscheidung zum aktiven Entzug der lebenserhaltenden Behandlung (WLST), welche auf der Prognose einer schlechten neurologischen Erholung basiert [27, 30]. Aus diesem Grund ist es für die Prognosestellung bei komatösen Patienten nach Reanimation und Kreislaufstillstand essenziell, das Risiko einer falsch-pessimistischen Vorhersage zu minimieren. Im Idealfall soll die falsch-positive Rate (FPR) gleich null mit einem möglichst schmalen Konfidenzintervall

(CI) sein, wenn eine schlechte neurologische Prognose erstellt wurde. Die meisten Studien zur Prognoseerstellung umfassen jedoch so wenige Patienten, dass selbst dann, wenn die FPR=0 ist, die obere Grenze des 95%-CI meist sehr hoch liegt [272, 273]. Darüber hinaus sind viele Studien dadurch schwer zu interpretieren, dass – im Sinne einer sich selbst erfüllenden Prophezeiung – der behandelnde Arzt selbst die Prognose erstellt und im Falle einer schlechten Prognose die WLST durchführt, was zum Tode führt und die schlechte Prognose bestätigt [272, 274]. Abschließend muss festgestellt werden, dass Sedativa und Muskelrelaxanzien, aber auch eine TTM mit verschiedenen Prognose-Indizes interferieren können, insbesondere dann, wenn diese auf klinischen Untersuchungen basieren [156].

Klinische Untersuchung

Bilaterale Abwesenheit des Pupillenlichtreflexes – festgestellt 72 h nach ROSC – prognostiziert eine schlechte neurologische Erholung nahe bei 0% FPR, dies sowohl in TTM- als auch in nicht-TTM-behandelten Patienten [FPR=1% (0–3) und 0% (0–8)] [156, 275–284], und weist eine relativ geringe Sensitivität (19% bzw. 18%) auf. Eine ähnliche Statistik wurde für die bilaterale Abwesenheit des Kornealreflexes dokumentiert [272, 273].

In Patienten ohne TTM-Behandlung [276, 285] zeigte sich, dass die Abwesenheit einer motorischen Reaktion oder Strecksynergismen als Antwort auf einen Schmerzreiz – untersucht 72 h nach ROSC – eine hohe Sensitivität [74 (68–79)%] zur Vorhersage einer schlechten neurologischen Erholung aufweist. Einschränkung muss festgestellt werden, dass die FPR ebenfalls hoch ist [27 (12–48)%]. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten mit TTM-Behandlung beobachtet [156, 277–280, 282–284, 286–288]. Dennoch kann die hohe Sensitivität der o. g. pathologischen motorischen Reaktion verwendet werden, um die Population von Patienten mit einer möglichen schlechten neurologischen Prognose zu identifizieren, um mit weiteren Untersuchungen eine bessere Prognoseerstellung zu erzielen. Cave: Wie der Kornealreflex kann

auch die motorische Reaktion durch Sedativa oder Muskelrelaxanzien unterdrückt sein [156]. Wenn ein Überhang von Analgosedierung oder Muskelrelaxation nicht ausgeschlossen werden kann, so ist das Beobachtungsintervall über die 72 h ab ROSC hinaus zu verlängern, um das Risiko von falsch-positiven Ergebnissen zu minimieren.

Der Myoklonus ist ein klinisches Phänomen, bestehend aus plötzlichen, kurzen, unwillkürlichen Zuckungen, verursacht durch Kontraktionen an lokalen Muskelgruppen, multifokal oder generalisiert. Sind generalisierte Myoklonien über einen längeren Zeitraum kontinuierlich zu beobachten, wird dies im Allgemeinen als Status myoclonus beschrieben. Zwar gibt es keine endgültige Einigung darüber, wie lange oder wie häufig Myoklonien auftreten müssen, um als solche qualifiziert zu werden, in Prognosestudien bei komatös überlebenden Patienten nach Kreislaufstillstand aber wurde eine Mindestdauer von 30 min berichtet. Jedoch differiert die Definition eines Status myoclonus von Studie zu Studie.

Während das Auftreten von Myoklonien in komatösen Überlebenden nach Kreislaufstillstand nicht sicher mit einer schlechten neurologischen Erholung assoziiert ist (FPR 9%) [145, 272], ist ein Status myoclonus, der innerhalb von 48 h nach ROSC erstmalig beobachtet wird, sicher mit einer solchen vergesellschaftet [FPR 0 (0–5)%; sensitivity 8%]. Dies konnte in Prognosestudien bei Patienten ohne TTM-Behandlung gezeigt werden [276, 289, 290] und ist auch hoch prädiktiv bei Patienten mit TTM-Behandlung [FPR 0% (0–4); Sensitivität 16%] [144, 156, 291]. Mittlerweile sind jedoch mehrere Fallberichte publiziert worden, die von einer guten neurologischen Erholung berichten, obwohl frühzeitig lang andauernde und generalisierte Myoklonien beobachtet wurden. In einigen dieser Fälle persistierte die Myoklonie auch nach dem Erwachen des Patienten und ging in chronische, aktivitätsgetriggerte Myoklonie über (Lance-Adams-Syndrom) [292–297]. Bei anderen Patienten verschwanden sie mit Wiedererlangung des Bewusstseins [298, 299]. Der exakte Zeitpunkt, wann diese Patienten ihr Bewusst-

sein wiederverlangten, kann durch die Myoklonie oder die Sedierung maskiert gewesen sein. Aus diesen Gründen sollen Patienten mit einem Status myoclonus post reanimationem – wann immer möglich – ohne Einfluss einer Sedierung untersucht werden; bei diesen Patienten können EEG-Aufzeichnungen hilfreich sein, um EEG-Anzeichen von Bewusstsein und Reaktionsfähigkeit des zentralen Nervensystems oder aber epileptiforme EEG-Aktivität zu detektieren.

Prädiktoren für eine schlechte neurologische Erholung auf der Basis einer klinischen Untersuchung sind zwar preiswert und einfach zu erheben, jedoch ist es nachteilig, dass diese Untersuchungsergebnisse nicht vor dem Behandlungsteam verborgen werden können und somit – möglicherweise – das klinische Management beeinflussen und zu einer sich selbst erfüllenden Prophezeiung führen. Klinische Studien sind notwendig, um die Reproduzierbarkeit der klinischen Prädiktoren hinsichtlich der Prognoseerstellung bei komatösen Postreanimationspatienten zu evaluieren.

Elektrophysiologie

Frühe somatosensorisch evozierte Potenziale (SSEPs)

In komatösen Postreanimationspatienten ohne TTM-Behandlung kann das bilaterale Fehlen der N₂₀-Antwort im SSEP Tod oder Wachkoma (CPC 4–5) mit einer FPR von 0 (0–3)% schon 24 h nach ROSC vorhersagen [276, 300, 301]. Dieser Befund bleibt für die nächsten 48 h prädiktiv mit einer konsistenten Sensitivität (45–46%) [276, 300, 302–304]. Unter insgesamt 287 Patienten mit fehlendem N₂₀-SSEP-Frühpotenzial innerhalb von 72 h nach ROSC gab es nur ein falsch-positives Resultat (positiver prädiktiver Wert 99,7 [98–100]%) [305].

In Patienten mit TTM-Behandlung ist das bilaterale Fehlen der N₂₀-SSEP-Antwort ebenso ein akkurater Prädiktor einer schlechten neurologischen Erholung sowohl während der milden induzierten Hypothermie [278, 279, 301, 306] [FPR 2 (0–4)%] als auch nach Wiedererwärmung [277, 278, 286, 288, 304] [FPR 1 (0–3)%]. Die geringe Anzahl falscher Prognosen, welche in großen

Patientenkohorten beobachtet wurden, sind hauptsächlich auf Artefakte zurückzuführen [279, 284]. Die Ableitung der SSEPs erfordert eine angemessene Übung und Erfahrung des Untersuchers. Zudem ist äußerste Vorsicht geboten, um elektrische Störungen durch Muskelartefakte oder durch die ICU-Umgebung zu vermeiden. Die Interobserverübereinstimmung für die SSEP-Untersuchung bei anoxisch-ischämischem Koma ist mäßig bis gut und wird durch Rauschen beeinflusst [307, 308].

In den meisten Prognosestudien wurde die bilaterale Abwesenheit des N₂₀-SSEP-Frühpotenzials als ein Entscheidungskriterium für den Entzug der lebenserhaltenden Behandlung herangezogen; dies birgt die Gefahr der sich selbst erfüllenden Prophezeiung [272]. Ergebnisse der SSEP-Untersuchung beeinflussen Ärzte und Familien eher als die der klinischen Untersuchung oder des EEG, eine lebenserhaltende Behandlung zu beenden (WLST) [309].

Elektroenzephalographie

Das Fehlen der EEG-Reaktivität. In Patienten mit TTM-Behandlung prognostiziert das Fehlen der EEG-Reaktivität eine schlechte neurologische Erholung mit einer FPR=2 (1–7)% während der Hypothermie [288, 310, 311] und mit einer FPR=0 (0–3)% nach der Wiedererwärmung 48–72 h nach ROSC [286, 288, 310].

Die Limitationen dieser Methode ergeben sich aus folgenden Befunden: In einer Prognosestudie bei posthypoxischem Myoklonus zeigten 3 Patienten ohne EEG-Reaktivität nach TTM-Behandlung eine gute neurologische Erholung [144]. Die meisten der Prognosestudien zu fehlender EEG-Reaktivität nach Kreislaufstillstand sind aus derselben Forschungsgruppe. Weitere Einschränkungen der EEG-Reaktivitätsuntersuchung betreffen den Mangel an Standardisierung der Stimulationsmodalität und die bescheidene Urteilsübereinstimmung [312].

Status epilepticus. In Patienten mit TTM-Behandlung ist ein Status epilepticus (SE), d. h. eine längere epilepti-

forme Aktivität, während therapeutischer Hypothermie oder unmittelbar nach der Wiedererwärmung [150, 291, 313] fast immer – aber nicht immer – mit einer schlechten neurologischen Erholung assoziiert (FPR von 0–6%), insbesondere dann, wenn das EEG keine Reaktivität zeigt [150, 314] oder die EEG-Hintergrundaktivität diskontinuierlich ist [75]. Limitationen: Alle Studien über den SE beruhen auf einer nur geringen Patientenzahl; zudem sind die Definitionen des SE in diesen Studien inkonsistent.

Burst-suppression-EEG. Burst-Suppression wurde erst kürzlich definiert als eine EEG-Aufzeichnung, bei der mehr als 50 % der EEG-Perioden eine Spannung < 10 µV aufweisen und sich mit EEG-Bursts abwechseln [148]. Jedoch haben die meisten EEG-Prognosestudien nicht mit dieser Definition gearbeitet. In komatösen Überlebenden nach Kreislaufstillstand mit und ohne TTM-Behandlung ist das Burst-suppression-EEG in der Regel ein vorübergehender Befund. Während der ersten 24–48 h nach ROSC [305] in nicht-TTM-behandelten Patienten oder während der Hypothermie bei TTM-behandelten Patienten [288, 306, 315] ist ein Burst-suppression-EEG kompatibel mit einer guten neurologischen Erholung. Persistiert es aber über 72 h nach ROSC hinaus, [75, 276, 316], so ist dies durchgehend mit einer schlechten Prognose assoziiert. Limitierte Daten deuten darauf hin, dass bestimmte EEG-Muster, wie z. B. eines von identischen EEG-Bursts [317] oder die Assoziation eines Burst-suppression-EEG mit einem Status epilepticus [75], eine sehr hohe Spezifität aufweisen, eine schlechte neurologische Erholung vorherzusagen.

Abgesehen von seiner prognostischen Bedeutung ist die EEG-Überwachung oder -Aufzeichnung – entweder kontinuierlich oder intermittierend – in komatösen Überlebenden nach Kreislaufstillstand sowohl während der Hypothermie als auch nach Wiedererwärmung hilfreich, um den Erholungsgrad des Bewusstseins zu bewerten, welcher durch Analgosedierung, Muskelrelaxation, neuromuskuläre Funktionsstörung oder Myoklonus maskiert werden kann. Zudem ist es wichtig, nicht konvulsive epi-

leptiforme Anfälle [318], die in etwa einem Viertel der komatösen Überlebenden nach Reanimation [75, 149, 291] auftreten, zu detektieren, um sie behandeln zu können.

Biomarker

Die neuronenspezifische Enolase (NSE) und S-100B sind Protein-Biomarker, die nach einer Verletzung von Neuronen und Gliazellen freigesetzt werden. Ihre Serumkonzentrationen korrelieren aller Wahrscheinlichkeit nach mit dem Ausmaß der anoxisch-ischämischen neurologischen Verletzungen und deshalb auch mit dem der möglichen neurologischen Erholung. Diesbezüglich ist S-100B weniger gut dokumentiert als NSE [319]. Biomarker als Prognoseinstrument haben gegenüber der EEG- und klinischen Untersuchung den Vorteil, dass deren Untersuchung quantitative Ergebnisse liefert und wahrscheinlich unabhängig von einer Analgosedierung beurteilt werden kann. Die Hauptlimitation der Biomarker zur Prognose liegt darin, Schwellenwerte zu definieren, welche Patienten identifiziert, die mit einem hohen Maß an Sicherheit nur eine schlechte neurologische Erholung aufweisen werden. In der Tat sind die Serumkonzentrationen von Biomarkern kontinuierliche Variablen, die somit in ihrer Anwendbarkeit zur Vorhersage eines dichotomischen Ergebnisses begrenzt sind, insbesondere dann, wenn ein Schwellenwert für 0 % FPR gefordert wird.

Neuronenspezifische Enolase (NSE)

In Patienten ohne TTM-Behandlung betrug der NSE-Schwellenwert – gemessen 24–72 h ab ROSC – zur Vorhersage einer schlechten neurologischen Erholung mit 0 % FPR 33 µg/l oder weniger. In einigen anderen Studien [276, 320, 321] konnte aber ein Schwellenwert von 47,6 µg/l nach 24 h, 65,0 µg/l nach 48 h und 90,9 µg/l nach 72 h – jeweils nach ROSC – festgestellt werden [302].

In Patienten, die eine TTM-Behandlung erhielten, variierte die NSE-Schwellenkonzentration für 0 % FPR zwischen 49,6 und 151,4 µg/l bei 24 h [313, 322–326], zwischen 25 und 151,5 µg/l nach

48 h [279, 313, 322–329] und zwischen 57,2 und 78,9 µg/l nach 72 h [321, 324, 327].

Die wichtigsten Gründe für die beobachtete Variabilität der NSE-Schwellenwerte liegen in der Verwendung von heterogenen Messtechniken (Variation zwischen verschiedenen Analysatoren) [330–332], der Anwesenheit von extraneuronalen Quellen von Biomarkern (Hämolyse und neuroendokrine Tumoren) [333] und der unvollständigen Kenntnisse über die Kinetik der Blutkonzentrationen in den ersten Tagen nach ROSC. Limitierte Evidenz legt den Verdacht nahe, dass der NSE-Schwellenwert nach 48–72 h höher liegt als nach 24 h [323, 325, 334]. Ansteigende NSE-Serumkonzentrationen im Zeitverlauf können eine zusätzliche Information für eine schlechte neurologische Erholung sein [323, 324, 334]. In einer Sekundäranalyse der TTM-Studie wurden die NSE-Serumkonzentrationen nach 24, 48 und 72 h bei 686 Patienten gemessen. Eine Erhöhung der NSE-Werte zwischen zwei beliebigen Zeitpunkten war mit einem schlechten neurologischen Ergebnis assoziiert [335].

Bildgebung

Hirn-CT

Der Haupt-CT-Befund der globalen anoxisch-ischämischen zerebralen Läsion nach Reanimation und Kreislaufstillstand ist das Hirnödem, [133] dieses zeigt sich als eine Verringerung der Tiefe der zerebralen Sulci (Sulci-Auslöschung) sowie in einer Aufhebung der Abgrenzung zwischen grauer und weißer Substanz aufgrund einer verringerten Dichte der grauen Substanz. Diese wird quantitativ als das Röntgendichteverhältnis (GWR) zwischen grauer und weißer Substanz gemessen. Die GWR-Schwelle zur Vorhersage einer schlechten neurologischen Erholung mit 0% FPR lag in entsprechenden Prognosestudien zwischen 1,10 und 1,22 [281, 325, 336]. Einschränkend muss aber darauf hingewiesen werden, dass die Methoden zur Berechnung des Röntgendichteverhältnisses zwischen den Studien inkonsistent waren.

Magnetresonanztomographie – MRT („Magnetic Resonance Imaging“, MRI)

MRT-Veränderungen nach globaler anoxisch-ischämischer Hirnverletzung nach Reanimation und Kreislaufstillstand zeigen sich als Hyperintensitäten in kortikalen Arealen oder den Basalganglien in einer diffusionsgewichteten Bildgebungssequenz (DWI). In zwei kleineren Studien [337, 338] war das Vorhandensein von großen multilobären Pathologien in der DWI oder FLAIR-MRT-Bildgebung innerhalb des ersten von 5 Tagen nach ROSC konsistent mit einer schlechten neurologischen Prognose assoziiert, während kleine und fokale Läsionen dies nicht waren [329].

Der apparente (scheinbare) Diffusionskoeffizient (ADC) ist ein quantitatives Maß der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI). ADC-Werte zwischen 700 und $800 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ werden als normale Werte für die graue Hirnsubstanz angesehen [339]. Bei Gehirn-ADC-Messungen zur Prognoseerstellung wurden entweder ADC-Werte für das ganze Gehirn [340] verwendet oder der Anteil des Hirnvolumens mit pathologisch niedrigen ADC-Werten quantitativ ausgewertet [341] oder aber die niedrigsten ADC-Werte in bestimmten Gehirnarealen, wie dem okzipitalen Kortex oder dem Putamen, bestimmt [322, 342]. Entsprechend variieren die ADC-Schwellenwerte, die einer 0%-FPR zugeordnet werden können, zwischen den Untersuchungen. Eine weitere Limitation ergibt sich aus der Tatsache, dass diese Verfahren z. T. auf subjektiven menschlichen Entscheidungen bei der Identifizierung der interessierenden Regionen oder der Interpretation der Ergebnisse beruhen, obwohl kürzlich automatisierte Analysen vorgeschlagen wurden [343].

Die Vorteile der MRT- gegenüber der CT-Untersuchung des Gehirns liegen in der besseren räumlichen Definition und insbesondere in der höheren Empfindlichkeit bei der Detektierung ischämischer Läsionen. Die MRT-Untersuchung kann jedoch bei klinisch instabilen Patienten schwieriger in der Durchführung sein [339]. Einige Untersuchungen zeigten, dass die MRT-Untersuchung umfangreiche pathologische Befunde liefern konnte, ob-

wohl SSEP oder okulare Reflexe normal waren [329, 339].

Alle Studien zur Prognoseerstellung nach Reanimation und Kreislaufstillstand, welche auf einer apparativen Bildgebung basieren, wiesen jeweils nur eine kleine Stichprobengröße auf – mit einer daraus folgenden geringen Präzision und einer sehr geringen Qualität der Evidenz. Die meisten dieser Studien sind retrospektiv, und die Indikation zur CT- oder MRT-Untersuchung des Gehirns lag im Ermessen des behandelnden Arztes, der somit einen Selektionsbias mit einer möglichen Überschätzung der Aussagekraft verursacht.

Empfohlene Strategie zur Prognoseerstellung

Eine sorgfältige klinisch-neurologische Untersuchung bleibt die Grundlage der Prognoseerstellung des komatösen Patienten nach Kreislaufstillstand [344]. Sie soll täglich durchgeführt werden. Zu achten ist auf Anzeichen einer neurologischen Erholung, wie z. B. die Wiederkehr von gezielten Bewegungen, oder aber darauf, ob sich ein Krankheitsbild entwickelt, was darauf hindeutet, dass der Hirntod eingetreten ist.

Der Prozess der neurologischen Erholung nach globaler anoxisch-ischämischer Läsion ist in den meisten Patienten 72 h nach Kreislaufstillstand abgeschlossen [290, 345]. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass die Verlässlichkeit der neurologischen Untersuchung 72 h nach ROSC bei Patienten, die eine Analgosedierung innerhalb der vorangegangenen 12 h vor dieser Untersuchung erhalten haben, vermindert ist [156]. Bevor eine die Prognose bestimmende Untersuchung durchgeführt wird, müssen die wichtigen Störfaktoren ausgeschlossen sein [346, 347]. Neben der Analgosedierung und der neuromuskulären Blockade gehören dazu Hypothermie, schwere Hypotonie, Hypoglykämie sowie metabolische und respiratorische Störungen. Die Applikation von Analgetika, Sedativa und Muskelrelaxanzien muss lange genug beendet sein, um eine Beeinflussung der klinisch-neurologischen Untersuchung sicher zu vermeiden. Aus diesem Grund sollen

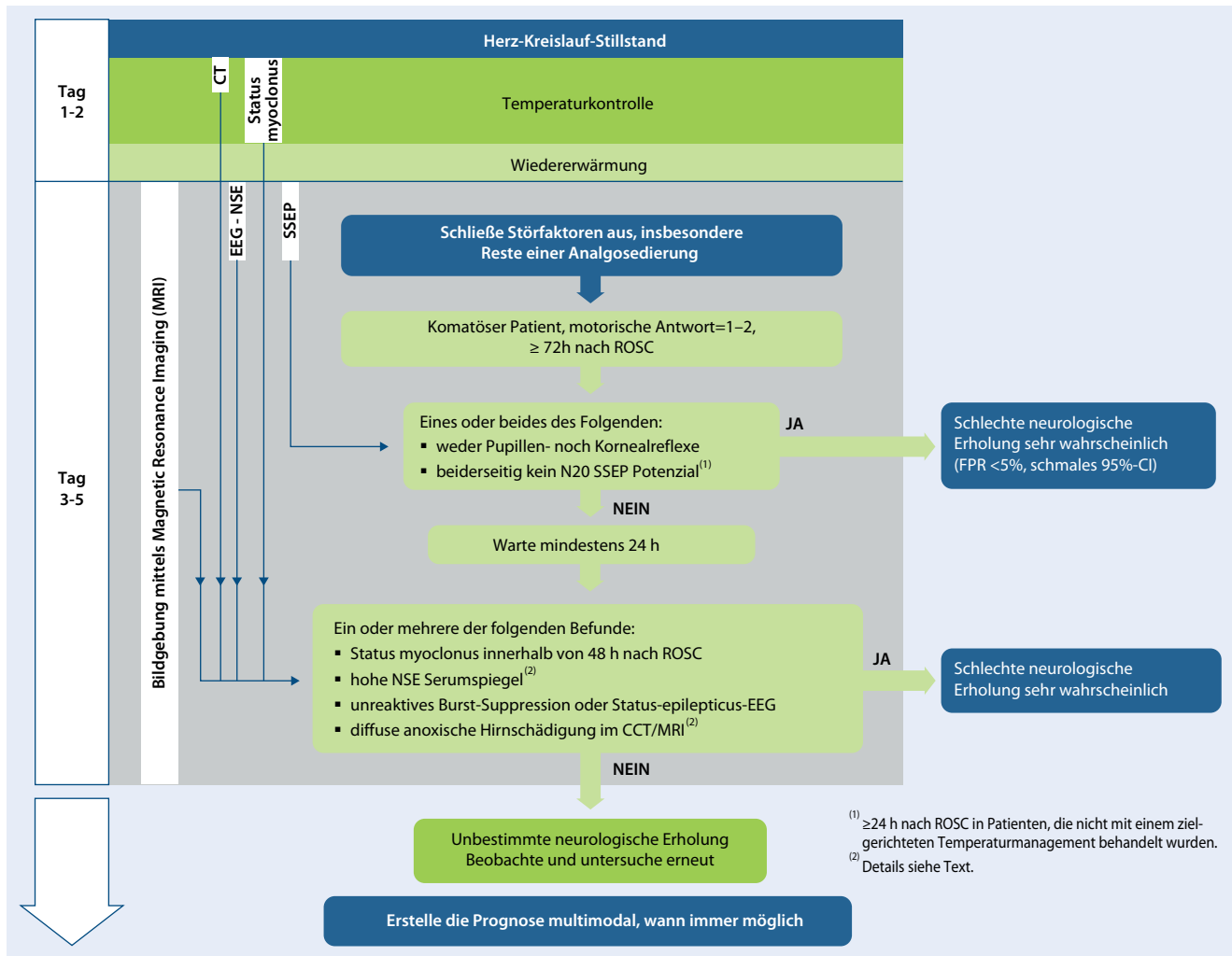


Abb. 2 ▲ Algorithmus zur Prognoseerstellung. EEG Elektroenzephalogramm, NSE neuronenspezifische Enolase, SSEP somato-sensorische evozierte Potenziale, ROSC Rückkehr des Spontankreislaufs

kurz wirksame Medikamente bevorzugt angewendet werden. Wird ein Überhang der Analgosedierung oder Muskelrelaxation vermutet, sollen Antidota appliziert werden, um die Wirkung der Medikamente vor einer Untersuchung zu reversieren.

Der Algorithmus zur Prognosestrategie (■ **Abb. 2**) ist bei allen Patienten anwendbar, die nach mehr als 72 h weiterhin komatös sind und auf Schmerzreiz keine motorische Antwort oder Strecksynergismen zeigen. Bei der Gesamtbeurteilung zu diesem Zeitpunkt werden die Ergebnisse früherer prognostischer Tests mit einbezogen.

Zunächst sollen die robustesten Prädiktoren untersucht und bewertet werden. Diese weisen die höchste Spezifität und Genauigkeit auf (FPR < 5 % mit

95 %-CI < 5 % bei Patienten mit TTM-Behandlung) und wurden in mehr als 5 Studien von mehr als 3 Forschungsgruppen dokumentiert. Zu diesen robustesten Prädiktoren gehören bilateral fehlende Pupillenreflexe, festgestellt frühestens 72 h nach ROSC und bilateral fehlende N20-SSEP-Frühpotenziale nach Wiedererwärmung (letzterer Prädiktor kann schon früher – z. B. ≥ 24 h nach ROSC – erfasst werden, wenn die Patienten keiner TTM-Behandlung unterlagen). Basierend auf Expertenmeinungen, empfehlen wir, die Befunde zu fehlenden Pupillen- und Kornealreflexen gemeinsam hinsichtlich der Prognose einer schlechten neurologischen Erholung zu werten. Okularreflexe und SSEP behalten ihre Vorhersagewerte unabhängig von der gewählten

Zieltemperatur bei TTM-Behandlung [283, 284].

Wenn keiner der oben genannten Prädiktoren für eine schlechte neurologische Prognose vorhanden ist, kann eine Gruppe von weniger genauen Prädiktoren evaluiert werden, deren Vorhersagepräzision aber geringer ist. Diese Prädiktoren weisen ebenfalls eine FPR < 5 % auf, das 95 %-CI ist aber breiter als bei den zuerst benannten Prädiktoren. Zudem sind Definition und/oder Schwelle in den verschiedenen Prognosestudien unterschiedlich. Zu diesen Prognosefaktoren gehören:

- das Vorhandensein eines frühen Status myoclonus (innerhalb von 48 h nach ROSC),
- hohe Serumkonzentrationen der NSE, gemessen 48–72 h nach ROSC,

- ein unreaktives EEG und maligne EEG-Muster (Burst-suppression, Status epilepticus) nach Wiedererwärmung,
- eine deutliche Reduzierung des Röntgendichteverhältnisses (GWR) zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz oder Furchenauslöschung im Gehirn-CT innerhalb von 24 h nach ROSC oder
- das Vorhandensein von diffusen ischämischen Veränderungen im MRT des Gehirns 2–5 Tage nach ROSC.

Basierend auf Expertenmeinungen, empfehlen wir eine Wartezeit von mindestens 24 h nach der ersten Prognoseerstellung und eine Bestätigung der Bewusstlosigkeit – ermittelt als ein Glasgow-Motor-Score von 1 bis 2 –, bevor Sie diese zweite Gruppe von Prädiktoren verwenden. Wir schlagen vor, dass mindestens *zwei* dieser Prädiktoren für die Prognoseerstellung herangezogen werden müssen.

Derzeit kann für die Serumkonzentration der NSE kein Schwellenwert zur Vorhersage einer schlechten neurologischen Prognose mit einer FPR von 0 % definiert werden. Im Idealfall wird jedes Krankenhauslabor, welches die NSE bestimmt, eigene Normal- und Schwellenwerte – basierend auf dem verwendeten Test-Kit – definieren müssen. Zusätzlich wird empfohlen, Proben zu mehreren Zeitpunkten zu entnehmen, um zeitliche Trends in der NSE-Serumkonzentration erfassen zu können und somit das Risiko von falsch-positiven Resultaten reduzieren zu können [335]. Es ist streng darauf zu achten, dass eine Hämolyse bei der Probeentnahme für die NSE-Bestimmung zu vermeiden ist.

Obwohl die robustesten Prädiktoren in den meisten Studien keine falsch-positiven Resultate zeigen, kann kein einzelner eine schlechte neurologische Erholung mit absoluter Sicherheit vorhersagen, wenn man die entsprechend umfassende Evidenz betrachtet. Darüber hinaus wurden diese Prädiktoren oft für den Entzug der lebenserhaltenden Therapie (WLST-Entscheidungen) verwendet, womit das Risiko einer sich selbst erfüllenden Prophezeiung verknüpft ist.

Aus diesem Grund kann nur eine multimodale Prognoseerstellung empfohlen werden, die – wann immer möglich – auch in Gegenwart von einem dieser Prädiktoren, durchgeführt werden soll. Diese Strategie des multimodalen Ansatzes für die Prognoseerstellung erhöht die Sicherheit und steigert die Sensitivität [286, 311, 325, 348].

Wenn eine prolongierte Analgosedierung und/oder Muskelrelaxierung notwendig ist, z. B. um eine schwere respiratorische Insuffizienz zu behandeln, so empfehlen wir, die Untersuchungen zur Prognoseerstellung zu verschieben, bis eine verlässliche klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt werden kann. In diesem Zusammenhang gewinnen Biomarker, SSEPs und bildgebende Verfahren an Bedeutung, da diese unbeeinflusst von einer Medikamentenwirkung sind.

Bleibt trotz dieser Untersuchungen die Prognose unklar, sollen Ärzte einen längeren Beobachtungszeitraum nutzen. Ein Fehlen der klinischen Verbesserung im Laufe der Zeit deutet auf eine schlechtere neurologische Erholung hin. Obwohl ein Erwachen aus dem Koma bis zu 25 Tage nach Reanimation und Kreislaufstillstand beschrieben wurde [291, 298, 349], erlangen die meisten Überlebenden das Bewusstsein innerhalb 1 Woche wieder [31, 329, 350–352]. In einer aktuellen Beobachtungsstudie [351] erwachten 94 % der Patienten innerhalb von 4,5 Tagen nach Wiedererwärmung, und die restlichen 6 % erwachten innerhalb von 10 Tagen. Selbst diejenigen Patienten, die spät erwachten, können immer noch eine gute neurologische Erholung erreichen [351].

Rehabilitation

Obwohl die neurologische Erholung für die meisten Überlebenden eines Kreislaufstillstands als gut bewertet wird, sind kognitive und emotionale Probleme sowie ein Erschöpfungssyndrom (Fatigue) häufig [23, 24, 279, 353–356]. Langfristige kognitive Beeinträchtigungen werden bei der Hälfte der Überlebenden festgestellt [21, 22, 357, 358]. Hierbei ist am häufigsten das Gedächtnis betroffen, gefolgt von Problemen mit Auf-

merksamkeit und Exekutivfunktionen (Planung und Organisation) [23, 359]. Die kognitiven Beeinträchtigungen können schwerwiegend sein, werden aber meist nur als mild beschrieben [22]. In einer Studie mit 796 Überlebenden eines prähospitalen Kreislaufstillstands konnten 76,6 % wieder eine Arbeit aufnehmen [360]. Diese leichten kognitiven Probleme werden häufig vom medizinischen Fachpersonal nicht erkannt und können nicht mit Standardergebnis-Skalen wie den „Cerebral Performance Categories“ (CPC) oder der „Mini-Mental State Examination“ (MMSE) nachgewiesen werden [24, 361]. Emotionale Probleme, darunter Depressionen, Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörungen sind häufig [362, 363]. Eine Depression findet sich bei 14–45 % der Überlebenden, Angststörung bei 13–61 %, und Symptome der posttraumatischen Belastungsstörung treten bei 19–27 % auf [355]. Ein Fatigue-Syndrom wird von Überlebenden eines Kreislaufstillstands oft berichtet. Auch mehrere Jahre nach dem Ereignis leiden 56 % der Überlebenden teils unter einem schweren Fatigue-Syndrom [356].

Nicht nur die Patienten berichten über Probleme, sondern auch ihre Lebenspartner und Betreuer können sich stark belastet fühlen und haben oft emotionale Probleme, einschließlich einer posttraumatischen Belastungsstörung [356, 364]. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus berichten sowohl die Überlebenden als auch deren Betreuer über einen Mangel an Informationen über wichtige Themen wie den Umgang mit körperlichen und emotionalen Herausforderungen, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD), die Wiedererlangung der täglichen Aktivitäten, Partnerbeziehungen und den Umgang mit Gesundheitsanbietern [365]. Ein systematischer Review-Artikel über Patienten mit koronarer Herzkrankung zeigt, wie wichtig eine proaktive Informationsversorgung und Ausbildung dieser Patienten ist [366].

Sowohl die kognitiven als auch die emotionalen Probleme haben einen erheblichen Einfluss und können das tägliche Leben des Patienten, die Wiedereingliederung in das Arbeitsleben und die Lebensqualität beeinträchtigen

[356, 367, 368]. Aus diesem Grund scheint eine gezielte Nachsorge und Rehabilitation nach der Entlassung aus dem Krankenhaus notwendig zu sein. Obwohl die Beweise für die Sinnhaftigkeit einer Rehabilitationsbehandlung rar sind, haben 3 randomisierte kontrollierte Studien gezeigt, dass das Ergebnis nach Reanimation und Kreislaufstillstand durch sie verbessert werden kann [369–371]. Erstens konnte gezeigt werden, dass eine Intervention mit 11 Sitzungen der Krankenpflege die kardiovaskuläre Mortalität und depressive Symptome reduzieren half. In diesen Sitzungen wurden Entspannungsübungen, Selbstmanagement, Bewältigungsstrategien und Gesundheitserziehung trainiert und geschult [369]. Andere Pflegeinterventionen verbesserten die körperlichen Symptome, Angst, Selbstvertrauen und Wissen über die Krankheit [370, 371]. Diese Intervention bestand aus 8 Telefonsitzungen, ein 24/7-Krankenschwester-Rufsystem und eine Informationsbroschüre und zielte auf die Verbesserung der Selbstwirksamkeit, der Ergebniswirksamkeitserwartung und der Anhebung der Verhaltenskompetenzen im Selbstmanagement ab [372]. Eine dritte Intervention – bezeichnet als „Stand still ..., and move on“ – verbesserte den emotionalen Gesamtzustand, die Angststörung und die Lebensqualität und erlaubte eine schnellere Wiedereingliederung in das Arbeitsleben [373]. Diese Intervention zielte darauf ab, frühzeitig kognitive und emotionale Probleme zu erkennen sowie Informationen und Unterstützung zur Verfügung zu stellen, um das Selbstmanagement zu fördern und auf eine spezialisierte Versorgung hinzuweisen, wenn diese erforderlich war [374, 375]. Dieses Programm bestand aus nur ein oder zwei Konsultationen einer spezialisierten Krankenschwester und den Erläuterungen in einer entsprechenden Informationsbroschüre.

Die Organisation der weiteren Versorgung nach Entlassung aus dem Krankenhaus, wenn ein Kreislaufstillstand überlebt wurde, variiert zwischen den Krankenhäusern und Ländern in Europa stark. Die Nachsorge muss aber systematisch organisiert werden und kann durch einen Arzt oder eine spezialisierte

Krankenschwester erfolgen. Folgende Aspekte sollen dabei berücksichtigt werden:

- Screening auf kognitive Beeinträchtigungen. Aktuell gibt es keinen Goldstandard, wie man ein solches Screening durchführen soll. Ein guter erster Schritt wäre es aber, den Patienten und seine Angehörigen und Betreuer nach kognitiven Beschwerden zu fragen (z. B. Probleme mit dem Gedächtnis, der Aufmerksamkeit oder im Planungsvermögen). Wenn machbar, sollen ein strukturiertes Interview oder Checklisten verwendet werden, wie z. B. die Checkliste „Cognition and Emotion“ [376] oder ein kurzes kognitives Screening-Instrument, wie das „Montreal Cognitive Assessment“ (MoCA), welches in vielen Sprachen frei erhältlich ist unter <http://www.mocatest.org>. Bei den Patienten, bei denen es Anzeichen für kognitive Beeinträchtigungen gibt, soll ein Spezialist zur neuropsychologischen Beurteilung und/oder für Rehabilitationsmedizin in die Behandlung mit eingebunden werden, um ein individuelles Rehabilitationsprogramm einzuleiten [377].
- Screening auf emotionale Probleme. Fragen Sie, ob beim Patienten emotionale Probleme vorliegen, wie beispielsweise Symptome einer Depression, Angststörung oder eines posttraumatischen Belastungssyndroms. Allgemeine Untersuchungsmethoden sind z. B. die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) und die „Impact of Event Scale“ [378, 379]. Bei emotionalen Problemen soll ein Psychologe oder Psychiater in die Behandlung mit einbezogen werden [355].
- Bereitstellung von Informationen. Informieren Sie den Patienten und seine Angehörigen proaktiv über die möglichen nicht kardialen Folgen eines Kreislaufstillstands – einschließlich der möglichen kognitiven Beeinträchtigungen, emotionalen Probleme und des Erschöpfungssyndroms. Weitere Themen, die besprochen und angesprochen werden können,

sind u. a. Herzerkrankungen, ICDs, Wiedererlangung der täglichen Aktivitäten, Partnerbeziehungen und Sexualität, Umgang mit Gesundheitsdienstleistern und Belastung für die Pflegenden [365].

Am besten ist es, schriftliche Informationen mit der Möglichkeit zur persönlichen Beratung zu kombinieren. Ein Beispiel einer Informationsbroschüre ist in den Sprachen Niederländisch und Englisch verfügbar [373, 374].

Organspende

Eine Organspende soll dann überlegt werden, wenn der Patient ROSC erreicht hatte und die Hirntodkriterien erfüllt sind oder ein irreversibler Hirnfunktionsausfall sicher festgestellt wurde [380]. In komatösen Patienten, bei denen die Entscheidung getroffen wird, lebenserhaltende Maßnahmen zu unterlassen, soll eine Organspende nach Eintritt des Kreislaufstillstands erwogen werden, wenn es rechtlich zulässig ist. Eine Organspende kann auch bei Personen erwogen werden, bei denen eine Reanimationsbehandlung nicht erfolgreich war und kein ROSC erreicht wurde. Alle Entscheidungen hierzu müssen den nationalen/lokalen rechtlichen und ethischen Anforderungen entsprechen, da diese von Land zu Land sehr verschieden sind.

(Cave: In Deutschland dürfen – dem deutschen Transplantationsgesetz, TPG, zufolge – Herztoten, „non heart-beating donor“, NHBD, nur dann Organe entnommen werden, wenn der Hirntod eindeutig festgestellt wurde oder seit dem Kreislaufstillstand mindestens 3 h vergangen sind.)

Nicht randomisierte Studien haben gezeigt, dass das Transplantatüberleben nach 1 Jahr ähnlich gut ist, wenn man Spender mit und ohne CPR vergleicht: Erwachsenenherzen (3230 Organe [381–387]), -lungen (1031 Organe [383, 385, 388]), -nieren (5000 Organe [381, 383]), -lebern (2911 Organe [381, 383]) und -darm (25 Organe [383]).

Nicht randomisierte Studien haben ebenfalls gezeigt, dass das Transplantatüberleben nach 1 Jahr ähnlich gut ist,

wenn Organe von Spendern mit laufender CPR gewonnen wurden oder es sich um andere Arten von Spendern handelte: Nieren von Erwachsenen (199 Organe [389–391]) oder Lebern von Erwachsenen (60 Organe [390, 392, 393]).

Solide Organe wurden erfolgreich transplantiert, wenn sie nach dem Kreislaufstillstand des Spenders explantiert und später transplantiert wurden (NHBD). Diese Gruppe von Patienten bietet die Möglichkeit, den Pool an potenziellen Spenderorganen zu erhöhen. Die Organentnahme zur Spende nach dem Kreislaufstillstand („donation after circulatory death“, DCD) wird klassifiziert als geplante und ungeplante Entnahme [394, 395]. Die geplante Organentnahme betrifft hierbei Patienten, denen geplant eine lebenserhaltende Therapie bei nicht überlebensfähiger Verletzungen oder Krankheiten entzogen wird. Die unkontrollierte Spende beschreibt z. B. eine Organentnahme bei Patienten mit erfolgloser CPR, bei denen die Entscheidung zur Beendigung der Reanimationsmaßnahmen getroffen wurde. Nachdem der Tod festgestellt wurde, folgt ein vordefinierter Beobachtungszeitraum, indem geprüft wird, ob ein Spontankreislauf zurückkehrt oder nicht [396] (dieser beträgt in Deutschland mindestens 3 h). Anschließend kann ggf. eine Organkonservierung und Organentnahme erfolgen. Aspekte der ungeplanten Organspende sind komplex und umstritten, da die gleichen Techniken verwendet werden, entweder um den Menschen per CPR wiederzubeleben oder aber die möglichen Spenderorgane zu konservieren, nachdem der Tod des Patienten bestätigt worden ist. Hierzu gehören z. B. die mechanische Thoraxkompression und die extrakorporale Zirkulation. Insofern ist es zwingend erforderlich, die bestehenden nationalen Gesetze oder die lokal vereinbarten Protokolle strikt zu beachten.

Screening auf vererbte Erkrankungen

Viele Opfer eines plötzlichen Herztods oder Kreislaufstillstands anderer Ursache haben unerkannte strukturelle Herzerkrankungen. Am häufigsten wird eine koronare Herzkrankheit diagnostiziert, aber auch primäre Herzrhythmus-

störungen, eine Kardiomyopathie oder eine familiäre Hypercholesterinämie mit vorzeitiger ischämischer Herzerkrankung sind ursächlich verantwortlich. Insofern ist ein Screening auf vererbte Erkrankungen oder Erkrankungen mit genetischer Disposition von entscheidender Bedeutung für die Prävention im Verwandtenkreis der Patienten, wie es z. B. mit einer präventiven antiarrhythmischen Behandlung und medizinischen Vorsorgeuntersuchungen möglich ist [397–399]. Dieses Screening soll mittels einer gründlichen klinischen Anamnese und Untersuchung sowie der elektrophysiologischen und bildgebenden Untersuchung des Herzens durchgeführt werden. In ausgewählten Fällen sollen nach genetischen Mutationen, welche mit vererbten Herzerkrankungen assoziiert sind, gesucht werden [400].

Cardiac-Arrest-Zentren

Krankenhäuser, die Patienten nach Reanimation und Kreislaufstillstand behandeln, weisen eine hohe Variation ihrer intrahospitalen Mortalität für diese Patienten auf [9, 13, 16, 17, 401–403]. Viele Studien haben einen Zusammenhang zwischen der Krankenhausentlassungsrate und der Behandlung in einem Cardiac-Arrest-Zentrum berichtet, aber bedauerlicherweise sind die Krankenhausfaktoren, welche das Überleben der Patienten am meisten beeinflussen, nicht konsistent definiert [4, 5, 9, 17, 401, 404–416]. Darüber hinaus sind Art und Umfang der Dienste, die ein Cardiac-Arrest-Zentrum vorhalten soll, nicht einheitlich festgelegt. Die meisten Experten sind sich aber einig, dass ein solches Zentrum sowohl ein Herzkatheterlabor vorweisen muss, was sofort und jederzeit (24/7) zugänglich ist, als auch in der Lage zu sein hat, eine TTM-Behandlung jederzeit bereitzustellen. Wichtig ist auch die Verfügbarkeit eines neurologischen Dienstes, der die neuroelektrophysiologische Überwachung (Elektroenzephalographie, EEG) und Untersuchung (z. B. EEG und somatosensorisch evozierte Potenziale, SSEP) sicherstellen kann.

Es gibt einige Studien mit niedriger Evidenz, die möglicherweise zeigen, dass Intensivstationen mit mehr als 50 be-

handelten Patienten nach Reanimation pro Jahr bessere Überlebenschancen erreichen als Stationen mit weniger als 20 Fällen pro Jahr [17]. Diese Unterschiede können jedoch auch durch unterschiedliche Risiken im Patientgut bedingt sein. Eine Beobachtungsstudie zeigte – nicht risikoadjustiert –, dass die Entlassungsrate in größeren Krankenhäusern mit mehr als 40 Postreanimationspatienten pro Jahr im Vergleich zu denen, die jährlich weniger als 40 behandeln, besser war. Dieser rechnerische Unterschied verschwand jedoch, nachdem eine Risikoadjustierung für die Patientenfaktoren vorgenommen wurde [417].

Mehrere Studien mit historischen Kontrollgruppen haben gezeigt, dass die Implementierung eines umfassenden Pakets zur Postreanimationsbehandlung das Überleben nach ROSC verbessert. Dieses beinhaltet unter anderem die milde induzierte Hypothermie und die perkutane koronare Intervention [7, 10, 11, 417]. Es gibt auch Hinweise auf eine verbesserte Überlebensrate nach prähospitalen Kreislaufstillstand in großen Kliniken mit Herzkatheterlabor im Vergleich zu kleineren Krankenhäusern ohne Herzkatheterlabor [9]. In einer Studie des Resuscitation Outcome Consortium (ROC) mit 3981 Patienten, welche mit Spontankreislauf in eines von 151 Krankenhäusern aufgenommen wurden, konnten die Forscher zeigen, dass die frühe Koronarintervention und die milde induzierte Hypothermie mit einem günstigen Ergebnis assoziiert waren [84]. Diese Interventionen wurden häufiger in den Krankenhäusern durchgeführt, die mehr Patienten nach prähospitalen Kreislaufstillstand behandelten.

Mehrere Studien nach prähospitalen Kreislaufstillstand konnten keinen Zusammenhang zwischen der Transportzeit vom Einsatzort bis zur Aufnahme im Krankenhaus auf die Krankenhausentlassungsrate demonstrieren, wenn ROSC am Einsatzort erreicht wurde und die Transportzeit kurz war (3–11 min) [406, 412, 413]. Dies impliziert, dass es sicher sein soll, nicht das nächste Krankenhaus anzufahren, sondern den Patienten post reanimationem schnellstmöglich in ein Cardiac-Arrest-Zentrum zu transportieren. Es gibt indirekte Hinweise

dafür, dass regionale Reanimationsnetzwerke zu verbesserten Ergebnissen bei der Versorgung bei ST-Hebungsinfarkt (STEMI) führen [407, 418–441].

Die Schlussfolgerung aus all diesen Daten ist, dass die spezialisierten Cardiac-Arrest-Zentren und Reanimationsnetzwerke effektiv sein können [442–445]. Trotz des Mangels an qualitativ hochwertigen Daten, welche die Implementierung von Cardiac-Arrest-Zentren unterstützen, scheint es wahrscheinlich, dass die Spezialisierung und Regionalisierung der Postreanimationsbehandlung in den meisten Ländern übernommen wird.

Korrespondenzadresse

J.P. Nolan

Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine
Royal United Hospital, Bath
matthias.fischer@af-k.de

Korrespondierende Übersetzer

Prof. Dr. med. Volker Dörge

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Experimentelle Forschung und Labor
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 12
24105 Kiel

Prof. Dr. med. Matthias Fischer

Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin,
Notfallmedizin und Schmerztherapie
Alb Fils Kliniken GmbH Klinik am Eichert
Eichertstr. 3 / Postfach 660
73006 Göppingen
matthias.fischer@af-k.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.P. Nolan ist Editor-in-Chief der Resuscitation; A. Cariou ist Ehrensprecher der BARD-France; C.D. Deakin ist Direktor der Prometheus Medical Ltd; H.Friberg ist Ehrensprecher der Bard Medical-Natus Inc; J. Soar ist Editor der Resuscitation B.W. Böttiger, C. Sandroni, K.I. Sunde, T. Cronberg und V.R.M. Moulaert geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Deakin CD, Nolan JP, Soar J et al (2010) European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 section 4. adult advanced life support. *Resuscitation* 81:1305–1352
- Nolan J, Soar J, Eikeland H (2006) The chain of survival. *Resuscitation* 71:270–271
- Nolan JP, Neumar RW, Adrie C et al (2008) 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* 79:350–379
- Spaite DW, Bobrow BJ, Stolz U et al (2014) Statewide regionalization of postarrest care for out-of-hospital cardiac arrest: association with survival and neurologic outcome. *Ann Emerg Med* 64:496–506e1
- Soholm H, Wachtell K, Nielsen SL et al (2013) Tertiary centres have improved survival compared to other hospitals in the copenhagen area after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 84:162–167
- Kirves H, Skrifvars MB, Vahakuopu M, Ekstrom K, Martikainen M, Castren M (2007) Adherence to resuscitation guidelines during prehospital care of cardiac arrest patients. *Eur J Emerg Med* 14:75–81
- Sunde K, Pytte M, Jacobsen D et al (2007) Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 73:29–39
- Gaieski DF, Band RA, Abella BS et al (2009) Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 80:418–424
- Carr BG, Goyal M, Band RA et al (2009) A national analysis of the relationship between hospital factors and post-cardiac arrest mortality. *Intensive Care Med* 35:505–511
- Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L (2006) From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 34:1865–1873
- Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M (2007) Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation* 74:227–234
- Deakin CD, Fothergill R, Moore F, Watson L, Whitbread M (2014) Level of consciousness on admission to a heart attack centre is a predictor of survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 85:905–909
- Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA (2003) In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 56:247–263
- Tomte O, Andersen GO, Jacobsen D, Draegni T, Auestad B, Sunde K (2011) Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol-A five-year observational study. *Resuscitation* 82:1186–1193
- Nolan JP, Laver SR, Welch CA, Harrison DA, Gupta V, Rowan K (2007) Outcome following admission to UK intensive care units after cardiac arrest: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Anaesthesia* 62:1207–1216
- Keenan SP, Dodek P, Martin C, Priestap F, Norena M, Wong H (2007) Variation in length of intensive care unit stay after cardiac arrest: where you are is as important as who you are. *Crit Care Med* 35:836–841
- Carr BG, Kahn JM, Merchant RM, Kramer AA, Neumar RW (2009) Inter-hospital variability in post-cardiac arrest mortality. *Resuscitation* 80:30–34
- Niskanen M, Reinikainen M, Kurola J (2007) 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* 51:151–157
- Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF (2007) Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 51:137–142
- Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F et al (2009) Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 53:926–934
- Sulzgruber P, Kliegel A, Wandaller C et al (2015) Survivors of cardiac arrest with good neurological outcome show considerable impairments of memory functioning. *Resuscitation* 88:120–125
- Lilja G, Nielsen N, Friberg H et al (2015) Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C. *Circulation* 131:1340–1349
- Moulaert VRMP, Verbunt JA, van Heugten CM, Wade DT (2009) Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 80:297–305
- Cronberg T, Lilja G, Horn J et al (2015) 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* 72(6):634–641
- Mongardon N, Dumas F, Ricome S et al (2011) Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care* 1:45
- Stub D, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM (2011) Post cardiac arrest syndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation* 123:1428–1435
- Lemiale V, Dumas F, Mongardon N et al (2013) Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 39:1972–1980
- Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J (2004) Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 30:2126–2128
- Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L (2009) Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA* 302:2222–2229

30. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T (2013) The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation* 84:337–342
31. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T et al (2013) Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 369:2197–2206
32. Laurent I, Monchi M, Chiche JD et al (2002) Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 40:2110–2116
33. Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S et al (2005) Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 66:175–181
34. Chalkias A, Xanthos T (2012) Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning. *Heart Fail Rev* 17:117–128
35. Cerchiari EL, Safar P, Klein E, Diven W (1993) Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The visceral post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 25:119–136
36. Adrie C, Monchi M, Laurent I et al (2005) Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol* 46:21–28
37. Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N et al (2013) Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation* 84:60–65
38. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME et al (2013) Multiple organ dysfunction after return of spontaneous circulation in postcardiac arrest syndrome. *Crit Care Med* 41:1492–1501
39. Bottiger BW, Bohrer H, Boker T, Motsch J, Aulmann M, Martin E (1996) Platelet factor 4 release in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation—can reperfusion be impaired by platelet activation? *Acta Anaesthesiol Scand* 40:631–635
40. Bottiger BW, Motsch J, Braun V, Martin E, Kirschfink M (2002) 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* 30:2473–2480
41. Bottiger BW, Motsch J, Bohrer H et al (1995) Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation* 92:2572–2578
42. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I et al (2002) Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a „sepsis-like“ syndrome. *Circulation* 106:562–568
43. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaut JF, Spaulding C (2004) Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 10:208–212
44. Huet O, Dupic L, Batteux F et al (2011) Postresuscitation syndrome: potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage. *Crit Care Med* 39:1712–1720
45. Fink K, Schwarz M, Feldbrugge L et al (2010) Severe endothelial injury and subsequent repair in patients after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 14:R104
46. van Genderen ME, Lima A, Akkerhuis M, Bakker J, van Bommel J (2012) Persistent peripheral and microcirculatory perfusion alterations after out-of-hospital cardiac arrest are associated with poor survival. *Crit Care Med* 40:2287–2294
47. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M et al (2015) Systemic inflammatory response and potential prognostic implications after out-of-hospital cardiac arrest: a substudy of the target temperature management trial. *Crit Care Med* 43:1223–1232
48. Sutherasan Y, Penuelas O, Muriel A et al (2015) Management and outcome of mechanically ventilated patients after cardiac arrest. *Crit Care* 19:215
49. Pilcher J, Weatherall M, Shirlcliffe P, Bellomo R, Young P, Beasley R (2012) The effect of hyperoxia following cardiac arrest – a systematic review and meta-analysis of animal trials. *Resuscitation* 83:417–422
50. Zwemer CF, Whitesall SE, D’Alecy LG (1994) Cardiopulmonary-cerebral resuscitation with 100% oxygen exacerbates neurological dysfunction following nine minutes of normothermic cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 27:159–170
51. Richards EM, Fiskum G, Rosenthal RE, Hopkins I, McKenna MC (2007) Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism. *Stroke* 38:1578–1584
52. Vereczki V, Martin E, Rosenthal RE, Hof PR, Hoffman GE, Fiskum G (2006) Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab* 26:821–835
53. Liu Y, Rosenthal RE, Haywood Y, Miljkovic-Lolic M, Vanderhoeck JY, Fiskum G (1998) Normoxic ventilation after cardiac arrest reduces oxidation of brain lipids and improves neurological outcome. *Stroke* 29:1679–1686
54. Balan IS, Fiskum G, Hazelton J, Cotto-Cumba C, Rosenthal RE (2006) Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest. *Stroke* 37:3008–3013
55. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI et al (2010) Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 303:2165–2171
56. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE et al (2011) Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation* 123:2717–2722
57. Janz DR, Hollenbeck RD, Pollock JS, McPherson JA, Rice TW (2012) Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest. *Crit Care Med* 40:3135–3139
58. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM et al (2011) Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care* 15:R90
59. Wang CH, Chang WT, Huang CH et al (2014) The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation* 85:1142–1148
60. Young P, Bailey M, Bellomo R et al (2014) HyperOxic Therapy OR NormOxic Therapy after out-of-hospital cardiac arrest (HOT OR NOT): a randomised controlled feasibility trial. *Resuscitation* 85:1686–1691
61. Stub D, Smith K, Bernard S et al (2015) Air versus oxygen in ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 131(24):2143–2150
62. Menon DK, Coles JP, Gupta AK et al (2004) Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med* 32:1384–1390
63. Bouzat P, Suys T, Sala N, Oddo M (2013) Effect of moderate hyperventilation and induced hypertension on cerebral tissue oxygenation after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 84:1540–1545
64. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE (1997) Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke* 28:1569–1573
65. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE (1998) A comparison of near-infrared spectroscopy and jugular bulb oximetry in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Anaesthesia* 53:13–19
66. Roine RO, Launes J, Nikkinen P, Lindroth L, Kaste M (1991) Regional cerebral blood flow after human cardiac arrest. A hexamethylpropyleneamine oxime single photon emission computed tomographic study. *Arch Neurol* 48:625–629
67. Beckstead JE, Tweed WA, Lee J, MacKeen WL (1978) Cerebral blood flow and metabolism in man following cardiac arrest. *Stroke* 9:569–573
68. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Trzeciak S (2013) Association between postresuscitation partial pressure of arterial carbon dioxide and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Circulation* 127:2107–2113
69. Schneider AG, Eastwood GM, Bellomo R et al (2013) Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest. *Resuscitation* 84:927–934
70. Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M et al (2014) Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. *Crit Care Med* 42:1463–1470
71. Falkenbach P, Kamarainen A, Makela A et al (2009) Incidence of iatrogenic dyscarbia during mild therapeutic hypothermia after successful resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 80:990–993
72. Slutsky AS, Ranieri VM (2013) Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 369:2126–2136
73. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R et al (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17:R43
74. Saliccioli JD, Cocchi MN, Rittenberger JC et al (2013) Continuous neuromuscular blockade is associated with decreased mortality in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 84:1728–1733
75. Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosen I, Friberg H (2010) Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med* 38:1838–1844
76. Miller AC, Rosati SF, Suffredini AF, Schrumph DS (2014) A systematic review and pooled analysis of CPR-associated cardiovascular and thoracic injuries. *Resuscitation* 85:724–731

77. Kashiwagi Y, Sasakawa T, Tampo A et al (2015) Computed tomography findings of complications resulting from cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 88:86–91
78. Larsen JM, Ravkilde J (2012) Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest—a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 83:1427–1433
79. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A et al (1997) Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 336:1629–1633
80. Camuglia AC, Randhawa VK, Lavi S, Walters DL (2014) Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: review and meta-analysis. *Resuscitation* 85:1533–1540
81. Grasner JT, Meybohm P, Caliebe A et al (2011) Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Crit Care* 15:R61
82. Garcia-Tejada J, Jurado-Roman A, Rodriguez J et al (2014) Post-resuscitation electrocardiograms, acute coronary findings and in-hospital prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 85:1245–1250
83. Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A (2015) European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015 Section 5. Initial management of acute coronary syndromes resuscitation
84. Callaway CW, Schmicker RH, Brown SP et al (2014) Early coronary angiography and induced hypothermia are associated with survival and functional recovery after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 85:657–663
85. Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A, Rea TD (2012) Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J Am Coll Cardiol* 60:21–27
86. Zanuttini D, Armellini I, Nucifora G et al (2013) Predictive value of electrocardiogram in diagnosing acute coronary artery lesions among patients with out-of-hospital-cardiac-arrest. *Resuscitation* 84:1250–1254
87. Dumas F, Manzo-Silberman S, Fichet J et al (2012) Can early cardiac troponin I measurement help to predict recent coronary occlusion in out-of-hospital cardiac arrest survivors? *Crit Care Med* 40:1777–1784
88. Sideris G, Voicu S, Dillinger JG et al (2011) Value of post-resuscitation electrocardiogram in the diagnosis of acute myocardial infarction in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 82:1148–1153
89. Muller D, Schnitzer L, Brandt J, Arntz HR (2008) The accuracy of an out-of-hospital 12-lead ECG for the detection of ST-elevation myocardial infarction immediately after resuscitation. *Ann Emerg Med* 52:658–664
90. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S et al (2010) 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* 3:200–207
91. Radsel P, Knafelj R, Kocjancic S, Noc M (2011) Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am J Cardiol* 108:634–638
92. Hollenbeck RD, McPherson JA, Mooney MR et al (2014) Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. *Resuscitation* 85:88–95
93. Redfors B, Ramunddal T, Angeras O et al (2015) Angiographic findings and survival in patients undergoing coronary angiography due to sudden cardiac arrest in Western Sweden. *Resuscitation* 90:13–20
94. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M et al (2012) Emergency coronary angiography in comatose cardiac arrest patients: do real-life experiences support the guidelines? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 1:291–301
95. Dankiewicz J, Nielsen N, Annborn M et al (2015) 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* 41:856–864
96. Noc M, Fajadet J, Lassen JF et al (2014) 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* 10:31–37
97. Chelly J, Mongardon N, Dumas F et al (2012) Benefit of an early and systematic imaging procedure after cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. *Resuscitation* 83:1444–1450
98. Annaout M, Mongardon N, Deye N et al (2015) Out-of-hospital cardiac arrest from brain cause: epidemiology, clinical features, and outcome in a multicenter cohort*. *Crit Care Med* 43:453–460
99. Caputo ND, Stahmer C, Lim G, Shah K (2014) 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* 77:534–539
100. Truhlar A, Deakin CD, Soar J et al (2015) European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015 section 4 cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*
101. Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C et al (2015) 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* 43:318–327
102. Chang WT, Ma MH, Chien KL et al (2007) Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications. *Intensive Care Med* 33:88–95
103. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA et al (1997) Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction: treatment with dobutamine. *Circulation* 95:2610–2613
104. Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich J, Berg RA, Ewy GA (2004) Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation* 61:199–207
105. Manzo-Silberman S, Fichet J, Mathonnet A et al (2013) Percutaneous left ventricular assistance in post cardiac arrest shock: comparison of intra aortic blood pump and IMPELLA Recover LP2.5. *Resuscitation* 84:609–615
106. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al (2012) Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 367:1287–1296
107. Ahmad Y, Sen S, Shun-Shin MJ et al (2015) Intra-aortic balloon pump therapy for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 175(6):931–939
108. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41:580–637
109. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370:1683–1693
110. Investigators A, Group ACT, Peake SL et al (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371:1496–1506
111. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372:1301–1311
112. Beylin ME, Perman SM, Abella BS et al (2013) 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* 39:1981–1988
113. Kilgannon JH, Roberts BW, Jones AE et al (2014) Arterial blood pressure and neurologic outcome after resuscitation from cardiac arrest*. *Crit Care Med* 42:2083–2091
114. Walters EL, Morawski K, Dorotta I et al (2011) 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* 35:360–366
115. Zeiner A, Sunder-Plassmann G, Sterz F et al (2004) The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men. *Resuscitation* 60:253–261
116. Torgersen C, Meichtry J, Schmittinger CA et al (2013) Haemodynamic variables and functional outcome in hypothermic patients following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 84:798–804
117. Post H, Schmitto JD, Steendijk P et al (2010) Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol (Oxf)* 199:43–52
118. Staer-Jensen H, Sunde K, Olasveengen TM et al (2014) Bradycardia during therapeutic hypothermia is associated with good neurologic outcome in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 42:2401–2408
119. Thomsen JH, Hassager C, Bro-Jeppesen J et al (2015) Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest – a new early marker of favorable outcome? *Resuscitation* 89:36–42
120. Pene F, Hyvemat H, Mallet V et al (2005) Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med* 31:627–633
121. Hekimian G, Baugnon T, Thuong M et al (2004) Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock* 22:116–119
122. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C et al (2013) Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 310:270–279

123. Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Tzoufi M et al (2009) Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med* 169:15–24
124. Lee DS, Green LD, Liu PP et al (2003) Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 41:1573–1582
125. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ et al (2007) 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* 28:2256–2295
126. Task Force on the management of ST-segment elevation, Steg PG, James SK et al (2012) ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 33:2569–2619
127. John RM, Tedrow UB, Koplan BA et al (2012) Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet* 380:1520–1529
128. Soar J, Callaway CW, Aibiki M et al (2015) Part 4: advanced life support: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*
129. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE (2000) Cerebral blood flow after cardiac arrest. *Neth J Med* 57:106–112
130. Angelos MG, Ward KR, Hobson J, Beckley PD (1994) Organ blood flow following cardiac arrest in a swine low-flow cardiopulmonary bypass model. *Resuscitation* 27:245–254
131. Fischer M, Bottiger BW, Popov-Cenic S, Hossmann KA (1996) Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: an experimental study in the cat. *Intensive Care Med* 22:1214–1223
132. Sakabe T, Tateishi A, Miyauchi Y et al (1987) Intracranial pressure following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 13:256–259
133. Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Teda I (1993) Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. *Crit Care Med* 21:104–110
134. Nishizawa H, Kudoh I (1996) Cerebral autoregulation is impaired in patients resuscitated after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 40:1149–1153
135. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J (2001) Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 32:128–132
136. Ameloot K, Genbrugge C, Meex I et al (2015) An observational near-infrared spectroscopy study on cerebral autoregulation in post-cardiac arrest patients: time to drop, one-size-fits-all? hemodynamic targets? *Resuscitation* 90:121–126
137. Chamorro C, Borrallo JM, Romera MA, Silva JA, Balandin B (2010) Anesthesia and analgesia protocol during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a systematic review. *Anesth Analg* 110:1328–1335
138. Bjelland TW, Dale O, Kaisen K et al (2012) Propofol and remifentanyl versus midazolam and fentanyl for sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a randomised trial. *Intensive Care Med* 38:959–967
139. Hellstrom J, Owall A, Martling CR, Sackey PV (2014) Inhaled isoflurane sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a case series. *Crit Care Med* 42:e161–e166
140. Knapp J, Bergmann G, Bruckner T, Russ N, Bottiger BW, Popp E (2013) Pre- and post-conditioning effect of Sevoflurane on myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation in rats. *Resuscitation* 84:1450–1455
141. Ely EW, Truman B, Shintani A et al (2003) Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 289:2983–2991
142. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H (2000) Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med* 26:275–285
143. Snyder BD, Hauser WA, Loewenson RB, Leppik IE, Ramirez-Lassepas M, Gumnit RJ (1980) Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest, III: seizure activity. *Neurology* 30:1292–1297
144. Bouwens A, van Poppelen D, Koelman JH et al (2012) Acute posthypoxic myoclonus after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Neurol* 12:63
145. Seder DB, Sunde K, Robertsson S et al (2015) Neurologic outcomes and postresuscitation care of patients with myoclonus following cardiac arrest. *Crit Care Med* 43:965–972
146. Benbadis SR, Chen S, Melo M (2010) What's shaking in the ICU? The differential diagnosis of seizures in the intensive care setting. *Epilepsia* 51:2338–2340
147. Caviness JN, Brown P (2004) Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 3:598–607
148. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N et al (2013) American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 30:1–27
149. Mani R, Schmitt SE, Mazer M, Putt ME, Gaieski DF (2012) The frequency and timing of epileptiform activity on continuous electroencephalogram in comatose post-cardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 83:840–847
150. Legriel S, Hilly-Ginoux J, Resche-Rigon M et al (2013) Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation* 84:343–350
151. Ingvar M (1986) Cerebral blood flow and metabolic rate during seizures. Relationship to epileptic brain damage. *Ann N Y Acad Sci* 462:194–206
152. Thomke F, Weilemann SL (2010) Poor prognosis despite successful treatment of postanoxic generalized myoclonus. *Neurology* 74:1392–1394
153. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest (1986) Brain resuscitation clinical trial i study group. *N Engl J Med* 314:397–403
154. Longstreth WT Jr, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Walsh TR, Copass MK, Cobb LA (2002) Randomized clinical trial of magnesium, diazepam, or both after out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology* 59:506–514
155. Amorim E, Rittenberger JC, Baldwin ME, Callaway CW, Popescu A, Post Cardiac Arrest S (2015) Malignant EEG patterns in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management who survive to hospital discharge. *Resuscitation* 90:127–132
156. Samaniego EA, Mlynash M, Caulfield AF, Eynogor I, Wijman CA (2011) Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 15:113–119
157. Daviaud F, Dumas F, Demars N et al (2014) Blood glucose level and outcome after cardiac arrest: insights from a large registry in the hypothermia era. *Intensive Care Med* 40:855–862
158. Losert H, Sterz F, Roine RO et al (2007) Strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic management of patients within 12 h after cardiac arrest might not be necessary. *Resuscitation* 76(2):214–220
159. Skrifvars MB, Saarinen K, Ikola K, Kuusma M (2005) Improved survival after in-hospital cardiac arrest outside critical care areas. *Acta Anaesthesiol Scand* 49:1534–1539
160. Mullner M, Sterz F, Binder M, Schreiber W, Deimel A, Lagner AN (1997) Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors. *J Cereb Blood Flow Metab* 17:430–436
161. Calle PA, Buylaert WA, Vanhaute OA (1989) Glycemia in the post-resuscitation period. The cerebral resuscitation study group. *Resuscitation* 17(Suppl):S181–S188. (discussion S99–S206)
162. Longstreth WT Jr, Diehr P, Inui TS (1983) Prediction of awakening after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 308:1378–1382
163. Longstreth WT Jr, Inui TS (1984) High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann Neurol* 15:59–63
164. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367
165. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449–461
166. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T et al (2007) Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 33:2093–2100
167. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283–1297
168. Investigators N-SS, Finfer S, Liu B et al (2012) Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 367:1108–1118
169. Krinsley JS, Grover A (2007) Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 35:2262–2267
170. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G (2010) 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* 38:1021–1029
171. Cueni-Villoz N, Devigili A, Delodder F et al (2011) Increased blood glucose variability during therapeutic hypothermia and outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 39:2225–2231
172. Padkin A (2009) Glucose control after cardiac arrest. *Resuscitation* 80:611–612

173. Takino M, Okada Y (1991) Hyperthermia following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 17:419–420
174. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H, Alexander HL, Garman RH, Graham SH (2003) Induced hyperthermia exacerbates neurologic neuronal histologic damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 31:531–535
175. Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, Sakamoto T, Okada Y (2001) Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest? *Resuscitation* 49:273–277
176. Zeiner A, Holzer M, Sterz F et al (2001) Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 161:2007–2012
177. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H, Graham SH, Safar P (2000) Hypothermia and hyperthermia in children after resuscitation from cardiac arrest. *Pediatrics* 106(pt 1):118–122
178. Diringer MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC (2004) Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 32:1489–1495
179. Winters SA, Wolf KH, Kettinger SA, Seif EK, Jones JS, Bacon-Baguley T (2013) Assessment of risk factors for post-rewarming „rebound hyperthermia“ in cardiac arrest patients undergoing therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 84:1245–1249
180. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M et al (2013) Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 84:1734–1740
181. Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S et al (2013) Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 84:1056–1061
182. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Horsted TI et al (2009) The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of life after cardiac arrest. *Resuscitation* 80:171–176
183. Gunn AJ, Thoresen M (2006) Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx* 3:154–169
184. Froehler MT, Geocadin RG (2007) Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J Neurol Sci* 261:118–126
185. McCullough JN, Zhang N, Reich DL et al (1999) Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 67:1895–1899. (discussion 919–921)
186. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M et al (2014) 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* 85:1480–1487
187. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549–556
188. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557–563
189. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B et al (2011) Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation* 123:877–886
190. Testori C, Sterz F, Behringer W et al (2011) Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 82:1162–1167
191. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M et al (2013) Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSC study. *Intensive Care Med* 39:826–837
192. Mader TJ, Nathanson BH, Soares WE 3rd, Coute RA, McNally BF (2014) Comparative effectiveness of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: insight from a large data registry. *Ther Hypothermia Temp Manag* 4:21–31
193. Nichol G, Huszti E, Kim F et al (2013) Does induction of hypothermia improve outcomes after in-hospital cardiac arrest? *Resuscitation* 84:620–625
194. Annborn M, Bro-Jeppesen J, Nielsen N et al (2014) 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* 40:1210–1219
195. Yokoyama H, Nagao K, Hase M et al (2011) Impact of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with out-of-hospital cardiac arrest from the J-PULSE-HYPO study registry. *Circ J* 75:1063–1070
196. Lee BK, Lee SJ, Jeung KW, Lee HY, Heo T, Min YI (2014) 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* 32:297–301
197. Nielsen N, Friberg H (2015) Temperature management after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 21:202–208
198. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW (2003) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the advancement life support task force of the international liaison committee on resuscitation. *Resuscitation* 57:231–235
199. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A et al (1993) Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 21:1348–1358
200. Colbourne F, Corbett D (1995) Delayed postischemic hypothermia: a six month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci* 15:7250–7260
201. Haugk M, Testori C, Sterz F et al (2011) Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care* 15:R101
202. Benz-Woerner J, Delodder F, Benz R et al (2012) Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 83:338–342
203. Perman SM, Ellenberg JH, Grossestreuer AV et al (2015) Shorter time to target temperature is associated with poor neurologic outcome in post-arrest patients treated with targeted temperature management. *Resuscitation* 88:114–119
204. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr et al (2007) 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* 115:3064–3070
205. Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silvast T (2009) Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 53:900–907
206. Bernard SA, Smith K, Cameron P et al (2010) Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation* 122:737–742
207. Kim F, Nichol G, Maynard C et al (2014) Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 311:45–52
208. Debaty G, Maignan M, Savary D et al (2014) Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 40:1832–1842
209. Castren M, Nordberg P, Svensson L et al (2010) Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 122:729–736
210. Polderman KH, Herold I (2009) Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 37:1101–1120
211. Bernard SA, Smith K, Cameron P et al (2012) Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest*. *Crit Care Med* 40:747–753
212. Bernard SA, Jones BM, Horne MK (1997) Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 30:146–153
213. Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K (2006) Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:1277–1283
214. Belliard G, Catez E, Charron C et al (2007) Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Resuscitation* 75:252–259
215. Aberle J, Kluge S, Prohl J et al (2006) Hypothermia after CPR through conduction and convection – Initial experience on an ICU. *Intensivmed Notfmed* 43:37–43
216. Feuchtl A et al (2007) Endovascular cooling improves neurological short-term outcome after prehospital cardiac arrest. *Intensivmed* 44:37–42
217. Fries M, Stoppe C, Bruckner D, Rossaint R, Kuhlen R (2009) Influence of mild therapeutic hypothermia on the inflammatory response after successful resuscitation from cardiac arrest. *J Crit Care* 24:453–457
218. Larsson IM, Wallin E, Rubertsson S (2010) Cold saline infusion and ice packs alone are effective in inducing and maintaining therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 81:15–19

219. Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, Kolar J, Linhart A (2008) Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 52:188–194
220. Kliegel A, Janata A, Wandaller C et al (2007) Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 73:46–53
221. Benson DW, Williams GR Jr, Spencer FC, Yates AJ (1959) The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 38:423–428
222. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H et al (1998) Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 39:61–66
223. Damian MS, Ellenberg D, Gildemeister R et al (2004) Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study. *Circulation* 110:3011–3016
224. Hay AW, Swann DG, Bell K, Walsh TS, Cook B (2008) Therapeutic hypothermia in comatose patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Anaesthesia* 63:15–19
225. Zeiner A, Holzer M, Sterz F et al (2000) Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. *Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) study group. Stroke* 31:86–94
226. Hoedemaekers CW, Ezzahiti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG (2007) Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 11:R91
227. Uray T, Malzer R (2008) Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: a feasibility trial. *Resuscitation* 77:331–338
228. Arrich J (2007) Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 35:1041–1047
229. Castrejon S, Cortes M, Salto ML et al (2009) Improved prognosis after using mild hypothermia to treat cardiorespiratory arrest due to a cardiac cause: comparison with a control group. *Rev Esp Cardiol* 62:733–741
230. Don CW, Longstreth WT Jr, Maynard C et al (2009) 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* 37:3062–3069
231. Felberg RA, Krieger DW, Chuang R et al (2001) Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation* 104:1799–1804
232. Flint AC, Hemphill JC, Bonovich DC (2007) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: performance characteristics and safety of surface cooling with or without endovascular cooling. *Neurocrit Care* 7:109–118
233. Heard KJ, Peberdy MA, Sayre MR et al (2010) A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 81:9–14
234. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA et al (2006) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med* 34:S490–S494
235. Haug M, Sterz F, Grassberger M et al (2007) Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine. *Resuscitation* 75:76–81
236. Kilgannon JH, Roberts BW, Stauss M et al (2008) 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* 15:499–505
237. Scott BD, Hogue T, Fixley MS, Adamson PB (2006) Induced hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest; initial experience in a community hospital. *Clin Cardiol* 29:525–529
238. Storm C, Steffen I, Schefold JC et al (2008) Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls. *Crit Care* 12:R78
239. Nordberg P, Taccone FS, Castren M et al (2013) Design of the PRINCESS trial: pre-hospital resuscitation intra-nasal cooling effectiveness survival study (PRINCESS). *BMC Emerg Med* 13:21
240. Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC et al (2004) A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the coolgard system and icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation* 62:143–150
241. Holzer M, Mullner M, Sterz F et al (2006) Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke* 37:1792–1797
242. Kliegel A, Losert H, Sterz F et al (2005) Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest—a feasibility study. *Resuscitation* 64:347–351
243. Pichon N, Amiel JB, Francois B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P (2007) Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care* 11:R71
244. Spiel AO, Kliegel A, Janata A et al (2009) Hemostasis in cardiac arrest patients treated with mild hypothermia initiated by cold fluids. *Resuscitation* 80:762–765
245. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D (2009) Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol* 133:223–228
246. Nagao K, Kikushima K, Watanabe K et al (2010) 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* 74:77–85
247. Stub D, Bernard S, Pellegrino V et al (2015) Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation* 86:88–94
248. Mahmood MA, Zweifler RM (2007) Progress in shivering control. *J Neurol Sci* 261:47–54
249. Wadhwa A, Sengupta P, Durrani J et al (2005) Magnesium sulphate only slightly reduces the shivering threshold in humans. *Br J Anaesth* 94:756–762
250. Gillies MA, Pratt R, Whiteley C, Borg J, Beale RJ, Tibby SM (2010) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation* 81:1117–1122
251. Knapik P, Rychlik W, Duda D, Golyszny R, Borowik D, Ciesla D (2012) Relationship between blood, nasopharyngeal and urinary bladder temperature during intravascular cooling for therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 83:208–212
252. Shin J, Kim J, Song K, Kwak Y (2013) Core temperature measurement in therapeutic hypothermia according to different phases: comparison of bladder, rectal, and tympanic versus pulmonary artery methods. *Resuscitation* 84:810–817
253. Tomte O, Draegni T, Mangschau A, Jacobsen D, Auestad B, Sunde K (2011) A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 39:443–449
254. Nair SU, Lundbye JB (2013) The occurrence of shivering in cardiac arrest survivors undergoing therapeutic hypothermia is associated with a good neurologic outcome. *Resuscitation* 84:626–629
255. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR (2001) Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 94:697–705
256. Brinkman AC, Ten Tusscher BL, de Waard MC, de Man FR, Girbes AR, Beishuizen A (2014) Minimal effects on ex vivo coagulation during mild therapeutic hypothermia in post cardiac arrest patients. *Resuscitation* 85:1359–1363
257. Perbet S, Mongardon N, Dumas F et al (2011) Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1048–1054
258. Mongardon N, Perbet S, Lemiale V et al (2011) Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med* 39:1359–1364
259. Gagnon DJ, Nielsen N, Fraser GL et al (2015) Prophylactic antibiotics are associated with a lower incidence of pneumonia in cardiac arrest survivors treated with targeted temperature management. *Resuscitation* 92:154–159
260. Davies KJ, Walters JH, Kerslake IM, Greenwood R, Thomas MJ (2013) Early antibiotics improve survival following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 84:616–619
261. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM (2007) Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med* 35:2196–2204
262. Schmidt-Schweda S, Ohler A, Post H, Pieske B (2013) Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). *Resuscitation* 84:319–325
263. Zobel C, Adler C, Kranz A et al (2012) Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit Care Med* 40:1715–1723
264. Jacobshagen C, Pelster T, Pax A et al (2010) Effects of mild hypothermia on hemodynamics in cardiac arrest survivors and isolated failing human myocardium. *Clin Res Cardiol* 99:267–276
265. Grafton ST, Longstreth WT Jr (1988) Steroids after cardiac arrest: a retrospective study with concurrent, nonrandomized controls. *Neurology* 38:1315–1316
266. Gueugniat PY, Gaussorgues P, Garcia-Darennnes F et al (1990) Early effects of nimodipine on intracranial and cerebral perfusion pressures in cerebral anoxia after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 20:203–212

267. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, Nikki P, Sarna S, Kajaste S (1990) Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA* 264:3171–3177
268. o A (1991) A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. Brain resuscitation clinical trial ii study group. *N Engl J Med* 324:1225–1231
269. Arola OJ, Laitio RM, Roine RO et al (2013) Feasibility and cardiac safety of inhaled xenon in combination with therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 41:2116–2124
270. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F et al (2014) Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European resuscitation council and the European society of intensive care medicine. *Resuscitation* 85:1779–1789
271. Stiell IG, Nichol G, Leroux BG et al (2011) Early versus later rhythm analysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 365:787–797
272. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW et al (2013) 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* 84:1324–1338
273. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW et al (2013) 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* 84:1310–1323
274. Geocadin RG, Peberdy MA, Lazar RM (2012) Poor survival after cardiac arrest resuscitation: a self-fulfilling prophecy or biologic destiny? *Crit Care Med* 40:979–980
275. Bertini G, Margheri M, Giglioli C et al (1989) Prognostic significance of early clinical manifestations in postanoxic coma: a retrospective study of 58 patients resuscitated after prehospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 17:627–633
276. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH et al (2006) Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 66:62–68
277. Bisschops LL, van Alfen N, Bons S, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW (2011) Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: a retrospective study. *Resuscitation* 82:696–701
278. Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF et al (2009) Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology* 73:1457–1461
279. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA et al (2012) Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 71:206–212
280. Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J et al (2010) Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 68:907–914
281. Choi SP, Youn CS, Park KN et al (2012) Therapeutic hypothermia in adult cardiac arrest because of drowning. *Acta Anaesthesiol Scand* 56:116–123
282. Wu O, Batista LM, Lima FO, Vangel MG, Furie KL, Greer DM (2011) Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography. *Stroke* 42:985–992
283. Greer DM, Yang J, Scripko PD et al (2013) Clinical examination for prognostication in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation* 84:1546–1551
284. Dragancea I, Horn J, Kuiper M et al (2015) Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33 degrees C versus 36 degrees C: results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation* 93:164–170
285. Topcuoglu MA, Oguz KK, Buyukserbetci G, Bulut E (2009) Prognostic value of magnetic resonance imaging in post-resuscitation encephalopathy. *Intern Med* 48:1635–1645
286. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW (2010) Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 67:301–307
287. Rossetti AO, Urbano LA, Delodder F, Kaplan PW, Oddo M (2010) Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care* 14:R173
288. Rossetti AO, Carrera E, Oddo M (2012) Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology* 78:796–802
289. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD (1988) Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology* 38:401–405
290. Wijdicks EF, Young GB (1994) Myoclonus status in comatose patients after cardiac arrest. *Lancet* 343:1642–1643
291. Rittenberger JC, Popescu A, Brenner RP, Guyette FX, Callaway CW (2012) Frequency and timing of nonconvulsive status epilepticus in comatose post-cardiac arrest subjects treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 16:114–122
292. Accardo J, De Lisi D, Lazzarini P, Primavera A (2013) Good functional outcome after prolonged postanoxic comatose myoclonic status epilepticus in a patient who had undergone bone marrow transplantation. *Case Rep Neurol Med* 2013:872127
293. Arnoldus EP, Lammers GJ (1995) Postanoxic coma: good recovery despite myoclonus status. *Ann Neurol* 38:697–698
294. Datta S, Hart GK, Opdam H, Gutteridge G, Archer J (2009) Post-hypoxic myoclonic status: the prognosis is not always hopeless. *Crit Care Resusc* 11:39–41
295. English WA, Giffin NJ, Nolan JP (2009) Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia* 64:908–911
296. Goh WC, Heath PD, Ellis SJ, Oakley PA (2002) Neurological outcome prediction in a cardiorespiratory arrest survivor. *Br J Anaesth* 88:719–722
297. Morris HR, Howard RS, Brown P (1998) Early myoclonic status and outcome after cardiorespiratory arrest. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:267–268
298. Greer DM (2013) Unexpected good recovery in a comatose post-cardiac arrest patient with poor prognostic features. *Resuscitation* 84:e81–e82
299. Lucas JM, Cocchi MN, Saliccioli J et al (2012) Neurologic recovery after therapeutic hypothermia in patients with post-cardiac arrest myoclonus. *Resuscitation* 83:265–269
300. Stelzl T, von Bose MJ, Hög B, Fuchs HH, Flugel KA (1995) A comparison of the prognostic value of neuron-specific enolase serum levels and somatosensory evoked potentials in 13 reanimated patients. *Eur J Emerg Med* 2:24–27
301. Tiainen M, Kovalainen TT, Takkunen OS, Roine RO (2005) Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 33:1736–1740
302. Zingler VC, Krumm B, Bertsch T, Fassbender K, Pohlmann-Eden B (2003) 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* 49:79–84
303. Rothstein TL (2000) The role of evoked potentials in anoxic-ischemic coma and severe brain trauma. *J Clin Neurophysiol* 17:486–497
304. Zanatta P, Messerotti Benvenuti S, Baldanzi F, Bosco E (2012) Pain-related middle-latency somatosensory evoked potentials in the prognosis of post anoxic coma: a preliminary report. *Minerva Anestesiol* 78:749–756
305. Young GB, Doig G, Ragazzoni A (2005) Anoxic-ischemic encephalopathy: clinical and electrophysiological associations with outcome. *Neurocrit Care* 2:159–164
306. Cloostermans MC, van Meulen FB, Eertman CJ, Hom HW, van Putten MJ (2012) Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 40:2867–2875
307. Zandbergen EG, Hijdra A, de Haan RJ et al (2006) Interobserver variation in the interpretation of SSEPs in anoxic-ischaemic coma. *Clin Neurophysiol* 117:1529–1535
308. Pfeifer R, Weitzel S, Gunther A et al (2013) 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* 84:1375–1381
309. Geocadin RG, Buitrago MM, Torbey MT, Chandra-Strobo N, Williams MA, Kaplan PW (2006) Neurologic prognosis and withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest. *Neurology* 67:105–108
310. Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE et al (2013) Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology* 80:339–344
311. Oddo M, Rossetti AO (2014) Early multimodal outcome prediction after cardiac arrest in patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 42:1340–1347
312. Westhall E, Rosen I, Rossetti AO et al (2015) Interrater variability of EEG interpretation in comatose cardiac arrest patients. *Clin Neurophysiol*. doi:10.1016/j.clinph.2015.03.017. (pii: S1388-2457(15)00235-7)
313. Wennervirta JE, Ermes MJ, Tiainen SM et al (2009) Hypothermia-treated cardiac arrest patients with good neurological outcome differ early in quantitative variables of EEG suppression and epileptiform activity. *Crit Care Med* 37:2427–2435
314. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW (2009) Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 72:744–749

315. Kawai M, Thapalia U, Verma A (2011) Outcome from therapeutic hypothermia and EEG. *J Clin Neurophysiol* 28:483–488
316. Oh SH, Park KN, Kim YM et al (2012) The prognostic value of continuous amplitude-integrated electroencephalogram applied immediately after return of spontaneous circulation in therapeutic hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Resuscitation* 84:200–205
317. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJ (2014) Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol* 125:947–954
318. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M (2013) Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neuro-intensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med* 39:1337–1351
319. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R et al (2001) Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 103:2694–2698
320. Rosen H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L (2001) Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 49:183–191
321. Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ et al (2010) 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* 14:R69
322. Kim J, Choi BS, Kim K et al (2012) Prognostic performance of diffusion-weighted MRI combined with NSE in comatose cardiac arrest survivors treated with mild hypothermia. *Neurocrit Care* 17:412–420
323. Oksanen T, Tiainen M, Skrifvars MB et al (2009) Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 80:165–170
324. Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H (2009) Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation* 80:784–789
325. Lee BK, Jeung KW, Lee HY, Jung YH, Lee DH (2013) 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* 84:1387–1392
326. Zellner T, Gartner R, Schopohl J, Angstwurm M (2013) NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 84:1382–1386
327. Storm C, Nee J, Jorres A, Leithner C, Hasper D, Ploner CJ (2012) Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: a prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 20:6
328. Tiainen M, Roine RO, Pettila V, Takkunen O (2003) Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 34:2881–2886
329. Cronberg T, Rundgren M, Westhall E et al (2011) Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* 77:623–630
330. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J (2007) Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care* 6:121–138
331. Stern P, Bartos V, Uhrova J et al (2007) Performance characteristics of seven neuron-specific enolase assays. *Tumour Biol* 28:84–92
332. Rundgren M, Cronberg T, Friberg H, Isaksson A (2014) Serum neuron specific enolase – impact of storage and measuring method. *BMC Res Notes* 7:726
333. Johnsson P, Blomquist S, Luhrs C et al (2000) Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 69:750–754
334. Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S et al (2014) Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Neurocrit Care* 20:358–366
335. Stammet P, Collignon O, Hassager C et al (2015) 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* 65:2104–2114
336. Kim SH, Choi SP, Park KN, Youn CS, Oh SH, Choi SM (2013) 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* 21:57
337. Els T, Kassubek J, Kubalek R, Klisch J (2004) Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor for clinical outcome? *Acta Neurol Scand* 110:361–367
338. Mlynash M, Campbell DM, Leproust EM et al (2010) Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke* 41:1665–1672
339. Wijndicks EF, Campeau NG, Miller GM (2001) MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1561–1565
340. Wu O, Sorensen AG, Benner T, Singhal AB, Furie KL, Greer DM (2009) Comatose patients with cardiac arrest: predicting clinical outcome with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 252:173–181
341. Wijman CA, Mlynash M, Caulfield AF et al (2009) Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol* 65:394–402
342. Choi SP, Park KN, Park HK et al (2010) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the clinical outcome of comatose survivors after cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care* 14:R17
343. Kim J, Kim K, Hong S et al (2013) Low apparent diffusion coefficient cluster-based analysis of diffusion-weighted MRI for prognostication of out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 84:1393–1399
344. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ et al (2014) Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med* 40:484–495
345. Jorgensen EO, Holm S (1998) The natural course of neurological recovery following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 36:111–122
346. Cronberg T, Brizzi M, Liedholm LJ et al (2013) Neurological prognostication after cardiac arrest—recommendations from the Swedish resuscitation council. *Resuscitation* 84:867–872
347. Taccone FS, Cronberg T, Friberg H et al (2014) How to assess prognosis after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Crit Care* 18:202
348. Stammet P, Wagner DR, Gilson G, Devaux Y (2013) Modeling serum level of s100beta and bispectral index to predict outcome after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 62:851–858
349. Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B (2008) Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 71:1535–1537
350. Grossestreuer AV, Abella BS, Leary M et al (2013) Time to awakening and neurologic outcome in therapeutic hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Resuscitation* 84:1741–1746
351. Gold B, Puertas L, Davis SP et al (2014) Awakening after cardiac arrest and post resuscitation hypothermia: are we pulling the plug too early? *Resuscitation* 85:211–214
352. Krumnikl JJ, Bottiger BW, Strittmatter HJ, Motsch J (2002) Complete recovery after 2 h of cardiopulmonary resuscitation following high-dose prostaglandin treatment for atonic uterine haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:1168–1170
353. Smith K, Andrew E, Lijovic M, Nehme Z, Bernard S (2015) Quality of life and functional outcomes 12 months after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 131:174–181
354. Phelps R, Dumas F, Maynard C, Silver J, Rea T (2013) Cerebral performance category and long-term prognosis following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 41:1252–1257
355. Wilder Schaaf KP, Artman LK, Peberdy MA et al (2013) Anxiety, depression, and PTSD following cardiac arrest: a systematic review of the literature. *Resuscitation* 84:873–877
356. Wachelder EM, Moolaert VR, van Heugten C, Verbunt JA, Bekkers SC, Wade DT (2009) Life after survival: long-term daily functioning and quality of life after an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 80:517–522
357. Cronberg T, Lilja G, Rundgren M, Friberg H, Widner H (2009) Long-term neurological outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 80:1119–1123
358. Torgersen J, Strand K, Bjelland TW et al (2010) Cognitive dysfunction and health-related quality of life after a cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 54:721–728
359. Mateen FJ, Josephs KA, Trenerry MR et al (2011) Long-term cognitive outcomes following out-of-hospital cardiac arrest: a population-based study. *Neurology* 77:1438–1445
360. Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN et al (2015) Return to work in out-of-hospital cardiac arrest survivors: a nationwide register-based follow-up study. *Circulation* 131:1682–1690
361. Cobbe SM, Dalziel K, Ford I, Marsden AK (1996) Survival of 1476 patients initially resuscitated from out of hospital cardiac arrest. *BMJ* 312:1633–1637

362. Kamphuis HC, De Leeuw JR, Derksen R, Hauer R, Winnubst JA (2002) A 12-month quality of life assessment of cardiac arrest survivors treated with or without an implantable cardioverter defibrillator. *Europace* 4:417–425
363. Gamper G, Willeit M, Sterz F et al (2004) Life after death: posttraumatic stress disorder in survivors of cardiac arrest—prevalence, associated factors, and the influence of sedation and analgesia. *Crit Care Med* 32:378–383
364. Pusswald G, Ferti E, Faltl M, Auff E (2000) Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors. Part II. Life situation of patients and families after treatment. *Resuscitation* 47:241–248
365. Dougherty CM, Benoliel JQ, Bellin C (2000) Domains of nursing intervention after sudden cardiac arrest and automatic internal cardioverter defibrillator implantation. *Heart Lung* 29:79–86
366. Brown JP, Clark AM, Dalal H, Welch K, Taylor RS (2011) Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD008895
367. Lundgren-Nilsson A, Rosen H, Hofgren C, Sunnerhagen KS (2005) The first year after successful cardiac resuscitation: function, activity, participation and quality of life. *Resuscitation* 66:285–289
368. Moolaert VR, Wachelder EM, Verbunt JA, Wade DT, van Heugten CM (2010) Determinants of quality of life in survivors of cardiac arrest. *J Rehabil Med* 42:553–558
369. Cowan MJ, Pike KC, Budzynski HK (2001) Psychosocial nursing therapy following sudden cardiac arrest: impact on two-year survival. *Nurs Res* 50:68–76
370. Dougherty CM, Lewis FM, Thompson EA, Baer JD, Kim W (2004) Short-term efficacy of a telephone intervention by expert nurses after an implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 27:1594–1602
371. Dougherty CM, Thompson EA, Lewis FM (2005) Long-term outcomes of a telephone intervention after an ICD. *Pacing Clin Electrophysiol* 28:1157–1167
372. Dougherty CM, Pyper GP, Frasz HA (2004) Description of a nursing intervention program after an implantable cardioverter defibrillator. *Heart Lung* 33:183–190
373. Moolaert VR, van Heugten CM, Winkens B et al (2015) Early neurologically-focused follow-up after cardiac arrest improves quality of life at one year: a randomised controlled trial. *Int J Cardiol* 193:8–16
374. Moolaert VR, Verbunt JA, Bakx WG et al (2011) '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* 25:867–879
375. Moolaert VR, van Haastregt JC, Wade DT, van Heugten CM, Verbunt JA (2014) '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* 14:34
376. van Heugten C, Rasquin S, Winkens I, Beusmans G, Verhey F (2007) Checklist for cognitive and emotional consequences following stroke (CLCE-24): development, usability and quality of the self-report version. *Clin Neurol Neurosurg* 109:257–262
377. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C et al (2011) Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil* 92:519–530
378. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM (1997) A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 27:363–370
379. van der Ploeg E, Mooren TT, Kleber RJ, van der Velden PG, Brom D (2004) Construct validation of the Dutch version of the impact of event scale. *Psychol Assess* 16:16–26
380. Sandroni C, Adrie C, Cavallaro F et al (2010) Are patients brain-dead after successful resuscitation from cardiac arrest suitable as organ donors? A systematic review. *Resuscitation* 81:1609–1614
381. Adrie C, Haouache H, Saleh M et al (2008) An underrecognized source of organ donors: patients with brain death after successfully resuscitated cardiac arrest. *Intensive Care Med* 34:132–137
382. Ali AA, Lim E, Thanikachalam M et al (2007) Cardiac arrest in the organ donor does not negatively influence recipient survival after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 31:929–933
383. Orioles A, Morrison WE, Rossano JW et al (2013) An under-recognized benefit of cardiopulmonary resuscitation: organ transplantation. *Crit Care Med* 41:2794–2799
384. Quader MA, Wolfe LG, Kasirajan V (2013) Heart transplantation outcomes from cardiac arrest-resuscitated donors. *J Heart Lung Transplant* 32:1090–1095
385. Pilarczyk K, Osswald BR, Pizanis N et al (2011) Use of donors who have suffered cardiopulmonary arrest and resuscitation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 39:342–347
386. Sánchez-Lázaro I, Almenar-Bonet L, Martínez-Dolz L et al (2010) Can we accept donors who have suffered a resuscitated cardiac arrest? *Transplant Proc* 42:3091–3092 (Elsevier)
387. Southerland KW, Castleberry AW, Williams JB, Daneshmand MA, Ali AA, Milano CA (2013) Impact of donor cardiac arrest on heart transplantation. *Surgery* 154:312–319
388. Castleberry AW, Worni M, Osho AA et al (2013) Use of lung allografts from brain-dead donors after cardiopulmonary arrest and resuscitation. *Am J Respir Crit Care Med* 188:466–473
389. Alonso A, Fernandez-Rivera C, Villaverde P et al (2005) Renal transplantation from non-heart-beating donors: a single-center 10-year experience. *Transplant Proc* 37:3658–3660
390. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R et al (1995) Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation* 59:197–203
391. Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA et al (2000) A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric, and living donors. *Kidney Int* 58:2585–2591
392. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E et al (2012) Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant* 12:162–170
393. Otero A, Gomez-Gutierrez M, Suarez F et al (2004) Liver transplantation from maastricht category 2 non-heart-beating donors: a source to increase the donor pool? *Transplant Proc* 36:747–750
394. Kootstra G (1995) Statement on non-heart-beating donor programs. *Transplant Proc* 27:2965
395. Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G (2012) Donation after circulatory death. *Br J Anaesth* 108(Suppl 1):i108–i121
396. Manara AR, Thomas I (2010) The use of circulatory criteria to diagnose death after unsuccessful cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 81:781–783
397. Ranthe MF, Winkel BG, Andersen EW et al (2013) Risk of cardiovascular disease in family members of young sudden cardiac death victims. *Eur Heart J* 34:503–511
398. Skinner JR (2013) Investigation following resuscitated cardiac arrest. *Arch Dis Child* 98:66–71
399. Skinner JR (2012) Investigating sudden unexpected death in the young: a chance to prevent further deaths. *Resuscitation* 83:1185–1186
400. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M et al (2008) Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 29:1670–1680
401. Engdahl J, Abrahamsson P, Bang A, Lindqvist J, Karlsson T, Herlitz J (2000) 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 Göteborg. *Resuscitation* 43:201–211
402. Liu JM, Yang Q, Pirralo RG, Klein JP, Aufderheide TP (2008) Hospital variability of out-of-hospital cardiac arrest survival. *Prehosp Emerg Care* 12:339–346
403. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Angquist KA, Silfverstolpe J, Holmberg S (2006) Major differences in 1-month survival between hospitals in Sweden among initial survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 70:404–409
404. Callaway CW, Schmicker R, Kampmeyer M et al (2010) Receiving hospital characteristics associated with survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 81:524–529
405. Cudnik MT, Sasson C, Rea TD et al (2012) Increasing hospital volume is not associated with improved survival in out of hospital cardiac arrest of cardiac etiology. *Resuscitation* 83:862–868
406. Davis DP, Fisher R, Aguilar S et al (2007) The feasibility of a regional cardiac arrest receiving system. *Resuscitation* 74:44–51
407. Fothergill RT, Watson LR, Virdi GK, Moore FP, Whitbread M (2014) Survival of resuscitated cardiac arrest patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) conveyed directly to a heart attack centre by ambulance clinicians. *Resuscitation* 85:96–98
408. Hansen M, Fleischman R, Meckler G, Newgard CD (2013) The association between hospital type and mortality among critically ill children in US EDs. *Resuscitation* 84:488–491
409. Heffner AC, Pearson DA, Nussbaum ML, Jones AE (2012) Regionalization of post-cardiac arrest care: implementation of a cardiac resuscitation center. *Am Heart J* 164:493–501e2

410. Lund-Kordahl I, Olasveengen TM, Lorem T, Samdal M, Wik L, Sunde K (2010) 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* 81:422–426
411. Mooney MR, Unger BT, Boland LL et al (2011) Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: evaluation of a regional system to increase access to cooling. *Circulation* 124:206–214
412. Spaite DW, Bobrow BJ, Vadeboncoeur TF et al (2008) The impact of prehospital transport interval on survival in out-of-hospital cardiac arrest: implications for regionalization of post-resuscitation care. *Resuscitation* 79:61–66
413. Spaite DW, Stiell IG, Bobrow BJ et al (2009) 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* 54(2):248–255
414. Stub D, Smith K, Bray JE, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM (2011) Hospital characteristics are associated with patient outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. *Heart* 97:1489–1494
415. Tagami T, Hirata K, Takeshige T et al (2012) Implementation of the fifth link of the chain of survival concept for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 126:589–597
416. Bosson N, Kaji AH, Niemann JT et al (2014) 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* 18:217–223
417. Wnent J, Seewald S, Heringlake M et al (2012) Choice of hospital after out-of-hospital cardiac arrest—a decision with far-reaching consequences: a study in a large German city. *Crit Care* 16:R164
418. Thomas JL, Bosson N, Kaji AH et al (2014) Treatment and outcomes of ST segment elevation myocardial infarction and out-of-hospital cardiac arrest in a regionalized system of care based on presence or absence of initial shockable cardiac arrest rhythm. *Am J Cardiol* 114:968–971
419. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ et al (1999) 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* 82:426–431
420. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H (2000) 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* 21:823–831
421. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D et al (2003) 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* 24:94–104
422. Le May MR, So DY, Dionne R et al (2008) A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 358:231–240
423. Abernathy JH 3rd, McGwin G Jr, Acker JE 3rd, Rue LW 3rd (2002) Impact of a voluntary trauma system on mortality, length of stay, and cost at a level I trauma center. *Am Surg* 68:182–192
424. Clemmer TP, Orme JF Jr, Thomas FO, Brooks KA (1985) Outcome of critically injured patients treated at Level I trauma centers versus full-service community hospitals. *Crit Care Med* 13:861–863
425. Culica D, Aday LA, Rohrer JE (2007) Regionalized trauma care system in Texas: implications for redesigning trauma systems. *Med Sci Monit* 13:SR9–SR18
426. Hannan EL, Farrell LS, Cooper A, Henry M, Simon B, Simon R (2005) Physiologic trauma triage criteria in adult trauma patients: are they effective in saving lives by transporting patients to trauma centers? *J Am Coll Surg* 200:584–592
427. Harrington DT, Connolly M, Biffi WL, Majercik SD, Cioffi WG (2005) Transfer times to definitive care facilities are too long: a consequence of an immature trauma system. *Ann Surg* 241:961–966. (discussion 6–8)
428. Liberman M, Mulder DS, Lavoie A, Sampalis JS (2004) Implementation of a trauma care system: evolution through evaluation. *J Trauma* 56:1330–1335
429. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ et al (2006) A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med* 354:366–378
430. Mann NC, Cahn RM, Mullins RJ, Brand DM, Jurkovich GJ (2001) Survival among injured geriatric patients during construction of a statewide trauma system. *J Trauma* 50:1111–1116
431. Mullins RJ, Veum-Stone J, Hedges JR et al (1996) Influence of a statewide trauma system on location of hospitalization and outcome of injured patients. *J Trauma* 40:536–545. (discussion 45–46)
432. Mullins RJ, Mann NC, Hedges JR, Worrall W, Jurkovich GJ (1998) Preferential benefit of implementation of a statewide trauma system in one of two adjacent states. *J Trauma* 44:609–616. (discussion 17)
433. Mullins RJ, Veum-Stone J, Helfand M et al (1994) Outcome of hospitalized injured patients after institution of a trauma system in an urban area. *JAMA* 271:1919–1924
434. Mullner R, Goldberg J (1978) An evaluation of the Illinois trauma system. *Med Care* 16:140–151
435. Mullner R, Goldberg J (1978) Toward an outcome-oriented medical geography: an evaluation of the Illinois trauma/emergency medical services system. *Soc Sci Med* 12:103–110
436. Nathens AB, Jurkovich GJ, Rivara FP, Maier RV (2000) Effectiveness of state trauma systems in reducing injury-related mortality: a national evaluation. *J Trauma* 48:25–30. (discussion -1)
437. Nathens AB, Maier RV, Brundage SI, Jurkovich GJ, Grossman DC (2003) The effect of interfacility transfer on outcome in an urban trauma system. *J Trauma* 55:444–449
438. Nicholl J, Turner J (1997) Effectiveness of a regional trauma system in reducing mortality from major trauma: before and after study. *BMJ* 315:1349–1354
439. Potoka DA, Schall LC, Gardner MJ, Stafford PW, Peitzman AB, Ford HR (2000) Impact of pediatric trauma centers on mortality in a statewide system. *J Trauma* 49:237–245
440. Sampalis JS, Lavoie A, Boukas S et al (1995) Trauma center designation: initial impact on trauma-related mortality. *J Trauma* 39:232–237. (discussion 7–9)
441. Sampalis JS, Denis R, Frechette P, Brown R, Fleischer D, Mulder D (1997) Direct transport to tertiary trauma centers versus transfer from lower level facilities: impact on mortality and morbidity among patients with major trauma. *J Trauma* 43:288–295. (discussion 95–96)
442. Donnino MW, Rittenberger JC, Gaieski D et al (2011) The development and implementation of cardiac arrest centers. *Resuscitation* 82:974–978
443. Nichol G, Aufderheide TP, Eigel B et al (2010) Regional systems of care for out-of-hospital cardiac arrest: a policy statement from the American heart association. *Circulation* 121:709–729
444. Nichol G, Soar J (2010) Regional cardiac resuscitation systems of care. *Curr Opin Crit Care* 16:223–230
445. Soar J, Packham S (2010) Cardiac arrest centres make sense. *Resuscitation* 81:507–508